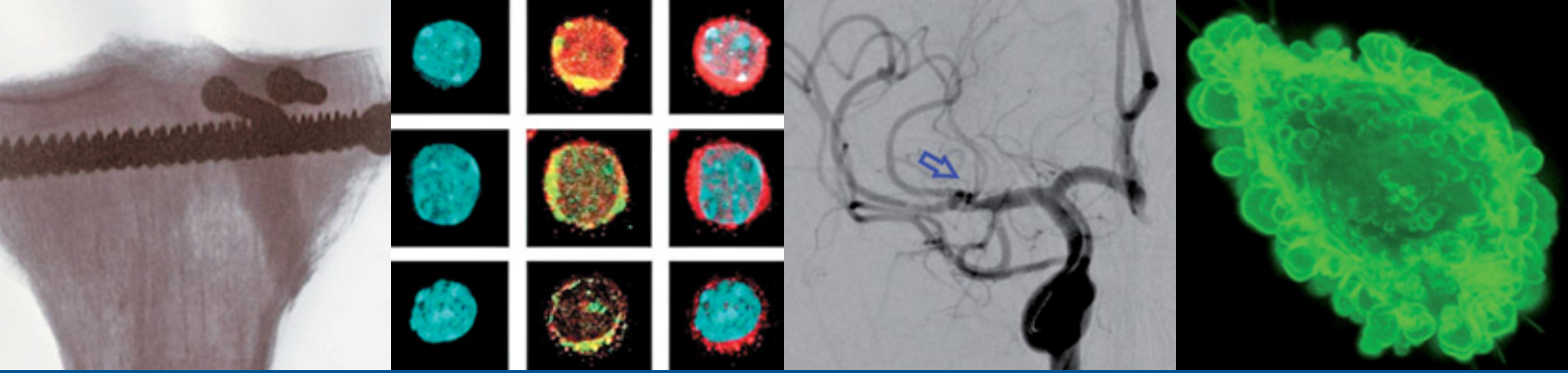
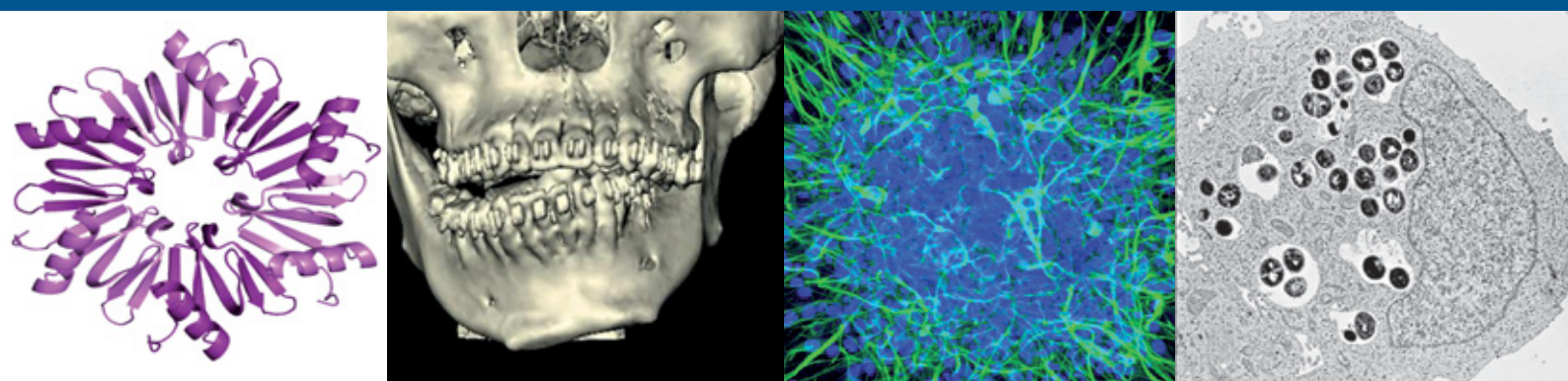




Universität Würzburg Medizinische Fakultät



Forschungsbericht 2012



Universität Würzburg Medizinische Fakultät



Forschungsbericht 2012

1 Allgemeiner Teil

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

2. Institute

2.1	Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie I	14
2.2	Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie II	16
2.3	Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Vegetative Physiologie	18
2.4	Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiologie	20
2.5	Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Physiologische Chemie	22
2.6	Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Molekularbiologie und Biochemie	24
2.7	Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Entwicklungsbiochemie	26
2.8	Institut für Geschichte der Medizin	28
2.9	Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B)	30
2.9.1	Abteilung für Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften	32
2.10	Institut für Hygiene und Mikrobiologie	34
2.11	Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Virologie	36
2.12	Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Immunbiologie	38
2.13	Institut für Molekulare Infektionsbiologie	40
2.14	Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie	42
2.15	Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Pharmakologie	44
2.16	Institut für Rechtsmedizin	46
2.17	Pathologisches Institut	48
2.18	Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ)	50
2.19	Institut für Humangenetik	52
2.19.1	Abteilung für Medizinische Genetik	54

3 Klinikum

3.1	Einführung	56
3.2	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie	58
3.3	Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I)	60
3.4	Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie	62
3.5	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie	64
3.6	Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie	66
3.7	Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie	68
3.8	Lehrstuhl für Orthopädie	70
3.9	Frauenklinik und Poliklinik	72
3.10	Kinderklinik und Kinderpoliklinik	74
3.11	Medizinische Klinik und Poliklinik I	76
3.12	Medizinische Klinik und Poliklinik II	80
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	Lehrstuhl 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	Wissenschaftliche Einrichtungen	
5.1	Forschungszentren	
5.1.1	Rudolf-Virchow-Zentrum / DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin	131
5.1.2	Zentrum für Infektionsforschung	135
5.1.3	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg	137
5.1.4	Comprehensive Cancer Center Mainfranken	141
5.2	Interdisziplinäre Forschungseinrichtungen	
5.2.1	Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)	144
5.2.2	Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (IBDW)	148
5.2.3	Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM)	150
5.2.4	Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg	152
5.3	Sonderforschungsbereiche	
5.3.1	Sonderforschungsbereich 487, Regulatorische Membranproteine: Vom Erkennungsmechanismus zur pharmakologischen Zielstruktur	155
5.3.2	Sonderforschungsbereich 567, Mechanismen der interspezifischen Interaktion von Organismen	157
5.3.3	Sonderforschungsbereich 581, Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems	159
5.3.4	Sonderforschungsbereich 630, Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten	161
5.3.5	Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System	164
5.3.6	Transregio-Sonderforschungsbereich 17, Ras-abhängige Signalwege beim humanen Krebs	166
5.3.7	Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära	168
5.3.8	Transregio-Sonderforschungsbereich 52, Transkriptionelle Programmierung Individueller T-Zell-Populationen	170
5.3.9	Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen	172
5.4	Klinische Forschergruppen	
5.4.1	Klinische Forschergruppe 125, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS): Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf	174
5.4.2	Klinische Forschergruppe 216, Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze	177
5.5	Klinische Forschungs- und Behandlungszentren	
5.5.1	Comprehensive Hearing Center Würzburg	179
5.5.2	Interdisziplinäres Zentrum für Suchtforschung (IZSW)	181
5.5.3	Interdisziplinäres Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs	183
5.5.4	Transplantationszentrum (TPZ)	185
5.5.5	Darmzentrum	186
5.5.6	Rheumazentrum	187
5.5.7	Zentrum für Stammzell-Therapie	188
5.5.8	Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten	190
5.5.9	Interdisziplinäres Zentrum Palliativmedizin	192
5.5.10	Muskuloskelettales Centrum Würzburg MCW	194
5.6	Graduiertenkollegs	
5.6.1	Graduiertenkolleg 1048, Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten	196
5.6.2	Graduiertenkolleg 1253, Emotions	197
5.6.3	Internationales Graduiertenkolleg 1522, HIV/AIDS und damit assoziierte Infektionskrankheiten im südlichen Afrika	199

5.7	Forschungsverbünde	
5.7.1	BMBF-Netzwerk: Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Erwachsenenalter	200
5.7.2	BMBF-Netzwerk, SARA: System Biologie der PGI2 und ADP P2Y12 Rezeptor Signalwege	202
5.7.3	BMBF-Netzwerk, Medizinische Infektionsgenomik – Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen	204
5.7.4	BMBF-Netzwerk, CB-HERMES: Expansion von Nabelschnurblut-Stammzellen	205
5.7.5	DFG-Schwerpunktprogramm 1356, Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung	207
5.7.6	Bayerisches Immuntherapie Netzwerks (BayImmuNet): Generierung antigen-spezifischer T-Zellen mit geringer Ausdifferenzierung für den adoptiven T-Zell-Transfer als Immuntherapie im klinischen Maßstab	209
5.8	University of Würzburg Graduate Schools – Graduate School of Life Sciences	210
6.	Kerndaten der Fakultät	212

Es ist mir eine Freude, mit dem vorliegenden Jahresbericht die Entwicklung der Medizinischen Fakultät in den zurückliegenden Jahren 2010 / 2011 und damit verbunden die wissenschaftlichen und klinischen Schwerpunkte in den einzelnen Einrichtungen der Fakultät umfassend darstellen zu dürfen. Diese Darstellung erscheint mir auch deshalb wichtig, da sich der Generationswechsel an unserer Fakultät in den zurückliegenden zwei Jahren fortgesetzt hat und neue Akzente und damit auch verbunden Stärkungen unseres Forschungsprofils und in der klinischen Versorgung erzielt werden konnten. Hier darf ich Ihr besonderes Augenmerk auf die nachfolgenden Seiten lenken, auf denen sich das Institut für Rechtsmedizin unter der neuen Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Bohnert, die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin unter der neuen Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Buck, das Institut für Anatomie und Zellbiologie mit Herrn Prof. Dr. S. Ergün auf dem Lehrstuhl II, die Universitätsklinik unter der neuen Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Goebele, die Abteilung für Funktionswerkstoffe in der Medizin und Zahnheilkunde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Groll, das neu geschaffene Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Heuschmann und die Neurologische Klinik und Poliklinik mit Herrn Prof. Dr. J. Volkmann als neuem Lehrstuhlinhaber vorstellen.

Von besonderer struktureller Bedeutung war die Einrichtung von Forschungslehrstühlen an der Psychiatrischen Klinik (besetzt mit Herrn Prof. Dr. H.-P. Lesch) und an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II (besetzt mit Herrn Prof. Dr. R. Bargou). Die Berufung von Herrn Prof. Dr. Bargou war verbunden mit der Übernahme der Position des Direktors des **Comprehensive Cancer Center Mainfranken**, das im Jahr 2011 von der Deutschen Krebshilfe begutachtet wurde und jetzt als onkologisches Spitzenzentrum durch die Deutsche Krebshilfe signifikante finanzielle Unterstützung mit jährlich 1 Million € erfährt. Mit dieser Einrichtung und der Zusammenführung der gesamten Kompetenz in der onkologischen Forschung und Krankenversorgung verfolgt die Medizinische Fakultät das Ziel, die erfolgreiche interdisziplinäre Zentrenbildung in der theoretischen Medizin, die bereits vor Jahren mit der Gründung des Biozentrums, des Zentrums für Infektionsforschung und des Rudolf-Virchow-Zentrums – DFG Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin geglückt ist, auf die klinische Forschung zu übertragen und in der Bündelung von Grundlagenforschung, trans-

lationaler und klinischer Forschung das wissenschaftliche und klinische Profil der Fakultät gemeinsam mit dem Universitätsklinikum zu stärken und auszubauen. Dieses Konzept steht auch hinter der Gründung des **Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz** im Jahr 2011, das auf eine Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung im Rahmen der Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren zurückgeht und Wissenschaftler verschiedener klinischer Disziplinen mit Grundlagenwissenschaftlern vereint. Die Förderung in Höhe von 5 Millionen € jährlich für 10 Jahre umfasst einen neuen Lehrstuhl für Bildgebung sowie mehrere Forschungsprofessuren und Nachwuchsgruppen. Beide interdisziplinäre Zentren erfahren für die klinische Forschung eine Stärkung durch das von der Medizinischen Fakultät neu gegründete **Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie** unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Heuschmann; alle an den Zentren beteiligten Wissenschaftler werden für Arbeiten erheblich von der BMBF Initiative zur Einrichtung von Biobanken profitieren. Hier konnte sich Würzburg im Wettbewerb behaupten und erhält 5 Mio. € zur Implementierung der **Interdisziplinären Biomaterial- und Datenbank Würzburg** (IBDW), die unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Jahns steht.

Beim Rückblick auf die Entwicklungen und Ereignisse in den vergangenen beiden Jahren dürfen auch die Anstrengungen zur Verbesserung der Medizinischen Promotion nicht unerwähnt bleiben. Die Medizinische Fakultät bekennt sich uneingeschränkt zur Promotion von jungen Medizinerinnen und der Verleihung des Titels Dr. med. Die öffentliche Diskussion um die Promotionspraxis, wissenschaftliches Fehlverhalten von Promovenden und Betreuern und nicht zuletzt auch eigene Erfahrungen mit Fehlverhalten im Zusammenhang von Promotionen haben uns veranlasst, Änderungen in der Promotionsordnung herbeizuführen, die auch in jüngsten Empfehlungen des Wissenschaftsrates ihren Ausdruck fanden und hohe Qualitätsstandards sicherstellen sowie wissenschaftliches Fehlverhalten bei Promotionsverfahren verhindern werden. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei der Würzburger **Graduate School of Life Sciences** (GSLs) zu. Unter den hohen Qualitätsstandards der Graduiertenschule werden von nun an auch medizinische Promotionen durchgeführt werden können. Die Medizinische Fakultät hat zur Unterstützung hierfür ein Stipendienprogramm für Promovenden aus der Medizin aufgelegt.

Die aufgezeigten positiven Entwicklungen sind die Folge von großen Anstrengungen all unserer Wissenschaftler, wurden aber auch ermöglicht durch die finanzielle Unterstützung privater und öffentlicher Geldgeber und vor allem durch kritische Auseinandersetzung und konstruktive Empfehlungen von Seiten der Gutachter und Mitglieder der Wissenschaftlichen Beiräte unserer Zentren. Ihnen allen sei an dieser Stelle für ihr Engagement und ihre kontinuierliche Unterstützung unserer Fakultät von Herzen gedankt.

Würzburg, im Februar 2012
Prof. Dr. Matthias Frosch
Dekan



Abb. 1: Verleihung der Ehrendoktorwürde an Prof. Dr. Ernst-Theodor Rietschel im Rahmen der Promotionsfeier am 21. Mai 2010 in der Neubaukirche durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (l.) und dem Vizepräsidenten der Universität Würzburg, Prof. Dr. M. Lohse (m.). Prof. E.-Th. Rietschel war von 1980 bis 2005 Professor für Immunchemie und Biochemische Mikrobiologie an der Universität zu Lübeck und gleichzeitig Direktor am Forschungszentrum Borstel – Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften. Von 2005 bis 2010 war er Präsident der Leibniz Gemeinschaft und von 2007 bis 2008 zugleich Wissenschaftsdirektor der Medizinischen Fakultäten der Universitäten Lübeck und Kiel. Die Fakultät ehrte ihn für seine herausragenden wissenschaftlichen Leistungen insbesondere im Zusammenhang mit der Aufklärung der Struktur und Funktion des bakteriellen Oberflächenmoleküls Lipopolysaccharid, worüber er beginnend in den 1970iger Jahren mehr als 200 wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht hat. Die Medizinische Fakultät ehrte mit Prof. E.-Th. Rietschel nicht nur eine international hervorragende Forscherpersönlichkeit, sondern würdigte neben seiner mehrjährigen Tätigkeit als Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirates des Zentrums für Infektionsforschung auch seine langjährige Verbundenheit mit der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.



Abb. 2: Verleihung der Ehrendoktorwürde an Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker im Rahmen der Promotionsfeier am 25. Mai 2011 in der Neubaukirche durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (l.) und den Vizepräsidenten der Universität Würzburg, Prof. Dr. M. Lohse (r.). Prof. E.-L. Winnacker ist seit 1977 Professor für Biochemie an der Ludwig Maximilians Universität München wo er 1984 auch das Genzentrum mitbegründete und bis 1998 leitete. Von 1998 bis 2006 war er Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Von 2007 bis 2010 war er zudem Generalsekretär des European Research Council und seit Juli 2009 ist er Generalsekretär des International Human Frontier Science Program. Die Fakultät ehrte ihn für seine wissenschaftlichen Leistungen auf dem Gebiet der Nukleinsäure-Replikation sowie für sein wissenschaftspolitisches Engagement in zahlreichen nationalen und internationalen Gremien und Organisationen. Die Medizinische Fakultät ehrte mit Prof. E.-L. Winnacker einen international angesehenen Wissenschaftler und Wissenschaftsmanager, der seit vielen Jahren mit der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg enge Verbindungen pflegt.



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 18. November 2011 wurde im großen Hörsaal des Rudolf-Virchow-Zentrums Frau lt. RD Renate Schülke-Schmitt durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (r.) und den Ärztlichen Direktor Prof. C. Reiners (l.) mit der Siebold-Medaille geehrt. Frau R. Schülke-Schmitt, die seit 20 Jahren das Klinikum als Vorstandsmitglied und Kaufmännische Direktorin maßgeblich mit gestaltet hat, wurde die Siebold-Medaille im Rahmen ihrer feierlichen Verabschiedung in den Ruhestand verliehen und damit ihre besonderen Verdienste für die Würzburger Universitätsmedizin gewürdigt.

1.2. Lehre

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.

Zur Erreichung und Umsetzung dieser Ziele wird zusätzlich zu einer kontinuierlichen Evaluation aller Lehrveranstaltungen in jedem Semester auch das Praktische Jahr fortlaufend evaluiert. Zweimal im Jahr wird der mit 10.000 EUR dotierte Albert-Kölliker-Lehrpreis der Medizinischen Fakultät an besonders herausragende Dozentinnen und Dozenten vergeben. Die Preisverleihung findet im Rahmen der Akademischen Feiern zum Studienabschluss (Examensfeiern) in der Neubaukirche der Universität statt.

Im Rahmen einer **Zielvereinbarung** mit dem Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst hat sich die Medizinische Fakultät verpflichtet, die Zahl der Studienanfänger im Studienfach Humanmedizin ab dem Wintersemester 2011/12 vorübergehend für die Dauer von sechs Semestern um die Zahl von 30 Studierenden pro Jahr zu erhöhen. Mit der vorübergehenden Erhöhung der Studienanfängerzahlen sollen zusätzliche Studienplätze für die doppelten Abiturjahrgänge geschaffen werden. Außerdem werden ab dem Wintersemester 2011/12 für die Dauer von vier Semestern zehn Studierende pro Jahr zusätzlich im ersten klinischen Semester aufgenommen. Die im Rahmen der Zielvereinbarung zur Verfügung gestellten Mittel werden im Bereich der vorklinischen Semester für Dozentenstellen sowie für Sachmittel (zusätzliche Ausstattung von Praktikumsräumen) verwendet. Im klinischen Abschnitt des Studiums werden die Mittel für den Ankauf von Betten für die studentische Ausbildung sowie für Lehraufträge und Sachmittel Verwendung finden.

Mit Beginn zum Wintersemester 2012/13 wird die Universität Würzburg für die Studiengänge Human- und Zahnmedizin den **Medizinertest** als Auswahlkriterium im Auswahlverfahren der Hochschulen berücksichtigen.

Die Universität Würzburg hat die Zahl ihrer **Akademischen Lehrkrankenhäuser** von fünf auf sieben erhöht: Im zweiten Halbjahr 2010 erfolgte der Vertragsabschluss mit dem Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim. Zu Beginn des Jahres 2011 wurde ein entsprechender Vertrag mit dem

Klinikum Rothenburg ob der Tauber abgeschlossen.

Die für die studentische Ausbildung zur Verfügung stehende **Lehrklinik** ist ein Studienmagnet und für die praktische Ausbildung der künftigen Mediziner unentbehrlich geworden. Ebenso trägt die ständige Erweiterung des **E-learning**-Angebotes zur Verbesserung der studentischen Ausbildung bei. Nicht zuletzt steht allen Studierenden ein umfassendes **Mentoring**-Angebot zur unterstützenden Begleitung während des Studiums zur Verfügung. Der kontinuierliche Ausbau von internationalen Partnerschaften erleichtert den Studierenden die **Mobilität** und den Erwerb von Auslandserfahrungen. Studierende aus anderen Ländern und Kontinenten bereichern das Studium vor Ort. Mittel aus **Studienbeiträgen** tragen wesentlich, zum Teil ausschließlich zur Finanzierung der genannten Angebote für die Studierenden bei.

Lehrklinik

Zum jährlich stattfindenden bundesweiten „**Skills Lab - Symposium**“ hatte vom 08.-09. April 2011 das Team der Würzburger Lehrklinik in die neuen Räumlichkeiten eingeladen. Pünktlich zur Veranstaltung konnte der erste Bauabschnitt in der ehemaligen Nuklearmedizin abgeschlossen werden, so dass die mehr als 150 Teilnehmer aus dem In- und Ausland in der beeindruckenden neuen **Lehrklinik** eine interessante und erfolgreiche Veranstaltung erleben konnten.

Im Wintersemester 2011/12 wurde erstmals für Studierende im 10. Semester ein zusätzlicher Pflichtkurs „Praktisch-klinische Untersuchungsmethoden PKU III“ angeboten. Das Angebot der freiwilligen Zusatzkurse in der Lehrklinik wird kontinuierlich ausgebaut, wobei auch Kurse gezielt für Studierende im vorklinischen Studienabschnitt sowie für Studierende der Zahnmedizin angeboten werden.

E-learning

Das **E-learning** – Angebot der Medizinischen Fakultät wird weiter ausgebaut. Damit wird zum Einen den Lerngewohnheiten der Studierenden Rechnung getragen, zum Anderen erfolgt dadurch eine Unterstützung der vorübergehenden Kapazitätserhöhung. Weiterhin wird die elektronische Erstellung und Auswertung von Klausuren aus dem E-learning – Projekt entwickelt und umgesetzt. Ergebnisse und Analysen der durchgeführten Arbeiten wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

1. Hörnlein A, Mandel A, Ifland M, Lüneberg E, Deckert J, Puppe F; Akzeptanz medizinischer Trainingsfälle als Ergänzung zu Vorlesungen; GMS Z Med Ausbild. 2011;28(3).
2. Mandel A, Hörnlein A, Ifland M, Lüneberg E, Deckert J, Puppe F: Aufwandanalyse für computerunterstützte Multiple-Choice Papierklausuren, GMS Z Med Ausbild. 2011;28(4).

Zur Bewältigung der Aufgaben konnten erfolgreich Mittel eingeworben werden: a) Für das Kompetenzzentrum Lehre in der Medizin Bayern wurde die Förderung durch das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst für weitere drei Jahre bewilligt. b) Die Förderung des aus Studienbeiträgen finanzierten fakultätsübergreifenden E-learning-Projekts wurde ebenfalls weiter verlängert. c) Zahlreiche Einzelprojekte aus dem Bereich der Medizinischen Fakultät werden durch die Virtuelle Hochschule Bayern (vhb) gefördert.

Mentoring

Für das Mentoring-Projekt zur **Unterstützung internationaler Studierender** „MENTORING international“ konnten DAAD-Mittel eingeworben werden, durch die die bisherige Finanzierung aus Studienbeiträgen abgelöst werden konnte.

MENTORING international zielt auf eine verbesserte persönliche und studienbezogene Integration internationaler Studierender sowie auf einen verstärkten Austausch unter den Studierenden. Im Mittelpunkt steht das Lernen der Studierenden voneinander: studentische Mentoren begleiten neue Studierende aus anderen Ländern in regelmäßigen Treffen; erfahrene Tutoren organisieren und leiten fachbezogene Tutorien; und gemeinsame Veranstaltungen dienen einer weiteren Vernetzung (Exkursionen mit medizinischem Bezug, bzw. Info-Abende zu Themen von allgemeinem Interesse für Studierende an der Medizinischen Fakultät). Die Koordination aller Aktivitäten durch die Projektleitung und die Zusammenarbeit mit anderen Schaltstellen an der Universität sind Voraussetzung für die ständige qualitative Weiterentwicklung.

Die Mentoring-Programme „Mentoring studmed“ (Karriereorientierung und –unterstützung für Studentinnen der Humanmedizin) sowie „Förderung studmed“ (Veranstaltungen zu Themen der Studien- und Laufbahnplanung) werden aus Studienbeiträgen bzw. aus Mitteln des Europäischen Sozialfonds gefördert.

Aus BMBF-Mitteln, die von der Universität zur Verbesserung der studentischen Ausbildung eingeworben wurden, wurde der Medizinischen Fakultät eine halbe sowie eine viertel Stelle zur Verfügung gestellt, die einen weiteren Ausbau der Mentoring-Programme erlauben und vornehmlich für Studienanfänger und Studierende in den ersten Semestern eingesetzt werden sollen.

Internationales

Die Zahl der **ERASMUS-Partnerschaften** konnte kontinuierlich auf nunmehr 35 Partner-Universitäten ausgeweitet werden. Im Dezember 2012 haben die **Universitäten Nagasaki und Würzburg** und deren Medizinische Fakultäten ihre Partnerschaftsabkommen verlängert. Die Anfänge der Kooperation der Universität Würzburg mit der Universität Nagasaki reichen rund 20 Jahre zurück.

Wesentlicher Bestandteil der Partnerschaft ist der Austausch von Studierenden. Dieser Austausch wird seit 1997 – mit einer kurzen Unterbrechung – vom Deutschen Akademischen Auslandsdienst (DAAD) gefördert. Am Austausch nahmen bis heute 32 deutsche und ebenso viele japanische Studierende teil, die sich zu Gastaufenthalten von sechs bis zwölf Wochen Dauer in Instituten und Kliniken der Partneruniversitäten aufhielten. Dank der mittlerweile ansehnli-

chen Zahl von Austauschstudenten und –wissenschaftlern sind auch der Austausch zwischen den Kulturen und die Verbindungen zwischen den am Programm beteiligten Partnern immer intensiver geworden. So erfolgt die Betreuung der Studierenden sowohl in Japan als auch in Deutschland durch die jeweils nächsten oder letzten Austauschstudenten. Auf diese Art und Weise hat sich eine Art „Netzwerk“ gebildet; auch längerfristige, enge Kontakte mit regem Austausch und zum Teil dauerhafte Freundschaften sind keine Seltenheit mehr.

Studienbeiträge werden verwendet für folgende Maßnahmen:

- E-learning / Blended Learning – Angebot
- Projekt Effiziente Prüfungsvorbereitung
- Mentoring-Programme
- Internationales Programm
- Lehrkoordinatoren in klinischen Fächern
- Ausstattung der Lehrklinik mit Unterrichtsphantomen, Simulatoren, Modellen usw.
- Simulationspatienten-Projekt
- Ausstattung von Praktikumsräumen (Geräte, Mikroskope usw.)
- Studentische Tutorinnen und Tutoren
- Praktikumsdokumente
- Repetitorien, Prüfungsvorbereitung
- Hochschuldidaktische Fortbildungen für Dozentinnen und Dozenten

Biomedizin / Biochemie

Der Studiengang Biomedizin wird von der Medizinischen Fakultät gemeinsam mit der Fakultät Biologie angeboten und bildet Studenten an der Schnittstelle zwischen klassischen Naturwissenschaften und klinischer Forschung aus. Nach zehnjährigem Bestehen wurde der B.Sc. Studiengang anhand der Vorgaben des Bologna-Prozesses reformiert, der bisherige M.Sc. Studiengang wird von 3 auf 4 Semester erweitert. Kernelemente sind die forschungsnahe Ausbildung mit intensiven Laborpraktika in kleinen Gruppen und die frühe Einbindung in aktuelle Forschungsthemen. Als Vorbereitung für die englischsprachige Bachelor- und Master-Thesis sind zusätzliche Praktika in einzelnen Arbeitsgruppen vorgesehen um eine effiziente und produktive Durchführung der jeweiligen Abschlussarbeiten zu gewährleisten. Neben der Vermittlung rein wissenschaftlicher Inhalte können die Studenten auch Zusatzqualifikationen erwerben, die von Fachkundenachweisen über Vortrags- und Präsentationstraining bis zu Wissenschaftsethik und Fachenglisch reichen. Während im Bachelor-Studium noch ein strafferes Curriculum vorherrscht, können die Studenten im Master-Studium nach dem verpflichtenden Praktikum der Modellorganismen und begleitenden Vorlesungen im ersten Semester relativ frei ihre eigenen Schwerpunkte setzen. Eine Besonderheit stellt der hohe Anteil an Auslandsaufenthalten dar. Die Mehrheit der Studenten nutzt dies um ihren wissenschaftlichen und persönlichen Horizont zu erweitern.

Der Zuspruch ist ungebrochen hoch mit teilweise sogar über 1.000 Bewerbungen für 24 Studienplätze des Bachelor-Studiengangs. Bislang haben sich 350 Studenten im B.Sc. Studiengang und weitere 118 im M.Sc. Studiengang eingeschrieben. Der Anteil weiblicher Studenten ist mit 83%, bzw. 72% sehr hoch. Die bisherigen Absolventen haben sich überwiegend für eine weitere wissenschaftliche Qualifikation im Rahmen einer Promotion entschieden, davon etwa 40% in Würzburg, der Rest an anderen Standorten in Deutschland oder im Ausland.

Seit Beginn des Studienjahres 2009/2010 bietet die Medizinische Fakultät zusammen mit der Fakultät für Chemie und Pharmazie zudem einen B.Sc. Studiengang Biochemie an. Auch hier besteht eine sehr große Nachfrage nach den auf 30 begrenzten Studienplätzen. Hier liegt der Fokus weniger auf klinischer Forschung, sondern der verstärkten molekularen Ausrichtung. Ein konsekutiver M.Sc. Studiengang wird ab dem Wintersemester 2012/13 angeboten werden.



Abb. 1: Die japanischen Gaststudenten Shota Akenaga, Masayuki Fukumoto und Akari Sasamura (v.r.n.l.) werden in der Lehrklinik durch die Tutorin Annabelle Lumpp (l.) in der Blutabnahme unterrichtet.

Mit den Angeboten in Biomedizin und Biochemie stellt die Fakultät sicher, dass in Zukunft neben den für Mediziner konzipierten Ausbildungsgängen der Experimentellen Medizin und des MD/Ph.D. Programms zusätzliche Studienmöglichkeiten bereit stehen, die hoch qualifizierten wissenschaftlichen Nachwuchs auf der Seite der Grundlagenwissenschaften für Medizin-relevante Forschung schaffen.

Zahnmedizin

An der Universität Würzburg studieren zurzeit etwa 600 Studenten Zahnmedizin. Davon befinden sich ca. 300 Studierende im vorklinischen und 300 im klinischen Studienabschnitt. Der klinische Studienabschnitt orientiert sich an der derzeit gültigen Approbationsordnung für Zahnmediziner und es werden alle praktischen und theoretischen Kurse angeboten. Die Zahnklinik befindet sich in der neu gebauten Zahnklinik im Zentrum der Stadt. Dieser Standort sichert ein hohes Patientenaufkommen und die enge Anbindung der Zahnklinik an die Bevölkerung. Dies zeigt sich auch an dem hohen

Patientenaufkommen von über 26.000 ambulanten Patienten und mehr als 1.250 stationären Patienten im Jahr 2011. Die einzelnen Abteilungen sind auf dem neuesten technischen Stand ausgestaltet. 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.

Im Wintersemester 2010/11 wurden ein neu eingerichteter Phantomsaal für die studentische Ausbildung in der Zahnerhaltung und ein neuer Phantomsaal für die chirurgische Ausbildung in Betrieb genommen. Die Einrichtung des chirurgischen Phantomsaals wurde durch finanzielle Unterstützung aus Studiengebühren ermöglicht.

Für das Eigenstudium der Studenten steht eine umfangreiche Bibliothek mit zahlreichen Arbeitsplätzen mit PCs und Internetanschluss zur Verfügung. Die der Zahnkli-

nik 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. M. Gessler,
Studiendekan Biomedizin
Prof. Dr. A. Kübler,
Studiendekan Zahnmedizin

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 bestandenen ersten Staatsexamen führen wir das neue klinische Semester in einer Informationsveranstaltung durch die verschiedenen Kliniken und Institute. Für beide Veranstaltungen veröffentlichen wir ein Infoheft, das die Studierenden über die Fakultät, Vorlesungen, Kurse, Prüfungen, Bücher, Veranstaltungen und viele weitere Themen informiert. 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 Seg-med, 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 Fußball Europa 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 allerdings ungeklärt. Wenn es ihn gab, dann kam er spätestens mit dem baldigen Niedergang der Universität wieder zum Erliegen. Schon lange vorher stand Würzburg freilich im Ruf eines Zentrums der gelehrten Medizin. Bereits im ausgehenden 13. Jahrhundert machte sich der Abt des mehr als 300 Kilometer entfernten Klosters Aldersbach in Niederbayern auf den Weg, um eigens bei den gelehrten Würzburger Ärzten Rat zu suchen. Etwa zur gleichen Zeit, um 1280, entstand eines der einflussreichsten volkssprachlichen medizinischen Handbücher des Mittelalters, das „Arzneibuch“ des Ortolf von Baierland, dessen Autor ausdrücklich als „arzt in Wirzeburc“ firmierte. Es war eine *Summa* der gelehrten mittelalterlichen Medizin, zusammengeschrieben, wie es in einem späteren Druck hieß, „aus allen artztpüchern, die ich in latein je vernam“. Aus der Mitte des 14. Jahrhunderts ist die himtopographische Karte des Würzburger Kanonikers Berthold von Blumentrost überliefert, welche die Lokalisation der Verstandesfunktionen – Einbildungskraft (*imaginatio*), Urteilsvermögen (*cogitatio, aestimatio*) und Gedächtnis (*memoria*) – in den Hirnkammern veranschaulichte. Blumentrost bewegte sich damit auf der Höhe der zeitgenössischen Wissenschaft, welche die Verstandesfunktionen eng mit dem Wirken beweglicher Seelengeister in den Hirnventrikeln verband. Im 16. Jahrhundert wirkten etliche berühmte gelehrte Ärzte in Würzburg, Burckhard von Horneck beispielsweise oder Johannes Posthius. Ein geregelter akademischer medizinischer Unterricht läßt sich aber erst wieder nach der Zweitgründung der Würzburger Universität im Jahr 1582 nachweisen. Die Medizin zählte wiederum von Anfang an zu den drei höheren Fakultäten. 1587 wurden die Fakultätsstatuten beschlossen, 1593 waren schließlich die Professorenstellen besetzt und der Lehrbetrieb begann. Würzburg bot nun vorzügliche Voraussetzungen für eine gründliche medizinische Ausbildung. Es war gelungen, Adriaan van Roomen auf die erste, besonders angesehene Professur für Theorie zu holen. Van Roomen, der auch als Mathematiker internationalen Ruhm genoß, initi-

ierte binnen weniger Jahre eine blühende Disputationskultur und führte eine ganze Reihe von Medizinstudenten zur Promotion. Auch für die praktische Ausbildung am Krankenbett bot Würzburg nunmehr dank des neu gegründeten Juliusspitals außerordentlich gute Voraussetzungen. Im Gegensatz zu anderen Spitälern der Zeit, die fast ausschließlich Alte und Pflegebedürftige versorgten, war das Juliusspital nämlich von Anfang an auch ein „hospitale in aegrorum curationem“, also zur Behandlung von Kranken bestimmt. Damit bot das Spital für angehende Mediziner eine willkommene Gelegenheit, vielfältige Krankheiten und Krankheitsformen zu sehen und die Wirkung unterschiedlicher Behandlungsvorgänge zu verfolgen. Solches „bedside teaching“ erfreute sich damals unter den Medizinstudenten großer Beliebtheit und war ein Hauptgrund, warum so mancher Medizinstudent für einige Zeit an eine norditalienische Universität ging, wo man die Professoren bei ihren Visiten in die großen städtischen Krankenhäuser und in ihrer Privatpraxis begleiten konnte. Im 17. Jahrhundert, nach dem Ausscheiden und Ableben van Roomens und unter dem Eindruck wiederkehrender Pestepidemien und des Dreißigjährigen Kriegs verlor die Medizinische Universität freilich drastisch an internationaler Ausstrahlung. Nur noch wenige Medizinstudenten fanden den Weg nach Würzburg, und es wurden kaum mehr Promotionen durchgeführt. Seit dem ausgehenden 17. Jahrhundert bemühte sich die fürstbischöfliche Regierung zwar energisch um Reformen. Die Zahl der medizinischen Professuren wurde 1709 auf fünf erhöht; ursprünglich waren es nur zwei bis drei gewesen. Nach dem Vorbild führender protestantischer Universitäten wie Leiden und Halle wurde ein botanischer Garten eingerichtet – botanische Gärten galten damals als wichtig für eine gute Ausbildung, weil sich die Studenten dort die nötigen Kenntnisse über die verschiedenen Heilpflanzen erwerben konnten. Im Gartenpavillon des 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 Ermüchterung breit, und die Hörerzahlen sanken rasch wieder ab.

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

Das Juliusospital – trotz der Abteilungen für

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

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

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

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

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

Prof. Dr. med. 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.

An den wissenschaftlichen Untersuchungen waren neben dem Lehrstuhlinhaber vier Akademiker(innen) und drei medizinisch technische Assistentinnen aus der Grundausstattung sowie acht über Drittmittel (SFB487 Teilprojekte A4 und C1, Sachbeihilfe der DFG KO872/5-1, IZKF Projekte E141 und N113) finanzierte akademische Mitarbeiter(innen) sowie fünf medizinische Doktorand(inn)en 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 unter-

sucht, 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 wurden in der Arbeitsgruppe von H. Koepsell auch die Funktion und physiologische Bedeutung des in der Arbeitsgruppe 1992 klonierten intrazellulären Regulatorproteins RS1 (Gen RSC1A1) untersucht. RS1 reguliert den Einbau von SGLT1 in die Plasmamembran und ist an der Steuerung der Transkription von RS1 im Zellkern beteiligt.

Substraterkennung und Transportmechanismus polyspezifischer Transporter der SLC22-Familie

Zu der SLC22-Familie gehören polyspezifische organische Kationen- und Anionen-



Abb.1: Bauchinhalt von Mäusen mit ausgeschaltetem SGLT1 Transporter (SGLT1^{-/-}) welche zwei Tage lang mit einer Glukose-haltigen Standarddiät ernährt wurden. Wildtyp Mäuse (SGLT1^{+/+}) und SGLT1^{-/-} Mäuse wurden nach dem Abstillen zwei Monate mit einer D-Glukose-D-Galaktose freien Diät und dann zwei Tage lang mit einer Standarddiät ernährt. Die fehlende Resorption von D-Glukose und D-Galaktose bei den SGLT1^{-/-} Tieren führt zu einer veränderten Bakterienbesiedlung und zu einer vermehrten Gasbildung im Darm.

transporter. Diese Transporter binden ihre Substrate an der Außenseite der Plasmamembran und durchlaufen dann Konformationsänderungen, bei denen die Substrate zunächst eingeschlossen und dann im Zellinneren freigesetzt werden. Durch gezielte Mutageneseversuche in OCT1 konnten Aminosäuren identifiziert werden, die für die Bindung unterschiedlicher Substrate und Hemmstoffe verantwortlich und für deren Transport essentiell sind. Einige dieser Aminosäuren können je nach Konformationszustand von außen oder von innen zugänglich sein. Modellierungen der Tertiärstruktur von OCT1 in Anlehnung an die kürzlich aufgeklärte Struktur eines kristallisierten Transportproteins mit einer ähnlichen Aminosäuresequenz erlaubten strukturbezogene Interpretationen der Ergebnisse. Durch Fluoreszenzmarkierung einzelner Aminosäuren in OCT1 konnten Bewegungen der 3., 8. und 11. Transmembrandomäne bei der Bindung und 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, wurden die Proteine in einem zellfreien System exprimiert, gereinigt und in funktionell aktiver Form in Proteoliposomen rekonstituiert.

Funktionen und Regulationen der Na⁺-D-Glukosekotransporter SGLT1 und SGLT2

Um die Funktionen der Na⁺-D-Glukosekotransporter SGLT1 (Gen SLC5A1) und SGLT2 (Gen SLC5A2) aufzuklären, wurden zusammen mit anderen Arbeitsgruppen Mäuse erzeugt, bei denen das SLC5A1-Gen oder das SLC5A2-Gen ausgeschaltet ist. Mit Hilfe dieser Mäuse konnten die Funktionen von SGLT1 bei der Resorption von Glukose im Darm und die Funktionen von SGLT2 und SGLT1 bei der Rückresorption von Glukose in der Niere aufgeklärt werden. Die Mäuse ohne funktionsfähigen SGLT1 Transporter entwickelten ein Glukose-Galaktose Malabsorptionssyndrom und starben nach dem Abstillen, wenn sie mit glukosehaltiger Standarddiät ernährt wurden. Wenn die Tiere mit D-Glukose und D-Galaktose freier Spezialdiät ernährt wurden, zeigten sie keine Krankheitszeichen und entwickelten sich gut. Vor einigen Jahren wurde in der Arbeitsgruppe von H. Koepsell das intrazelluläre Regulatorprotein RS1 kloniert, 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. In der Arbeitsgruppe von H. Koepsell wurde eine Domäne aus RS1 identifiziert, die für die posttranskriptionale Hemmung von SGLT1 verantwortlich ist. Peptide aus diesen Domänen führen in nanomolaren, intrazellulären Konzentrationen zu einer posttranskriptionalen Hemmung von SGLT1. Es wurden mehrere Patente angemeldet, in denen die Anwendung dieser Peptide für die Behandlung von Fettsucht und Diabetes geschützt werden soll.

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

Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. (2012) Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 61:187-96.

Keller T, Egenberger B, Gorboulev V, Bernhard F, Uzelac Z, Gorbunov D, Wirth C, Koppatz S, Dötsch V, Hunte C, Sitte HH, Koepsell H. (2011) The large extracellular loop of organic cation transporter 1 influences substrate affinity and is pivotal for oligomerization. *J. Biol. Chem.* 286:37874-86.

Koepsell H. (2011) Substrate recognition and translocation by polyspecific organic cation transporters. *Biol. Chem.* 392:95-101.

Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, Koepsell H, Rieg T. (2010) SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22:104-12.

Ciarimboli G, Deuster D, Knief A, Sperling M, Holtkamp M, Edemir B, Pavenstädt H, Lanvers-Kaminsky C, am Zehnhoff-Dinnesen A, Schinkel AH, Koepsell H, Jürgens H, Schlatter E. (2010) Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am. J. Pathol.* 176:1169-80.

Prof. Dr. med. Süleyman Ergün
(Vorstand)

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

Prof. Dr. med. Detlev Drenckhahn
(Vorstand bis 30. November 2011)
Tel.: 0931/31-82702

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

Aufgaben und Struktur

Am Lehrstuhl II des Instituts für Anatomie und Zellbiologie wurden bisher 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 (Leiter: Prof. Dr. P. Kugler, Prof. Dr. E. Asan) untersucht Transport und Stoffwechsel des neuronalen Überträgerstoffs Glutamat und befasst sich mit Fragen der Organisation verschiedener Hirnregionen (u.a. Mandelkernkomplex) und mit Strukturanalysen des Nervensystems. Die Forschungen am Lehrstuhl II werden durch 11 promovierte Wissenschaftler/innen, 18 Doktoranden/innen und 12 technische Assistentinnen durchgeführt. Zwei Experimentalsysteme wurden zur Messung von Kräften zwischen Molekülen und Zellen (Atomic-Force-Mikroskopie, Laser-Pinzette) in den letzten Jahren weiter ausgebaut. Seit 2008 ist ein neues Experimentalsystem zur Messung der Gefäßpermeabilität im Rattenmodell *in vivo* etabliert (Einzelkapillarperfusion).

Der zukünftige Schwerpunkt der Forschung im Lehrstuhl II (Vorstand: Prof. Dr. med. Süleyman Ergün) wird auf dem Gebiet der Gefäßneubildung durch Angiogenese und postnatale Vaskulogenese liegen. Hierbei werden sowohl Prozesse der Aktivierung der bereits bestehenden Endothelzellen als auch der vaskulären Vorläuferzellen bei der Neubildung von Blutgefäßen im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen, der Geweberegeneration und der Tumervaskularisierung untersucht. Auf dem Gebiet der Stamm- und Vorläuferzellen liegt der Schwerpunkt auf der Bedeutung adulter Stamm- und Vorläuferzellen, die in der Wand der Blutgefäße (vaskuläre Adventitia) residieren. Es wird untersucht, inwieweit diese Zellen für Neovaskularisierung in den oben genannten Erkrankungen herangezogen werden und inwieweit sie zur Stabilisierung (Reifung) der neuen Gefäße beitragen (Abb. 1). Neuere Untersuchungen belegen, dass die Gefäßwand-residenten Stamm- und Vorläuferzellen das Potential besitzen, sich in organspezifische Zellen oder z.B. unspezifische Immunabwehrzellen differenzieren zu können. Daher wird auch untersucht werden, welche nicht-vaskuläre Zellen aus den Gefäßwand-residenten Stamm- und Vorläuferzellen generiert werden können. Hier wird auch die iPS-Technologie mit der Reprogrammierung oder Transdifferenzierung

von Zellen zum Einsatz kommen. Des Weiteren werden wir die Bedeutung des Zelladhäsionsmoleküls CEACAM1 bei der Regulierung der endothelialen Barriere studieren. Dieses Molekül wirkt in vaskulären Endothelzellen proangiogenetisch und ist für die frühe Morphogenese von Blutgefäßen von großer Bedeutung. Anhand von Mausmodellen, bei denen CEACAM1 genetisch ausgeschaltet (Knock-out) ist, soll die Rolle dieses Moleküls einerseits bei der Arteriosklerose, andererseits auch bei der Tumervaskularisierung und Metastasierung untersucht werden. Schließlich wird die Bedeutung der Isoprostane bei der Angiogenese und postnatalen Vaskulogenese in *In-vitro*- sowie *In-vivo*-Modellen erforscht werden.

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 Endo-

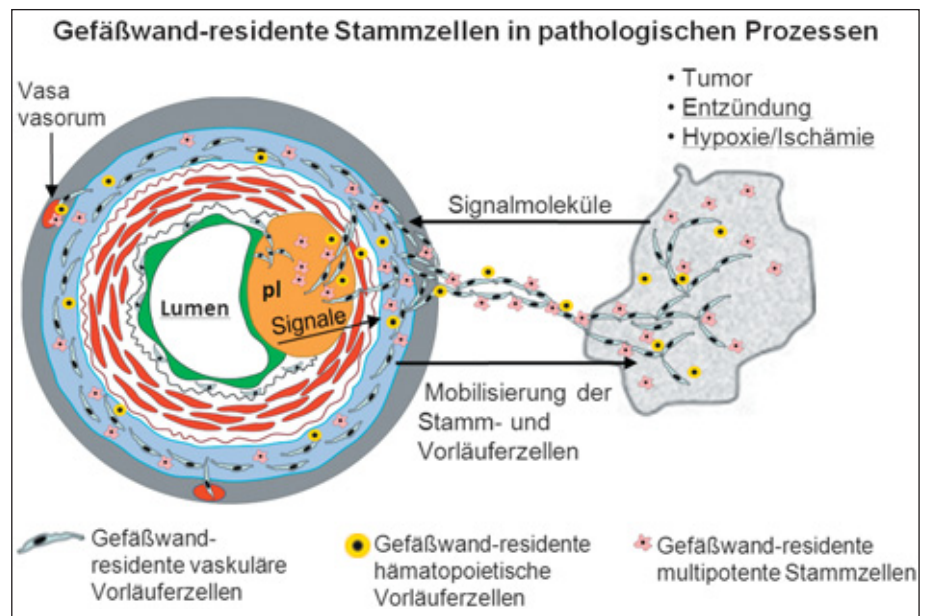


Abb. 1: Klinische Bedeutung der Gefäßwand-residenten Stamm- und Vorläuferzellen (VW-SCs) VW-SCs können offensichtlich in beide Richtungen mobilisiert werden: a) in die Umgebung der Gefäßwand, z.B. durch Signale, die im Falle einer Ischämie, Entzündung und/oder eines Tumors freigesetzt werden, und b)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

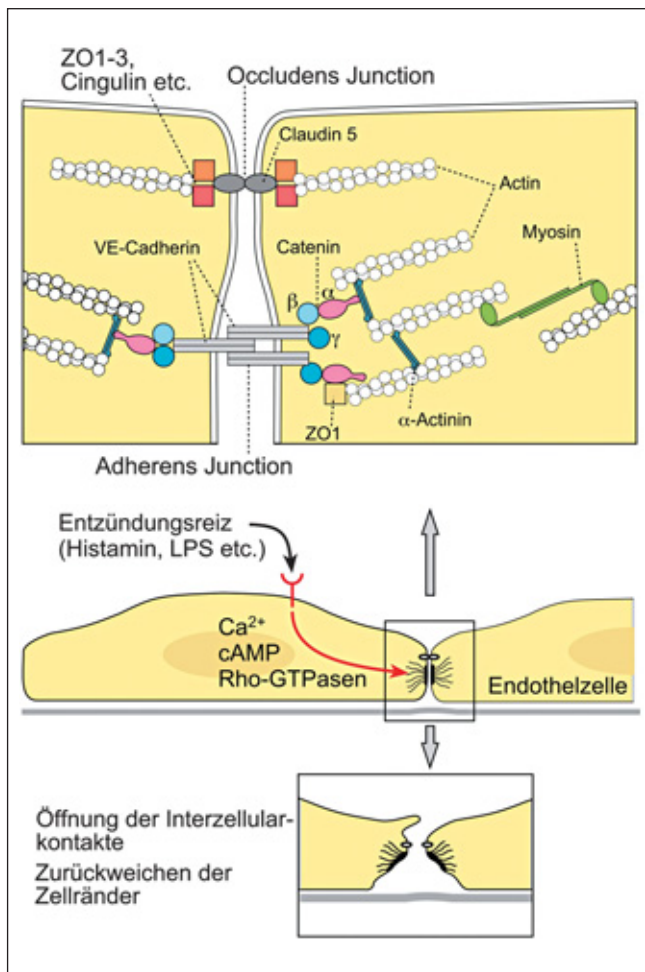


Abb. 2: Zytoskelett und Haftmoleküle (Cadherine) kontrollieren die Blut-Gewebe-Schranke (Endothelzellschicht). Wie Entzündungsreize die Schranke öffnen, wird untersucht.

thelzellen zum Ausstrom von Blutplasma führen, der zu gefährlichen Schwellungen führen kann. Dabei untersuchen wir die Regulation von Zelladhäsionsmolekülen (Cadherine, Claudine, Integrine) und Zytoskelett (Abb. 2).

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

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 normale Funktionen bzw. pathologische Veränderungen verantwortlich sein können.

Licht- und Elektronenmikroskopie 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 Erkrankun-

gen und Regenerationsvorgängen. Durch die Entwicklung, Etablierung und Anwendung neuer morphologischer Methoden und die Durchführung entsprechender Untersuchungen, unterstützen wir klinische und Grundlagen-Forschungsprojekte über molekulare Mechanismen von Nervensystemerkrankungen.

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.

gen und Regenerationsvorgängen. Durch die Entwicklung, Etablierung und Anwendung neuer morphologischer Methoden und die Durchführung entsprechender Untersuchungen, unterstützen wir 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 ca. 420 Studenten im Jahr). Der Lehrstuhl II organisiert jährlich die Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft (letzte Septemberwoche).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Graziani A, Poteser M, Heupel WM, Schleifer H, Krenn M, Drenckhahn D, Romanin C, Baumgartner W, Groschner K. (2010) Cell-cell contact formation governs Ca^{2+} -signaling by TRPC4 in the vascular endothelium: evidence for a regulatory TRPC4-beta-catenin interaction. *J. Biol. Chem.* 285:4213-4223.

Spindler V, Vielmuth F, Schmidt E, Rubenstein DS, Waschke J. (2010) Protective endogenous cyclic adenosine 5'-monophosphate signaling triggered by pemphigus autoantibodies. *J. Immunol.* 185:6831-6838.

Gliem M, Heupel WM, Spindler V, Harms GS, Waschke J. (2010) Actin reorganization contributes to loss of cell adhesion in pemphigus vulgaris. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 299:C606-613.

Nietzer SL, Bonn M, Jansen F, Heimig RS, Lewejohann L, Sachser N, Asan ES, Lesch KP, Schmitt AG. (2011) Serotonin transporter knockout and repeated social defeat stress: impact on neuronal morphology and plasticity in limbic brain areas. *Behav. Brain Res.* 220:42-54.

Bonn M, Schmitt A, Asan E. (2012) Double and triple in situ hybridization for co-expression studies: combined fluorescent and chromogenic detection of neuropeptide Y (NPY) and serotonin receptor subtype mRNAs expressed at different abundance levels. *Histochem. Cell Biol.* 137:11-24.

Prof. Dr. med. Michaela Kuhn
(Vorstand)

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

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

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

Aufgaben und Struktur

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

Forschungsschwerpunkte

Im Fokus unserer Forschungsarbeiten steht die Regulation und Funktion von Guanylyl Cyclase (GC) Rezeptoren und ihrem intrazellulären Botenstoff cGMP. Dazu gehören die membranständigen Rezeptoren für kardiale und intestinale natriuretische Peptide (GC-A, GC-B, 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), das IZKF und das CHCF Würzburg.

Kardiovaskuläre Funktionen und zelluläre Signalwege der Herzhormone ANP und BNP

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

Die beiden „Herzhormone“ atriales (ANP) und B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) regulieren den arteriellen Blutdruck und das Blutvolumen. Durch Generierung genetischer Mausmodelle mit konditioneller Deletion ihres Guanylyl Cyclase-A (GC-A)-Rezeptors gehen wir den zellspezifischen Effekten und Signalwegen dieser Peptide nach. Unsere Beobachtungen zeigen, dass ANP das intravaskuläre Blutvolumen durch koordinierte endokrine Effekte in der Niere (Diurese) und am mikrovaskulären Endothel (Permeabilität) reguliert. BNP dagegen moduliert in parakriner Weise Wachstum und Vitalität verschiedener kardiovaskulärer Zellen. Das Peptid hemmt das Wachstum von Kardiomyozyten und die Proliferation von Fibroblasten und kann so einem pathologischen kardialen „remodelling“ entgegenwirken. Dagegen stimuliert BNP die Proliferation und Migration von mikrovaskulären Endothelzellen und verbessert so Prozesse der postischämischen Angiogenese und Arteriogenese. Interessanterweise werden diese pleiotropen, teilweise gegensätzlichen Effekte durch den gleichen cGMP-bildenden GC-A-Rezeptor vermittelt (Abb. 1). Der Botenstoff cGMP reguliert die Aktivität verschiedener „dritter“ Signalträger: Phosphodiesterasen (welche die zelluläre cAMP-Konzentration modulieren) und Protein Kinasen (welche Zellfunktionen durch Protein Phosphorylierungen modulieren). Um

die Bedeutung der cGMP-stimulierten Protein Kinase I (cGKI) für die kardialen Effekte der natriuretischen Peptide zu untersuchen, haben wir ein genetisches Mausmodell mit zellspezifischer Ablation dieses Enzyms generiert. Dieses zeigt, dass ANP und BNP, über den GC-A/cGMP/cGKI Signalweg in Kardiomyozyten, die aktivierende Phosphorylierung des *regulator of G-protein* (RGS) 2 stimulieren (Abb. 2). Letztlich werden dadurch kardiale Calcium- und Zellwachstum-stimulierende Effekte von Hormonen wie Angiotensin II gehemmt (Klaiber et al., 2010). Diese Untersuchungen zeigten auch, dass Kardiomyozyten einen weiteren cGMP-bildenden Rezeptor, GC-B, exprimieren. GC-B wird spezifisch durch das C-Typ natriuretische Peptid, CNP, aktiviert. Obwohl beide Rezeptoren, GC-A und GC-B, cGMP und cGKI als Botenstoffe nutzen, sind die zellulären Effekte sehr verschieden. Das CNP/GC-B/cGMP/cGKI-System erhöht die intrazelluläre Calcium-Konzentration der Kardiomyozyten durch Phosphorylierung von Phospholamban und stimuliert ihre Kontraktilität (Frantz et al., 2011). Zusammengekommen zeigen diese Untersuchungen erstmals, dass zwei membranständige Guanylyl Cyclase-Rezeptoren in Myozyten eine kompartimentalisierte Bildung von cGMP vermitteln können, um so über den gleichen Effektor (cGKI) letztlich völlig unterschiedliche zelluläre Effekte auszuüben. Bei kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere bei Herzinsuffizienz, sind die Plasmakonzentrationen von ANP und BNP stark erhöht, jedoch die hypotensiven Effekte deutlich vermindert, was ein Hinweis für eine Dysfunktion des GC-A-Rezeptors

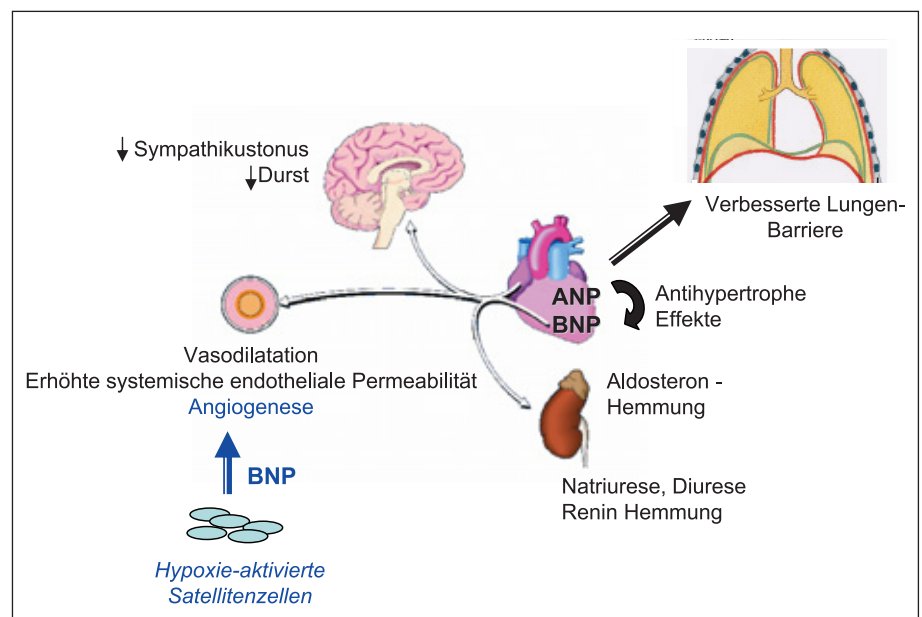


Abb. 1: Endokrine und parakrine Effekte der natriuretischen Peptide.

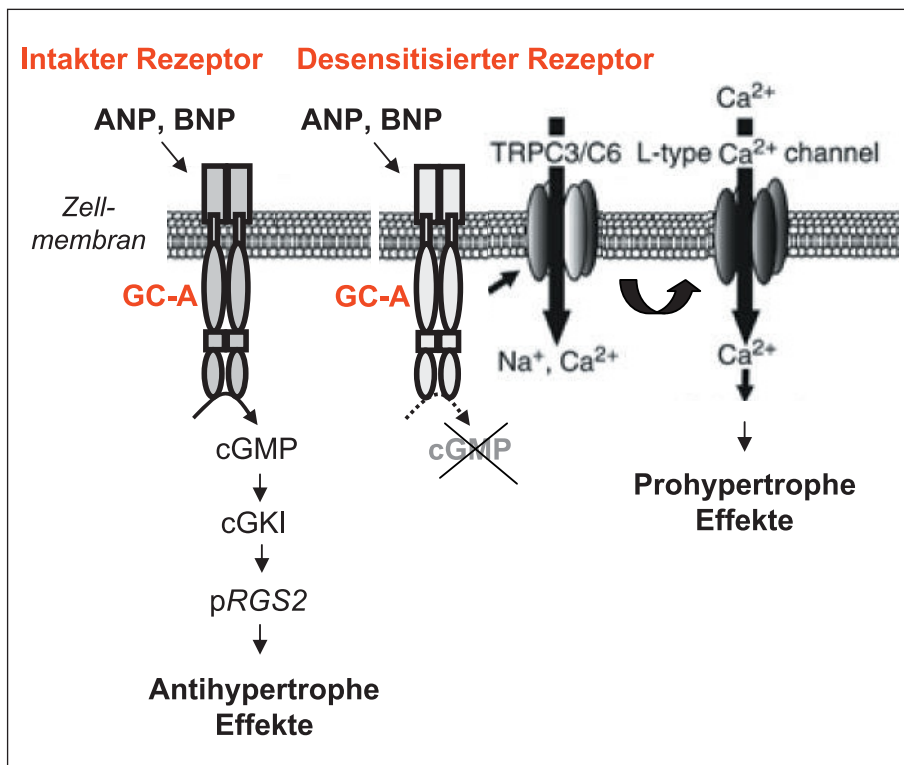


Abb. 2: cGMP-abhängige und -unabhängige Signalfunktionen des GC-A-Rezeptors in Kardiomyozyten.

ist. Diese Dysfunktion wird auf posttranslationale Veränderungen des Rezeptors, mit einem komplexen Phosphorylierungsmuster, zurückgeführt. Wir untersuchten, wie sich diese posttranslationalen Veränderungen auf die kardialen Effekte der Peptide auswirken und entdeckten dabei eine cGMP-unabhängige Signalfunktion der GC-A. Diese wird durch einen Proteinkomplex mit Calcium-permeablen TRPC3/C6-Kanälen und durch Anstiege des intrazellulären Calciums mediert (Klaiber et al., 2011) (Abb. 2). Interessanterweise ist dieser zuvor völlig unbekannte „nicht-kanonische“ Signalweg des GC-A-Rezeptors unter pathologischen Bedingungen für prohypertrophe Effekte der natriuretischen Peptide im Herzen verantwortlich (Klaiber et al., 2011).

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

(A. Friebe, D. Groneberg, R. Jäger, M. Kümmel, N. Bettaga, B. Lies)

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 physiolo-

gischen Effekte von NO zu charakterisieren, haben wir zunächst Mäuse mit ubiquitärer Deletion der NO-GC generiert. Diese Tiere zeigen einen erhöhten Blutdruck, gastrointestinale Dysmotilität, verfrühte Sterblichkeit und eine verkürzte Blutungszeit. Offen ist, welche Zellen an den einzelnen Phänotypen beteiligt sind. Um die Zell-spezifische Bedeutung des NO-GC Rezeptors im Gastrointestinal-Trakt zu untersuchen, haben wir transgene Mäuse generiert, in welchen dieser Rezeptor selektiv in glatten Muskelzellen, in interstitiellen Zellen von Cajal sowie in beiden Zelltypen gleichzeitig ausgeschaltet ist. Mit diesen Mäusen konnten wir zeigen, dass die nitric Relaxation im Gastrointestinaltrakt sowohl durch glatte Muskelzellen als auch interstitielle Zellen von Cajal vermittelt wird (Groneberg et al., 2011). Momentan widmen wir uns der Erforschung des Mechanismus der Cajal-Zell-vermittelten Relaxation.

Physiologische Funktionen von SPRED-Proteinen und Regulation der kardialen Effekte von Angiotensin II durch AT1P

(K. Schuh, M. Ullrich, T. Fischer, M. Abeßer, P. Benz)

Die Strategie des „gene trap“ ist eine elegante Möglichkeit, um die Deletion eines Zielgens mit der Insertion eines Repor-

tergens 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 (Ullrich et al., 2011).

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

Klaiber M, Kruse M, Völker K, Schröter J, Feil R, Freichel M, Gerling A, Feil S, Dietrich A, Londoño JE, Baba HA, Abramowitz J, Birnbaumer L, Penninger JM, Pongs O, Kuhn M. (2010) Novel insights into the mechanisms mediating the local antihypertrophic effects of cardiac atrial natriuretic peptide: role of cGMP-dependent protein kinase and RGS2. *Basic Res Cardiol*. 105:583-95.

Klaiber M, Dankworth B, Kruse M, Hartmann M, Nikolaev VO, Yang RB, Völker K, Gaßner B, Oberwinkler H, Feil R, Freichel M, Groschner K, Skryabin BV, Frantz S, Birnbaumer L, Pongs O, Kuhn M. (2011) A cardiac pathway of cyclic GMP-independent signaling of guanylyl cyclase A, the receptor for atrial natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108:18500-5.

Frantz S, Klaiber M, Baba HA, Oberwinkler H, Völker K, Gaßner B, Feil R, Hofmann F, Kuhn M. (2011) Stress-dependent dilated cardiomyopathy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of cyclic GMP-dependent protein kinase I. *Eur Heart J*. Dec 23 [Epub ahead of print].

Groneberg D, König P, Koesling D, Friebe A. (2011) Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase is dispensable for nitric signaling and gut motility in mouse intestinal smooth muscle. *Gastroenterology*. 140:1608-17.

Ullrich M, Bundschu K, Benz PM, Abesser M, Freudinger R, Fischer T, Ullrich J, Renne T, Walter U, Schuh K. (2011) Identification of SPRED2 (sprouty-related protein with EVH1 domain 2) as a negative regulator of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Biol Chem*. 286:9477-88.

Prof. Dr. med. Manfred Heckmann
(Vorstand)

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

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

Aufgaben und Struktur

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

Forschungsschwerpunkte

Neuronale Expression klostridialer Toxine

(K. Neuser, M. Heckmann)

SNARE Proteine sind Schlüsselmoleküle der synaptischen Informationsübertragung die durch klostridiale Neurotoxine, wie Tetanus- und Botulinumtoxin gespalten werden. Wir nutzen *Drosophila melanogaster*, um diese Toxine in bestimmten Präsynapsen zeitlich kontrolliert zu exprimieren. Sub-maximale Expression erzeugt Veränderungen der Kinetik der Transmitterausschüttung, die Rückschlüsse auf die Wirkung der Toxine und die Funktion der SNARE Proteine ermöglichen.

Nanoskopie aktiver Zonen der Endplatte

(M. Pauli, M. Heckmann)

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

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 Zell-

typen 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 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.

Steuerung zellulärer Erregbarkeit durch Kalium-Hintergrundströme

(E. Wischmeyer, F. Döring)

Tandem-Poren K^+ (K_{2p}) Kanäle generieren zeit- und spannungsunabhängige Hintergrundströme, so dass sie ganz wesentlich an der Steuerung der zellulären Erregbarkeit und der K^+ Homöostase beteiligt sind. Die Aktivität der K_{2p} Kanäle wird durch eine Vielzahl physikalischer und chemischer Stimuli, sowie durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren reguliert. Aufgrund der Expression einiger Vertreter der K_{2p} -Kanäle (TREK

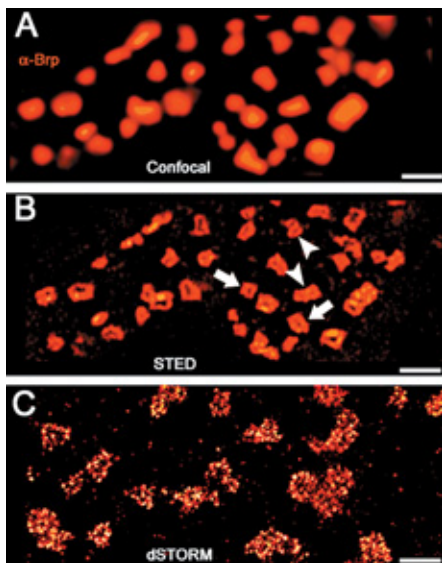


Abb1: Molekulare Struktur Aktiver Zonen. Untersuchungen der Emmy-Noether Gruppe Kittel in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. M. Sauer (Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik) zur Anordnung des Bruchpilot (Brp) Proteins an Aktiven Zonen. Die Anwendung von „Super-Resolution“ Licht-Mikroskopietechniken (STED und dSTORM) ermöglicht die Identifizierung ultrastruktureller Details, die bei konventioneller konfokaler Bildgebung verloren bleiben. A und B aus Kittel et al., 2006. Skalierungsbalken: 1 μm (A, B), 500 nm (C).

und TRESK) in Neuronen des nozizeptiven Systems wird ihnen eine wesentliche Rolle bei der Schmerzrezeption zugesprochen. Gegenstand aktueller Untersuchungen ist die Frage, inwieweit erregende Prozesse der Nozizeption durch hemmende Einflüsse von K_{TP} -Kanälen über identische Signalwege reguliert werden können.

Antidepressiva können die Aktivität von K_{TP} -Kanälen (TREK und TASK) hemmen. Dieser Wirkmechanismus könnte sowohl die gewünschten antidepressiven Effekte im Gehirn als auch unerwünschte Rhythmusstörungen im Herzen erklären. Die Bedeutung von K_{TP} -Kanälen für die Herzrhythmusstörung und ihr Einfluss auf die kardialen Nebenwirkungen von Antidepressiva werden zur Zeit anhand von knock-out Mausmodellen weiter untersucht.

Veränderungen im Serotoninstoffwechsel beeinflussen emotionale Zustände, insbesondere Stimmungen oder auch Furcht- und Angstzustände. Neuronale Kaliumkanäle werden über die Aktivierung verschiedener Serotoninrezeptoren beeinflusst und könnten die molekularen Zielstrukturen dar-

stellen. Wir möchten den Beitrag von Kaliumkanälen zur Regulation emotionalen Verhaltens, insbesondere bei Angststörungen oder Depression untersuchen.

Physiologie und Plastizität der Aktiven Zone in vivo

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

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

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Eckert M, Egenberger B, Döring F, Wischmeyer E. (2011) TREK-1 isoforms generated by alternative translation initiation display different susceptibility to the antidepressant fluoxetine. *Neuropharmacology* 61:918-923.

Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, Grünwald B, Wessig C, Wulstsch T, Reif A, Byts N, Beck M, Jablonka S, Boettger MK, Üçeyler N, Fouquet W, Gerlach M, Meinck HM, Sirén AL, Sigrist SJ, Toyka KV, Heckmann M, Sommer C. (2010) Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. *Brain* 133:3166-3180.

Hallermann S, Kittel RJ, Wichmann C, Weyhermüller A, Fouquet W, Mertel S, Oswald D, Eimer S, Depner H, Schwärzel M, Sigrist SJ, Heckmann M. (2010). Naked Dense Bodies Provoke Depression. *J Neurosci* 30:14340-14345.

McGuinness L, Taylor C, Taylor RDT, Yau C, Langenhan T, Hart ML, Christian H, Tynan PW, Donnelly P, Emptage NJ. (2010) Presynaptic NMDARs in the hippocampus facilitate transmitter release at theta frequency. *Neuron* 68:1109-1127.

Triphan T, Poeck B, Neuser K, Strauss R. (2010) Visual targeting of motor actions in climbing *Drosophila*. *Curr Biol*. 20:663-668.

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
<http://phch1.biozentrum.uni-wuerzburg.de>

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

Allgemeine Angaben und Struktur

Die Forschungsinteressen der einzelnen Arbeitsgruppen des Lehrstuhls reichen entsprechend der "Philosophie" des Biozentrums von der funktionellen Molekularbiologie bis zu Fragen, welche die Entwicklung des Gesamtorganismus und seine Interaktionen mit der Umwelt betreffen. Diese Vielschichtigkeit der biochemischen Fragestellungen auf allen Ebenen der biologischen Organisation kommt auch in der Tatsache zum Ausdruck, dass die Wissenschaftler des Lehrstuhls sich aus Entwicklungsbiologen, Molekularbiologen, Biochemikern und Biomedizinern 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 Pigment-

zelle zur Tumorzelle verantwortlich sind. Mittels Proteom-, Microarray- und RNA-Seq Transkriptomanalysen wurden vielversprechende, neue Melanommoleküle identifiziert. Die Nützlichkeit dieser Moleküle als Tumormarker oder als 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 prä-canceröse 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 Entstehung von humanen Melanomen wieder, z.B. die Aktivierung des MAP-Kinasewegs durch Braf V600E und Nras Q61K oder die Aktivierung des PI3-Kinasewegs, ebenfalls durch Nras Q61K, oder Deletion von PTEN. Die Verknüpfung beider Signalwege im menschlichen Melanom ist deshalb ein weiteres Projekt in unserem Labor. Neuere Daten weisen auf einen wichtigen „Cross-Talk“ beider Signalwege hin, der eine Rolle bei der Sensitivität bzw. Resistenz gegenüber Cytostatikabehandlungen spielt.

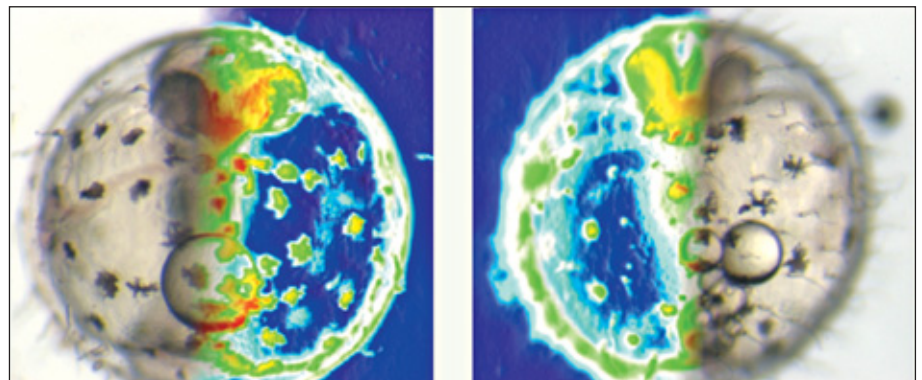


Abb. 1: Embryonen des Medakfisches in partieller Falschfarbendarstellung aus der Analyse eines neuen, in Melanomen überexprimierten, Pigmentzellgens.

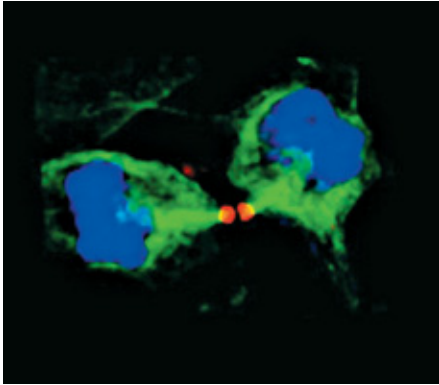


Abb. 2: Das DREAM-target protein GAS2L3 lokalisiert während der Cytokinese an den Midbody. Rot: GAS2L3; Blau: DNA; Grün: Tubulin.

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 dass dies einhergeht mit der Entstehung multinukleärer, seneszenten Melanozyten. Die Charakterisierung dieser Prozesse wird zur Zeit weiter intensiv untersucht. Die Bedeutung von Tumor-Modifier-Genen untersuchen wir im Medakafisch. Dieses Modell ermöglicht es gezielt genetische Veränderungen herbeizuführen und erlaubt 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 für Tumor-Modifier-Gene werden in doppelt transgenen Fischen untersucht. Um unbekannte Tumor-Modifier zu finden, wird ein Mutagenese-Screen mit *mitf::Xmrk*-transgenen Fischen durchgeführt. Erste genetische Faktoren, die den Tumorprozess beeinflussen, wurden phänotypisch identifiziert. Weitere

sind aus dem laufenden Screen zu erwarten. Sie sollen mittels reverser Genetik kloniert und anschließend funktionell charakterisiert werden.

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

Das Retinoblastom-Protein (pRB) spielt zusammen mit den E2F Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle in der Regulation der Zellteilung, Differenzierung und Apoptose. Die Funktion des Retinoblastom-Proteins ist bei fast allen Tumoren beim Menschen gestört. Die Arbeitsgruppe untersucht einen hochkonservierten Pocketprotein/E2F-Multiproteinkomplex in humanen Zellen. Dieser Komplex, welcher DREAM Komplex oder auch LINC genannt wird, spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation 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. Untereinheiten von DREAM werden in vielen Tumorarten überexprimiert und dies kann zur Tumorentstehung beitragen. In laufenden Studien wird untersucht, ob dies auf eine Deregulation des Spindel-Kontrollpunkts und der damit verbundenen genomischen Instabilität zurückzuführen ist. Daneben untersuchen wir neue Zielgene des DREAM Komplexes, die wichtige Funktionen in der Cytokinese ausüben.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

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

Meierjohann S, Hufnagel A, Wende E, Kleinschmidt AM, Wolf K, Friedl P, Gaubatz S, Schartl M. (2010) MMP-13 mediates cell cycle progression in melanocytes and melanoma cells: in vitro studies of migration and proliferation. *Mol Cancer* 9: 201.

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

Hauser S, Ulrich T, Wurster S, Schmitt K, Reichert N, Gaubatz S. (2011) Loss of LIN9, a member of the DREAM complex, cooperates with SV40 large T antigen to induce genomic instability and anchorage-independent growth. *Oncogene* (in press).

Reichert N, Wurster S, Ulrich T, Schmitt K, Hauser S, Probst L, Götz R, Ceteci F, Moll R, Rapp U, et al. (2010) Lin9, a subunit of the mammalian DREAM complex, is essential for embryonic development, for survival of adult mice, and for tumor suppression. *Mol Cell Biol* 30:2896–2908.

Prof. Dr. phil. Martin Eilers
(Vorstand)

Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-84111
Fax: 0931/31-84113
E-mail: martin.eilers@biozentrum.uni-wuerzburg.de
www.pch2.biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Ernst Conzelmann
Tel.: 0931/31-84120

Prof. Dr. rer. nat. Peter Gallant
Tel.: 0931/31-84112

Allgemeine Angaben und Struktur

Der Lehrstuhl Physiologische Chemie 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 molekulare Mechanismen der Tumorentstehung. Ein zentrales Forschungsthema sind Proteine der Myc-Familie; diese im Zellkern lokalisierten Proteine tragen kausal zu der Entstehung eines Großteils aller humanen Tumoren bei. Ein zweites Thema ist die Verwendung von Methoden der funktionalen Genomik, um neue Zielstrukturen für eine molekulare Tumorthherapie zu finden.

gulatoren des Zellwachstums und der Zellproliferation sind. Myc Proteine binden an spezifische Sequenzen auf der DNA und üben ihre biologische Wirkungen dadurch aus, dass sie die Transkription einer Vielzahl von Genen sowohl aktivieren als auch reprimieren können. Zu den Zielgenen von Myc gehören viele Gene, deren Produkte eine Rolle in der Proteinsynthese, im Metabolismus und im Zellzyklus haben. Viele zentrale Fragen über die Funktion von Myc und seine Regulation sind bis heute unbeantwortet. Unsere Forschung zielt darauf ab, grundlegende Fragen über die Biologie von Myc zu beantworten und das wachsende Wissen über Myc für eine gezielte Therapie Myc-abhängiger Tumoren auszunutzen. Dazu tragen auch 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.

Forschungsschwerpunkte

Funktion and Regulation von Onkogenen der Myc Familie

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

Drei Mitglieder der Myc-Genfamilie sind kausal an der Entstehung der Mehrzahl humaner Tumoren beteiligt. Die Gene kodieren für nukleäre Proteine, die zentrale Re-

Kontrolle des Zellwachstums in Drosophila

(P. 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 ver-

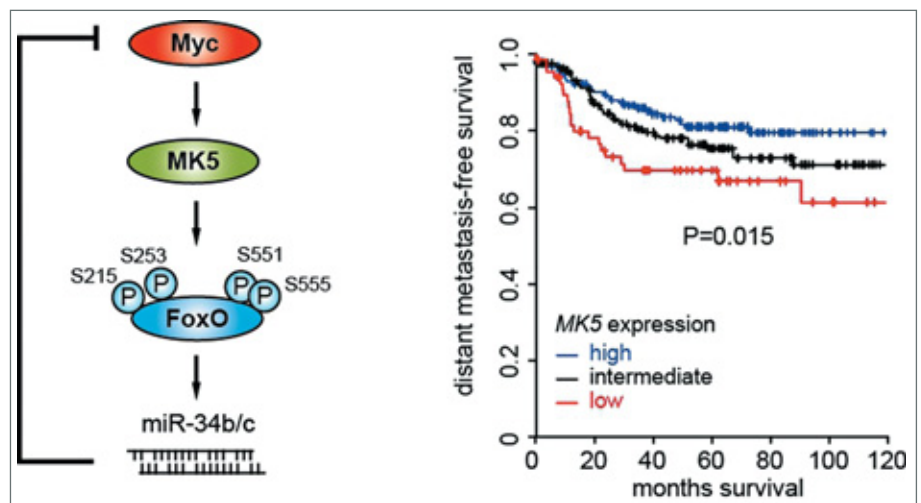


Abb. 1: Ein negativer Feedback-Loop kontrolliert die Expression von Myc in epithelialen Zellen. Der linke Graph zeigt, dass Myc die Expression einer Kinase, Mk5, induziert. Mk5 wiederum phosphoryliert und aktiviert Transkriptionsfaktoren der FoxO-Familie, die die Expression von Myc über eine Familie von miRNAs hemmen. Der rechte Graph zeigt, dass dieser Feedback-loop in der Progression von Kolonkarzinomen durchbrochen wird und in humanen Tumoren die Expression von Mk5 gehemmt ist. Fehlende Expression von Mk5 ist damit auch ein Indikator der Metastasenbildung. Die Daten stammen aus Kress et al. (2011).

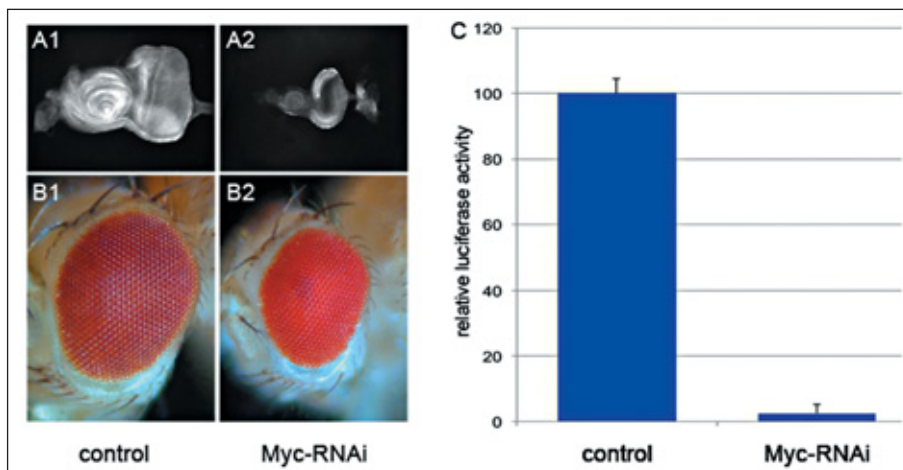


Abb. 2: Systemische Wachstumseffekte durch *Drosophila* Myc. Die Herunterregulierung von Myc ausschließlich im larvalen Fettkörper (der analoge Funktionen ausübt wie die menschliche Leber) reduziert die Wachstumsrate von Augenimaginalscheiben (Bild A2) und führt zu erwachsenen Fliegen mit kleineren Augen (Bild B2). Bild C zeigt die Auswertung einer von uns entwickelten enzymatischen Analyse, mit der solche Wachstumsdefekte rasch in Lysaten einzelner Larven nachgewiesen werden können, und die somit für einen großangelegten genetischen Screen eingesetzt werden kann.

schiedener 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 (TGF β) 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 verzweigten Fettsäuren, u.a. anhand eines knock-out-Mausmodells.
- Gleichzeitiges Targeting desselben Enzyms in verschiedene zelluläre Kompartimente.
- Rolle als Marker für Prostata- und andere Tumoren.

Lehre

Der Lehrstuhl 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

Kress TR, Cannell IG, Brenkman AB, Gaestel M, N' Burgering BM, Bushell M, Rosenwald A, Eilers M. (2011) The MK5/PRAK Kinase and Myc Form a Negative Feedback Loop that Is Disrupted during Colorectal Tumorigenesis *Molecular Cell*, *Molecular Cell* 41:445-57.

Popov N, Schüle C, Jaenicke L, Eilers M. (2010) Ubiquitination of the Myc amino-terminus by beta-TrCP antagonizes Fbw7-mediated degradation. *Nature Cell Biology* 12:973-81.

van Riggelen J, Müller J, Otto T, Beuger V, Samans B, Yetil A, Tao J, Choi P, Kosan C, Möry T, Felsher D, Eilers M. (2010) The interaction between Myc and Miz1 is required to suppress TGF beta- dependent senescence for initiation and maintenance of lymphomagenesis. *Genes and Development* 24:1281-1294.

Herbert B, Dwertmann A, Herold S, Naud JF, Finkernagel F, Harms GS, Wanzel M, Eilers M. (2010) The Arf tumor suppressor protein antagonizes Miz1 function to suppress cell adhesion and induce apoptosis. *Journal of Cell Biology* 188:905-18.

Furrer M, Balbi M, Albarca-Aguilera M, Gallant M, Herr W, Gallant P. (2010) *Drosophila* Myc interacts with host cell factor (dHCF) to activate transcription and control growth. *The Journal of Biological Chemistry* 285:39623-39636.

Prof. Dr. med. Manfred Gessler
(Vorstand)

Theodor-Boveri-Institut
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

Die Forschungsinteressen des Lehrstuhls für Entwicklungsbiochemie reichen von der Aufklärung der molekularen Steuerung von Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen bis hin zu Krankheitsbildern, die durch die Fehlregulation dieser Mechanismen entstehen. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Entwicklung des Herz-Kreislaufsystems und der Nieren, sowie frühkindlichen Nierentumoren, den Nephroblastomen (Wilms-Tumor). Diese Arbeiten werden vor allem von der DFG, dem BMBF und der Wilhelm-Sander-Stiftung unterstützt. Der Lehrstuhl ist eingebunden in die Ausbildung der Medizin- und Zahnmedizinstudenten, der Biologen, Chemiker und insbesondere im Studiengang Biomedizin. Seit dem Wintersemester 2009/10 kam die Ausbildung in unserem 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 für die epithelial-mesenchymale Transformation (EMT) des Endokards notwendig. Der EMT-Prozess ist Voraussetzung für die Ausbildungen entsprechender Vorläuferzellen, die für die korrekte Bildung von Septum und Klappen unerlässlich sind, was durch *in vitro* und *in vivo* Analysen mit Herzanlagen von KO Mäusen eindrucksvoll belegt werden konnte. Es zeigte sich, dass sowohl Hey2 als auch Hey1 und HeyL ähnliche Funktionen ausüben und teilweise redundant sind. Vermutlich sind Hey1 und Hey2 im embryonalen Myokard auch an der

Positionierung des atrioventrikulären Kanals als Organisationszentrum beteiligt.

Die Zielgene der Hey-Faktoren in diesen Prozessen sind noch weitgehend unbekannt. Sie werden derzeit mittels Genexpressionsanalysen und Sequenzierung von Bindungsstellen im Genom über ChIPseq-Analysen eingegrenzt. Hierzu werden verschiedene Zelltypen eingesetzt, darunter auch embryonale Stammzellen, die *in vitro* zu Kardiomyozyten bzw. zu Endothelzellen differenziert werden können. Somit lassen sich globale, wie auch zellspezifische Regulationsmechanismen für Hey-Gene identifizieren.

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

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

Nephroblastome / Wilms-Tumoren

Wilms Tumoren sind frühkindliche Tumoren,

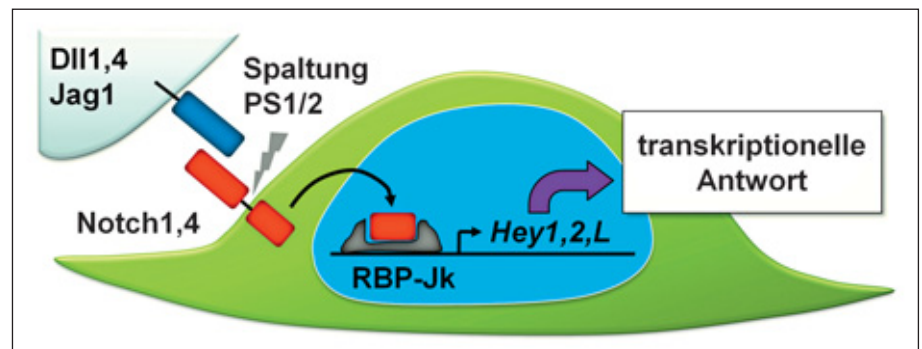


Abb. 1: Der Delta-Notch Signalweg aktiviert die Transkription der Hey Gene, die ihrerseits als Transkriptionsrepressoren wirken.

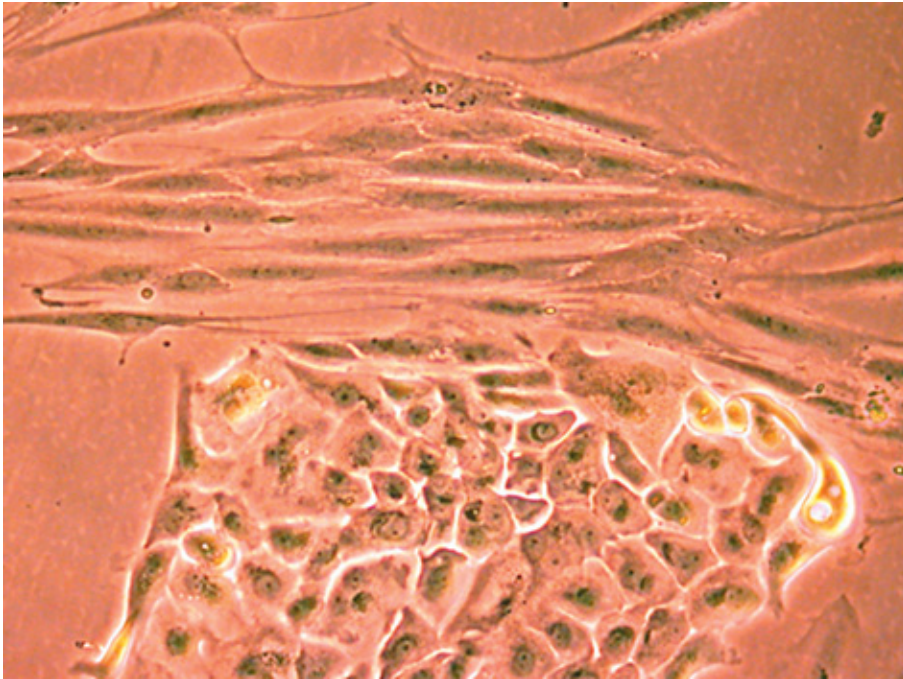


Abb. 2: Wilms-Tumoren bestehen meist aus verschiedenen Zelltypen, die zumindest anfangs auch in Zellkulturen sichtbar sind.

die von fehlendifferenzierten embryonalen Vorläuferzellen ausgehen. Im Rahmen der deutschen Wilms-Tumor Studie betreibt der Lehrstuhl eine Tumorbank, die inzwischen über 1000 Tumoren mit Kontrollgeweben umfasst. Diese werden einer routinemäßigen Untersuchung auf chromosomale Veränderungen und Mutationen in bekannten Tumorgenen wie WT1 oder CTNNB1 unterzogen und zur Identifizierung weiterer Biomarker und Zielstrukturen eingesetzt. Ein großes Hemmnis für *in vitro* Untersuchungen zur Biologie von Wilms-Tumoren war bislang das Fehlen entsprechender Zellkultursysteme. Wir konnten inzwischen eine Reihe von Primärkulturen etablieren und funktionell charakterisieren. Die einzelnen Kulturspiegelcharakteristika der Tumoren, nämlich die Stroma- und Epithelkomponente wieder, wenngleich sich Blastemzellen unter den bisherigen Kulturbedingungen noch nicht eindeutig nachweisen ließen. Mehrere Primärkulturen konnten durch Expression von Telomerase immortalisiert und als permanente stabile Linien etabliert werden. Damit sind erstmals funktionelle Studien *in vitro* an standardisierten Zellen möglich, die typische Wilms-Tumoren repräsentieren und genetisch manipulierbar sind.

Unsere Microarray-Analysen ergaben Hinweise darauf, dass schlecht auf Therapie ansprechende Tumoren durch eine verminderte Aktivität des Retinsäure-Signalwegs gekennzeichnet sind und eine Aktivierung des Signalwegs somit positive Auswirkungen

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

Durch die große Fallzahl in unserer Tumorbank konnten wir auch entscheidend zur Identifizierung eines neuen Genlokus beitragen, der bei Translokationen in Klarzellsarkomen, einem weiteren pädiatrischen Nierentumor, betroffen ist. Weiterhin konnte in einer Kooperation mit dem Institut für Humangenetik der Universität Homburg eine tumorspezifische Antikörper-Signatur im Serum von Wilms-Tumor Patienten ermittelt werden. Solche Befunde sind besonders wichtig im Fall von Wilms-Tumoren, die primär durch Chemotherapie behandelt werden, da hierdurch eine nicht-invasive Frühdiagnostik und möglicherweise auch eine Verlaufskontrolle möglich werden könnten.

Lehre

Die Lehrstühle für Physiologische Chemie I und II und der Lehrstuhl Entwicklungsbiologie

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 Studenten des B.Sc./M.Sc.-Studiengangs Biomedizin in einer Reihe von Kursen in den Fächern Biochemie, Molekularbiologie und Entwicklungsbiologie unterrichtet. Für die Studenten der Biologie und den Studiengang Biochemie werden Module mit biochemischen, entwicklungsbiologischen und tumorbiologischen Schwerpunktsetzungen angeboten. Darüber hinaus ist der Lehrstuhl im Rahmen des in der Physiologischen Chemie angesiedelten Graduiertenkollegs 1048 (Organogenese) und der Graduate School of Life Sciences (GSLs) an der Ausbildung von Doktoranden beteiligt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bielez S, Sirin Y, Si H, Niranjan T, Gruenwald A, Ahn S, Kato H, Pullman J, Gessler M, Haase VH, Susztak K. (2010) Epithelial Notch signaling regulates interstitial fibrosis development in the kidneys of mice and humans. *J Clin Invest* 120:4040-4054.

Doetzelhofer A, Basch ML, Ohshima T, Gessler M, Groves AK, 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.

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

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

Tu X, Chen J, Lim J, Kerner C M, Heisig J, Wiese C, Surendran K, Kopan R, Gessler M, Long F. (2012) Physiological Notch Signaling Maintains Bone Homeostasis via RBPjk and Hey Upstream of NFATc1. *PLoS Genetics*, in press.

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@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 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 in Kürze mit ausführlichen Inhaltszusammenfassungen und nach Möglichkeit auch als digitale Reproduktionen der Originale über einen OPAC frei zugänglich gemacht werden. Das Projekt wurde im Herbst 2011 erstmals durch ein international besetztes Gutachtergremium evaluiert und, auf dessen positives Urteil gegründet, um fünf weitere Jahre verlängert.

Ärztliche Praxis 1500-1850

(M. Stolberg, K. Nolte, S. Schlegelmilch, S. Neuner, F. Wiesendanner)

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

Alltagsgeschichte der Medizinischen Ethik

(K. Nolte, M. Stolberg,)

Während der historische Wandel der herrschenden religiös-philosophischen Normen über die Sterbehilfe und andere zentrale ethische Fragen in Krankenhaus und Praxis gut erforscht ist, wissen wir bislang nur wenig darüber, wie sich Ärzte, Schwestern, Angehörige und Patienten im Alltag dazu verhielten. In einem anfangs von der Fritz Thyssen-Stiftung geförderten Vorhaben konnten wir unter anderem eine verbreitete Akzeptanz der aktiven Sterbehilfe in der Bevölkerung schon um 1700 und erste ärztliche Fürsprecher um 1800 nachweisen und den markanten Wandel im Umgang mit infausten Prognosen und



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

der „informierten Zustimmung“ bei Operationen verfolgen. Dieser Forschungsschwerpunkt soll demnächst mit einer breit angelegten monographischen kultur- und alltagsgeschichtlichen Studie über die ärztliche und pflegerische Versorgung Schwerkranker und Sterbender im 19. Jahrhundert seinen vorläufigen Abschluß finden.

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 untersuchten 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. Das Projekt, aus dem mehrere wissenschaftliche Beiträge, Dissertationen und eine Buchpublikation hervorgingen, wurde 2010 abschlossen.

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Herde S, Walter T. (2010) Neues zur Biographie des Augsburger Arztes und Orientreisenden Leonhard Rauwolf (1535?–1596), in Sudhoffs Archiv. Zeitschrift für Wissenschaftsgeschichte 94:129-156.

Nolte K. (2011) The relationship between Doctors and nurses in Agnes Karll's letters around 1900, in Women's History Magazine 65:9-17.

Nolte K. (2011) Local missionaries: Community deaconesses in early nineteenth century health care, in M. Dinges; R. Jütte (eds): The transmission of health practices (c. 1500 to 2000), Stuttgart, 105-116.

Schlegelmilch S. (2011) Johannes Magirus: Stadtarzt in Zerst (1651-1656), in Mitteilungen des Vereins für Anhaltische Landeskunde 20:9-30.

Stolberg M. (2011) Die Geschichte der Palliativmedizin. Medizinische Sterbebegleitung von 1500 bis heute, Frankfurt a. Main 2011.

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

Petrinistr. 33a
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-47308
Fax: 0931/201-647310
E-mail: peter.heuschmann@uni-wuerzburg.de
www.epidemiologie.uni-wuerzburg.de

tenversorgung. Hierzu zählen insbesondere Studien aus den Bereichen Krankheitsursachen und Risikofaktoren, Therapie und Prävention, Prognose und Outcome, Diagnostik und Screening sowie Angemessenheit und Qualität der medizinischen Versorgung. Die klinische Epidemiologie stellt das verbindende Glied dar, um klinisch relevante, patienten-orientierte Fragestellungen mittels geeigneter Studiendesigns zu beantworten.

Die Forschungsschwerpunkte des Institutes umfassen innovative interdisziplinäre Forschungsprojekte im Bereich klinische Epidemiologie und Biometrie. Diese Projekte werden in enger Kooperation mit Einrichtungen des Universitätsklinikums und anderen Forschungsinfrastrukturen der Universität Würzburg durchgeführt, wie z.B. dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) oder der Zentrale für Klinische Studien (ZKS). Alle Forschungsprojekte werden unter dem Einsatz neuer epidemiologischer und biometrischer Methoden an der Schnittstelle zwischen klinischer Medizin und Epidemiologie entwickelt.

Forschungsschwerpunkte

Das Institut führt eigenständige Forschungsprojekte durch. Thematisch gliedern sich die Forschungsaktivitäten des Lehrstuhls in die drei Hauptthemenbereiche klinische Forschung, Prognosestudien sowie Versorgungsforschung.

Klinische Forschung

Schwerpunkt dieses Themenbereichs ist die Entwicklung neuer Methoden für die Planung und Auswertung klinischer Studien. Hierzu zählt auch die Unterstützung klinischer Studien von existierenden Forschungseinrichtungen des Universitätsklinikums sowie der Universität Würzburg. Weiterhin ist eine enge Interaktion mit der Zentrale für Klinische Studien des Universitätsklinikums Würzburg vorgesehen, die derzeit neu strukturiert wird. Für die wissenschaftliche Leitung dieses Themenschwerpunkts wird eine eigene W2 Professur für Biometrie am IKE-B besetzt.

Prognosestudien

Der Bereich Prognosestudien zielt auf die Etablierung, Unterhaltung und Auswertung von Kohorten von Hochrisikopersonen oder Patienten mit definierten Erkrankungen.

Hierzu gehören z.B. Studien aus den Bereichen: Untersuchungen des natürlichen Verlaufes, der Ursachen und Muster der Krankheitsentstehung; Identifikation neuer prognostischer Modelle für verschiedene Stadien des Krankheitskontinuums; Strategien zur Prävention von unterschiedlichen Krankheitsstadien; sowie der Entwicklung von Interventionen zur Verbesserung von Morbidität und Mortalität.

Hierbei liegt ein besonderer Schwerpunkt in der Stärkung des wissenschaftlichen Profils von Registerstudien sowie von Routinedaten zur Darstellung des natürlichen Verlaufes von Erkrankungen sowie zur Identifikation von Hochrisikopatienten im klinischen Alltag. Exemplarisch erwähnt sei in diesem Bereich die Nutzung von Daten regionaler Register zur Qualitätssicherung in der Schlaganfallbehandlung, die im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall Register (ADSR, siehe Abbildung 1) kooperieren, für prognostische Fragestellungen wie z.B.: Identifikation unabhängiger individueller und struktureller Faktoren für den Verlauf einer Erkrankung; Priorisierung potentieller Zielgrößen für Therapieformen im klinischen Alltag; sowie Entwicklung von zukünftigen Interventionsstudien zur Verbesserung der Mortalität und Morbidität.

Versorgungsforschung

Der Themenbereich Versorgungsforschung beschäftigt sich mit Untersuchungen zu Qualität und Angemessenheit der medizinischen Versorgung. Hierzu zählt z.B. die Entwicklung von Methoden zur Beurteilung der Qualität der Behandlung von Patienten

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B, Vorstand: Univ.-Prof. Dr. P. U. Heuschmann) wurde zum 01.10.2011 an der Universität Würzburg neu eingerichtet. Es vertritt die Fächer Klinische Epidemiologie und Biometrie an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg in Forschung und Lehre. Primär beschäftigt sich das Institut wissenschaftlich mit der Beantwortung von Fragen aus der Patien-



Abb. 1: Teilnehmer an der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall Register (Stand 31.12.2010).

im klinischen Alltag in verschiedenen Behandlungsphasen sowie die Evaluation von Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung. Der Schwerpunkt im Bereich dieses Arbeitsgebietes liegt in der Verbesserung der Umsetzung von Ergebnissen klinischer Studien in die klinische Versorgung (Phase II Translationsforschung).

Exemplarisch erwähnt sei in diesem Themenbereich das im Rahmen des 7. Rahmenprogramms der Europäischen Union geförderte Kollaborationsprojekt „The European Implementation Score (EIS) Collaboration“, das durch das King's College London koordiniert wird. Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung einer Methodik zur Messung des Grades der Implementierung der Ergebnisse klinischer Studien in den Versorgungsalltag. Anhand von Beispielen aus der Versorgung von Patienten nach Schlaganfall sowie koronarer Herzerkrankung werden Einflussfaktoren identifiziert, die eine erfolgreiche Implementierung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis vorhersagen. Hierzu werden Daten von nationalen oder regionalen Schlaganfallregistern aus 7 europäischen Ländern ausgewertet.

Als weiteres Projekt aus diesem Bereich soll die EUROASPIRE (European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes) Studie Erwähnung finden, die ab 2012 als Kooperationsprojekt zwischen dem IKE-B, dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (Prof. Dr. S. Störk) und weiteren Abteilungen des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) durchgeführt wird. Die Untersuchung wird durch die „European Society of Cardiology“ und die „European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation“ koordiniert. Im Rahmen dieser multizentrischen europäischen Querschnittsstudie wird die Qualität der Sekundärprävention sowie das Management von Lebensstilfaktoren, vaskulären Risikofaktoren sowie medikamentöser Sekundärprävention nach koronarer Herzerkrankung im klinischen Alltag untersucht.

Methodenplattform

Das IKE-B soll als Methodenplattform für die medizinische Fakultät der Universität Würzburg zur Beantwortung von patienten-orientierten wissenschaftlichen Fragestellungen etabliert werden. Eine möglichst frühzeitige Einbindung der Epidemiologie sowie der Biometrie in die Planung und Durchführung einer Studie ist sinnvoll um den Erfolg eines Forschungsprojektes sicherzustellen. Das Institut stellt hierbei alle notwendigen

methodischen Hilfsmittel zur Entwicklung, Durchführung und Analyse patienten-orientierter Forschungsprojekte bereit. Hierzu zählen auch moderne Möglichkeiten des Managements großer Datenmengen die am Lehrstuhl etabliert sind, wie z.B. die digitale Erfassung von Fragebögen.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit des Institutes stellt die Entwicklung und Anwendung neuer Methoden im Bereich der klinischen Epidemiologie und Biometrie dar, die in Forschungs- und Kooperationsprojekten Einsatz finden. Hierzu zählen u.a.: neue Ansätze im Bereich von Interventionsstudien (z.B. cluster trials, multistage interventions); neue Methoden der Kontrolle für Störgrößen in Beobachtungsstudien (z.B. propensity score analysis, multilevel analysis); Nutzung von Routinedaten (z.B. zur Bedarfsanalyse, Hypothesengenerierung, Endpunktevaluation in pragmatic trials); Stärkung des wissenschaftlichen Profils von Registerstudien (z.B. zur Endpunktevaluation in Kohortenstudien, Simulation von möglichen Effekten einer Intervention, Feststellung der externen Validität); medizinische Entscheidungsanalysen (z.B. ökonomische Modellierungen, decision tree analyses); und Entwicklung neuer Methoden zur Implementierung von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Versorgung (z.B. Telemedizin, sektorenübergreifende Qualitätssicherung).

Lehre

Besonderer Schwerpunkt der Arbeit des Institutes liegt in der Verbesserung der Ausbildung von jungen Wissenschaftlern und Ärzten in den Fachgebieten Epidemiologie und Biometrie. Hierzu werden Lehrangebote für Epidemiologie und Biometrie bereits früh in die Ausbildung der Medizinstudenten etabliert. Das Institut bietet ab dem Sommersemester 2012 neu strukturierte Vorlesungen und Seminare auf dem Gebiet der Epidemiologie und Biometrie für Medizinstudenten in Würzburg an. Ein Schwerpunkt der Angebote liegt in interaktiven Trainingselementen und praktischen Übungen in Kleingruppen im Rahmen von Pflichtveranstaltungen sowie darüberhinausgehenden Angeboten, um die Relevanz der Epidemiologie für die klinische Praxis zu illustrieren.

Weiterhin sollen auch erweiterte Ausbildungsmöglichkeiten in den Bereichen klinische Forschung, klinische Epidemiologie und Versorgungsforschung in Würzburg aufgebaut werden, um junge Wissenschaft-

ler zur Durchführung eigener unabhängiger Forschungsprojekte in diesen Bereichen zu qualifizieren. Hierzu beteiligt sich das Institut in Kooperation mit einer Vielzahl von bestehenden Forschungseinrichtungen in Würzburg (wie z.B. dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz) aktiv am Aufbau von derzeit geplanten Ausbildungsangeboten im Bereich der klinischen Forschung. Zu diesen Angeboten zählen z.B. die Etablierung einer neuen Sektion „Clinical Sciences“ im Rahmen der „Graduate School of Life Sciences (GSLs)“, der geplante Aufbau eines Begleitstudienganges „Klinische Forschung“ für Medizinstudenten sowie eines Masterstudienganges „Clinical Sciences and Epidemiology“, und die Unterstützung eines Curriculums „Klinische Forschung“ für Assistenzärzte.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Heuschmann PU, Wiedmann S, I. Wellwood, A. Rudd, A. Di Carlo, Y. Bejot, D. Ryglewicz, D. Rastenyte, C.D.A. Wolfe On behalf of the European Registers of Stroke. (2011) Three-month stroke outcome: The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. *Neurology* 76:159-165.

Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, Kreitsch P, Mackert BM, Nabavi DG, Nolte CH, Pöhl W, Schmehl I, Schmitz B, von Brevern M, Walter G, Heuschmann PU. (2011) Berlin Stroke Register Investigators. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* 77:965-72.

Grube MM, Dohle C, Djouchadar D, Rech P, Bienek K, Dietz-Fricke U, Jöbges M, Kohler M, Missala I, Schönherr B, Werner C, Zeytounchian H, Wissel J, Heuschmann PU. (2012) Evidence-based quality indicators for stroke rehabilitation. *Stroke* 43:142-6.

Wiedmann S, Norrving B, Nowe T, Abilleira S, Asplund K, Dennis M, Hermanek P, Rudd A, Thijs V, Wolfe CDA, Heuschmann PU. (2012) Variations in quality indicators of acute stroke care in 6 European countries: the European Implementation Score (EIS) Collaboration. *Stroke* 43:458-63

Prügger C, Heidrich J, Wellmann J, Dittrich R, Brand SM, Telgmann R, Breithardt G, Reinecke H, Scheld H, Kleine-Katthöfer P, Heuschmann PU, Keil U. (2012) Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the region of Münster. *Dtsch Arztebl* (in press).

2.9.1 Abteilung für Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften

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

Klinikstr. 3
97070 Würzburg
Tel.: 0931/318-2713
Fax: 0931/318-6080
E-mail: psychotherapie@uni-wuerzburg.de
www.psychotherapie.uni-wuerzburg.de

Forschungsschwerpunkte

Psychokardiologie

(H. Faller)

Gemeinsam mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Prof. Angermann, Prof. Störk, Prof. Ertl) wurde 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 wird die Prävalenz psychischer Belastungen und psychischer Störungen bei Krebskranken und deren Bedarf an psychosozialer Unterstützung bestimmt. Im Rahmen der Vor-

bereitung der S3-Leitlinie Psychoonkologie wurde ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Effektivität psychoonkologischer Interventionen durchgeführt. Ein weiterer wissenschaftlicher Fokus liegt auf Response-Shift-Prozessen bei der Lebensqualitätsmessung.

Patientenschulung

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

Für ein Spektrum von chronischen Erkrankungen wurden neuartige Schulungskonzepte mit dem Ziel einer Verbesserung der Patientenorientierung unter Nutzung innovativer Didaktik entwickelt und evaluiert. Zielgruppen waren Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, koronarer Herzkrankheit, chronischer Herzinsuffizienz, Brustkrebs und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In diesen Programmen werden u.a. spezielle Strategien zur Förderung der Nachhaltigkeit von Schulungseffekten und des Transfers in den Alltag eingesetzt, wie z.B. Planungsinterventionen und Nachsorgemaßnahmen unter Nutzung moderner Medien. Es wurde eine Bestandsaufnahme der aktuellen Schulungspraxis in der medizinischen Rehabilitation durchgeführt und die im Internet zugängliche Patientenschulungs-Datenbank erweitert. Ein weiteres Projekt untersucht die Effektivität

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung für Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften nimmt Aufgaben in Forschung, Lehre und Krankenversorgung wahr. Die Forschungsschwerpunkte liegen auf psychischen Faktoren bei körperlichen Erkrankungen und Prozessen der Krankheitsbewältigung und Rehabilitation. In der Lehre vertritt die Abteilung die Fächer Medizinische Psychologie und Soziologie im ersten, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin sowie Rehabilitationswissenschaften im zweiten Studienabschnitt. Zur Krankenversorgung unterhält sie eine psychotherapeutische Poliklinik sowie Konsil- und Liaisonsdienste für das Universitätsklinikum. Die Abteilung verfügt über 4,5 Haushalts- und derzeit 18 Drittmittel-Wissenschaftlerstellen. Es bestehen enge klinische und wissenschaftliche Kooperationen mit dem Universitätsklinikum. Die Abteilung ist Mitglied des Comprehensive Cancer Center Mainfranken (Prof. Faller leitet den Psychoonkologischen Dienst des CCC) und des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz.

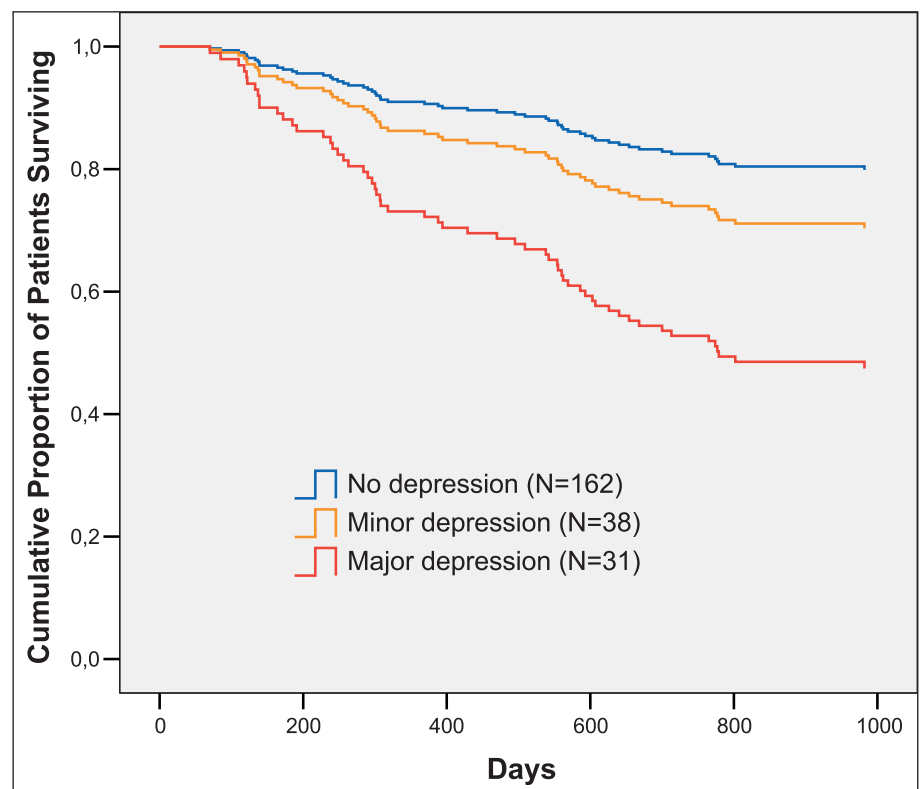


Abb. 1: Depression und Überlebenszeit bei Herzinsuffizienzpatienten.

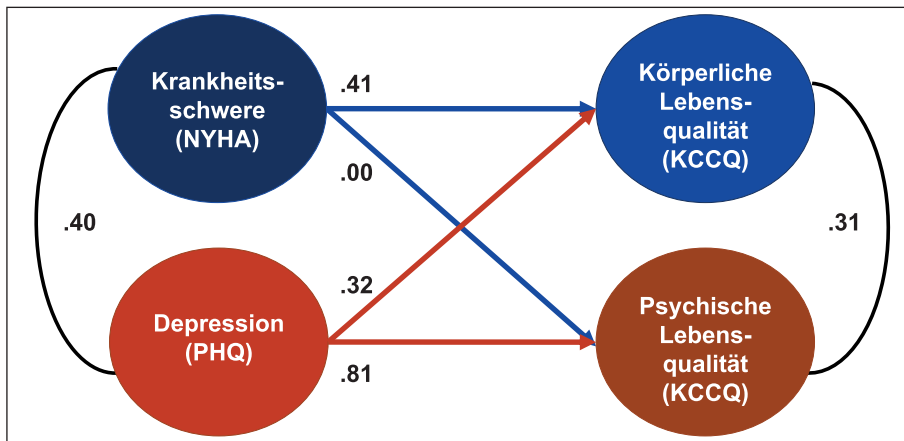


Abb. 2: Einfluss von Krankheitsschwere und Depression auf die Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz.

von Methoden der Dissemination innovativer Programme in die rehabilitative Routin Praxis.

Patient-Reported Outcomes

(H. Faller, M. Schuler)

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Entwicklung und psychometrischen Prüfung von Selbsteinschätzungsinstrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und anderer patient-reported outcomes. 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 wurde der Health Education Impact Questionnaire (heiQ) übersetzt, adaptiert und psychometrisch evaluiert. Dies ist das erste Instrument, das die generische Messung von Selbstmanagementfähigkeiten als proximale Outcomes von Patientenschulungen ermöglicht.

Berufsbezogene Maßnahmen in der Rehabilitation

(S. Neuderth, H. Vogel)

Um die Wiedereingliederungschancen von Rehabilitanden zu erhöhen, ist es erforderlich, Patienten mit beruflichen Problemlagen frühzeitig zu identifizieren und ihnen entsprechende berufsbezogene Maßnahmen anzubieten. Projekte befassten sich mit der Entwicklung eines entsprechenden Screening-Verfahrens, mit einer Bestandsaufnahme berufsbezogener Maßnahmen in der Rehabilitation, der Dissemination von benchmark-Modellen in die Praxis, der Ein-

beziehung der Patienten in die Indikationsstellung für berufsbezogene Maßnahmen (shared decision making) sowie der Evaluation der medizinisch-beruflichen Rehabilitation.

Qualitätssicherung

(H. Vogel, S. Neuderth)

In der Abteilung 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. Zudem werden Projekte zur Qualitätssicherung der sozialmedizinischen Begutachtung der Rentenversicherung durchgeführt.

Emotion und Essen

(M. Macht)

Emotionales Essverhalten, d.h. der Einsatz von Nahrungsaufnahme zur Stressbewältigung, stellt einen gesundheitlichen Risikofaktor dar. Um den Zusammenhang zwischen Emotionen und Essen im Alltag zu untersuchen, wurde die experience-sampling-Methode mittels PDAs verwandt. In einer Evaluationsstudie wird die Effektivität einer Gruppenintervention zur Förderung der Emotionsregulation und Verminderung emotionalen Essens geprüft.

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Schowalter M, Deckert J, Ertl G, Faller H. (2011) Somatic correlates of comorbid major depression in patients with systolic heart failure. *International Journal of Cardiology* 147:66-73.

Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Löffler M, Ertl G. (2011) Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure. *The Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. Circ Heart Fail*, published online September 28, 2011.

Faller H, Steinbüchel T, Störk S, Schowalter M, Ertl G, Angermann CE. (2010) Impact of depression on quality of life assessment in heart failure. *International Journal of Cardiology* 142:133-137.

Meng K, Seekatz B, Roband H, Worringer U, Vogel H, Faller H. (2011) Intermediate and long-term effects of a standardized back school for inpatient orthopedic rehabilitation on illness knowledge and self-management behaviors: A randomized controlled trial. *Clinical Journal of Pain* 27:248-57.

Reusch A, Ströbl V, Ellgring H, Faller H. (2011) Effectiveness of small-group interactive education vs. lecture-based information-only programs on change motivation and lifestyle behaviours. A prospective controlled trial of rehabilitation inpatients. *Patient Education and Counseling* 82:186-192.

Prof. Dr. med. Matthias Frosch
(Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2, Bau E1
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-46160
Fax: 0931/31-46445
E-mail: secretary@hygiene.uni-wuerzburg.de
www.hygiene.uni-wuerzburg.de
www.meningococcus.de
www.haemophilus.uni-wuerzburg.de
www.echinococcus.de

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

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bhanu Sinha
Tel.: 0931/31-46949

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

Aufgaben und Struktur

Die Hauptaufgaben des Institut für Hygiene und Mikrobiologie sind die Labordiagnostik von Infektionen, die durch Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, die Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten, die Forschung über Infektionskrankheiten und ihre Erreger, die Krankenhaushygiene und die Lehre für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Biomedizin 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. Jährlich werden ca. 80.000 mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Zu den Aufgaben in der Krankenversorgung gehören die Erarbeitung von Strategien zur Vermeidung von Krankenhausinfektionen und die Krankenhaushygiene. Hierfür wurde vom Vorstand des Universitätsklinikums die Stabsstelle Krankenhaushygiene eingerichtet und Herrn Prof. Dr. U. Vogel übertragen. Im Zentrum der Forschungsaktivitäten des Instituts stehen die molekularen Ursachen der Entstehung von Infektionskrankheiten. Mit Methoden der Molekulargenetik, Zellbiologie, Immunologie und Genomforschung werden Fragen der Pathogenität von Bakterien und Parasiten bearbeitet und Konzepte entwickelt, die neue Möglichkeiten zur Diagnostik, Therapie und Vorbeugung von Infektionskrankheiten eröffnen.

Am Institut wurde vom Robert-Koch-Institut das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) eingerichtet. Zu den Aufgaben des NRZM gehört die molekularbiologische Typisierung von Meningokokken, individuelle Beratung zum Fallmanagement und die Beratung von Gesundheitsämtern bei der epidemiologischen Untersuchung gehäuft auftretender Meningokokkenkrankungen. 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)

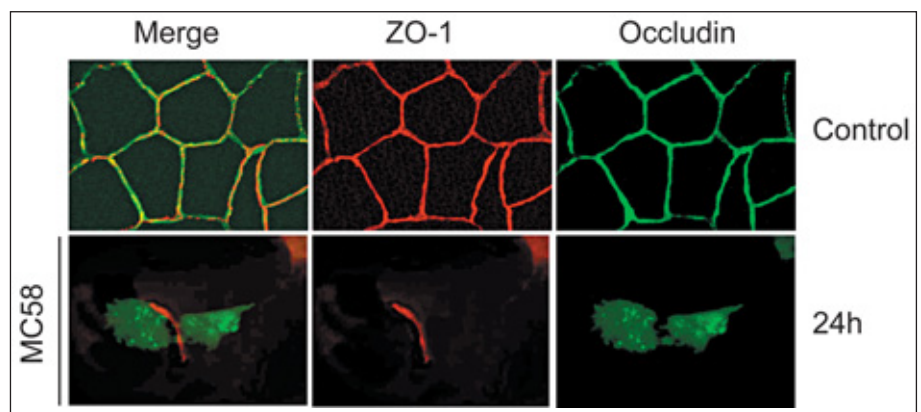


Abb. 1: Effekt von *N. meningitidis* auf die Tight Junction Proteine Occludin und ZO-1 (Schubert-Unkmeir, A. et al., 2011. PLoS Pathog. 6:e1000874). Gehirndendothelzellen wurden mit *N. meningitidis* Stamm MC58 infiziert und in der indirekten Immunfluoreszenz untersucht. Die Immunfluoreszenzfärbung zeigte, dass die Infektion mit Meningokokken zu einer Umlagerung von Occludin (grüne Fluoreszenz) führt von der Zellmembran hin zu einer diffusen Verteilung im Zytoplasma.

Meningokokken, die bei Kleinkindern und Jugendlichen Sepsis und Meningitis verursachen, sind Gegenstand infektionsbiologischer Arbeiten. Im Vordergrund stehen Arbeiten, die die molekularen Grundlagen bei der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch Meningokokken aufklären. Sowohl bakterielle Strukturen als auch zelluläre Rezeptoren, die diese Interaktion vermitteln, werden untersucht. 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 Pathogenese von Meningokokken-Infektionen

(U. Vogel, H. Claus)

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

Genomforschung an pathogenen Bakterien

(C. Schoen, M. Frosch)

Meningokokken sind eine strikt an ihren humanen Wirt adaptierte kommensale Bakterien-Spezies, die gelegentlich auch lebensbedrohliche Infektionen verursachen kann. Da bisher kein geeignetes Tiermodell der Meningokokkeninfektion existiert, sind die genetischen Ursachen ihrer Virulenz bisher nur unvollständig bekannt. Daher bildet die evolutionäre und funktionelle Genomforschung an Meningokokken einen weiteren Forschungsschwerpunkt des Instituts. Insbesondere durch den Vergleich der Genome und Transkriptome von invasiven Isolaten mit denen von Trägerisolaten werden die genetischen Ursachen und Mechanismen ihrer Pathogenität sowie deren Evolution in geeigneten ex vivo-Infektionsmodellen untersucht.

Wirtszell-Interaktion von *Staphylococcus aureus*

(B. Sinha)

Staphylococcus aureus ist einer der häufigsten bakteriellen Infektionserreger des

Menschen. Jedoch ist ein hoher Anteil der Bevölkerung besiedelt, ohne zu erkranken. Wesentlich für das Verständnis, wie sich eine Infektion entwickeln kann, ist die genaue Kenntnis, wie das Bakterium mit Wirtszellen interagiert. Unsere Arbeiten zeigen, dass *S. aureus* 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, Induktion von Zelltod, Umbau des Zytoskeletts nach Infektion, 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.

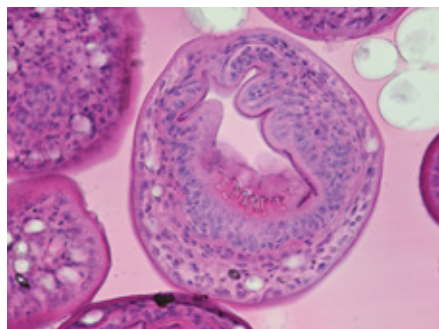


Abb. 2: Invaginierter Protoscolex des Fuchsbandwurms *Echinococcus multilocularis*.

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 Kreuz-Kommunikation mit Signalsystemen des Wirts nutzt, und dass totipotente, somatische Stammzellen eine zentrale Rolle im Entwicklungsgeschehen von Echinokokken einnehmen. Weiterführende Analysen konzentrieren sich auf evolutionsgeschichtlich konservierte Signalsysteme in Stammzellen und differenzierten Zellen des Parasiten, über die eine wirtsinduzierte Parasitenentwicklung ermöglicht wird und die über immunmodulatorische Vorgänge an der langen Persistenz der Bandwurmlarve im Wirt beteiligt sind. Durch Genom-, Transkriptom

und Proteom-Analysen werden zudem Parasiten-spezifische Faktoren gesucht, die sich als Zielmoleküle für die Entwicklung von Antitinktiva 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

Giese B, Glowinski F, Paprotka K, Dittmann S, Steiner T, Sinha B, Fraunholz MJ. (2011) Expression of δ -toxin by *Staphylococcus aureus* mediates escape from phagoendosomes of human epithelial and endothelial cells in the presence of β -toxin. *Cell. Microbiol.* 13:316-329.

Joseph B, Schwarz RF, Linke B, Blom J, Becker A, Claus H, Goesmann A, Frosch M, Müller T, Vogel U, Schoen C. (2011) Virulence evolution of the human pathogen *Neisseria meningitidis* by recombination in the core and accessory genome. *PLoS One.* 6:e18441.

Lappann M, Claus H, van Alen T, Harsen M, Elias J, Molin S, Vogel U. (2010) A dual role of extracellular DNA during biofilm formation of *Neisseria meningitidis*. *Mol Microbiol.* 75:1355-1371.

Nono JK, Pletincx K, Lutz MB, Brehm K. (2012) Excretory/secretory products of *Echinococcus multilocularis* larvae induce apoptosis and tolerogenic properties in dendritic cells in vitro. *PLoS Negl. Trop. Dis.* in press.

Schubert-Unkmeir A, Konrad C, Slanina H, Czapek F, Hebling S, Frosch M. (2010) *Neisseria meningitidis* induces endothelial cell detachment from the matrix and cleavage of occludin: a role for MMP-8 activity. *PLoS Pathog.* 6:e1000874.

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/

Allgemeines und Struktur

Die Forschungsziele der Arbeitsgruppen des Lehrstuhles für Virologie umfassen grundlegende Analysen zur Regulation viraler Replikation und Genexpression, komplexe Untersuchungen zur Pathogenese viraler Erreger, Untersuchungen zur Sensibilität von Viren gegenüber antiviralen Medikamenten und die Entwicklung von viralen Gentransfervektoren zur Therapie angeborener und erworbener menschlicher Erkrankungen. Dem Lehrstuhl obliegen darüber hinaus virusdiagnostische Untersuchungen im Rahmen der klinischen Virologie. Am Lehrstuhl für Virologie sind insgesamt ca. 65 wissenschaftliche Mitarbeiter beschäftigt, die sich auf die unterschiedlichen Arbeitsgruppen verteilen. Inhaltlich und methodisch besteht eine enge Assoziation mit dem Lehrstuhl für Immunologie im gleichen Hause; die Arbeitsgruppen unterhalten außerdem zahlreiche Kooperationen mit den Mitgliedern des Zentrums für Infektionsforschung, verschiedenen Sonderforschungsbereichen und Graduiertenkollegs sowie dem interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung. Neben den bestehenden internationalen Kooperationen mit Arbeitsgruppen in Europa und den USA ist der Lehrstuhl insbesondere bemüht, die Zusammenarbeit mit afrikanischen Ländern auszubauen. Prof. Rethwilm ist der Sprecher des Internationalen Graduiertenkollegs 1522 (siehe dort), mit dem die DFG die Zusammenarbeit der Würzburg Universität mit zwei Universitäten in Kapstadt (Südafrika) im Bereich der Infektionsforschung unterstützt.

Forschungs- schwerpunkte

Molekulare Mechanismen Masernvirus-induzierter Immunsuppression

(S. Schneider-Schaulies)

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

Pathogenesemechanismen von Pneumoviren

(C. Krempf)

Das Respiratorische Synzytialvirus (RSV) ist ein bedeutender viraler Erreger von schweren Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern, älteren Menschen sowie bei immunkomprimierten Patienten. Eine effektive antivirale Therapie oder ein lizensierter Impfstoff sind bis heute nicht erhältlich. Gründe hierfür sind in dem eher lückenhaften Verständnis der Pathogenitätsmechanismen der RSV-Infektion, verbunden mit Fehlen eines adäquaten Tiernodells zu suchen. Wir verwenden daher das Pneumonievirus der Maus (PVM), ein enger Verwandter von RSV mit vergleichbarer Symptomatik in Mäusen, als Ersatzmodell. Unter Verwendung der Reversen Genetik, die es ermöglicht, gezielt Mutationen in das PVM-Genom einzuführen, werden Pathogenitätsfaktoren des Virus und des Wirts identifiziert und charakterisiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen zu einem besseren Verständnis des RSV-induzierten Krankheitsbildes führen und zum rationalem Design einer attenuierten RSV-Vakzine beitragen.

Modellsysteme für Virusaufnahme und Mechanismen der Virusausbreitung

(J. Schneider-Schaulies)

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

Molekularbiologie der Foamyviren

(J. Bodem, A. Rethwilm)

Foamyviren weisen in ihrer Replikation einige Besonderheiten im Vergleich zu den besser untersuchten Orthoretroviren auf. Dazu gehören unter anderem die für Retroviren untypische Genomkonservierung, die Mechanismen der transkriptionalen und posttranskriptionalen Regulation der Genexpression sowie des Partikelzusammenbaus und der Reifung. Diesen Phänomenen wird in der Arbeitsgruppe unter Verwendung molekularbiologischer Methoden nachgegangen. Zu den spektakulärsten Ergebnissen gehören u.a. die Identifizierung eines für Retroviren neuen Mechanismus des mRNA Exports aus dem Nukleus und die Identifizierung des Mechanismus der Aktivierung der proteolytischen Spaltung der Kapsid- und RT-Vorläufermoleküle durch Wechselwirkung der viral kodierten Protease mit bestimmten RNA-Motiven.

Entwicklung foamyviraler Vektoren und ihr Einsatz in der Gentherapie des M. Fabry

(T. Wiktorowicz, C. Scheller, A. Rethwilm)

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

chymaler und hämatopoietischer Stammzellen (HSZs) mit therapeutischen Genen. Bei M. Fabry handelt es sich um eine x-chromosomal gekoppelte angeborene Störung des Stoffwechsels, bei der es durch Fehlen oder Minderaktivität des Enzyms α -Galaktosidase A zu Ablagerungen von Globotriaosylceramid in verschiedenen Organen (u.a. Herz und Niere) kommt. Dieser Zustand soll durch autologe Transplantation gentherapierter HSZs dauerhaft behoben werden.

Pathogenese der HIV Demenz (E. Koutsilieri)

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

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 Immunsuppressiva auf das Fortschreiten der Erkrankung in einer deutschen HIV Kohorte und in einer klinischen Studie an Patienten in Tanzania untersucht.

Charakterisierung von Resistenzen unter antiviraler Therapie und mögliche Übertragung auf die therapie-naïve Bevölkerung (C. Scheller, J. Bodem, B. Weissbrich, A. Rethwilm)

Anhand der Sequenz der PR- und RT-Domäne von HIV pol lässt sich mit einiger Sicherheit vorhersagen, ob eine Resistenz gegenüber antiviralen Medikamenten oder ein sonstiges veränderndes Verhalten einer gegebenen Virusvariante vorliegt und wie hoch sein Ausprägungsgrad ist. Auch für weitere chronische Virusinfektionen, beispielsweise die, die durch HBV und HCV hervorgerufen werden, häufen sich die Anzahl und der Wirkmechanismus der Medikamente. Um an diesem Punkt überhaupt

eine Chance zu haben, begründet intervenieren zu können, ist die rechtzeitige Identifizierung und Charakterisierung der Resistenz-assoziierten Mutationen unerlässlich.

Entwicklung neuartiger Untersuchungsplattformen für die Identifizierung antiviraler Substanzen (B. Nowotny, 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. Normalerweise führt die HIV-Infektion von Zellen dazu, dass Vif zur Degradation von hA3G über den Ubiquitinweg durch das 26S Proteasom führt und damit die antivirale Aktivität von hA3G aufhebt. Um Substanzen zu identifizieren, die die Vif-hA3G-Interaktion aufheben, haben wir eine Zelllinie 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 untersucht. Das humane Bocavirus (Erstbeschreibung 2005) z.B. wurde in 11 % der Nasenrachensekrete von Kindern, die mit akuten respiratorischen Erkrankungen in der Universitätskinderklinik behandelt wurden, nachgewiesen. Auffällig war eine sehr hohe Anzahl an Koinfektionen mit anderen respiratorischen Viren. Unter anderem durch serologische Untersuchungen soll weiter abgeklärt werden, ob das humane Bocavirus tatsächlich krank macht, oder ob es sich um einen „innocent bystander“ handelt. Eine große Palette weiterer erst kürzlich publizierter viraler Infektionserreger wird von uns in gleicher Hinsicht untersucht.

Kooperationsprojekte mit Mwanza/Tanzania und Kapstadt/Südafrika (C. Scheller, J. Bodem, E. Koutsilieri, B. Schneider-Schaulies, A. Rethwilm)

Der Schwerpunkt dieser Aktivitäten liegt auf der Verbesserung der therapeutischen Mög-

lichkeiten einer anti-retroviralen HIV-Therapie unter afrikanischen Bedingungen und der Charakterisierung afrikanischer HIV-Iso-late. Hier ist insbesondere das Resistenzmuster gegenüber anti-retroviralen Medikamenten von Interesse. Von allen Kontinenten sind die Länder Afrikas am stärksten von der HIV-Pandemie betroffen, ein Umstand, der beträchtliche sozio-ökonomische und medizinische Konsequenzen mit sich bringt und zunehmend bringen wird. An diesem Punkt durch klinisch-virologische Forschungstätigkeiten einzugreifen, ist das Ziel der Kooperationsprojekte mit Südafrika und Tansania.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Matthes D, Wiktorowicz T, Zahn J, Bodem J, Stanke N, Lindemann D, Rethwilm A. (2011) Basic residues in the foamy virus Gag protein. *J Virol* 85:3986-3995.

Heinze, B., Frey, S., Mordstein, M., Schmitt-Graff, A., Ehl, S., Buchholz, U. J., Collins, P. L., Staeheli, P., and Kreml, C. D. (2011) Both nonstructural proteins NS1 and NS2 of pneumonia virus of mice are inhibitors of the interferon type I and type III responses in vivo. *J Virol* 85:4071-4084.

Scheller C, Arendt G, Nolting T, Antke C, Sopper S, Maschke M, Obermann M, Angerer A, Husstedt IW, Meisner F, Neuen-Jacob E, Müller HW, Carey P, ter Meulen V, Riederer P, Koutsilieri E. (2010) Increased dopaminergic neurotransmission in therapy-naïve asymptomatic HIV patients is not associated with adaptive changes at the dopaminergic synapses. *J Neural Transm* 117:699-705.

Singethan K, Hiltensperger G, Kendl S, Wohlfahrt J, Plattet P, Holzgrabe U, Schneider-Schaulies J. (2010) N-(3-cyanophenyl)-2-phenylacetamide, an effective inhibitor of the Morbillivirus-induced membrane fusion with low cytotoxicity. *J. Gen. Virol.* 91:2762-2772.

Avota E, Gulbins E, Schneider-Schaulies S. (2011) DC-SIGN mediated sphingomyelinase-activation and ceramide generation is essential for enhancement of viral uptake in dendritic cells. *PlosPath* 7: e1001290.

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 für Immunbiologie 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 myeloiden Suppressorzellen, Immunmodulation mit monoklonalen Antikörpern, Antigenerkennung sogenannter unkonventioneller oder natürlicher T 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. Die Arbeiten am Lehrstuhl für Immunbiologie werden durch lokale und überregionale Forschungsverbünde gefördert und durch vielfältige Kooperationen im In- und Ausland gestützt. Am Institut wird darüber hinaus die Autoimmundiagnostik für Patienten des Klinikums durchgeführt (Leiter PD Dr. T. Kerkau).

Forschungsschwerpunkte

Funktion des kostimulatorischen Rezeptors CD28

(T. Hünig)

CD28 ist 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. Dabei interessiert uns besonders die Bedeutung von CD28 für die Homöostase und Funktion regulatorischer T-Zellen sowie die Entstehung und den Abruf des Gedächtnisses von CD8 T-Zellen.

Die Antwort menschlicher T-Zellen auf den CD28 Superagonisten TGN1412

(T. Hünig)

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

ripherer Blut Lymphozyten und Monozyten aufgeklärt und ein neues Testsystem entwickelt, das die Vorhersagekraft präklinischer Tests verbessern wird.

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

(T. Hünig)

Durch transgene Expression eines zytosolischen Modellantigens in den für die Bildung der Myelinscheide verantwortlichen Oligodendrozyten können wir mit „Killer“ CD8 T-Zellen MS-ähnliche Läsionen im ZNS der Mäuse auslösen, allerdings nur dann, wenn die angreifenden Zellen in einer physiologisch unwahrscheinlichen Überzahl eingesetzt werden. Niedrigere Zahlen werden abgewehrt. Den Mechanismus dieser Form von Toleranzinduktion untersuchen wir auf zellulärer und molekularer Ebene.

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 V γ 9V δ 2 T Zellen studiert. Diese Zellen erkennen „Phosphoantigene“, die von metabolisch aberranten Zellen z.B. Tumorzellen oder vielen Pathogenen produziert werden. Wir untersuchen, wie solche Zellen für die Tumorthherapie eingesetzt werden können und wie sich ihre besondere Art der Antigenerkennung im Laufe der Evolution entwickelt hat.

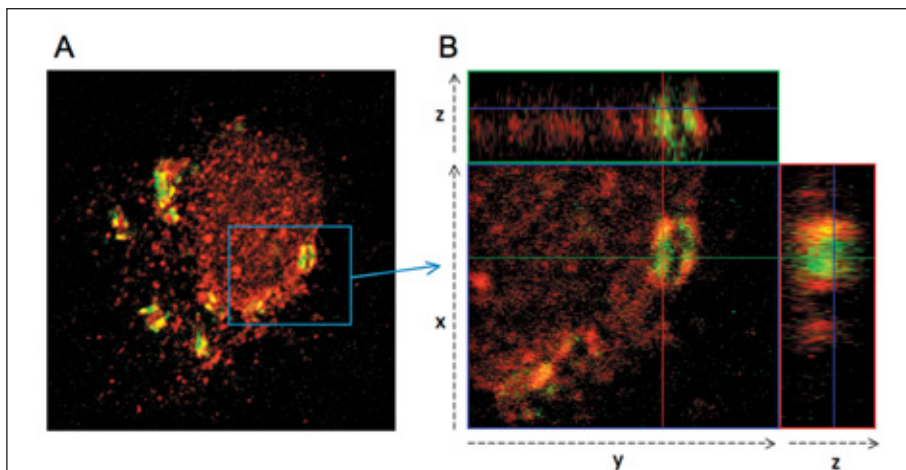


Abb. 1: Phagozytose von Mykobakterien durch Myeloide Suppressorzellen (MDSC) in Caveosomen. Hitze-inaktivierte Mykobakterien (BCG) wurden bei 37°C mit MDSC koinkubiert, dann mittels Zytospin auf einen Objektträger zentrifugiert und danach für mykobakterielle Antigene (PPD in grün) oder Caveolin-1 (rot) angefärbt. Die Immunfluoreszenzanalyse mittels konfokaler Mikroskopie zeigt die Überlagerung (gelb) von BCG in Caveoli-1+ Kompartimenten (A). Ansichten der dreidimensionalen Blickwinkel verdeutlichen diesen Befund (B). (Fotos Dr. E. Ribechini und M. Münstermann).

Molekulare Schalter Dendritischer Zellen zur Kontrolle regulatorischer T Zellen (M. Lutz)

Dendritische Zellen (DZ) wandern mit phagozytierten Erregern vom Infektionsort zum nächstgelegenen Lymphknoten, um dort T Zell-Immunantworten anzustoßen. Wir konnten zeigen, dass unter homöostatischen Bedingungen mit Selbstantigenen beladene DZ ebenfalls wandern, um allerdings Toleranz gegen diese Antigene zu induzieren. Die hierbei beobachtete Konversion konventioneller CD4+ T Zellen in Foxp3+ regulatorische T Zellen wird offensichtlich durch bestimmte Transkriptionsfaktoren in DZ geregelt. Hierzu gehört das RelB Molekül der NF-κB-Familie. Untersuchungen nach gezielter genetischer Elimination von RelB in Mäusen nur in CD11c+ DZ über ein Cre-Lox System sollen nun dessen Rolle beleuchten.

Myeloide Suppressorzellen als Ziel der Immunevasion von Mykobakterien (M. Lutz)

Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) führen zwar zu Immunantworten, mit denen Patienten ihre Tuberkulose meist gut kontrollieren können, jedoch nicht zur Elimination der Erreger. Unsere Arbeiten weisen nun darauf hin, dass Mtb über gezielten Befall von Myeloiden Suppressorzellen (MDSC) eine anhaltende Immunantwort verhindern. MDSC stellen immunsuppressive Populationen früher myeloider Zell-Diffe-

renzierungsstadien dar. Nach Mtb-Aufnahme über Gangliosidstrukturen hinein in Caveosomen setzen MDSC Stickstoffmonoxidradikale frei, um damit T Zell-Immunantworten gegen Mtb zu unterdrücken. Die Unterdrückung dieser Prozesse könnte Vakzine-strategien gegen Mtb verbessern.

B-Zell-Reifung (I. Berberich)

B-Zellen erkennen mit spezifischen Oberflächenrezeptoren Mikroben und fremde Substanzen (Antigene), die in den Körper eindringen. Nach Kontakt mit diesen Antigenen vermehren sie sich und reifen zu Antikörper-produzierenden „Fabriken“ (Plasmazellen). Die Proteine Blimp-1 und C/EBPβ treiben diese Reifung voran. Sog. Bcl-2 Proteine erlauben der Zelle während dieser Reifung zu überleben. Überraschenderweise wird „T-Zell-spezifisches“ CD28 auch auf Plasmazellen exprimiert. Gegenwärtig führen wir *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen durch, um die Funktionen von C/EBPβ, dem Bcl-2 Protein A1/Bf1 und CD28 in B-Zellen und Plasmazellen zu entschlüsseln.

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

In unserer Arbeitsgruppe erarbeiten wir neuartige immuntherapeutische Ansätze mit dem Ziel, die als Komplikation der allogenen Knochenmarkstransplantation auftre-

tende Graft-versus-Host-Disease zu modulieren und dies bei gleichzeitig erhaltenem Graft versus Tumor Effekt: Hierbei fokussieren wir uns auf zwei wesentliche Strategien: (I) Aktivierung und Expansion regulatorischer T-Zellen und damit verstärkte Suppression der die Krankheit auslösenden alloreaktiven konventionellen T-Zellen. (II) Direkte funktionelle Modulation der konventionellen T-Zellen mit dem Ziel, das pathogene Potential dieser Zellen zu reduzieren. In weiteren Projekten studieren wir die Immunpathogenese der Multiplen Sklerose (als Tiermodell dient uns hierbei die Experimentelle Autoimmune Enzephalitis der Ratte) sowie den Einfluss von CD4+ T-Zellen auf die Wundheilung und das Remodelling nach Myokardinfarkt.

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

Azukizawa H, Dohler A, Kanazawa N, Nayak A, Lipp M, Malissen B, Autenrieth I, Katayama I, Riemann M, Weih F, Berberich-Siebelt F, Lutz MB. (2011) Steady state migratory RelB+ langerin+ dermal dendritic cells mediate peripheral induction of antigen-specific CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.* 41:1420-1434.

Beyersdorf N, Werner S, Wolf N, Herrmann T, Kerkau T. (2011) Characterization of a new mouse model for peripheral T cell lymphoma in humans. *PLoS ONE* 6: e28546.

Monzon-Casanova E, Steiniger B, Schweigle S, Clemen H, Zdzienicka D, Starick L, Müller I, Wang CR, Rhost S, Cardell S, Pyz E, Herrmann T. (2010) CD1d expression in paneth cells and rat exocrine pancreas revealed by novel monoclonal antibodies, which differentially affect NKT cell activation. *PLOS One*. Sep 30;5(9).

Pletinckx K, Stijlemans B, Pavlovic V, Laube R, Brandl C, Kneitz S, Beschin A, De Baetselier P, Lutz MB. (2011) Similar inflammatory DC maturation signatures induced by TNF or *Trypanosoma brucei* antigens instruct default Th2-cell responses. *Eur J Immunol* 41:3479-3494.

Römer PS, Berr S, Avota E, Na SY, Battaglia M, Ten Berge I, Einsele H, Hünig T. (2011) Preculture of PBMCs at high cell density increases sensitivity of T-cell responses, revealing cytokine release by CD28 superagonist TGN1412. *Blood*. 118: 6772-82.

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

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

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

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

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) wurde 1993 gegründet und ist Teil des Zentrums für Infektionsforschung (ZINF). 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 Merkmale der Immunreaktion infizierter Organismen im Mittelpunkt des Interesses. Ausdruck der Interdisziplinarität des Instituts ist die Tatsache, dass der Lehrstuhlinhaber sowohl Mitglied der Medizinischen als auch der Biologischen Fakultät ist. Eine enge Assoziation besteht zwischen dem Institut und den ZINF-Nachwuchsgruppen, die bundesweit als exzellentes Mittel der Nachwuchsförderung in der Infektionsforschung gelten. 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 bioinformatischen, mikrobiologischen und zellbiologischen Verfahren auch Methoden aus den Bereichen Genomics (funktionale Genomanalyse), Proteomics (Proteinexpressionsanalyse) und Hochdurchsatz-Sequenzierung von RNA 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* Spezies. Ein weiterer Arbeitsschwerpunkt liegt auf der Analyse von eukaryontischen microRNAs und *long noncoding* RNAs, die im Wirt als Reaktion auf bakterielle Infektionen induziert werden. Eine zentrale Technologie ist die Hochdurchsatz-Sequenzierung von RNA (*deep sequencing*), mit der sowohl neue RNA-Moleküle aufgespürt als auch RNA-Protein-Wechselwirkungen genomweit untersucht werden.

Adhärenz und Invasivität bei Enterobakterien und probiotischen *Escherichia coli*

(T. Ölschläger)

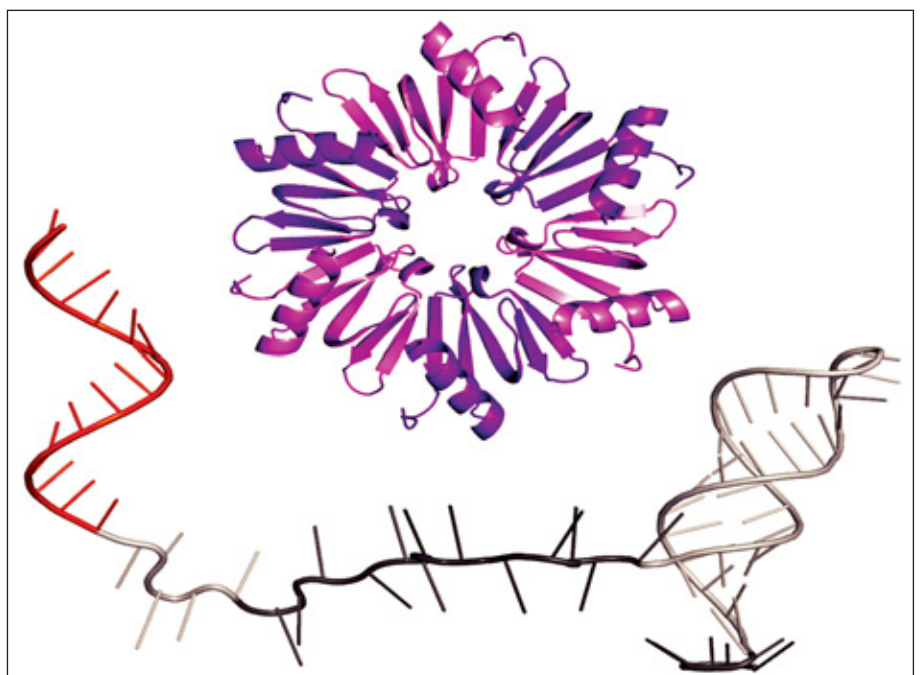


Abb. 1: Struktur des Hfq-Proteins (oben), das als wichtiges Chaperon von kleinen regulatorischen RNA-Molekülen (z.B. RybB sRNA; unten) fungiert.



Abb. 2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Hyphen und Pseudohyphen des Hefepilzes *Candida albicans*, die in eine Wirtszelle eindringen.

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.

Molekularbiologie der Biofilmbildung kommensaler und pathogener *Escherichia coli*

(A. Böhm)

Die chronische Besiedlung von Implantaten, Kathetern oder Epithelien durch bakterielle Biofilme stellt eines der größten Probleme für die Behandlung von Infektionskrankheiten dar. Am Modellorganismus *E. coli* werden die molekularen Mechanismen der Biofilmbildung untersucht. Hierbei kommen Methoden der Molekularbiologie, Genetik, Systembiologie sowie moderne bildgebende Verfahren zum Einsatz.

Virulenz- und Resistenzmechanismen von *Staphylococcus aureus*

(K. Ohlsen)

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

Molekularbiologie Koagulase-negativer Staphylokokken (KNS)

(W. Ziebuhr)

KNS gefährden besonders immunsupprimierte Patienten, wobei Infektionen meist im Zusammenhang mit der Verwendung von medizinischen Implantaten auftreten. Es werden molekulare Faktoren und Prozesse erforscht, die für die Pathogenese von KNS-Infektionen von Bedeutung sind und die zur Etablierung dieser Erreger im Hospitalmilieu beigetragen haben.

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.

In enger Zusammenarbeit mit der Internationalen Graduiertenschule „Lebenswissenschaften“ der Universität Würzburg werden Veranstaltungen für die Graduiertenausbildung organisiert und umgesetzt. Dabei handelt es sich um Vorlesungen und Kurse sowie Tagungen und Sommerschulen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM, Gonzales K, Chao Y, Pirzada ZA, Eckert MR, Vogel J, Charpentier E. (2011) CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature* 471:602-7.

Schulte LN, Eulalia A, Mollenkopf HJ, Reinhardt R, Vogel J. (2011) Analysis of the host microRNA response to *Salmonella* uncovers the control of major cytokines by the let-7 family. *EMBO Journal* 30:1977-89.

Gogol EB, Rhodius VA, Papenfort K, Vogel J, Gross CA. (2011) Small RNAs endow a transcriptional activator with essential repressor functions for single-tier control of a global stress regulon. *PNAS* 108:12875-80.

Sharma CM, Hoffmann S, Darfeuille F, Reignier J, Findeiß S, Sittka A, Chabas S, Reiche K, Hackermüller J, Reinhardt R, Stadler PF, Vogel J. (2010) The primary transcriptome of the major human pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 464:250-5.

Papenfort K, Bouvier M, Mika F, Sharma CM, Vogel J. (2010) Evidence for an autonomous 5' target recognition domain in an Hfq-associated small RNA. *PNAS* 107:20435-40.

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

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 5 Arbeitsgruppen, geleitet von der Universitätsprofessorin Dr. Helga Stopper, zwei akademischen Direktoren / apl. Professoren (Dr. Erwin Eder, Dr. Wolfgang Dekant,) und zwei Privatdozentinnen (Dr. Angela Mally, Dr. Nicole Schupp. Unterstützt durch technische Assistenz (im Durchschnitt 10) bewältigen Postdocs (5) und Doktoranden (18) mit Abschluss in Chemie, Lebensmittelchemie, Biologie, Pharmazie und Medizin unsere Forschungsarbeiten.

Forschungsschwerpunkte

Aufgrund der Menge der Drittmitteleinnahmen und Publikationen 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 Genotoxizität durch kovalente Bindung an DNA, Induktion von DNA-Schäden aller Art (siehe Abbildungen) und Auslösung von Mutationen, andererseits epigenetische Mechanismen an DNA, Störungen der hormonellen Homöostase, des Zellzyklus und der Differenzierung.

Biomarker

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

Risikoabschätzung

Um die für niedrige Belastungen des Menschen notwendigen Extrapolationen biologisch sinnvoll durchführen zu können, muss der toxische Wirkungsmechanismus bekannt sein. Extrapolationen sind erforder-

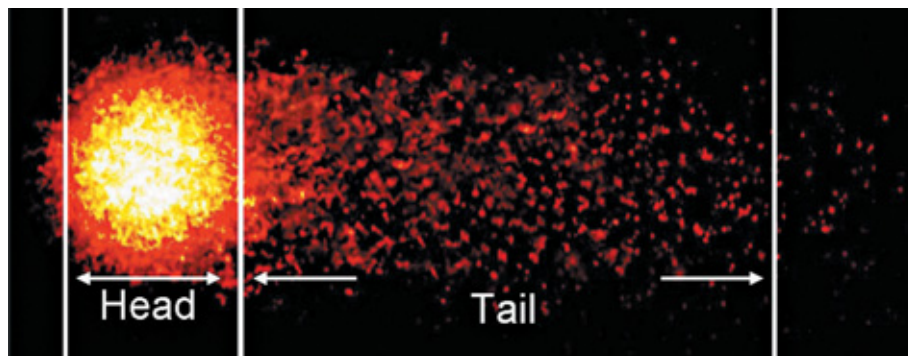


Abb. 1: „Comet assay“ Erbsubstanz wandert nach Schädigung aus dem Zellkern (Head) hinaus und bildet eine Art Kometenschweif (Tail).

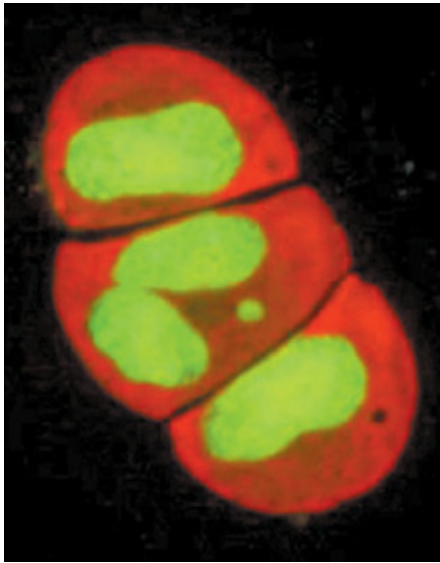


Abb. 2: Durch Schädigung der Erbsubstanz bilden sich bei der Zellteilung neben den zwei Tochterkernen weitere DNA-haltige Fragmente (als "Mikrokern" in der Zelle in der Mitte erkennbar).

derlich 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 B₁), 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 (z.B. Angiotensin II, Aldosteron) und unvermeidliche Prozesse, die zu spontanen

Mutationen und Krebs beitragen, werden als Basis für die Beurteilung einer zusätzlichen exogenen Belastung durch ein Mutagen untersucht. Hier steht der oxidative Stress im Vordergrund unserer Fragestellungen.

Lehre und Beratung

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

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Chen T, Mally A, Ozden S, Chipman JK. (2010) Low doses of the carcinogen furan alter cell cycle and apoptosis gene expression in rat liver independent of DNA methylation. *Environ. Health Perspect.* 118:1597-1602.

Czakai K, Müller K, Mosesso P, Pepe G, Schulze M, Gohla A, Patnaik D, Dekant W, Higgins JM, Mally A. (2011) Perturbation of mitosis through inhibition of histone acetyltransferases: the key to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity? *Toxicol. Sci.* 122:317-329.

Dekant W, Melching-Kollmuss S, Kalberlah F. (2010) Toxicity assessment strategies, data requirements, and risk assessment approaches to derive health based guidance values for non-relevant metabolites of plant protection products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 56:135-142.

Queisser N, Schupp N, Stopper H, Schinzel R, Oteiza PI. (2011) Aldosterone increases kidney tubule cell oxidants through calcium-mediated activation of NADPH oxidase and nitric oxide synthase. *Free Radic. Biol. Med.* 51:1996-2006.

Schupp N, Kolkhof P, Queisser N, Gärtner S, Schmid U, Kretschmer A, Hartmann E, Oli RG, Schäfer S, Stopper H. (2011) Mineralocorticoid receptor-mediated DNA damage in kidneys of DOCA-salt hypertensive rats. *FASEB J.* 25:968-978.

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

Versbacher Str. 9
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-48400
Fax: 0931/201-48411
E-mail: i-pharm@toxi.uni-wuerzburg.de
www.pharmakologie.uni-wuerzburg.de

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

Forschungs- schwerpunkte

Schwerpunkt der Arbeiten des Lehrstuhls sind die so genannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die sehr spezifisch die Effekte von Hormonen und Neurotransmittern, aber auch von vielen Arzneimitteln vermitteln: schmerzstillende Opiate, Blutdrucksenkende Betablocker oder Allergie-hemmende Antihistaminika sind dafür Beispiele. Diese werden mit einem breiten Ansatz von Methoden untersucht, die von der Struktur von Rezeptoren und Liganden bis hin zu transgenen Krankheitsmodellen und Untersuchungen von Patienten reichen. Ein zweites Arbeitsfeld sind die Mechanismen zellulärer Bewegung und ihre Kontrolle durch intrazelluläre Signalprozesse. Ein drittes Arbeitsfeld schließlich stellen Mechanismen der Herzinsuffizienz und die Entwicklung neuer Strategien für die Therapie dar. Die Forschungen am Lehrstuhl werden vor allem durch die DFG, das Rudolf-Virchow-Zentrum/DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin, die Sonderforschungsbereiche 487 und 688, den European Research Council, das BMBF, die Bayerische Forschungsförderung, die Fondation Leducq und weitere Drittmittel finanziert.

Aufgaben und Struktur

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

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

Mechanismen und Funktion G-Protein-gekoppelter Rezeptoren

(M. Lohse, C. Hoffmann, D. Calebiro, 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 zahlreichen Rezeptoren, um ihre allgemeinen Funktionsprinzipien zu erfassen. In den letzten Jahren haben wir Verfahren entwickelt, die es ermöglichen, die Aktivierung und Inaktivierung von Rezeptoren sowie die daraus resultierenden Signale mit Hilfe von Fluoreszenz mikroskopisch sichtbar zu machen. Damit können wir den Rezeptoren und den durch sie angestoßenen Signalen quasi bei der Arbeit zusehen. Diese Techniken erlauben es erstmals, die Geschwindigkeit und Lokalisation solcher Signale in Zellen und künftig auch in vivo zu analysieren.

Phosphatasen und zelluläre Motilität

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

Das Zytoskelett reguliert Zelladhäsion und -motilität und bietet neue Angriffspunkte für

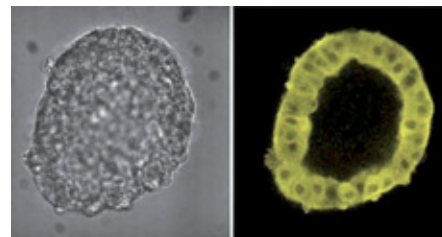


Abb. 1: Die Untersuchung von Schilddrüsenfollikeln mit Sensoren für den Botenstoff cAMP – links in einem Durchlichtbild, rechts als konfokale Fluoreszenz-Aufnahme – hat gezeigt, dass nur eine Stimulation von Rezeptoren im Zellinneren die Hormon-Freisetzung triggern kann.

die Entwicklung von Arzneimitteln zur Therapie 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, und untersuchen die Funktionen dieser Enzyme in gendefizienten Krankheitsmodellen.

Bakterielle Toxine und ihre Wirkungen

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

Einige bakterielle Toxine, z.B. das Pneumolysin, können Poren in Zellen bilden. Aber auch

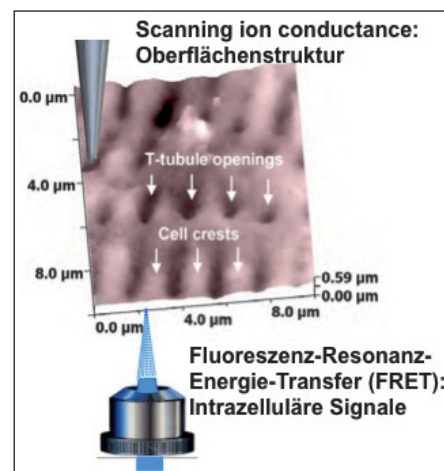


Abb. 2: Kombination modernster Mikroskopiemethoden zur Untersuchung von Herzmuskelzellen. Leitfähigkeitsmikroskopie (oben) rastert die Oberfläche der Zellen, Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer-Mikroskopie untersucht Signale im Zellinneren.

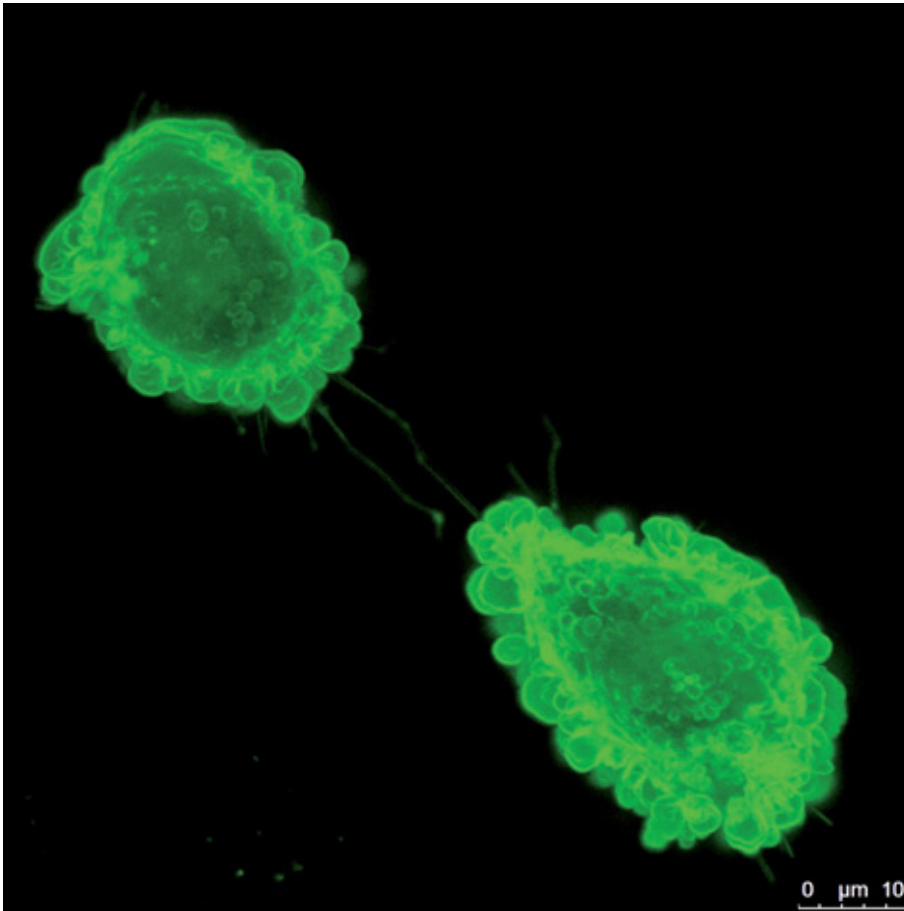


Abb. 3: Untersuchung der Signalweiterleitung in Zellen über neuartige Phosphatasen. Mittels konfokaler Mikroskopie können wir in Zellen mit Sensoren für einen Lipidbotenstoff live verfolgen, wie Wachstumssignale verarbeitet werden.

in niedrigeren Konzentrationen als für die Porenbildung benötigt führen sie zur Zellschädigung, etwa bei Hirnhautentzündung (Meningitis). Diese Effekte könnten über Wirkungen auf das Zytoskelett vermittelt werden. Wir untersuchen die Mechanismen dieser Toxizität und Wege für ihre Therapie.

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 (K. Lorenz, J. Schmitt)

Chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen im Alter. Ausge-

hend von Patientenproben und transgenen Modellen, werden Mechanismen gesucht, die an der Entstehung der Herzinsuffizienz und der Vergrößerung des Herzens beteiligt sind. In den letzten Jahren wurden mehrere biochemische Mechanismen entdeckt, die bei der Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle spielen. Derzeit wird untersucht, ob sich daraus neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnen können.

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

Bei etwa einem Drittel von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz finden wir Antikörper gegen β_1 -adrenerge Rezeptoren, die die Überlebenschancen der Patienten halbieren. Durch Immunisierung von Ratten haben wir ein entsprechendes Tiermodell entwickelt. In mehreren vom BMBF geförderten Projekten wird untersucht, ob und wie sich diese Antikörper mit cyclischen Peptiden therapeutisch neutralisieren las-

sen. Dazu wurde auch eine Biotech-Firma, Corimmun GmbH, gegründet.

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 Aufbau- und Masterstudiengang Experimentelle Medizin. Es besteht die volle Weiterbildungsberechtigung für Pharmakologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

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

Nikolaev VO, Moshkov A, Lyon AR, Miragoli M, Novak P, Paur H, Lohse MJ, Korchev YE, Harding SE, Gorelik J. (2010) β_2 -Adrenergic receptor redistribution in heart failure changes cAMP compartmentation. *Science* 327:1653-1657.

Hoffmann C, Gaietta G, Zürn A, Adams SR, Terillon S, Ellisman MH, Tsien RY, Lohse MJ. (2010) Fluorescent labelling of tetracycline-tagged proteins in intact cells. *Nature Protocols* 5:1666-1677.

von Holleben M, Gohla A, Janssen KP, Iritani BM, Beer-Hammer S. (2011) Immunoinhibitory adapter protein Src homology domain 3 lymphocyte protein 2 (SLY2) regulates actin dynamics and B cell spreading. *J Biol Chem*. 286:13489-501.

Wippel C, Förtsch C, Hupp S, Maier E, Benz R, Ma J, Mitchell TJ, Iliev AI. (2011) Extracellular calcium reduction strongly increases the lytic capacity of pneumolysin from streptococcus pneumoniae in brain tissue. *J Infect Dis*. 204:930-6.

Prof. Dr. med. Michael Bohnert
(Vorstand)

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

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg erbringt rechtsmedizinische Dienstleistungen im Auftrag von Gerichten, Staatsanwaltschaften und Polizeidienststellen für das Gebiet Unterfrankens sowie angrenzende Gebiete Oberfrankens und Baden-Württembergs. Hauptaufgaben sind die Aufklärung von Todesfällen, die Untersuchung von lebenden Gewaltopfern, forensische Spurenanalytik, Abstammungsbegutachtung sowie die forensisch-toxikologische Analytik zur Todesursachenfeststellung und zur Aufklärung von Straßenverkehrsdelikten.

Das Jahr 2010 war wegen des Ausscheidens von Prof. Meißner im April ein Jahr des Umbruchs. Zum 01.11.2010 wurde Prof. Bohnert (Universität Freiburg) zum kommissarischen Vorstand bestellt. Zum Mai 2011 nahm Prof. Bohnert den an ihn ergangenen Ruf auf die Professur für Gerichtliche und Soziale Medizin an.

Im Jahre 2011 standen dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg an akademischen Mitarbeitern neben dem Vorstand 1 Oberarzt, 2 Assistenzärzte, 1 Biologin und 1 Toxikologe zur Verfügung. Eine weitere Biologin wird seit Juni am Institut beschäftigt. Von den insgesamt 17 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts werden 8 aus den erwirtschafteten Mitteln des Institutes finanziert. Die übrige Stellenausstattung orientiert sich an den Aufgaben des Faches in Forschung und Lehre.

Forschungs- schwerpunkte

Die Rechtsmedizin definiert sich als medizinische Spezialdisziplin, die medizinische und naturwissenschaftliche Kenntnisse und Verfahren zum Zweck der Rechtspflege anwendet. Es ist ein stark anwendungsbezogenes Fach, ein Querschnittsfach, das sich auch in seiner Forschungsausrichtung an den Anforderungen der Polizei und Justiz orientiert. Wie bei jeder anderen praktischen medizinischen Tätigkeit ergeben sich die wissenschaftlichen Fragestellungen aus dem Tätigkeitsprofil in den Versorgungsaufgaben. Aufgaben der naturwissenschaftlich orientierten rechtsmedizinischen Forschung sind Untersuchungen zur Befunderhebung, zum Beweiswert von Befunden, zur Rekon-

struktion und zur Etablierung valider Begutachungskriterien. Damit nimmt unser Fach eine gewisse Sonderstellung im übrigen medizinischen Fächerkanon ein, denn die wissenschaftliche Ausrichtung ist weder als Grundlagenforschung zu bezeichnen noch dient sie primär der Krankenversorgung. Sie ist sehr viel mehr auf den Einzelfall ausgerichtet als andere Fächer.

Mit dem Wechsel von Prof. Bohnert nach Würzburg wurde ein von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziertes Forschungsprojekt über das optische Verhalten der Haut post mortem nach Würzburg transferiert. Hierbei werden die postmortalen Zersetzungsvorgänge (Fäulnis und Autolyse) der Haut durch reflexionsspektrometrische Reihenmessungen systematisch erfasst und in Kooperation mit dem Freiburger Materialforschungszentrum ausgewertet. In der Vergangenheit wurde bereits ein mathematisches Modell der Haut entwickelt, das die Streuung und Absorption von Licht unter Berücksichtigung der streuenden Strukturen (Zellkerne, Mitochondrien, Kollagenfasern) und der Absorber (Hämoglobine, Melanine, Bilirubin) berechnen kann. Dieses Hautmodell soll durch die systematischen Untersuchungen verbessert werden. Gleichzeitig wird ein Verfahren zur Eingrenzung des Sterbezeitpunktes entwickelt, das auch im späteren Postmortalzeitraum anwendbar sein soll.

Gemeinsam mit der Abteilung für Neuropathologie (Dr. Monoranu) und der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Prof. Heinsen) wird ein Projekt weitergeführt, das unter Prof. Meißner begonnen wurde. 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 von infolge von oxidativem Stress auftretenden Deletionen der mitochondrialen DNA und veränderter Genexpressionsmuster in diesen Kerngebieten könnten dann Grundlage von innovativen Diagnose- und Therapiestrategien werden.

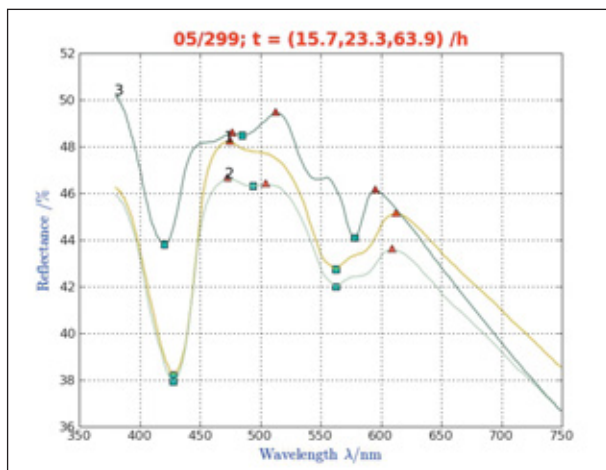


Abb. 1: Spektrale Remissionskurven von Leichenhaut im postmortalen Verlauf.

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* angeboten, ferner für Rechtsreferendare eine Unterweisung über die Wirkungen von Alkohol und Drogen im Straßenverkehr mit wissenschaftlich begleitetem Trinkversuch.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Sterzik V, Kneubuehl BP, Rupp W, Bohnert M. (2010) Stab or throw? Biomechanical studies on the injuring potential of glass fragments. *Forensic Sci Int* 199:e1-e4.

Bohnert M, Anderson J, Rothschild M, Böhm J. (2010) Immunohistochemical expression of fibronectin in the lungs of fire victims proves intravital reaction in fatal burns. *Int J Legal Med* 124:583-588.

Färber D, Seul A, Weisser HJ, Bohnert M. (2010) Recovery of latent fingerprints and DNA on human skin. *J Forensic Sci* 55:1457-1461.

Thierauf A, Weinmann W, Auwärter V, Vennemann B, Bohnert M. (2010) A survey of warning colours of pesticides. *Forensic Sci Med Pathol* 6:307-313.

Böhm J, Fischer K, Bohnert M. (2010) Putative role of TNF- α , Interleukin-8, and ICAM-1 as indicators of an early inflammatory reaction after burn – A morphological and immunohistochemical study of lung tissue of fire victims. *J Clin Pathol* 63:967-971.

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald
(Vorstand)

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

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

Prof. Dr. rer. nat. Edgar Serfling
Tel.: 0931/31 81207

die histologische und zytologische Diagnostik von Biopsie-Material und die Durchführung von klinischen Obduktionen, primär für die Universitätskliniken, darüber hinaus aber auch für weitere Krankenhäuser sowie niedergelassene Ärzte aller Fachrichtungen. Das Institut besitzt einen national und international sichtbaren Schwerpunkt für Hämatopathologie und betreibt eine intensive Konsultationstätigkeit für auswärtige Pathologen bei der Abklärung schwierig zu interpretierender neoplastischer Veränderungen im lymphatischen Gewebe und im Knochenmark. Als eines von sechs deutschen Referenzzentren für Lymphknotenpathologie begutachtet das Institut Biopsien im Rahmen aller multizentrischen Therapiestudien zu malignen Lymphomen.

Forschungsschwerpunkte

Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie und Lymphomforschung (A. Rosenwald)

Im Rahmen des Referenzzentrums für Lymphknotenpathologie wird insbesondere die referenzpathologische Begutachtung der Patienten in den Klinischen Studien der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) koordiniert. Auf molekularer Ebene beschäftigt sich die Arbeitsgruppe von Professor Rosenwald mit der Pathogenese von malignen B- und T-Zell-Lymphomen. Hierbei kommen genetische Analysen und insbesondere auch Hochdurchsatzmethoden wie Genexpressionsanalysen und moderne Sequenzierverfahren zum Einsatz. Wesentliche Arbeiten in den Jahren 2010 und 2011 beschäftigten sich mit der molekularen Charakterisierung von biologisch und klinisch relevanten Lymphomsubgruppen (z.B. follikulären Lymphomen ohne Nachweis der für diese Entität üblichen BCL2-Translokation). Die Arbeitsgruppe spielt in mehreren nationalen und internationalen Forschungsverbünden eine tragende Rolle, z.B. im International Cancer Genome Consortium (ICGC), im Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project (National Cancer Institute, USA) sowie im Krebshilfe-Verbundprojekt 'Molekulare Mechanismen in Malignen Lymphomen' und in der Klinischen Forschergruppe 216 (Signalnetzwerk im Multiplen Myelom).

Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Eva Geissinger beschäftigt sich mit der molekularen und immunphänotypischen Charakterisierung 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.

Transkriptionskontrolle in T-Lymphozyten

(E. Serfling)

Der Leiter der Abteilung, Prof. Dr. E. Serfling, ist Sprecher des SFB/Transregio TRR52 Würzburg/Mainz/Berlin, der am 1. Juli 2008 unter dem Thema „Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zell-Populationen“ seine Tätigkeit aufnahm. Gegenstand der wissenschaftlichen Forschungsarbeiten sind die durch Ca⁺⁺/Calcineurin induzierbaren NFAT ('Nuclear Factor of Activated T Cell') Transkriptionsfaktoren, deren Aktivität eine wichtige Rolle bei der Funktion sowie bei der Proliferation und Apoptose von Lymphozyten spielt. Zwei Themen standen dabei im Vordergrund, nämlich die Etablierung und Charakterisierung von Mäusen, die die konditionelle Inaktivierung des induzierbaren Faktors NFATc1 erlauben, und die transkriptionelle Aktivierung (und Repression) des murinen *Nfatc1*-Gens. Gegenwärtige Arbeiten beschäftigen sich hauptsächlich mit der Charakterisierung des „immunogenen“ NFATc1/A Proteins bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Lymphom-Genese.

(F. Berberich-Siebelt)

Innerhalb des Fachgebiets 'Molekulare und Zelluläre Immunologie' liegt der Schwerpunkt bei der Analyse von CD4⁺ T-Helferzellen. Expressionsmuster und Aktivierung sowie Signaltransduktionsgebung und Wirkung einzelner Isoformen der Transkriptionsfaktoren NFATc1, Foxp3 und C/EBP β stehen im Vordergrund. Dabei werden u. a. Aktivitätsbeeinflussung durch Modifikationen, insbesondere der Sumoylierung, und Interaktionen mit anderen Transkriptions-(ko)-faktoren auf molekularer Ebene untersucht und deren Auswirkungen mit Hilfe von *in-vivo*-Mausmodellen - inklusiver diverser Krankheitsmodelle - adressiert. Die einzelnen Projekte wurden bzw. werden durch verschiedene Drittmittel gefördert: „Funktionelle Konsequenz der NFATc1-Sumoylierung auf Lymphozytenaktivierung, -differenzierung und -toleranz“ (DFG/SPP1365); „Repression der Genexpression in T-Lymphozyten durch Multi-Proteinkomplexe ausgewählter Transkriptionsfaktoren“ (DFG/TRR 52); „Differenzielle Funktionen der ver-

Aufgaben und Struktur

Das Pathologische Institut der Universität Würzburg ist ein klinisch-theoretisches Institut mit mehr als 100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, darunter ca. 20 Pathologinnen und Pathologen. Die Aufgaben in der Krankenversorgung betreffen hauptsächlich

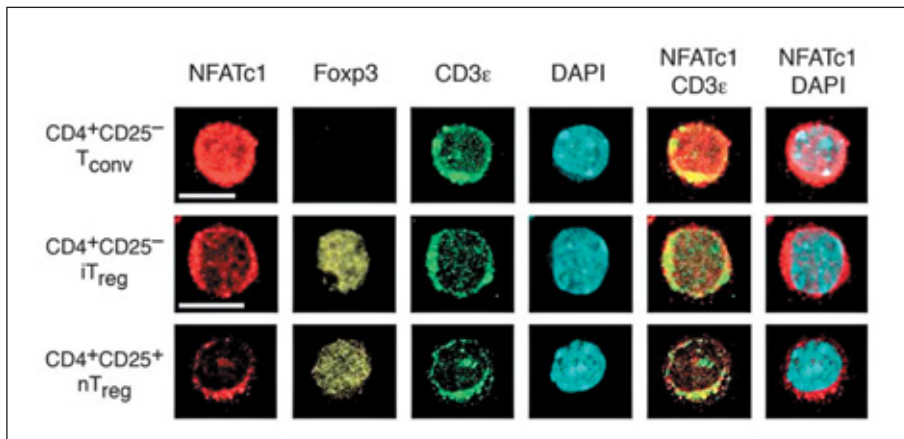


Abb. 1: Geringere Kerntranslokation von NFAT-Transkriptionsfaktoren nach T-Zell-Rezeptor-Stimulation in regulatorischen T-Zellen. Deutlich reduzierte NFATc1-Kernfärbung (rot), sowohl in induzierten (iTreg) als auch natürlichen (nTreg) Foxp3+ regulatorischen T-Zellen, im Vergleich zu konventionellen T-Lymphozyten (Tconv).

schiedenen NFAT-Transkriptionsfaktoren in Tiermodellen der Multiplen Sklerose und des ischämischen Schlaganfalls“ (IZKF).

Humane Krebsimmunität durch natürliche Antikörper

(S. Brändlein)

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der Analyse der Rolle des angeborenen Immunsystems bei der Bekämpfung von Krebserkrankungen beim Menschen.

In der Immunüberwachung spielen Antikörper eine wichtige Rolle. Zur Erforschung ihrer Rolle bei der Entdeckung und Beseitigung maligner Zellen analysierte die Arbeitsgruppe eine Vielzahl von Antikörpern, wobei sich zeigte, dass alle tumorspezifischen Antikörper zu natürlichen Antikörpern gehören, und überwiegend vom IgM Isotyp sind. Genetisch kodiert werden sie von bestimmten Keimbahn-Genen. Die Zielstrukturen sind überwiegend post-transkriptionell modifizierte Kohlenhydrat-Epitope auf Zelloberflächen-Rezeptoren von Tumorzellen, beispielsweise in den Proteinen CD55, CFR-1, GRP78 und TAF15.

Darüber hinaus zeigte sich, dass alle getesteten Antikörper in vitro und in vivo durch verschiedene Mechanismen zytotoxisch auf maligne Zellen wirken und diese eliminieren können. Einige der in der Arbeitsgruppe identifizierten natürlichen tumorspezifischen Antikörper werden, in Kooperation mit einer australischen Firma, zu klinischen Produkten weiterentwickelt. Derzeit befindet sich ein Antikörper in einer klinischen Studie mit Melanompatienten, weitere klinische Studien sind geplant. Die weitergehende Forschung konzentriert sich auf die

Zielstrukturen der Antikörper sowie auf die Antikörper-induzierte Zytotoxizität.

Neuroonkologie und -Degeneration

(W. Roggendorf, C. Monoranu)

Der aktuelle Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Neuropathologie liegt in der Neurodegeneration. Durch das Mitte 2010 gestartete IZKF-Projekt: „Mitochondriale Deletionen und Genexpression in Neuronen und Mikroglia in Hippokampus und Vagus-Kerngebieten bei der Alzheimer-Erkrankung im Vergleich zur physiologischen Zellalterung“ ist eine Forschungsgruppe entstanden, die über einen Zeitraum von 3 Jahren zelltyp- und regionsspezifische Untersuchungen an humanem post mortem Hirngewebe durchführen soll. Mit Hilfe molekular-genetischer Analysen im Hippokampus, Vagus/Trigeminus-Kerngebieten und Kleinhirn bei der Alzheimer-Erkrankung (AD) in verschiedenen Krankheitsstadien und bei gesunden Kontrollpersonen soll geklärt werden, welche Regionen die ausgeprägtesten mtDNA-Struktur- und Genexpressionsveränderungen zeigen. Mit dem Projekt sollen die Hypothesen geprüft werden, ob (1) mitochondriale Funktionsveränderungen und spezifische Genexpressionsmuster einen relevanten Pathomechanismus der AD darstellen und (2) deren Auftreten in früh im Krankheitsverlauf betroffenen Vagus/Trigeminus-Kerngebieten die Anwendung innovativer Frühdiagnose- und später auch Therapiemethoden rechtfertigen kann.

Die neuroonkologische Forschung beschäftigt sich aktuell überwiegend mit glialen Tumoren bei Erwachsenen und Medulloblastomen im Kindesalter in enger Kooperation mit der hiesigen Klinik für Neurochirurgie

und der Kinderklinik sowie mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Leich E, Zamo A, Horn H, Haralambieva E, Puppe B, Gascoyne RD, Chan WC, Braziel RM, Rimsza LM, Weisenburger DD, Delabie J, Jaffe ES, Fitzgibbon J, Staudt LM, Mueller-Hermelink HK, Calaminici M, Campo E, Ott G, Hernández L, Rosenwald A. (2011) MicroRNA profiles of t(14;18)-negative follicular lymphoma support a late germinal center B-cell phenotype. *Blood* 118:5550-8.

Vaeth M, Gogishvili T, Bopp T, Klein M, Berberich-Siebelt F, Gattenloehner S, Avots A, Sparwasser T, Grebe N, Schmitt E, Huenig T, Serfling E, Bodor J. (2011) Regulatory T Cells Induce the Nuclear Accumulation of ICER/CREM and Suppress the Induction of NFATc1 in Conventional CD4+ T Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108:2480-2485.

Bhattacharyya S, Deb J, Patra AK, Pham DAT, Chen W, Vaeth M, Berberich-Siebelt F, Klein-Hessling S, Lamperti ED, Reifenberg K, Jellusova J, Schweizer A, Nitschke L, Leich E, Rosenwald A, Brunner C, Engelmann S, Bommhardt U, Avots A, Müller MR, Kondo E, Serfling E. (2011) NFATc1 affects the function of mouse splenic B cells by controlling the Ca²⁺/calci-neurin network. *J. Exp. Med.* 208:823-839.

Schatz N, Brändlein S, Rückl K, Hensel F, Vollmers HP. (2010) Diagnostic and therapeutic potential of a human antibody cloned from a cancer patient that binds to a tumor-specific variant of transcription factor TAF15. *Cancer Res.* 70:398-408.

Hartmann EM, Campo E, Wright G, Lenz G, Salaverria I, Jares P, Xiao W, Braziel RM, Rimsza LM, Chan WC, Weisenburger DD, Delabie J, Jaffe ES, Gascoyne RD, Dave SS, Mueller-Hermelink HK, Staudt LM, Ott G, Beà S, Rosenwald A. (2010) Pathway discovery in mantle cell lymphoma by integrated analysis of high-resolution gene expression and copy number profiling. *Blood* 116:953-61.

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

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

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

Aufgaben und Struktur

Am von Prof. Dr. Müller seit 2009 kommissarisch geleiteten Lehrstuhl arbeiten insgesamt 22 Mitarbeiter.

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

Biologie von Stammzellen

(A. Müller)

Stammzellen sind seltene aber für 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. Darüber hinaus stehen auch induziert pluripotente Stammzellen (iPS), die durch künstliche Reprogrammierung somatischer Zellen erzeugt werden im Focus dieser Arbeitsgruppe. Von zentraler Bedeutung ist dabei die Frage wie globale Chromatinzustände das Stammzell-Verhalten leiten. Ebenso wird das Entwicklungspotenzial von mesenchymalen und uniparentalen embryonalen Stammzellen untersucht. Albrecht Müller ist Sprecher des nationalen DFG-Schwerpunktprogramms 1356 (Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung) und Koordinator des BMBF geförderten Verbundprojektes CB-HERMES (Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut: Verlässliche Methoden der ex-

vivo Expansion), sowie Mitglied des Bioethik-Ausschusses der Bayerischen Staatsregierung.

Molekulare Genetik

(T. Raabe)

In der Arbeitsgruppe nutzen wir die Vorzüge des genetischen Modellsystems *Drosophila* in Kombination mit molekularen, zellbiologischen und mikroskopischen Arbeitstechniken dazu aus, Mechanismen aufzuklären, welche die Generierung und Differenzierung von neuronalen Zellen steuern. Vertebraten und Invertebraten zeigen auf molekularer Ebene einen hohen Grad der Konservierung von Signalwegen. In der Tat wurden für mehr als 2/3 aller Krankheitsassoziiierter Gene beim Menschen Homologe in *Drosophila* gefunden. Erkenntnisse in Modellorganismen können somit auch zu einem besseren molekularen Verständnis von menschlichen Erkrankungen des Nervensystems beitragen. Wir untersuchen eine Reihe von Mutationen, bei denen das Proliferationsverhalten von neuronalen Vorläuferzellen gestört ist, welche zu Hyper- oder Hypotrophien des adulten Nervensystems führen. Unsere Arbeiten konzentrieren sich gegenwärtig auf die Zellwachstumskontrolle als entscheidende Voraussetzung zur Aufrechterhaltung der Proliferationsaktivität von Vorläuferzellen über die gesamte Entwicklung. Wir haben ein neues nukleoläres Protein identifiziert, das möglicherweise in der Translationskontrolle beteiligt ist und dessen Expression auf transkriptioneller und posttranslationaler Ebene untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt sind Proteine aus der Familie der p21-aktivierten Kinase (PAKs), welche vielfältige Funktionen in der Regulation des Zytoskeletts, der Zellteilung und Apoptose erfüllen und im Zusammenhang mit Entwicklung des Nervensystems in Verbindung mit Proliferation von neuronalen Vorläuferzellen, axonaler Wegfindung und synaptischer Plastizität gebracht wurden. Für die drei *Drosophila* PAK-Isoformen konnten wir redundante, aber auch Isoform-spezifische Funktionen in der Gehirn- und Augenentwicklung aufklären. Die Verfügbarkeit von Einzel- und Mehrfachmutanten in Kombination mit komplexen genetischen Techniken ermöglicht nicht nur eine umfassende phänotypische Analyse, sondern ermöglicht auch vergleichende Gewebe-spezifische Transkriptom- und Proteomanalysen durchzuführen, um die Integration von PAK-Proteinen in zelluläre Prozesse besser zu verstehen. Weiterhin wird in Zusammenarbeit mit klinischen Arbeitsgruppen die Funktion der Kinase RSK, de-

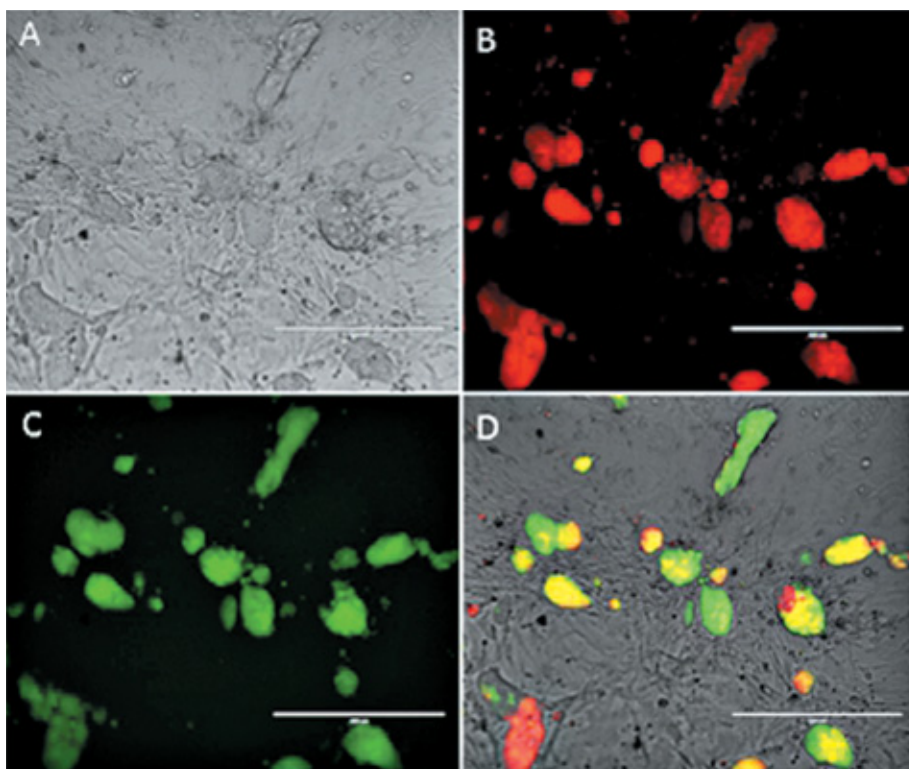


Abb.1: iPS Zellen aus reprogrammierten murinen somatischen Zellen (OG2 MEFs). OG2 MEFs wurden mit Vektoren transfiziert, die für Reprogrammierungsfaktoren kodieren. A: Lichtmikroskopische Aufnahme der iPS-Kolonien. B: Transfizierte Zellen rot. C: Grüne Fluoreszenz belegt Oct 4 Expression und Zellen in einem pluripotenten Zustand. D: Überlagerung von A, B und C. Maßstabsbalken = 100 μ m.

ren Mutation beim Menschen mit mentaler Retardierung assoziiert ist, an synaptischen Prozessen untersucht.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kress TR, Raabe T, Feller SM. (2010) High Erk activity suppresses expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in colorectal cancer cells. *Cell Commun Signal* 8:1.

Stark F, Pfannstiel J, Klaiber I, Raabe T. (2011) Protein kinase CK2 links polyamine metabolism to MAPK signalling in *Drosophila*. *Cell Signal* 23:876-882.

Benedikt A, Baltruschat S, Scholz B, Bursten A, Arrey TN, Meyer B, Varagnolo L, Müller AM, Karas M, Dingermann T. et al. (2011) The leukemogenic AF4-MLL fusion protein causes P-TEFb kinase activation and altered epigenetic signatures. *Leukemia* 25:135-144.

Vukicevic V, Jauch A, Dinger TC, Gebauer L, Hornich V, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Müller AM. (2010) Genetic instability and diminished differentiation capacity in long-term cultured mouse neurosphere cells. *Mech Ageing Dev* 13:124-132.

Sienerth AR, Scheuermann C, Galmiche A, Rapp UR, Becker M. (2011) Polycomb group protein Bmi1 negatively regulates IL-10 expression in activated macrophages. *Immunol Cell Biol* 89:812-816.

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. 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 Institut ist in thematisch unterschiedliche, sowohl Grundlagen-orientierte als auch Anwendungs-orientierte Arbeitsgruppen organisiert. Es beteiligt sich an der genetischen Krankenversorgung und erbringt 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 (Methylierung von CpG-Dinukleotiden) und/oder Histone. Bei Säugetieren findet in der Keimbahn und frühen Embryogenese eine epigenetische Reprogrammierung von väterlichem und mütterlichem Genom statt (Abb. 1). 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. Eine fehlerhafte Programmierung des fetalen Metabolismus in utero (z.B. bei Mangelzuständen oder Überfluss an Nährstoffen) erhöht das Risiko für viele Volkskrankheiten im Erwachsenenalter. 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. Neben der spezialisierten Rolle in der Blutgerinnung besteht die ursprüngliche Rolle des VKOR-Systems offenbar in seiner antioxidativen Schutzfunktion vor reaktiven Sauerstoffverbindungen. Im Rahmen kollaborativer Projekte werden Genotyp-Phänotyp-Beziehungen einiger Schlüsselproteine für erbliche Muskelerkrankungen (z.B. Calpain, Emerin und Ryanodin-Rezeptoren) 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-Schadenserkenkung 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 von fünf dieser Gene (*FANCI*, *FANCF*, *FANCD1*, *FANCD2* und *FANCD3*) beteiligt. Biallelischen Mutationen des *FANCD1/PALB2*-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 *FANCD1*-Mutationen für Mamma- und Ovarialkarzinome. Eine Verbindung zu den genannten Krebserkrankungen wird auch für monoallelische *FANCF*- und *FANCD2*-Mutationen beobachtet. 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,

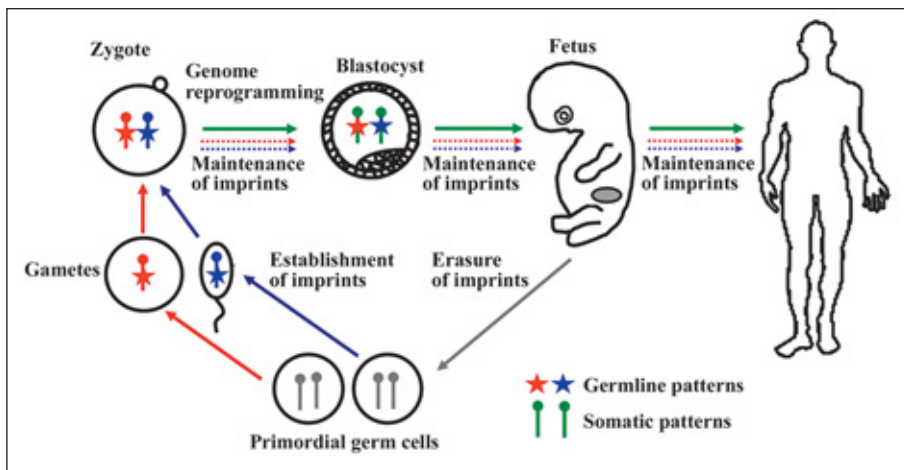


Abb. 1: Epigenetischer Reprogrammierungszyklus. In der fetalen Keimbahn werden alle DNA-Methylierungsmuster komplett gelöscht (graue Linie) und in der Gametogenese werden paternale (blau) oder maternale (rot) Methylierungs-Imprints etabliert. Die zwei Keimbahngenome, die bei der Befruchtung kombiniert werden, machen im frühen Embryo eine elternspezifische Reprogrammierung durch, bei der die meisten Keimbahnmuster wieder gelöscht und durch somatische Muster (grün) ersetzt werden. Nur die geprägten Gene behalten ihre Keimbahnmuster während der Entwicklung des neuen Organismus bei.

gesteigerte Zelltod-Raten und Krebsdisposition und führen zu vorzeitigen Alterserscheinungen. Gegenstand aktueller Forschungen sind neue Mitglieder des Netzwerkes von Genen für genomische Stabilität, Aufklärung ihrer Funktion und Untersuchung ihrer phänotypischen Effekte. Dies geschieht mit Hilfe funktioneller und molekularer Untersuchungen.

Zytogenetik und vergleichende Genomforschung (M. Schmid)

Der fachübergreifende Forschungsschwerpunkt befasst sich mit Aspekten der Chromosomenrevolution, Chromosomenpathologie und vergleichenden Genomforschung. Als bevorzugtes Modellsystem dient die artenreichste Vertebraten-Gruppe (Terrarana, Amphibien). In Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Physiologische Chemie I (Würzburg) und S. Blair Hedges (Department of Biology, Pennsylvania State University, USA) werden 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. Eine kürzlich veröffentlichte Monographie über „The Chromosomes of Terraranan frogs - Insight into Vertebrate Cytogenetics“ stellt die bislang umfangreichste, vergleichende zytogenetische Untersuchung an Wirbeltieren dar. Ein weitere Monographie über „Origin, Structure and Pathology of Human Ring Chromosomes“ ist zur Zeit in Bearbeitung. 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 Medizin- als auch von Biomedizin und Biologiestudenten besucht werden. Zudem wirkt das Institut an der scheinpflichtigen Ringvorlesung „Krankheitsvorsorge und Krankheitsprävention“ mit und betreut Medizinstudenten, welche das Fach Humangenetik im praktischen Jahr wählen. Der umfangreiche Lehrexport des Instituts umfasst die Mitwirkung an den Bachelor-/Master- und Lehramtsstudiengängen für Biologie, in deren Rahmen Hauptvorlesungen, Studentenseminare, das zytogenetische Praktikum,

ein F1-Praktikum sowie ein Fortgeschrittenen-Praktikum durchgeführt werden. Pro Jahr wählen ca. 30 Biologie-Studenten das Fach Humangenetik als Nebenfach. Neben Bachelor- und Masterarbeiten von Biologie- und Biomedizinstudenten betreut das Institut die Dissertationen von jährlich bis zu 20 Studenten der Medizin und Biologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Pliushch G, Schneider E, Weise D, El Hajj N, Tresch A, Seidmann L, Coerd W, Müller AM, Zechner U, Haaf T. (2010) Extreme methylation values of imprinted genes in human abortions and stillbirths. *Am J Pathol* 176:1084-1090.

Schmid M, Steinlein C, Bogart JP, Feichtinger W, León P, La Marca E, Díaz LM, Sanz A, Chen S-H, Hedges SB. (2010) The chromosomes of terraranan frogs - Insights into vertebrate cytogenetics. *Cytogenet. Genome Res* 130/131:1-568.

Stepker C, Hain K, Schuster B, Hilhorst-Hofstee Y, Rooimans MA, Steltenpool J, Oostra AB, Eirich K, Korthof ET, Nieuwint AW, Jaspers NG, Bettecken T, Joenje H, Schindler D, Rouse J, de Winter JP. (2011) SLX4, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet* 43:138-141.

Vaz F, Hanenberg H, Schuster B, Barker K, Wiek C, Erven V, Neveling K, Endt D, Kesterton I, Autore F, Fraternali F, Freund M, Hartmann L, Grimwade D, Roberts RG, Schaal H, Mohammed S, Rahman N, Schindler D, Mathew CG. (2010) Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet* 42:406-409.

Westhofen P, Watzka M, Marinova M, Hass M, Kirfel G, Müller J, Bevans CG, Müller CR, Oldenburg J. (2011) Human vitamin K 2,3-epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) mediates vitamin K-dependent intracellular antioxidant function. *J Biol Chem* 286:15085-15094.

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm
(komm. Leiter)

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 den 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 (komm. 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 Brust-

krebs 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 5.5.3).

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, W. Kress)

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 vom Mutationstyp zu schätzen. Eine besondere Rolle bei diesen Risikoberechnungen spielt auch das Keimzellmosaik.

Für die Spinale Muskeldystrophie (SMA) ist auch das genetische Modell entwickelt worden, um bei Vorliegen von nicht eindeutigen molekulargenetischen Befunden Risikoberechnungen durchführen zu können.

Für die häufigeren Formen der Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD) konnten für Deutschland bessere Genfrequenzen geschätzt werden.

Genetik der Legasthenie

(T. Grimm)

Ca. 5% der deutschen Schüler sind von Lese- und Rechtschreibschwäche betroffen. Familienuntersuchungen zeigen eine familiäre Häufung und z.T. eine 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, ist eine zweite Familie gefunden worden, die auch eine Mutation in diesem Gen hat.

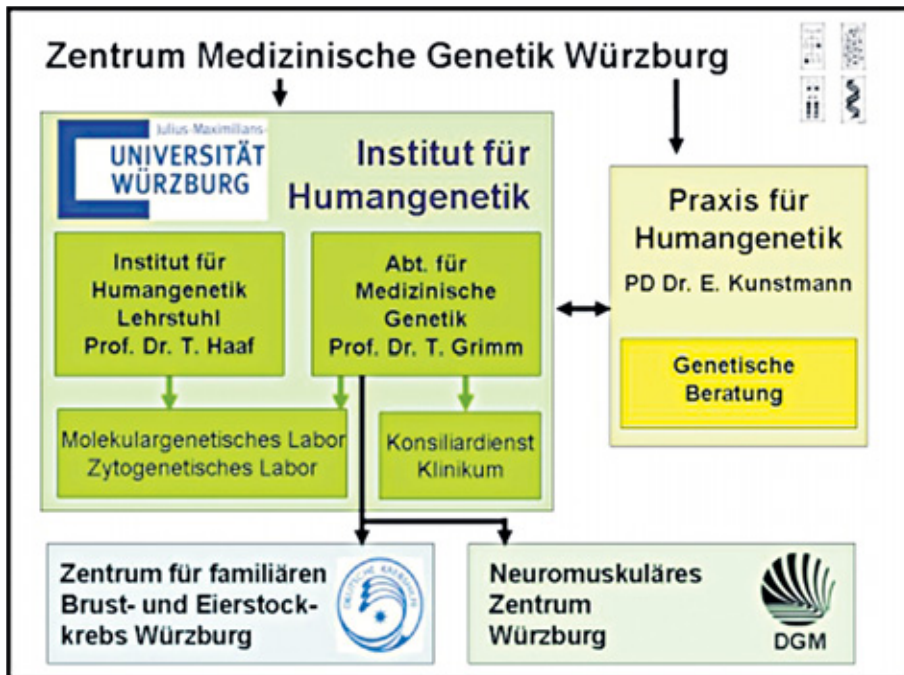


Abb. 1: Struktur des Zentrums Medizinische Genetik Würzburg.

Kraniosynostosen

(W. Kress)

Etwa 20 % der Patienten mit einem vorzeitigen Verschluss von Schädelnähten haben eine autosomal dominant vererbtes Kraniosynostose-Syndrom mit zum Teil zusätzlichen Fehlbildungen an Händen und Füßen. Mutationen findet man in Rezeptorgenen und Genen für Transkriptionsfaktoren. Diese Gene werden analysiert, der Phänotyp der Patienten entsprechend klassifiziert, und es wird versucht eine Phänotyp-Genotyp-Korrelation herzustellen.

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 Wahlterial im Praktischen-Jahr für Medizinstudenten an, in denen Theorie und Praxis der genetischen Diagnostik und der genetischen Familienberatung erlernt werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Stellzig-Eisenhauer A, Decker E, Meyer-Marcotty P, Rau C, Fiebig BS, Kress W, Saar K, Rüschendorf F, Hubner N, Grimm T, Witt E, Weber BH. (2010) Primary failure of eruption (PFE)--clinical and molecular genetics analysis. *J Orofac Orthop.* 71:6-16.

Kottlors M, Kress W, Meng G, Glocker FX. (2010) Facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with isolated axial myopathy and bent spine syndrome. *Muscle Nerve.* 42:273-5.

Stenzel W, Prokop S, Kress W, Huppmann S, Loui A, Sarioglu NM, Laing NG, Sparrow JC, Heppner FL, Goebel HH. (2010) Fetal akinesia caused by a novel actin filament aggregate myopathy skeletal muscle actin gene (ACTA1) mutation. *Neuromuscul Disord.* 20:531-533.

Wilmschurst JM, Lillis S, Zhou H, Pillay K, Henderson H, Kress W, Müller CR, Ndon-do A, Cloke V, Cullup T, Bertini E, Boenne-mann C, Straub V, Quinlivan R, Dowling JJ, Al-Sarraj S, Treves S, Abbs S, Manzur AY, Sewry CA, Muntoni F, Jungbluth H. (2010) RYR1 mutations are a common cause of congenital myopathies with central nuclei. *Ann Neurol.* 68:717-26.

König IR, Schumacher J, Hoffmann P, Kleinsang A, Ludwig KU, Grimm T, Neu-hoff N, Preis M, Roeske D, Warnke A, Propping P, Renschmidt H, Nöthen MM, Ziegler A, Müller-Myhsok B, Schulte-Körne G. (2011) Mapping for dyslexia and related cognitive trait loci provides strong evidence for further risk genes on chromosome 6p21. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 156B:36-43.

Dem Klinikum der Universität Würzburg gehören im Berichtszeitraum 2010 19 Kliniken mit Polikliniken, 3 selbständige Polikliniken, 4 Klinische Institute, 2 unabhängige Lehrstühle sowie 5 selbständige Abteilungen an. Dem Klinikum sind darüber hinaus 7 Berufsfachschulen des Gesundheitswesens (Krankenpflege, Kinderkrankenpflege, Hebammen, Physiotherapie, Diätassistenten, Massage und für technische Assistenten in der Medizin) angeschlossen, die über mehr als 500 Ausbildungsplätze verfügen.

Am Klinikum sind in 2010 insgesamt 4.416 Vollkräfte beschäftigt, darunter 768 Ärzte, 1.251 Pflegekräfte, 424 Pflegekräfte im Funktionsdienst und 1.075 Mitarbeiter im Medizinisch-technischen Dienst.

In 24 Klinischen Zentren steht die übergreifende fächer- und z.T. weit in die Region reichende Kooperation im Mittelpunkt: Comprehensive Cancer Center (Brust-, Darm-, Hautkrebszentrum, Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin und Zentrum für Stammzelltherapie), Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz/Comprehensive Heart Failure Center, Herzzentrum Würzburg, Herzinfarktnetz Mainfranken, Frühdiagnosezentrum/Sozialpädiatrisches Zentrum, Muskulo-Skelettales Centrum, Rheumazentrum, Traumazentrum, Interdisziplinäres Thoraxzentrum Mainfranken, Nierentransplantationszentrum, Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg, Comprehensive Hearing Center, Neuromuskuläres Zentrum, Perinatalzentrum, Schlaganfallzentrum, Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten, Craniofaciales Centrum Würzburg, Adipositaszentrum, Fabry-Zentrum und das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF); Letzteres stellt die Verbindung zwischen klinisch-theoretischer Forschung und klinischer Forschung her.

Das Klinikum verfügte 2010 nach Bettenplan über 1.433 Krankbetten; der Nutzungsgrad der 1.399 aufgestellten Betten lag bei 79,18% bei einer durchschnittlichen Verweildauer von 7,7 Tagen. Im Jahre 2010 wurden 52.147 Patienten stationär behandelt und insgesamt 399.046 Pflagetage erbracht; ambulant wurden 200.500 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.

Im Berichtszeitraum 2010 schritt die Zentrenbildung am Universitätsklinikum Würzburg entscheidend voran. Hierbei spielte die substantielle finanzielle Förderung des neuen Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung eine maßgebliche Rolle. Nach dem Willen des Fördergebers arbeiten unter dem Dach des DZHI die verschiedensten klinischen Fächer gemeinsam mit Forschungseinrichtungen der patientennahen und Grundlagenforschung eng zusammen. Im Jahr 2010 konnte für dieses Interdisziplinäre Forschungs- und Behandlungszentrum als Interimsmaßnahme ein eigenes Gebäude in Betrieb genommen werden.

Der zweite Erfolg im Jahr 2010 war die Zertifizierung des Comprehensive Cancer Center Mainfranken durch die Deutsche Krebshilfe. Mit der damit verbundenen Förderung wird es möglich, die Versorgung von Krebspatienten in der Region und die Krebsforschung am Universitätsklinikum sowie der Medizinischen Fakultät maßgeblich voranzutreiben.

Ein drittes „Highlight“ für das Klinikum war im Jahr 2010 die Einwerbung einer Förderung für die neu gegründete Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg. Diese Struktur trägt wesentlich zur Profilschärfung der Forschung am Universitätsklinikum Würzburg bei.

Die dringend notwendige Sanierung der Kopfklinik wurde im Berichtszeitraum mit großem Engagement vorangebracht. Der Neubau an Ort und Stelle in 2 bzw. 3 Bauabschnitten wurde im Rahmen vieler interdisziplinärer Diskussionsrunden vorbereitet.

Mit der vorhandenen, optimalen Infrastruktur der Zentren für Operative Medizin und Innere Medizin sowie den laufenden und geplanten Baumaßnahmen zur Verbesserung der Bausubstanz wird das Klinikum auch in Zukunft den Herausforderungen eines sich ständig verändernden Gesundheitsmarktes gewachsen sein und weiterhin Patientenversorgung sowie Forschung und Lehre auf höchstem Niveau bieten können.

Prof. Dr. Chr. Reiners
Ärztlicher Direktor



Abb. 1: Interimsgebäude des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI).

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

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

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

An der Klinik besteht eine Sektion für präklinische Notfallmedizin, deren Aufgabe Lehre und Forschung im Bereich der präklinischen Notfallversorgung ist. Ärztliche Mitarbeiter der Klinik besetzen den Intensiv-Transport-Wagen (ITW) sowie das Verlegungseinsatzfahrzeug (VEF) für den Interhospitaltransfer von Intensivpatienten.

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 vererbare 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.

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 29.000 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.

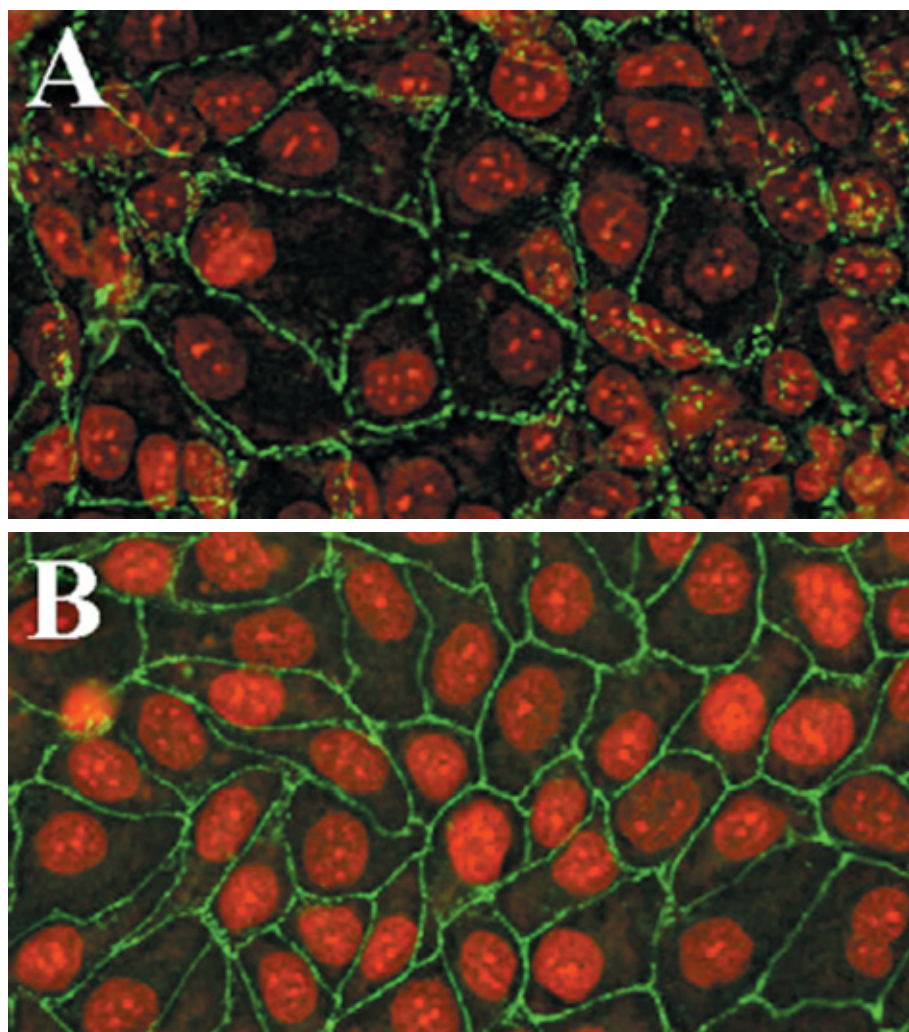


Abb. 1: Zell-Zell Kontakte (tight junctions) von vaskulären Gehirnendothelzellen ohne (A) und mit astrozytischen Faktoren (B). Die Zell-Zell Kontakte sind grün, die Zellkerne rot gefärbt.

Evidence Based Medicine

(P. Kranke)

„Evidence-based medicine“ versucht zu bestimmen, die Patientenbehandlung betreffenden Fragestellungen, die gegenwärtig beste Datenlage zur Anwendung an Patienten zur Verfügung zu 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, 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 Lungenassistensystemen 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 ausgewählter 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 Mikrozirkulationsstörungen 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.

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

Blecharz KG, Haghighi A, Stasielek M, Kruse N, Drenckhahn D, Gold R, Roewer N, Chan A, Förster CY. (2010) Glucocorticoid effects on endothelial barrier function in the murine brain endothelial cell line cEND incubated with sera from patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 16:293-302.

Metterlein T, Schuster F, Kranke P, Hager M, Roewer N, Anetseder M. (2011) Magnesium does not influence the clinical course of succinylcholine-induced malignant hyperthermia. *Anesth Analg.* 112:1174-8.

Lotz C, Lange M, Redel A, Stumpner J, Schmidt J, Tischer-Zeit T, Roewer N, Kehl F. (2011) Peroxisome-proliferator-activated receptor mediates the second window of anaesthetic-induced preconditioning. *Exp Physiol.* 96:317-24

Hackel D, Stolz A, Mousa SA, Brack A, Rittner HL. (2011) Recruitment of opioid peptide-containing neutrophils is independent of formyl peptide receptors. *J Neuroimmunol.* 230:65-73.

Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, Roewer N, Wunder C. (2011) The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Medicine* 36:541-548.

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

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. Thomas Meyer
Tel.: 0931/201-31071

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

Aufgaben und Struktur

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

- Adipositas
- Endokrinologie
- Gefäßchirurgie
- Kinderchirurgie
- Koloproktologie
- Leber, Galle, Pankreas und Transplantation
- Magen, Darm, Speiseröhre
- Peritonealkarzinose, (HiPEC)
- Tumorsprechstunde

Die Chirurgische Klinik I ist integraler Bestandteil des von der Deutschen Krebshilfe geförderten Comprehensive Cancer Center (CCC) und gehört damit zu den onkologischen Spitzenzentren in Deutschland. Zusätzlich ist die Klinik Hauptbehandlungspartner in dem von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten onkologischen Zentrum.

Im zertifizierten Pankreaszentrum wird Hepatobiliäre Chirurgie und Pankreaschirurgie zur Behandlung komplexer Leber, Gallenwegs- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen an-

geboten. Im Transplantationszentrum führt die Chirurgische Klinik I die Lebertransplantation als Standardtherapieverfahren bei Lebersversagen und Lebertumoren durch.

Besondere Expertise besteht in der operativen Behandlung von endokrinen Erkrankungen sowie in der metabolischen Chirurgie. Die Klinik ist von der Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie als Referenzzentrum für endokrine Chirurgie und als Kompetenzzentrum für Adipositas zertifiziert.

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

Die Kinderchirurgie behandelt alle kinderchirurgischen Krankheitsbilder auf höchstem Niveau. Hierzu gehört die operative Versorgung Frühgeborener, die Therapie von angeborenen Fehlbildungen, die Kinderurologie und die Kindertraumatologie. Für die kindgerechte prä- und postoperative Betreuung der kleinen Patienten steht eine eigene kinderchirurgische Station zur Verfügung.

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

Forschungsschwerpunkte

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

mationen zu den Projekten sind auf der Forschungsseite der Klinik-Homepage zu finden (www.zom-wuerzburg.de).

Klinische Studien

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

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

Infektion / Entzündung

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

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

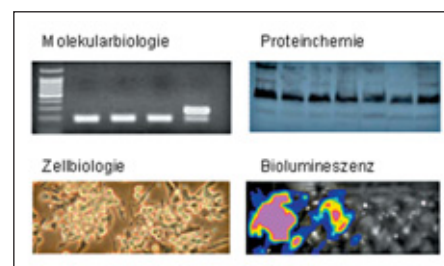


Abb. 1: Ein modernes Methodenrepertoire erlaubt vielfältige Untersuchungen in vitro und in vivo.

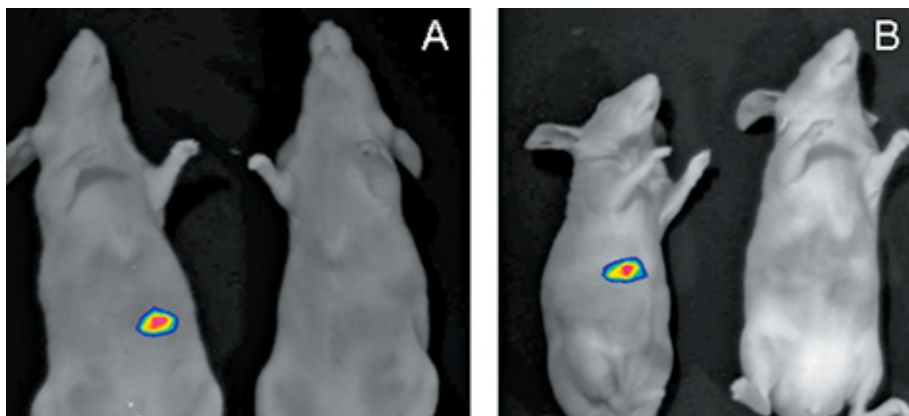


Abb. 2: Minimalinvasiver Nachweis humaner Tumoren in Darm (A) und Leber (B) in sogenannten Xenograft-Modellen mit Hilfe der in vivo Biolumineszenz-Bildgebung.

Onkologie

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

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

Erkrankungen des Stoffwechsels

(C. Jurowich, F. Seyfried)

Eine komplexe Veränderung des Metabolismus als Ursache der Adipositas stellt der Diabetes mellitus Typ 2 dar. Verschiedene operative Verfahren der bariatrischen Chirurgie führen zu einer dauerhaften Verbesserung bzw. zum Verschwinden des Typ 2 Diabetes. Die dieser klinischen Beobachtung zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind wenig verstanden und werden u.a. mit Unterstützung des IZKF 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. C.W. le Roux).

Tissue Engineering

(U. Dietz, Th. Meyer)

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

Tranplantations-Immunologie

(M. Gasser, I. Klein, C. Otto, U. Steger, A.M. Waaga-Gasser)

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

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Lorenz U, Schäfer T, Ohlsen K, Tiurbe GC, Bühler C, Germer CT, Kellersmann R. (2011) *In vivo* detection of *Staphylococcus aureus* in biofilm on vascular prostheses using non-invasive biophotonic imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 41: 68-75.

Chua TC, Morris DL, Saxena A, Esquivel J, Liauw W, Doerfer J, Germer CT, Kerscher AG, Pelz JO. (2011) Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 18:1560-1567.

Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, Behrend M, Allolio B, Fassnacht M. (2011) Impact of Lymphadenectomy on the Oncologic Outcome of Patients With Adrenocortical Carcinoma. *Ann Surg* [Epub ahead of print].

Schlegel N, Meir M, Spindler V, Germer CT, Waschke J. (2011) Differential role of Rho GTPases in intestinal epithelial barrier regulation in vitro. *J Cell Physiol* 226:1196-1203.

Wilson BJ, Schatton T, Zhan Q, Gasser M, Mia J, Saab KR, Schanche R, Waaga-Gasser AM, Gold JS, Huang Q, Murphy GF, Frank MH, Frank NY. (2011) ABCB5 identifies a therapy-refractory tumor cell population in colorectal cancer patients. *Cancer Res* 71:5307-5316.

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

Aufgaben und Struktur

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

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

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

Forschungsschwerpunkte

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

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

Die **experimentelle Forschung** wurde in den letzten beiden Jahren deutlich intensiviert.

Knochenbruchheilung und Muskelregeneration

(R. Meffert, S. Frey)

In einem IZKF-geförderten tierexperimentellen Projekt wird der Einfluss von VEGF¹⁶⁵ auf die Muskel- und Knochenregeneration nach muskuloskelettalem 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 skelettalen Muskelzellen in einem neu etablierten Kulturmodell untersucht. Nach Genehmigung durch die hiesige Ethikkommission werden ebenfalls humane Muskelzellen traumatisierter Patienten untersucht.

Frakturmodelle zur Verbesserung der Stabilität durch winkelstabile Implantate

(R. Meffert, S. Dohrt)

Es wurden unterschiedliche Frakturmodelle etabliert, an denen biomechanische Untersuchungen zum Einsatz von winkelstabilen Implantaten und Osteosynthesematerialien durchgeführt werden können. Die Verbesserung der Stabilität durch neue Implantate bzw. Materialien ist hierbei das primäre Ziel. Die Frakturmodelle umfassen z. Z. die Bereiche Hand, Sprunggelenk und Tibiakopf. Ein aktuelles Projekt befasst sich bspw. mit der Entwicklung einer winkelstabilen Konturenplatte, die v.a. bei osteoporotischen Außenknöchelfrakturen zum Einsatz kommt und die mittlerweile auf dem Markt einge-

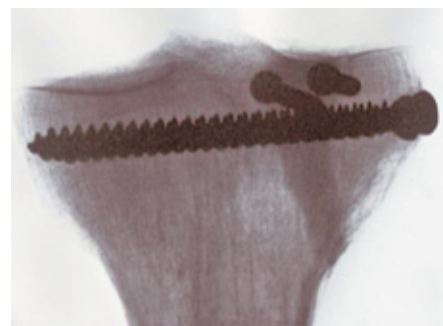


Abb. 1: Kombination von Osteosynthesematerial und Schrauben in Jail-Technik zur Stabilisierung einer Tibiakopffraktur.

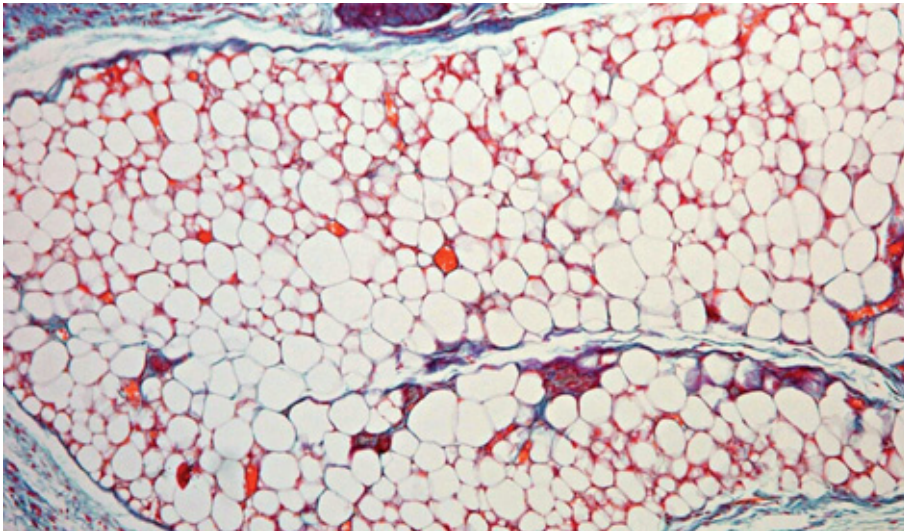


Abb. 2: Vaskularisiertes Fettgewebekonstrukt, generiert in Faserscaffolds nach 3 Monaten im Nacktmausmodell.

führt wurde. In einem weiteren Projekt wird der Einfluss von Osteosynthesematerialien und Verschraubungstechniken und deren Kombination auf die Stabilität von Tibiakopffrakturen untersucht (Abb. 1).

Tissue Engineering von Fettgewebe (T. Blunk, P. Bauer-Kreisel)

Das Tissue Engineering von Fettgewebe stellt einen neuen Forschungsschwerpunkt dar. Primäres Ziel ist die Entwicklung von Fettgewebekonstrukten für die plastisch-rekonstruktive Chirurgie. Im Fokus steht dabei die Untersuchung von Strategien zur Vaskularisierung von Fettgewebekonstrukten, was u.a. in einem von der Bayerischen Forschungsförderung geförderten Konsortium (Sprecher: T. Blunk) bearbeitet wird (Abb. 2). In einem weiteren Projekt wird ein zellbasiertes Implantat zur Rekonstruktion der subkutanen Fettschicht zur Defektdeckung entwickelt. Außerdem wurden 3D Fettgewebemodelle zum Einsatz in der Grundlagenforschung aufgebaut, in denen u.a. der Crosstalk verschiedener Zelltypen (u.a. Stammzellen und Endothelzellen) und die Rolle der Extrazellulärmatrix in der Adipogenese untersucht werden können.

Knorpelregeneration (T. Blunk)

Einen weiteren neuen Fokus bildet das Tissue Engineering von Knorpelgewebe. Es wird das chondrogene Differenzierungspotenzial von Stammzellen aus dem Fettgewebe und dem Knochenmark vergleichend untersucht und dabei insbesondere die Effekte verschiedener Wachstumsfaktoren auf die Differen-

zierung der beiden Zelltypen verglichen. In zwei neuen IZKF-geförderten Projekten werden die Effekte biomimetischer Materialien auf die Knorpelentwicklung untersucht. In Kooperation mit Prof. J. Groll, Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe in der Medizin, und PD A. Steinert, Orthopädie, werden neuartige peptidmodifizierte Hydrogele für die Knorpelregeneration evaluiert, während in Zusammenarbeit mit Prof. L. Meinel, Pharmazeutische Technologie, osteochondrale Konstrukte auf Basis von Zellträgern aus Spinnenseide entwickelt werden sollen.

Biokompatibilitätsuntersuchungen (P. Zeplin)

In einem weiteren IZKF-geförderten Projekt wird die Biokompatibilität beschichteter alloplastischer Materialien für die plastisch-rekonstruktive Chirurgie untersucht. In Kooperation mit Prof. H. Walles, Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin, und Prof. T. Scheibel, Lehrstuhl für Biomaterialien, Universität Bayreuth, wird hierbei in einem Rattenmodell die Fragestellung bearbeitet, ob sich die Biokompatibilität von Silikonimplantaten durch die Beschichtung mit Spinnenseide verbessern lässt.

Lehre

Die Lehre unterteilt sich in die Ausbildung der Studenten sowie die Fort- und Weiterbildung junger Assistenzärzte sowie Fachärzte in der speziellen Zusatzweiterbildung. Seit letztem Jahr wurde die Anzahl der wöchentlichen Hauptvorlesungen verdoppelt,

um so den Studenten einen noch weiter gefächerten und sehr praxisbezogenen Einblick in die Facetten des Themenkomplexes und damit des Faches zu ermöglichen. Die Vorlesung endet nun am Semesterschluss mit zwei 45-minütigen Repetitorien, in welchen die Studenten die Möglichkeit haben, u.a. an Fallbeispielen die zentralen Fragen, welche dem Abschlussexamen entsprechen, wiederholen zu können.

Zweimal täglich werden 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 frequentierten, interdisziplinären Polytraumakonferenzen. Themenbezogen werden hier eigene, aber auch auswärtige Fälle vorgestellt, welche im Rahmen der Konferenz ausführlich anhand von Propädeutik, Therapieprinzipien und Empfehlungen besprochen werden. Zur Verbesserung praktischer Untersuchungstechniken wurde das Lehrangebot um einen neu eingeführten Untersuchungskurs der Gelenke und der Wirbelsäule in der Lehrklinik erweitert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ochman S, Frey S, Raschke MJ, Deventer JN, Meffert RH. (2011) Local application of VEGF compensates callus deficiency after acute soft tissue trauma--results using a limb-shortening distraction procedure in rabbit tibia. *J Orthop Res.* 29:1093-8.

Zahn RK, Frey S, Jakubietz RG, Jakubietz MG, Doht S, Schneider P, Waschke J, Meffert RH. (2011) A contoured locking plate for distal fibular fractures in osteoporotic bone: A biomechanical cadaver study. *Injury.* [Epub ahead of print].

Jakubietz RG, Jakubietz DF, Gruenert JG, Schmidt K, Meffert RH, Jakubietz MG. (2010) Reconstruction of soft tissue defects of the Achilles tendon with rotation flaps, pedicled propeller flaps and free perforator flaps. *Microsurgery.* 30:608-13.

Bauer-Kreisel P, Goepferich A, Blunk T. (2010) Cell-delivery therapeutics for adipose tissue regeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 62:798-813.

Brandl FP, Seitz AK, Tessmar JK, Blunk T, Göpferich AM. (2010) Enzymatically degradable poly(ethylene glycol) based hydrogels for adipose tissue engineering. *Biomaterials.* 31:3957-66.

Prof. Dr. med. Markus Böck
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-31300
Fax: 0931/201-31376
E-mail: markus.boeck@mail.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 Hämaferese 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 Hämaferesen (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)

Darüber hinaus publiziert das Institut für

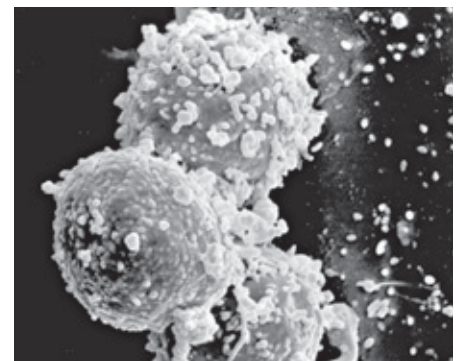


Abb. 1: Leukozytendepletion von Erythrozytenkonzentraten.

Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie eine virtuelle Vorlesung im Internet (www.transfusionsmedizin.uni-wuerzburg.de).

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

Prof. Dr. med. Ivan Aleksić
Tel: 0931/201-33030

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie verfügt über 54 Betten, eine OP-Einheit mit drei Operationssälen sowie eine eigene Intensiv-/Intermediate-Care-Station mit 12 Betten. In der Klinik sind 22 Ärzte tätig.

Pro Jahr werden ca. 2000 Operationen der gesamten Erwachsenenherz- und Lungenchirurgie durchgeführt, davon ca. 1050 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 Klappenrekonstruktionen, vor allem der Aortenklappe mittels David- oder Yacoub-Operationen. Im Sommer 2009 wurde mit der Klinik für Kardiologie die minimal-invasive transapikale/transfemorale Aortenklappenimplantation bei Hochrisikopatienten begonnen. Bei ausgewählten Patienten erfolgt die sogenannte ROSS-Operation.

Pro Jahr erfolgen ca. 550 Eingriffe an der Lunge und den angrenzenden Organen. Schwerpunkte sind hier minimal-invasive Verfahren 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 Trachealtumoren, welche thoraxchirurgische Maximalchirurgie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine 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 (in Kooperation mit der Medizinischen Klinik I) 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. Explantatio-

nen infizierter Systeme sind für unsere Klinik üblich.

Forschungsschwerpunkte

Ross-Operation

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

Mitralklappenrekonstruktion

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

Herz-/Lungentransplantation

In den vergangenen Jahren hat die Arbeitsgruppe um Drs. Sommer und Prof. Sinha (Institut für Hygiene und Mikrobiologie) ein funktionsfähiges Modell zur Induktion eines pulmonalen Ischämie-Reperfusionsschadens (IR) an der Ratte etabliert. Dieses Modell misst die Infektions-Vulnerabilität pulmonaler Alveolarmakrophagen (AM) sowie die Funktion und Integrität pulmonaler Mitochondrien in Abhängigkeit vom IR. Die Arbeitsgruppe erfährt seit 2010 finanzielle Unterstützung durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF-Würzburg, Antrag A-132).

Die Widerstandsfähigkeit isolierter AM gegenüber bakteriellen Toxinen kann nun durch eine Reihe von etablierten Zellkulturverfahren gemessen werden. Das etablierte Modell ermöglicht den Zusammenhang zwischen IR und pulmonalen Infektionen durch nosokomiale Keime zu untersuchen.

Die detaillierte Untersuchung der mitochondrialen Integrität und Funktion im pulmonalen IR resultierte im Jahr 2011 in einem hochrangig publizierten Manuskript. Dieser Grundlagenarbeit folgten in 2011 und 2012 zwei Folgepublikationen, die auf eine Glyzin- und Glutathion-abhängige Modulation der IR-vermittelten Mitochondrien-Dysfunktion fokussierten. So konnten die Ergebnisse früherer Studien der AG Sommer tiefergehend untersucht werden.

Aktuell konzentriert sich die Arbeitsgruppe auf den Zusammenhang zwischen IR-induzierter Mitochondrien-Dysfunktion und

pulmonale Inflammation bzw. oxidativem Stress. Der Einsatz von anti-Oxidationsmitteln zur Pharmakologischen Präkonditionierung erhält in dem besprochenen Modell die mitochondriale Funktion und stabilisiert die Reserve zellulärer Thiole bzw. reduziert Lipidperoxidation. Laufende Experimente sollen nun die Verbindung zwischen Mitochondrien-Schaden und oxidativem Stress beschreiben.

Im Weiteren wurde im Jahr 2011 ein analoges Modell, basierend auf der isolierten Herzperfusion im Langendorff-Modell in Betrieb genommen. Aktueller Forschungsschwerpunkt ist der Einfluss von Phosphodiesterase-Inhibitoren auf die myocardiale Funktion im IR-Schaden.

Untersuchung der Atmungskettenkapazität sowie des Warburg Effektes isolierter Tumorzellen:

In Kooperation mit Prof. Ch. Otto der Experimentellen Tumorummunologie (ETI) untersucht Frau Dr. Stefanie Sommer im in-vitro Modell die Funktion und Stabilität von Mitochondrien isolierter Tumorzellen. Eine Reihe von Experimenten beschreibt Abhängigkeit unterschiedlicher Tumore von der oxidativen Phosphorylierung bzw. von der Glykolyse.

Prävention und Therapie tiefer sternaler Wundinfektionen

Nach Evaluation angewandter Sternumverschlusstechniken nach medianer Sternotomie entwickelten sich Fragen zur Prävention und Therapie der tiefen sternalen Wundinfektion (Mediastinitis). Beginnend wurden zunächst mehrere klinisch relevante Studien zum Einfluss der verschiedenen Sternumverschlusstechniken auf die Prävention von Sternuminfektionen durchgeführt. Weiterführend wurden mehrere wissenschaftliche Studien zur Thematik der primären Therapie tiefer sternaler Wundheilungsstörungen vorgenommen, die weitere klinische Arbeiten auf diesem Gebiet stark beeinflussen, wie beispielsweise die aktuell publizierte klinische prospektiv-randomisierte doppelverblindete Studie zum Einfluss eines antibiotikafreisetzenden Schwammes (GentaColl™) auf die Inzidenz postoperativer sternaler Wundinfektionen. Basierend auf den gewonnen Ergebnissen wird aktuell in Kooperation mit der Universitätsklinik Kiel eine ebenfalls prospektiv-randomisierte klinische Multizenterstudie mit 3 Studienarmen (GentaColl™ versus Integuseal™ versus keine Intervention) durchgeführt. Die Patientenrekrutierung für diese Studie wird bis Ende März 2013 erfolgen.

Darüber hinaus wird federführend von unserer Klinik die Arbeitsgemeinschaft (AG)

„Wundmanagement“ der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie geleitet. Diese AG hat inzwischen ein deutschlandweites Register zum Thema „Sternale Wundinfektionen“ etabliert und erarbeitet Leitlinien zur Prävention und Therapie sternaler Wundinfektionen. Ferner wurde von der AG ein deutschlandweites Programm zur Prävention von Wundinfektionen („Checkliste Infektionsprophylaxe in der Herzchirurgie“) entwickelt und eingeführt. Die Effizienz dieser Checkliste wird wissenschaftlich ausgewertet.

Thoraxchirurgie

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

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schimmer C, Özkur M, Sinha B, Hain J, Gorski A, Hager B, Leyh R. (2012) Gentamicin-collagen sponge reduces sternal wound complications after heart surgery: a controlled, prospectively randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 143:194-200.

Schimmer C, Gorski A, Özkur M, Sommer SP, Hamouda K, Hain J, Aleksic I, Leyh RG. (2011) Policies of withholding and withdrawal of life-sustaining treatment in critically ill patients on cardiac intensive care units in Germany: a national survey. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 13: EPub ahead of print.

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

Sommer SP, Sommer S, Sinha B, Wiedemann J, Otto C, Aleksic I, Schimmer C, Leyh RG. (2011) Ischemia Reperfusion induced pulmonary mitochondrial damage. *J Heart Lung Transplant* 30:811-818.

Sommer SP, Lange V, Yildirim C, Schimmer C, Aleksic I, Wagner C, Schuster C, Leyh RG. (2011) Cardiac surgery and hematologic malignancies: a retrospective single-center analysis of 56 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 40:173-178.

Prof. Dr. med. Hubertus Riedmiller
(Direktor)

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

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie verfügt als tertiäres Zuweisungszentrum über zwei Stationen (54 Betten), eine Intensive Care Unit (8 Betten) mit Dialyse-Einheit, eine Poliklinik mit Röntgenabteilung (4 Arbeitsplätze) und ein Labor für Molekulare Uro-Onkologie. Für die operative Versorgung von ca. 2.500 Erwachsenen und ca. 350 pädiatrischen Patienten mit etwa 2.000 Schnitt-, laparoskopischen und endoskopischen Operationen und über 2.800 endourologischen Eingriffen pro Jahr stehen 3 modernste Operationssäle zur Verfügung. Die Ausstattung umfasst eine Multifunktionseinheit zur extrakorporalen Stosswellenlithotripsie, einen (video)urodynamischen Meßplatz, Laser der jüngsten Generation (Holmium), einen Da Vinci Operationsroboter und 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 und roboterassistierte Prostatektomie, auch in potenziellerhaltender 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“ ($\geq T2$ o. $PSA \geq 20 \text{ ng/ml}$ o. Gleason Score ≥ 8) ist zwar rückläufig, jedoch weiterhin signifikant (2003: 22%). Das Risiko einer PSA-Progression liegt für diese Patienten bei etwa 40% innerhalb der ersten 5 Jahre.

Die Behandlung von Patienten mit Hoch-Risiko-Prostata-Karzinom wird kontrovers diskutiert. Nur wenige Untersuchungen haben

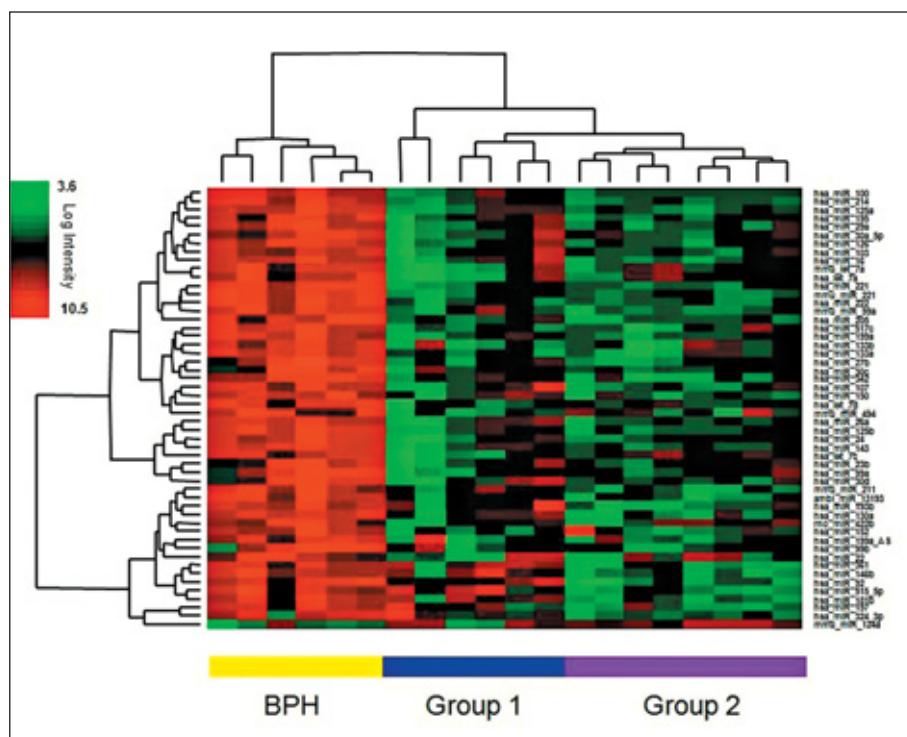


Abb. 1: MiRNA-Expressionssignatur von Prostatakarzinomen.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, Kneitz B, Hsu CY, Van Der Eeck K, Bader P, Frohneberg D, Tizzani A, Van Poppel H. (2010) Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol*. 58:1-7.

Spahn M, Kneitz S, Scholz CJ, Nico S, Rüdiger T, Ströbel P, Riedmiller H, Kneitz B. (2010). Expression of microRNA-221 is progressively reduced in aggressive prostate cancer and metastasis and predicts clinical recurrence. *Int J Cancer*. 127:394-403.

Spahn M, Kocot A, Löser A, Kneitz B, Riedmiller H. (2010). Last Resort in Complex Urinary Incontinence: Bladder Neck Closure and Continent Vesicostomy - Long Term Results and Comparison of Different Techniques." *Urology*. ;75:1185-92.

Reiss C, Haneke T, Völker HU, Spahn M, Rosenwald A, Edelmann W, Kneitz B. (2010) Conditional inactivation of MLH1 in thymic and naive T-cells in mice leads to a limited incidence of lymphoblastic T-cell lymphomas.. *Leuk Lymphoma*. 51:1875-86.

Kocot A, Spahn M, Loeser A, Lopau K, Gerharz EW, Riedmiller H. (2010) Long-term results of a staged approach: continent urinary diversion in preparation for renal transplantation. *H. J Urol*. 184:2038-42.

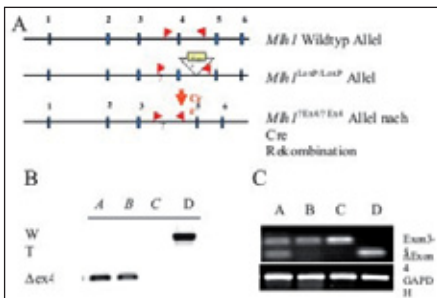


Abb. 2: Etablierung eines transgenen Maus-Modells zur Inaktivierung der Mismatch Reparatur-Aktivität in der Prostata unter Verwendung des Cre-loxP-Systems.

bisher die operativen Therapieverfahren in dieser Tumorguppe 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 evaluieren die Bedeutung von mikroRNAs 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 Checkpoint‘-Genen im Zusammenhang mit der Tumorgenese stehen. Um die Bedeutung von aberranter Expression dieser Gene für

die Entstehung von Prostatakarzinomen zu untersuchen, wurde die Expression dieser Gene in einer Gruppe von PCa-Patienten analysiert. Ergänzend wurde ein ‚Spindle Checkpoint‘-defektes 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.

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 Gewebepanken 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.

Prof. Dr. med. Maximilian Rudert
(Direktor)

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

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

Aufgaben und Struktur

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

Das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung ist eine interaktive Plattform zwischen Grundlagenwissenschaft, translationaler Forschung und klinischer Umsetzung innovativer Therapiestrategien. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Biologie Mesenchymaler Stammzellen und die Entwicklung zellbasierter therapeutischer Verfahren inklusive Tissue Engineering für die Regeneration mesenchymaler Gewebe wie Knochen, Knorpel, Sehnen und Bänder. Das Zentrum unterstützt den Lehrstuhl vor allem in der Repräsentation von Forschung und Lehre in der Orthopädie. Der Leiter des Zentrums, Prof. Dr. Franz Jakob, ist gleichzeitig Sprecher des

interdisziplinären Muskuloskelettalen Zentrums Würzburg MCW, das Ausgangspunkt der Entwicklung eines neuen Forschungsschwerpunkts an der Universität Würzburg ist (www.mcw.medizin.uni-wuerzburg.de).

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

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

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 (DFG-Forschergruppen FOR 793 und 1586, mehrere Einzelanträge), das BMBF (BMBF-Konsortium Osteopath, BMBF-Verbundprojekt Präeklampsie), das Bundesministerium für Wirtschaft, die Europäische Union (EU-Konsortien ADIPOA und VASCUBONE), das IZKF der Universität Würzburg, die Arthrose Hilfe e. V., die Bayerische Forschungsförderung (Forschungsverbund für zellbasierte Regeneration des Muskuloskelettalen Systems im Alter FORZEBRA und Forschungsverbund Muskelschwund (Sarkopenie) und Osteoporose – Folgen eingeschränkter Regeneration im Alter FORMOSA), das Netzwerk Muskuloskelettale Regeneration der Sektion Grundlagenforschung der DGOU und zahlreiche Industriekooperationen. Die Anzahl der Drittmittelstellen beträgt 28 (Stand 1/2012).

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit

- Biologie mesenchymaler Stammzellen (F. Jakob, R. Ebert, B. Mentrup, P. Benisch, B. Klotz, N. Rajjmaakers, S. Müller-Deubert, L. Seefried, C. Hofmann (Gastwissenschaftlerin Kinderklinik))
- Tumororthopädie und Knochenmetastasen (DFG FOR 1586)(M. Rudert, F. Ja-



Abb. 1: Nanos Kurzschaff-Prothese (Fa. Smith and Nephew) für den knochenschonenden Gelenkersatz am proximalen Femur.

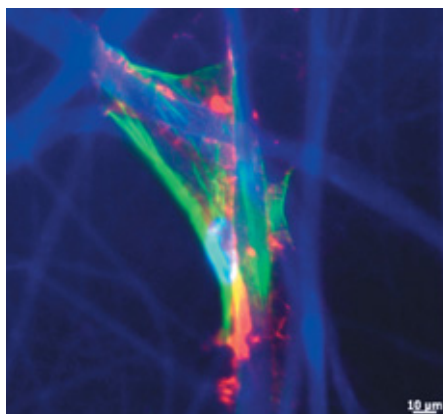


Abb. 2: Fluoreszenzfärbung einer mesenchymalen Stammzelle auf elektrogesponnenen Kollagen Typ I-Nanofasern (grün = Aktinfilamente, rot = Vinculin/fokale Adhäsionskomplexe, blau = Zellkern).

- kob, N. Schütze, M. Lüdemann, J. Dotterweich)
- Molekulare Orthopädie und Zellbiologie (N. Schütze, T. Schilling, Simone Hilpert, A. Noll, K. Schlegelmilch, R. Laug, S. Hondke, M. Simann, B. Hafen, S. LeBlanc)
 - Tissue Engineering, Regenerative Medizin, Translationale Zelltherapie (U. Nöth, L. Rackwitz, R. Hallinger, A. Steinert, M. Rudert)
 - Gentherapie und Regenerative Medizin bei Muskuloskelettalen Erkrankungen

(A. Steinert, P. Prager, N. Armbruster, C. Weber, F. Gilbert)

- Biomechanik und Mechanobiologie (F. Jakob, L. Seefried, S. Müller-Deubert, A. Steinert, M. Hoberg, R. Ebert)
- Frakturheilung nach Trauma und bei Osteoporose (DFG FOR 793)
- Tumorchirurgie und moderne Brachytherapiekonzepte (M. Rudert, B. Holzapfel)
- Spezielle Verfahren der operativen Rekonstruktion des Schultergelenks (S. Goebel)
- Tissue Engineering von Meniskusgewebe (M. Rudert, M. Hoberg, A. Steinert)
- Nanofasertechnologie und Elektrosponnen (L. Rackwitz, U. Nöth)
- Autologe Chondrozytentransplantation (U. Nöth, L. Rackwitz, A. Steinert, T. Barthel)
- Applikation mesenchymaler Stammzellen zur Therapie der Osteonekrose und der Arthrose (M. Rudert, L. Rackwitz, U. Nöth)
- Endoprothetik des Hüft- und des Kniegelenks (U. Nöth, M. Rudert)
- Spezielle Kinderorthopädie, Wirbelsäulen- und Fußchirurgie (P. Raab)
- Klinische Studien zur Osteoporose und zu Metabolischen Osteopathien (F. Jakob, L. Seefried, G. Baron, K. Blume, S. Bau (Gastärztin))
- Schmerzforschung in der Orthopädie (S. Goebel)

Lehre

- Kursus der allgemeinen klinischen Untersuchungen im nichtoperativen und 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 Blut und Knochen
- TecFun Technologie der Funktionswerkstoffe

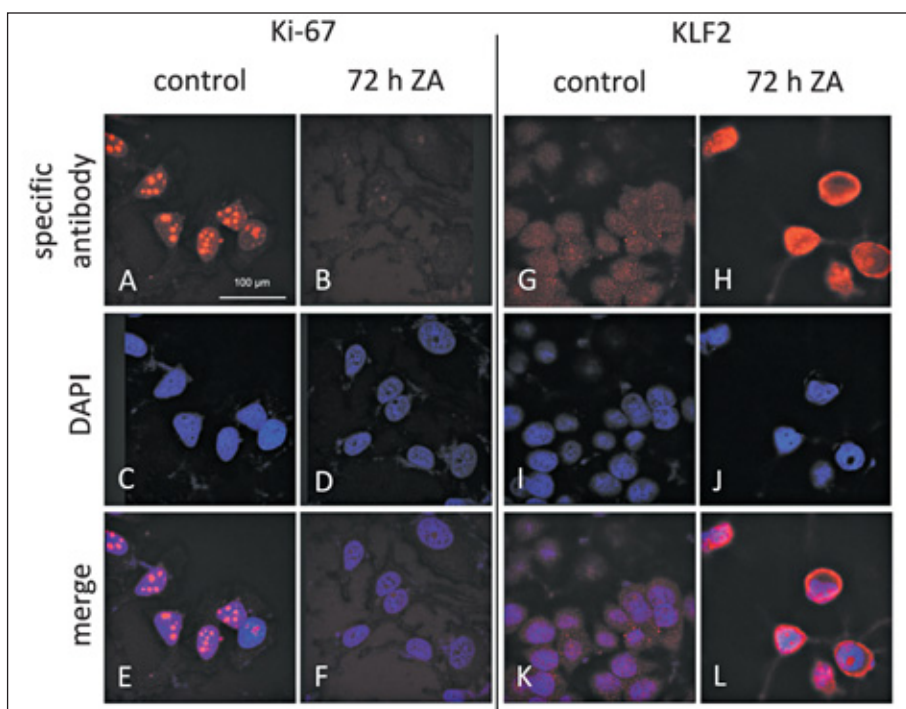


Abb. 3: Induktion putativer Tumor-Suppressor-Faktoren (krueppel like factor 2 als ein Beispiel) und Suppression des Proliferations-assoziierten Antigens Ki-67 in MCF-7 Mammarkarzinom-Zellen nach in vitro Behandlung mit dem Bisphosphonat Zoledronsäure.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schneider U, Rackwitz L, Andereya S, Siebenlist S, Fensky F, Reichert J, Löer I, Barthel T, Rudert M, Nöth U. (2011) A prospective multicenter study on the outcome of type I collagen hydrogel-based autologous chondrocyte implantation (CaReS) for the repair of articular cartilage defects in the knee. *Am J Sports Med.* 39:2558-65.

Klotz B, Mentrup B, Regensburger M, Zeck S, Schneidereit J, Schupp N, Linden C, Merz C, Ebert R, Jakob F. (2012) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Treatment Delays Cellular Aging in Human Mesenchymal Stem Cells while Maintaining Their Multipotent Capacity. *PLoS One.* 7:e29959.

Reppenhagen S, Reichert JC, Rackwitz L, Rudert M, Raab P, Daculsi G, Nöth U. (2012) Biphasic bone substitute and fibrin sealant for treatment of benign bone tumours and tumour-like lesions. *Int Orthop.* 36:139-48.

Rudert M, Winkler C, Holzapfel BM, Rechl H, Kneschaurek P, Gradinger R, Molls M, Röper B. (2010) A new modification of combining vacuum therapy and brachytherapy in large subfascial soft-tissue sarcomas of the extremities. *Strahlenther Onkol.* 186:224-8.

Steinert AF, Kunz M, Prager P, Barthel T, Jakob F, Nöth U, Murray MM, Evans CH, Porter RM. (2011) Mesenchymal stem cell characteristics of human anterior cruciate ligament outgrowth cells. *Tissue Eng Part A.* 17:1375-88.

Prof. Dr. med. Johannes Dietl
(Direktor)

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

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

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. 2.500 operative Eingriffe, ca. 1.600 Entbindungen, ca. 5500 DRG-Aufnahmen, ca. 25.000 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 Eierstockkrebs, die Behandlung von Deszensus und Harninkontinenz, Betreuung von Risikoschwangerschaften, Behandlung der Kinderlosigkeit.

Forschungsschwerpunkte

Nachwuchsforschungsgruppe „Tumour progression and immune escape“
(J. Wischhusen, S. Häusler, A. Chandran,

M. Junker, A. Seida, V. Bruttel, I. Montalbán del Barrio, K. Becker, I. Vögele, F. Grän, B. Fischer, E. Horn)

Die Nachwuchsforschungsgruppe untersucht Interaktionen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem während unterschiedlicher Phasen der Tumourprogression (siehe Abbildung).

Schwerpunkte des Forschungsinteresses liegen auf

- der immunologischen Charakterisierung Tumor-initiierender Zellen.

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

- a) Tumor-initiierende Zellen selektiv den zytotoxischen Effekten einer HER2-spezifischen Tumor-/Immuntherapie entkommen,
 - b) partiell differenzierte Tumorzellen unter immunologischem Selektionsdruck in „Tumorstammzellen“ de-differenzieren und sich so der Immunantwort entziehen.
- Immunevasionsmechanismen in fortgeschrittenen Tumoren, in denen lösliche Faktoren des Tumormikromilieus
 - a) Effektorfunktionen der angeborenen und erworbenen Immunität unterdrücken und
 - b) stammzellähnliche Eigenschaften Tumour-initiierender Zellen erhalten bzw. induzieren.

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

- diagnostische Nutzbarkeit tumorabhängig induzierter miRNA-Muster in Blutlymphozyten.

Wir konnten bereits zeigen, dass Ovarialkarzinome spezifische Spuren im peripheren

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

Die Nachwuchsforschungsgruppe wird von der DGF, IZKF, Graduate School of Life Sciences, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, Deutsche Krebshilfe, BMBF, und andere gefördert.

Untersuchung der Bedeutung und Funktion von Thrombopoietin in der Deizdua 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 Deizdua. 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 Forschungsgruppe (Das „Tumormikromilieu“, KFO 124) der DFG 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).

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

(A. Hönig, M. Kapp, U. Kämmerer)

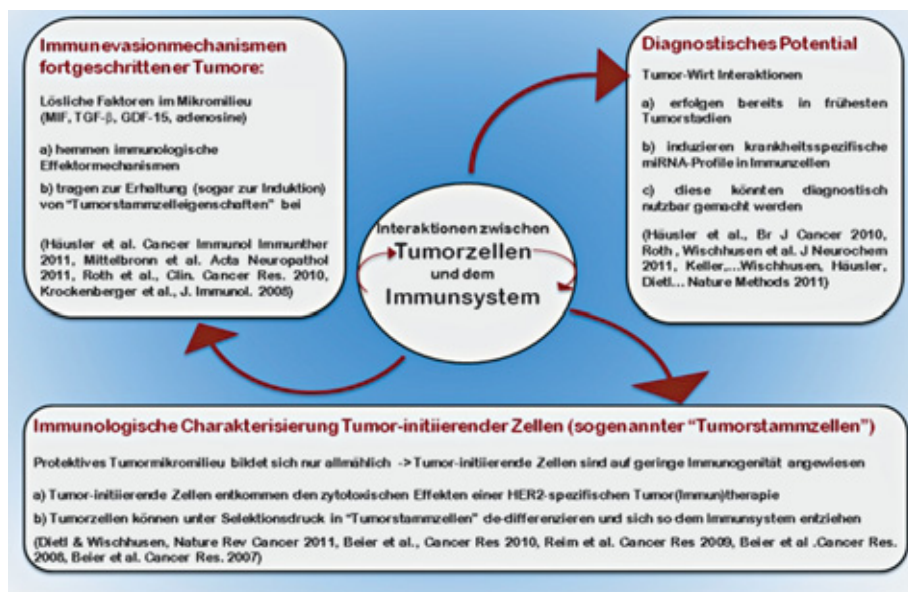


Abb. 1: Interaktionen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem.

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. Das Projekt wird von der DFG gefördert (GZ HO 4552/2-1).

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 der 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 kom-

mensalen 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. Das Projekt wird vom IZKF gefördert (A 125).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Dietl J, Wischhusen J. (2011) The forgotten fallopian tube. *Nature Rev Cancer* 11:227.

Häusler SF, Montalbán Del Barrio I, Strohschein J, Chandran PA, Engel JB, Hönig A, Ossadnik M, Horn E, Fischer B, Krockenberger M, Heuer S, Seida AA, Junker M, Kneitz H, Kloor D, Klotz KN, Dietl J, Wischhusen J. (2011) Ectonucleotidases CD39 and CD73 on OvCA cells are potent adenosine-generating enzymes responsible for adenosine receptor 2A-dependent suppression of T cell function and NK cell cytotoxicity. *Cancer Immunol Immunother* 60:1405-1418.

Keller, A., P. Leidinger, A. Bauer, A. Elsharawy, J. Haas, C. Backes, A. Wendschlag, N. Giese, C. Tjaden, K. Ott, J. Werner, T. Hackert, K. Ruprecht, H. Huwer, J. Huebers, G. Jacobs, P. Rosenstiel, H. Dommisch, A. Schaefer, J. Müller-Quernheim, B. Wullich, B. Keck, N. Graf, J. Reichrath, B. Vogel, A. Nebel, S.U. Jäger, P. Staehler, I. Amarantos, V. Boiguerin, C. Staehler, M. Beier, M. Scheffler, M.W. Büchler, J. Wischhusen, S.F. Häusler, J. Dietl, S. Hofmann, H.P. Lenhof, S. Schreiber, H.A. Katus, W. Rottbauer, B. Meder, J.D. Hoheisel, A. Franke, E. Meese. (2011) Toward the blood-borne miRNome of human diseases. *Nat Methods* 8:841-843.

Rennemeier C, Schwab M, Lermann U, Albert C, Kämmerer U, Frambach T, Morschhäuser J, Dietl J, Staib P. (2011) Seminal plasma protects human spermatozoa and pathogenic yeasts from capture by dendritic cells. *Hum Reprod* 26:987-999.

S. E. Segerer, L. Rieger, Y. Dombrowski, J. Dietl und U. Kämmerer (2012) MIC-1, a multifunctional modulator of dendritic cell phenotype and function is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. *Hum Reprod* 27:200-9.

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

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

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

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

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

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

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

Aufgaben und Struktur

Die Kinderklinik der Universität Würzburg (Planstellen: 63 ärztliche Mitarbeiter, 163 Schwestern, 45 sonstige Mitarbeiter/Verwaltungsangestellte) verfügt über insgesamt 115 Planbetten einschl. pädiatrisch-neonatologischer Intensivstation und neonatologischer Intensivstation in der Frauenklinik. Sie ist in folgende Funktionsbereiche gegliedert: Neonatologie, Pädiatrische Intensivmedizin, Onkologie/Hämatologie/Stammzelltherapie, Kardiologie, Pulmonologie/Mukoviszidose/Sportmedizin, Gastroenterologie, Nephrologie, Endokrinologie, Diabetes, Neuropädiatrie/Sozialpädiatrie, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, u.a. Im Jahr werden etwa 21.500 Patienten behandelt, davon 6.500 Patienten stationär und teilstationär, sowie 15.000 Patienten im Rahmen der ambulanten Versorgung. Es bestehen engste Kooperationen zu vielen diagnostischen und klinischen Einrichtungen des Universitätsklinikums.

Forschungsschwerpunkte

Neonatologie:

Charakterisierung von „airway remodeling“ Prozessen bei akuten und chronischen Lungenerkrankungen Früh- und Neugeborener

Extrem unreife Frühgeborene sind sowohl einem hohen Risiko akuter und chronischer Morbidität als auch einer erhöhten Mortalität ausgesetzt. Neue Untersuchungen belegen eine bereits pränatal einsetzende pulmonale und systemische Inflamationsreaktion des Feten, die sich unter den lebenserhaltenden, intensivmedizinischen Maßnahmen perpetuiert. So werden u.a. der Einfluss pränataler Inflammation auf die Entwicklung regulatorischer T-Lymphozyten im fetalen Thymus untersucht sowie Regulationsmechanismen bei der Entzündungs- und Fibrose-Reaktionen in der Lunge analysiert.

Weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit der molekularen Charakterisierung von Botenstoffen, die bei Umbauprozessen in der Lunge bei Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) eine Rolle spielen. Speziell wird in einem Projekt die inverse Genregulation von Transforming Growth Factor- β und Connective Tissue Growth Factor als potentieller neuer Pathomechanismus bei der Entstehung der BPD untersucht.

Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation:

Zelluläre Immunität und therapeutische Immunmodulation bei Patienten mit malignen Erkrankungen

Die Immunabwehr ist für die Zerstörung verbleibender Tumorzellen nach Chemotherapie bzw. Stammzelltransplantation von großer Bedeutung. Die Funktionalität der T-Zellabwehr (Zytokinprofil) bei erkrankten Patienten (Leukämien, Hirntumoren) wird in einem Forschungsprojekt systematisch untersucht und der Verlauf mit dem Therapieansprechen korreliert. Erstmalig zeigte sich, dass das Immunprofil prädiktiv für den Therapieerfolg von Kindern mit einem Medulloblastom ist. Präklinische Konzepte zur Immunrekonstitution werden sowohl in vitro als auch im Mausmodell weiterentwickelt, mit dem Ziel, die langanhaltende Phase der Immunsuppression nach allogener Stammzelltransplantation zu verkürzen.

Die Voraussetzungen für eine suffiziente T-Zell-Anwort (Priming) werden in einem robusten antigen-spezifischen in vitro Modell untersucht und der Einfluss von immunmodulierenden Substanzen herausgearbeitet.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung immuntherapeutischer Verfahren (Impfung mit dendritischen Zellen; tumor-spezifische T-Zellen (Abb. 1)) mit dem Ziel, solche neuartigen Zellprodukte in enger Zusammenarbeit mit dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCMF) klinisch einzusetzen.

Pädiatrische Infektiologie:

Epidemiologie und Prävention pädiatrischer Infektionskrankheiten

In infektionsepidemiologischen Projekten wird die Krankheitslast von impfpräventablen Infektionskrankheiten und der entsprechende Einfluss von Impfprogrammen bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Hierfür wurde ein Netzwerk von Kinderärzten und Kinderkliniken in regionalen und nationalen Surveillanceprogrammen etabliert (z.B. Bayerisches Varizellen Projekt (BaVa-riPro)). In Kooperation mit den Instituten für Virologie in Jena und Würzburg und nationalen mikrobiologischen Referenzzentren (Würzburg, Aachen) werden molekularbiologische Daten zur Erregeridentifizierung und -typisierung, sowie deren Anpassung unter Impfprogrammen gewonnen.

Osteologie:

Hypophosphatasie – Pathophysiologie und Entwicklung neuer therapeutischer Prinzipien

Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene Erkrankung des Knochen- und Mineralstoffwechsels mit verminderter Aktivität der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Betroffen sind die Knochenmineralisation, die Nierenfunktion und ggf. auch das zentrale Nervensystem. In Würzburg wird die europaweit größte HPP-Patientenkohorte in einem interdisziplinären Team

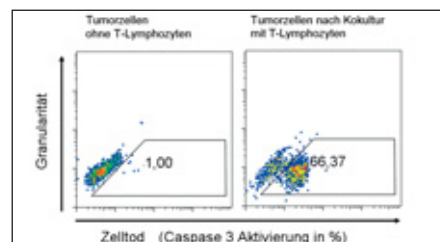


Abb. 1: Melan-A-spezifische T-Lymphozyten induzieren Apoptose in Tumorzellen. Gezeigt wird die Caspase-3 Aktivierung in Tumorzellen in Abhängigkeit vom T-Zell-Kontakt nach einer Inkubationszeit von 4 Stunden (400.000 T-Lymphozyten auf 20.000 Tumorzellen). Es kommt zur deutlichen Aktivierung von Caspase-3 als Zeichen der Apoptoseinduktion in den Tumorzellen.

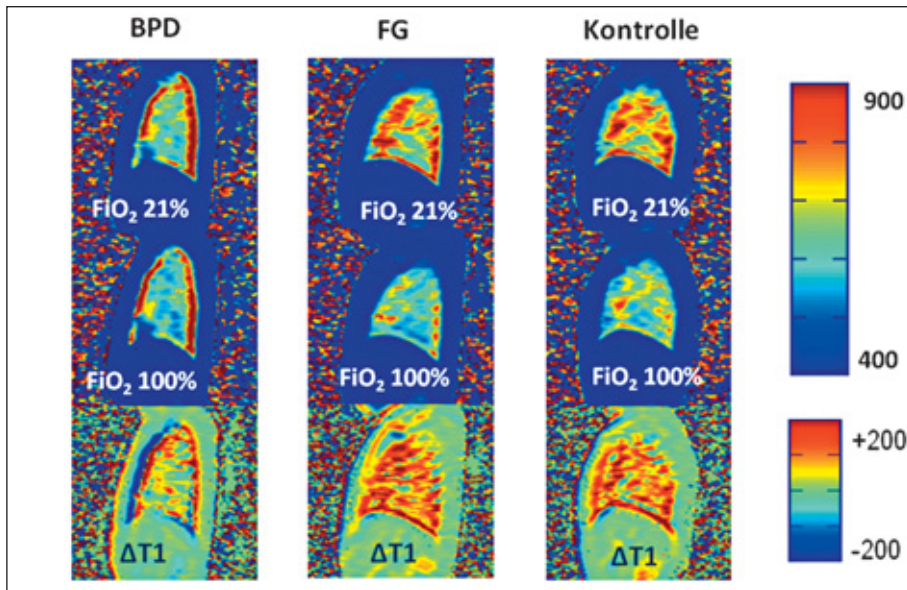


Abb. 2: Farbkodierte Darstellung der pulmonalen T1-Relaxationszeiten, die im Kernspintomografen mit 0,2 Tesla Feldstärke bei einem Schulkind mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) im Vergleich zu einem ehemaligen Frühgeborenen ohne BPD (FG) und einem ehemaligen reifen Neugeborenen (Kontrolle) gemessen wurden (Sagittalschnitte der rechten Lunge). Oben: Werte unter Raumluftatmung; Mitte: Werte unter Atmung reinen Sauerstoffs. Die Differenz der T1-Relaxationszeit ($\Delta T1$) in der untersten Bildreihe ist beim Kind mit BPD niedriger als bei den anderen Probanden und weist auf eine gestörte regionale Lungenfunktion hin (Bildquelle: Prof. Dr. M. Beer).

(Kinderklinik/ Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung) betreut. Die Projekte reichen dabei von den Grundlagen der Erkrankung bis hin zu präklinischen Therapieansätzen (Gentransfer). Seit 2011 ist die Universitäts-Kinderklinik Studienzentrum einer europaweit ersten Phase II Studie zur Therapie der schweren Form der Hypophosphatasie mittels Enzyersatztherapie.

Pädiatrische Rheumatologie: Pathogenese von rheumatologischen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen

Die T-Zell-Homöostase ist u.a. auf Grund einer verminderten Thymusfunktion bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen verändert. Wir untersuchen die Zusammensetzung unterschiedlicher T-Zell-Populationen, insbesondere den Anteil pro-inflammatorischer TH-17 Zellen im Gegensatz zu regulatorischen T-Zellen bei diesen Patienten. In einer weiteren Studie wird der Einfluss von latenten Herpesvirusinfektionen, wie z. B. Cytomegalievirus (CMV), auf die T-Zell-Homöostase und die Effektor-Mechanismen der T-Zellen insbesondere unter immunmodulatorischer Therapie analysiert. In einem Kooperationsprojekt mit dem muskuloskelettalen Zentrum werden außerdem die Interaktionen von mesenchymalen Stammzellen mit T-Zellen bei Patienten mit juveniler Arthritis untersucht.

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

In mehreren Studien wurden die Ursachen für eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit bei Mukoviszidosebetroffenen und Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie im Schulalter untersucht. In Kooperation mit der Kinderradiologie (Leiter: Prof. Dr. M. Beer) gelang es dabei auch, den Stoffwechsel energiereicher Phosphate im Muskel und die pulmonale Ventilation und Perfusion MR-tomographisch darzustellen (siehe Abb. 2). Ein weiteres Projekt adressierte die Freisetzung mesenchymaler Stammzellen durch körperliche Belastung als möglichen Mechanismus für sportassoziierte pulmonale Reperaturvorgänge. In einer durch das BMBF-geförderten Studie wurde evaluiert, ob sich die körperliche Aktivität durch ein Bewegungsprogramm im Kindergarten fördern und präventiv einsetzen lässt. Das in der Studie entwickelte, gut durchführbare und effektive Programm wird zur Zeit in Kooperation mit der Barmer GEK deutschlandweit verbreitet und zusammen mit dem Deutschen Lehrerbildungsinstitut Alexander von Humboldt in Chile etabliert. In weiteren Untersuchungen wurden zwei von der Stiftung Kinderförderung von PLAYMO-

BIL in Würzburger Kindergärten aufgestellte Prototypen eines Spielgerätes „Aktivschiff“ bzgl. der Auswirkungen auf das Bewegungsverhalten und die motorischen Fähigkeiten der Kindergartenkinder evaluiert.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hebestreit H, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, Schenk T, Posselt HG, Kriemler S. (2010) Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 35:578-83.

Kunzmann S, Collins JJ, Yang Y, Uhlig S, Kallapur S, Speer CP, Jobe AH, Kramer BW. (2011) Antenatal inflammation reduces Cav-1 expression and influences multiple signaling pathways in preterm fetal lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 45:969-76.

Mentrup B, Marschall C, Barvencik F, Ameling M, Jakob F, Beck C. (2011) Functional characterization of a novel mutation localized in the start codon of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 48:1401-8.

Morbach H, Wiegering V, Richl P, Schwarz T, Suffa N, Eichhorn EM, Eyrich M, Girschick HJ. (2011) Activated memory B cells may function as antigen presenting cells in the joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 63:3458-66.

Wölfl M, Merker K, Morbach H, Van Gool SW, Eyrich M, Greenberg PD, Schlegel PG. (2011) Primed tumor-reactive multifunctional CD62L+ human CD8+ T-cells for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 60:173-86.

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.: 0931/201-46361

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

Prof. Dr. med. Peter Schanzenbächer
Tel.: 0931/201-39004

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

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

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

Aufgaben und Struktur

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

Zur **Endokrinologie** gehört eine endokrinologisch-diabetologische Schwerpunktstation sowie die Stoffwechsel- und Endokrinologische Ambulanz, die zusammen jährlich über 5000 Patientenkontakte haben. Seit 2003 ist die Endokrinologische Abteilung internationales Referenzzentrum für das Nebennierenkarzinom und es werden jährlich über 125 Patienten mit dieser sehr seltenen Erkrankung betreut. Die Endokrinologie koordiniert den Schwerpunkt Endokrine Tumoren im Rahmen des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken. In Zusammenarbeit mit der Chirurgie wurde ein überregionales Adipositas-Zentrum aufgebaut, in dem jährlich über 300 Patienten interdisziplinär betreut werden.

In der **Nephrologie** werden jährlich mehr als 5000 Hämodialyse- sowie Peritonealdialyse-Behandlungen durchgeführt. Schwerpunkt der Bettenstation sind die Therapie von akuten Nierenversagen und die Vorbereitung auf die Lebendspende von ABO inkompatiblen Nierentransplantationen. Die Nierenambulanz durchläuft einem tiefgreifenden Wandel weg von der Allgemeinversorgung und hin zur Spezialambulanz für Studienpatienten aus ganz Unterfranken (Vaskulitis, Transplantation, Fabry-Zentrum, Diabetische Nephropathie, Zystennieren). Die **Pneumologie** betreut stationär Patienten mit Bronchialkarzinom, schweren Pneumonien, schwerer COPD, pulmonaler Hypertonie und interstitiellen Lungenkrankheiten und hat mehr als 4000 Patientenkontakte in Spezialambulanzen (Bronchialkarzinom incl. ambulante Chemotherapien, seltenen Lungenkrankheiten wie Lungenfibrosen, Sarkoidose, pulmonaler und pulmonal-arterieller Hypertonie sowie Alpha-1-Antitrypsinmangel). Die Pneumologie ist maßgeblicher Teil des interdisziplinären Thoraxzentrums Mainfranken sowie des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken.

Seit Umzug ins ZIM stehen der **Kardiologie** drei Herzkatheterlabors zur Verfügung. Hierin werden über 3300 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 wurden über 100 minimal invasive stentbasierte Implantationen von Aortenklappen durchgeführt. Es werden jährlich über 300 Hochfrequenz- bzw. Kryoblationen durchgeführt. In Kooperation mit der Herzchirurgie werden jährlich ca. 100 Herzschrittmachersysteme und ca. 100 ICDs implantiert. Es wird eine Transplantationsliste aufgebaut, 2011 wurden 7 Herztransplantationen durchgeführt. Folgende kardiologische Spezialambulanzen betreuen Patienten aus dem Spektrum der gesamten Kardiologie: Allgemeine Kardiologie, Aortenklappensprechstunde, Herzinsuffizienz, Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern, Psychokardiologische Sprechstunde, Rhythmusprechstunde, 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)

Nebennierentumoren stehen im Mittelpunkt zahlreicher klinischer als auch labor-experimenteller Arbeiten des Schwerpunkts Endokrinologie. Seit 2003 wird von hier das deutsche Nebennierenkarzinom-Register von M. Fassnacht und B. Allolio geleitet, das inzwischen zu einem Europäischen Register ausgebaut wurde. Die von Würzburg aus international koordinierte, BMBF-geförderte erste randomisierte Therapiestudie beim Nebennierenkarzinom (FIRM-ACT-Studie) ist nach dem Einschluss von über 300 Patienten die größte Studie bei dieser Erkrankung überhaupt und wird aktuell ausgewertet. Zusätzlich koordiniert der Schwerpunkt Endokrinologie seit 2011 eine zusätzliche EU-geförderte Phase III Studie beim Nebennierenkarzinom (ADIUVO-Studie). In weiteren Studien werden experimentell und klinisch neue therapeutische Targets für das Nebennierenkarzinom evaluiert. M. Fassnacht leitet seit 2010 die Arbeitsgruppe

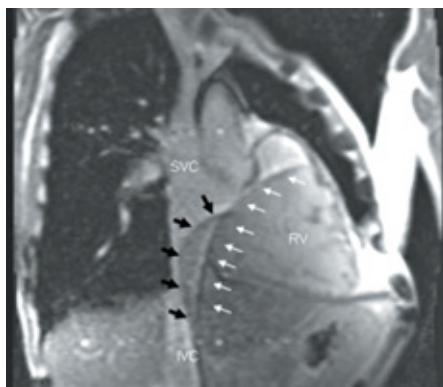


Abb. 1: Katheterplatzierung in der Elektrophysiologie (EP) und elektrophysiologisches Mapping mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (rechts ventrikuläre lange Achse). Zwei EP-Katheter wurden in die untere Hohlvene (IVC) platziert. Ein Katheter für die Ablation liegt im Anulus der Trikuspidalklappe (zwischen rechtem Atrium und rechtem Ventrikel (RV)). Der zweite Katheter liegt im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (weiße Pfeile) für die Stimulation. SVC = obere Hohlvene.

Nebennierenkarzinom des Europäischen Nebennierentumor-Netzwerks ENSAT und ist Sprecher der Sektion Nebenniere der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.

In einem zweiten Schwerpunkt etablierten B. Allolio und S. Hahner gemeinsam mit der Klinik für Nuklearmedizin neue radioaktive Tracer für die Nebennierenbildgebung und den therapeutischen Einsatz beim Nebennierenkarzinom mit Förderung durch die Sander-Stiftung und das IZKF. Internationale Patentanmeldungen sind zwischenzeitlich erfolgt.

Ebenfalls gemeinsam mit der Nuklearmedizin werden mehrere klinische Phase II und III Studien zum Schilddrüsenkarzinom durchgeführt. Die Endokrinologie initiierte in den letzten Jahren zahlreiche prospektive, zum Teil multizentrische, deutschlandweite Studien zur Hyponatriämie, Nebenniereninsuffizienz und Akromegalie. 2012 wird mit Förderung der EU und des BMBF eine erste randomisierte Studie zum malignen Phäochromozytom beginnen, die maßgeblich mit von Würzburg aus koordiniert und geleitet wird. Als Teil des Deutschen Conn-Registers erfolgt aktuell im Rahmen der „Mephisto-Studie“ die prospektive Untersuchung der in Würzburg behandelten Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus.

Das interdisziplinäre Adipositas-Zentrum ist Ausgangsbasis für präklinische und klinische Untersuchungen zum morbidem Übergewicht.

B. Allolio vertritt seit 2009 den Bereich Endokrinologie im DFG Fachkollegium.

Kardiologisch-Angiologische Forschungsschwerpunkte

(Koordination: G. Ertl, S. Frantz)

Die kardiovaskuläre Forschung ist im verschiedenen Forschungsverbünden aktiv. So wurde im Jahre 2010 federführend durch die Medizinische Klinik I das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI, Sprecher: Prof. Ertl) gegründet. Es handelt sich um ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung insbesondere für die klinische und translationale Forschung geförderten IFB (Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum) mit dem Thema „Prävention der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen (siehe Seite 137). Aus dem DZHI heraus hat sich ein fakultätsweites, BMBF gefördertes Biobank-Konzept entwickelt (siehe Seite 148). Aktive Mitarbeit besteht außerdem im Kompetenznetz Herzinsuffizienz (Sprecher: G. Ertl) und SFB 688 (stellvertretender Sprecher: G. Ertl). G. Ertl ist Sprecher des DFG Fachkollegiums Medizin und der Sektion Herz-Kreislauf des DFG Fachkollegiums Medizin und ist der derzeitige Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

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.

Basiswissenschaftliche Projekte

(W. Bauer, S. Frantz, R. Jahns, S. Maier, O. Ritter, H.-T. Pelzer)

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 Prozesse im Gefäßsystem. Herzinsuffizienz: Im Fokus stehen insbesondere Heilungsvorgänge und Remodeling nach Infarkt, für die Tierrmodelle sowie bildgebende Verfahren etabliert sind. Verschiedene Aspekte werden hierbei untersucht: Ischämie-/ Reperfusionsschaden, Heilungsvorgänge nach Infarkt, Rolle des Immunsystems im Remodeling,

Zusammenhang zwischen Psyche und Herz (S. Frantz); Rolle von Rezeptor-Antikörpern in der Entwicklung der Herzinsuffizienz (R. Jahns); Rolle von Calcineurin (O. Ritter); kardialer Stoffwechsel, Gender Aspekte, pulmonale Hypertonie in Zusammenarbeit mit der Pulmologie (H.-T. Pelzer).

Translationale Projekte

(R. Jahns, O. Ritter)

Therapeutische Zyklopeptide bei autoimmun-bedingter Herzinsuffizienz; BMBF-Programm Gründungsoffensive Biotechnologie (GoBio), 2007 Ausgründung der Firma Corlmmun; 2009 Abschluss der Präklinik und laufende Phase II-Studie im Menschen.

Klinische Projekte

(Koordination: C. Angermann, S. Störk)

Biomaterialbank (R. Jahns, S. Störk). 3-D- und Gewebedoppler-Echokardiographie, seltene Herzerkrankungen (seltene genetische Erkrankungen, M. Fabry zusammen mit der Nephrologie, M. Friedreich zusammen mit der Neurologie) und die Aortenstenose (F. Weidemann, W. Voelker). Herzin-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Angermann CE, Stork S, Gelbrich G, Falter H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. (2012) Mode of Action and Effects of Standardized Collaborative Disease Management on Mortality and Morbidity in Patients With Systolic Heart Failure: The Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) Study. *Circ Heart Fail* 5: 25-35.

Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hoo LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. (2011) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377: 2181-2192.

Burkard N, Williams T, Czolbe M, Blomer N, Panther F, Link M, Fraccarollo D, Widder JD, Hu K, Han H, Hofmann U, Frantz S, Nordbeck P, Bulla J, Schuh K, Ritter O. (2010) Conditional overexpression of neuronal nitric oxide synthase is cardioprotective in ischemia/reperfusion. *Circulation* 122: 1588-1603.

suffizienz – 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; Etablierung elektrophysiologischer Untersuchungen für das MR. Würzburg (C. Angermann, G. Ertl, C. Wanner) hat die deutsche Leitung der REVEAL (Randomized Evaluation of the Effect of Anacetrapib through Lipid-modification)-Studie an international 30.000 Patienten.

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 Arbeitsgruppen national und international die Biobank der 4D Studie (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) aufgearbeitet was zu 20 peer-review Arbeiten geführt hat. Die Datensätze genetischer Analysen fließen in Consortien ein. Das Ergebnis der SHARP Studie (Study on heart and renal protection) wurde nach 5-jähriger Laufzeit im Lancet publiziert. Die German Chronic Kidney Disease (GCKD) Kohorte führt Würzburg mit nahezu 900 eingeschlossenen Patienten an. Fragestellungen zur Progression seltener Erkrankungen haben auf dem Gebiet des M. Fabry in Kooperation mit der Kardiologie zu mittlerweile mehr als 50 Arbeiten geführt. Die Transplantationseinheit wertet die große multinationale PORT

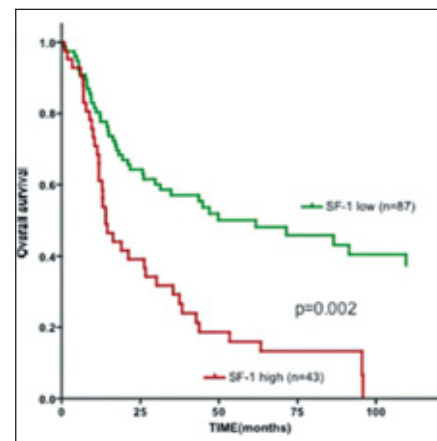
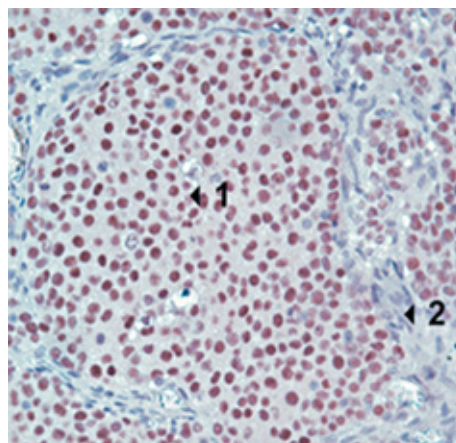


Abb. 2: Prognostische Wertigkeit von Steroidogenic Factor (SF)-1 bei adrenalen Tumoren. Linke Abb.: Immunhistochemie bei einem Nebennierenkarzinom (1) Tumorzellen, (2) negative Stromazellen. Rechte Abb.: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei Patienten mit Nebennierenkarzinom in Abhängigkeit der SF-1 Expression (modifiziert aus Sbiera et al., JCEM, 2010).

Studie unter Führung der Universität in Minneapolis aus. Die Studienzentrale der KfH-Stiftung Präventivmedizin betreut 5 große nationale Kohortenstudien. Das Europäische Dialyseregister (basiert in Amsterdam) wird von Würzburg (Chairfunktion) aus geführt. Das Akademische Lehrkrankenhaus Klinikum Coburg hat zur Klärung präventiver Therapien von Knochen/Gefäßschäden durch Vitamin D die EPIC-CKD Studie mit dem Studienzentrum der Nephrologie zusammen abgeschlossen. Eine wichtige Brücke wird im kommenden Jahr zum Institut für Epidemiologie und Biostatistik geschlagen. 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 Forschungsschwerpunkte (M. Schmidt, H.-T. Pelzer)

Zu den klinischen Forschungsschwerpunkten gehören die Chemostrahlentherapie und molekular gezielte Therapie des Bronchialkarzinoms. Neben diesem wurde jetzt der klinische Forschungsschwerpunkt pulmonale Hypertonie neu etabliert. Die Abteilung fungiert als Studienzentrum der multizentrischen Phase III Studie IMPRES, in der der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib) bei schwerer pulmonal-arteriellen Hypertonie überprüft wird. In Kooperation mit dem Institut für Physiologie

(K. Schuh) und gefördert durch das Interdisziplinäre Zentrum für klinische Forschung (IZKF) werden an einem neu etablierten Modell der pulmonalen Hypertonie nach Lungenembolie (CTEPH) Pathogenese und neue Therapieansätze der chronischen Rechtsherzinsuffizienz untersucht. Begleitet werden diese Aktivitäten klinisch durch den weiteren Ausbau des Würzburger Lungenembolie-Registers. Im Bereich der Grundlagenforschung wird die Rekrutierung von Lungenfibroblasten aus Blutfibrozyten und Charakterisierung des Homing sowie die Mobilisierung von Fibrozyten bei chronisch progressiven und akut exazerbierenden idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten untersucht.

Interdisziplinäre Projekte

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

Die Medizinische Klinik I stellt den stellvertretenden Sprecher des Sonderforschungsbereichs SFB 688 „Kardiovaskuläre Zell-Zell-Interaktion“ (s. Abschnitt 5.1.6, Seite 164) Zusätzlich sind Kliniker und Wissenschaftler der Klinik in folgenden Forschungszentren aktiv: Herz-Kreislaufzentrum, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Zentrum für Infektionsforschung (siehe dort).

Als Förderinstrument des Bundesministeriums für Bildung und Forschung insbesondere für die klinische und translationale Forschung ist im Jahr 2010 ein Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) „Prävention der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen“ in Würzburg eingerichtet worden. 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 der in der klinischen Lehre mit großem Abstand lehrintensivstes Fach.

Organisiert wird die Lehre beider Medizinischen Kliniken durch ein Sekretariat für Lehre, unterstützt durch eine ½ Stelle eines

Lehrkoordinators des Dekanates für den studentischen Unterricht. Die Handlungsfelder der Lehrkoordinatoren 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 Lehrkoordinator direkter Ansprechpartner für die Studenten. Eine gute Kooperation mit der studentischen Fachschaft hat sich hier bewährt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Drechsler C, Grootendorst DC, Pilz S, Tomaschitz A, Krane V, Dekker F, Marz W, Ritz E, Wanner C. (2011) Wasting and sudden cardiac death in hemodialysis patients: a post hoc analysis of 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie). *Am J Kidney Dis* 58: 599-607.

Drechsler C, Meinitzer A, Pilz S, Krane V, Tomaschitz A, Ritz E, Marz W, Wanner C. (2011) Homoarginine, heart failure, and sudden cardiac death in haemodialysis patients. *Eur J Heart Fail* 13: 852-859.

Fenske W, Wanner C, Allolio B, Drechsler C, Blouin K, Lillenthal J, Krane V. (2011) Copeptin levels associate with cardiovascular events in patients with ESRD and type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 22: 782-790.

Frantz S, Klaiber M, Baba HA, Oberwinkler H, Völker K, Gaßner B, Bayer B, Aebber M, Schuh K, Feil R, Hofmann F, Kuhn M. (2011) Stress-dependent dilated cardiomyopathy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of cyclic GMP-dependent protein kinase I. *Eur Heart J* in press.

Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenscheid H, Knoedler P, Lang K, Buck AK, Reiners C, Allolio B, Schirbel A. (2011) [131I]Iodometomidate for Targeted Radionuclide Therapy of Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* in press.

Herrmann S, Stork S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, Beer M, Gattenlohner S, Voelker W, Ertl G, Weidemann F. (2011) Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol* 58: 402-412.

Sbiera S, Schmulz S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, Ragazzon B, Beuschlein F, Willenberg HS, Hahner S, Saeger W, Bertherat J, Allolio B, Fassnacht M. (2010) High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 95: E161-171.

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
Lehrstuhl für Translationale Onkologie
Tel.: 0931/201-40014

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

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

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

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

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

Aufgaben und Struktur

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II deckt schwerpunktmäßig 6 Bereiche der Inneren Medizin in Patientenversorgung, Forschung und Lehre ab: Gastroenterologie, Hämatologie und Internistische Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Psychosomatik und Rheumatologie/Klinische Immunologie. Für die Versorgung dieser Patienten stehen ab 1.4.2012 122 Betten zur Verfügung. Seit Einzug in das Zentrum Innere Medizin (ZIM) Mitte 2009 bestehen sehr günstige Bedingungen für die Versorgung der Patienten, experimentelle und klinische Forschung sowie Lehre durch engsten interdisziplinären Kontakt.

Über die Weiterbildung Innere Medizin (Prof. Einsele) hinaus bestehen Weiterbildungs-ermächtigungen (je 2 Jahre) für mehrere Teilgebiete: Herr Prof. Dr. H. Einsele (Hämatologie/Onkologie), Prof. Dr. M. Scheurlen (Gastroenterologie), Prof. Dr. H.-P. Tony (Rheumatologie) und Prof. Dr. H. Kliniker (Zusatzweiterbildung Infektiologie).

Die **Gastroenterologie (Prof. Dr. M. Scheurlen)** betreut eine gastroenterologische Schwerpunktstation und jährlich über 2000 Patienten in ihren Spezialambulanzen. Derzeit werden pro Jahr etwa 5000 Endoskopien durchgeführt. Besondere klinische Schwerpunkte der Gastroenterologie sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen und vor allem Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Überregionale klinisch-wissenschaftliche Programme bestehen vor allem in der Diagnostik hereditärer Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes und der Therapie von Neuroendokrinen Tumoren. Seit mehreren Jahren werden diese Patienten in einem Zentrum (NET-Zentrum) gemeinsam mit den Kollegen der Chirurgie I betreut. Weitere Schwerpunkte der Klinik sind die Diagnostik und neue Therapiestrategien beim Magen- und Pankreaskarzinom. Seit 2007 ist in Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik I ein Darmzentrum und seit 2011 zusätzlich das Modul Pankreaskarzinom etabliert.

Anfang 2012 wurde ein neuer Schwerpunkt **Hepatologie (Prof. Dr. M. Geier)** etabliert, mit dem eine zusätzliche Gewichtung der Versorgung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen aller Stadien bis hin zur Leberzirrhose geschaffen wurde. Einen weiteren klinischen Schwerpunkt bilden metabolische Lebererkrankungen, sowie alle benignen und malignen Tumoren der Leber, darunter die Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und des Cholangiokarzinoms. Gemeinsam mit der Chir-

urgischen Klinik I wird das Lebertransplantationsprogramm des Universitätsklinikums Würzburg im Rahmen eines neu etablierten Leberzentrums Würzburg gestaltet.

Seit Umzug in das ZIM steht eine hochmoderne **Stammzelltransplantationseinheit (PD Dr. G. Stuhler)** mit 20 Betten zur Verfügung. Gemeinsam mit dem Stammzelltransplantationszentrum der Kinderklinik wird in Würzburg das 2. größte Stammzelltransplantationsprogramm in Deutschland realisiert (280 Stammzelltransplantationen pro Jahr). Im Rahmen dieses klinischen Programms werden innovative Stammzelltransplantationsprotokolle unter anderem von haploidenten Spendern, Nabelschnurbluttransplantationen und adoptive Immuntherapiekonzepte zur besseren Infektions- und Tumorkontrolle durchgeführt. In der **Hämatologie (Prof. Dr. Ralf Bargou)** werden in Hepar-gelärten Räumen verschiedener Spezialstationen autologe Stammzelltransplantationen, Leukämie-, Lymphom- und Myelombehandlungen durchgeführt. Die Medizinische Klinik und Poliklinik II betreibt eine der größten Studienzentralen (1 Oberärztin, 4 Ärzte, 32 Study Nurses und Dokumentare) in Deutschland mit einer assoziierten Phase I-Unit (Early Clinical Trial Unit), in der klinische Studien der Phase I-III mit v.a. innovativen Antikörpern durchgeführt werden. Patienten mit Multiplem Myelom, Lymphom und akuten Leukämien aus dem Europäischen und Nichteuropäischen Ausland werden für innovative Therapiestudien in der Klinik behandelt. Die Medizinische Klinik und Poliklinik II bietet in Deutschland das größte Behandlungs- und Forschungsprogramm für Patienten mit Multiplen Myelom und auch innovative Programme für Patienten mit Lymphomen und akuter Leukämie. Pro Jahr werden mehr als 400 Patienten mit Multiplem Myelom und mehr als 500 Patienten mit Lymphomen in der Klinik betreut.

Neu etabliert wurde ein spezielles Labor für die Diagnostik der Nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen, welches einzigartig in Deutschland gemeinsam mit der Kinderklinik eine Spezialdiagnostik vor allem für die Abklärung von korpuskulären Anämien und Enzymopathien der Erythrozyten anbietet.

In der **Internistischen Onkologie (Prof. Dr. V. Kunzmann)** besteht neben einer Spezialstation auch eine große interdisziplinäre onkologische Therapieambulanz, in der pro Jahr über 10.000 Patienten mit Tumorerkrankungen behandelt werden. In dieser interdisziplinären Therapieambulanz

werden in enger Kooperation mit dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken die ambulante Chemotherapie des gesamten Spektrums an onkologischen Erkrankungen angeboten und durchgeführt. Ein Schwerpunkt in der Internistischen Onkologie, gemeinsam mit der Gastroenterologie und Hepatologie, ist die Betreuung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (v.a. Pankreas- und Magenkarzinom), hepatozellulärem und Cholangiokarzinom, aber auch Sarkomen. Die Internistische Onkologie ist intensiv im Brustzentrum, Darmzentrum mit Pankreasmodul, dem Kopf-Hals-Tumorzentrum, Hauttumorzentrum und vor allem auch dem Onkologischen Zentrum eingebunden.

Die **Psychosomatik (Prof. Dr. H. Csef)** in der Inneren Medizin bietet mehrere ambulante Sprechstunden, eine psycho-onkologische Betreuung für die Tumorpatienten unserer Klinik und außerdem im Rahmen einer gemeinsam mit der psychiatrischen Klinik betriebenen psychosomatischen Tagesklinik Behandlungen von Patienten mit psychosomatischen Erkrankungen im engeren Sinne z.B. Patienten mit funktionellen (somatoformen) Störungen. Forschungsprogramme werden im Bereich psychosomatische Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes z.B. Reizdarmsyndrom und des Herz-Kreislaufsystems z.B. Stress und Herzinfarkt umgesetzt. Besondere Forschungsaktivitäten sind im Bereich der kurz-, mittel- und langfristigen Betreuung von Patienten nach Stammzelltransplantation.

In der **Rheumatologie/Klinischen Immunologie (Prof. Dr. H.-P. Tony)** werden insbesondere Patienten mit Vaskulitiden und schweren Verläufen der rheumatoiden Arthritis bzw. der Sklerodermie und Sjögrensyndroms behandelt. In der rheumatologischen Schwerpunktstation und den Spezialambulanzen werden pro Jahr über 3000 Patienten betreut. Besondere Schwerpunkte der Klinik sind Diagnostik und Therapie entzündlich rheumatischer Gelenkerkrankungen einschließlich moderner Therapieinterventionen im Rahmen von Phase II/III Studien. Diagnostik und Therapie entzündlicher Systemerkrankungen (Vaskulitiden) und die Diagnostik und Therapie von Immundefekten, z.B. CVID.

Im Bereich der Rheumatologie/Klinische Immunologie besteht ein Forschungsschwerpunkt, der sowohl Grundlagenforschung als auch klinisch angewandte Forschung beinhaltet zum Thema Modulation des B-Zellrepertoires bei Autoimmunerkrankungen. Diese Forschungsarbeiten werden von der Sander-Stiftung und dem IZKF gefördert. Dabei geht es um Veränderungen des Gedächtnis

B-Zell-Kompartiments nach Depletion von B-Zellen über neue Antikörperkonstrukte. Themen sind Immunrekonstitution bei immunologischen Erkrankungen und intensiveren Formen der Immunsuppression. Weitere klinisch wissenschaftliche Fragestellungen sind die kardiovaskuläre Komorbidität bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen, die Entwicklung von Biomarkern für die Therapiesteuerung der rheumatoiden Arthritis sowie die pathologische Immunregulation bei Lupus erythematoses.

Der Schwerpunkt **Infektiologie (Prof. Dr. A. Ullmann, Prof. Dr. H. Klinker)** wurde 2005 als eines der ersten Zentren in Deutschland von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) als „Zentrum Infektiologie“ zertifiziert, die Re-Zertifizierung bis zum Jahre 2016 konnte unlängst erfolgreich abgeschlossen werden. Neben einer infektiologischen Schwerpunktstation, dessen Krankengut das gesamte Spektrum der Infektionserkrankungen des Erwachsenen umfasst, wird eine große Spezialambulanz vorgehalten. Hier werden jährlich ca. 3.000-4.000 Patienten behandelt. Klinische Schwerpunkte sind im ambulanten Bereich die HIV-Infektion und die chronischen Virushepatitiden, im stationären Bereich opportunistische Infektionen bei immunsupprimierten, insbesondere onkologisch-hämatologischen Patienten. Der Schwerpunkt Infektiologie ist seit langem als überregionales Zentrum für die Diagnostik und Behandlung dieser Erkrankungen ausgewiesen, nicht zuletzt durch die Verfügbarkeit zahlreicher innovativer Behandlungsmethoden. Es bestehen enge Kooperationen mit den Instituten für Hygiene/Mikrobiologie und Virologie/Immunbiologie sowie dem Zentrum für Infektionsforschung der Universität, dem neu etablierten Leberzentrum, der Tropenmedizinischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik Würzburg, daneben mit den vom BmbF geförderten Kompetenznetzen HIV/AIDS und Hepatitis/Deutsche Leberstiftung. Eine neue W2 Professur für Klinische Infektiologie mit Schwerpunkt Mykologie wurde Ende des Jahres 2011 als Stiftungsprofessur eingeworben und zwischenzeitlich verstetigt.

Interdisziplinäre Projekte:

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II stellt im Wesentlichen den Sprecher (H. Einsele) und Leiter der Klinischen Forschergruppe CRU 216 „Onkogene Signalwege beim Multiplen Myelom“ (R. Bargou), den Sprecher der EU-geförderten Verbundprojekte FP6 MANASP (H. Einsele) und EraNet-PathoGenomics (H. Einsele), AspBioMICS (H. Einsele). Die Medizinische Klinik und

Poliklinik II ist in Projekten im Sonderforschungsbereich SFB TR17 „Ras dependent pathways in human cancer“, und SFB TR52 „Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zellen-Populationen“ involviert. Weiterhin war die Medizinische Klinik und Poliklinik II am SFB 479 „Erregervariabilität und Wirtsreaktion bei infektiösen Krankheitsprozessen“, und der Klinischen Forschergruppe KFO 124 „Tumormikromilieu“ beteiligt. H. Einsele ist stellvertretender Sprecher des EU FP7 Programms OPTATIO zur Interaktion vom Microenvironment und Myelom. Zusätzlich sind Klinik und Wissenschaftler der Klinik in folgenden Forschungszentren aktiv: Stammzelltransplantationszentrum, Transplantationszentrum, Onkologisches Zentrum, Comprehensive Cancer Center Mainfranken (eines von 11 von der Deutschen Krebshilfe ausgezeichneten Onkologischen Spitzenzentren), Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Zentrum für Infektionsforschung.

Seit 2011 ist an der Medizinischen Klinik II der Lehrstuhl für Translationale Onkologie eingerichtet und besetzt worden (Prof. Dr. R. Bargou). Dieser neu eingerichtete Lehrstuhl dient der Stärkung der translationalen und interdisziplinären Forschung im Bereich der Onkologie.

Gastroenterologische Forschungsschwerpunkte

(M. Scheurlen, R. Melcher, W. Burghardt, S. Reimer)

Mit Unterstützung des interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung wird

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Steinbrunn T, Stühmer T, Gattenlöhner S, Rosenwald A, Mottok A, Unzicker C, Einsele H, Chatterjee M, Bargou R. (2011) Mutated RAS and constitutively activated Akt delineate distinct oncogenic pathways, which independently contribute to multiple myeloma cell survival. *Blood* 117:1998-2004.

Topp MS, Kufer P, Goekbuget N, Goebele M, Klinger M, Neumann S, Horst HA, Raff T, Viardot A, Schmid M, Stelljes M, Schaich M, Degenhard E, Köhne-Volland R, Brüggemann M, Ottmann O, Pfeifer H, Burmeister T, Nagorsen D, Schmidt M, Lutterbuese R, Reinhardt C, Baeuerle PA, Kneba M, Einsele E, Riethmüller G, Hoelzer D, Zugmaier G, Bargou RC. (2011) Targeted therapy with the T-cell engaging antibody blinatumomab of chemorefractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J. Clin. Oncol.* 29:2493-8.

eine Tumorbank mit Schwerpunkt Magenkarzinom und kolorektale Karzinome etabliert und in Kooperation mit der internistischen Onkologie neue Therapiekonzepte beim Magen- und Pankreaskarzinom entwickelt. Dabei werden innovative Kombinationen von Signaltransduktionsinhibitoren und neue gewebsgängige Zytostatika in Phase I, II und III-Studien eingesetzt. Darüber hinaus wird von der Arbeitsgruppe von PD Dr. Melcher in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik eine Spezialsprechstunde und assoziierte molekulare Diagnostik bei hereditären Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes angeboten. Gemeinsam mit der Abteilung für Hepatologie und Infektiologie werden von Mitarbeitern der Gastroenterologie kognitive emotionale somatische Störungen unter Interferontherapie bei Hepatitis C und ihrer Behandlung erfasst und genetische Risikofaktoren für solche Komplikationen untersucht. Weitere Forschungsaktivitäten betreffen die antimikrobielle Aktivität humaner Kolonepithelzellen, sowie ernährungsmedizinische Untersuchungen zur Verwendung neuer funktioneller Kohlenhydrate in der Prävention entzündlicher und neoplastischer Darm-erkrankungen.

Hepatologische Forschungsschwerpunkte

(A. Geier, T. Kudlich, M. Rau)

Das **Labor für Molekulare Hepatologie** befasst sich mit den pathophysiologischen Grundlagen von Lebererkrankungen und deren Bedeutung für die Optimierung bestehender Therapiekonzepte. Einen Schwerpunkt bilden dabei entzündliche und cholestatische Lebererkrankungen sowie ein translationaler Forschungsschwerpunkt im Bereich des Leberzellkarzinoms.

Weitere Projekte der Grundlagenforschung untersuchen die Rolle der Multidrug-Resistance und relevanter miRNAs in der Pathophysiologie der Fettlebererkrankung. Als potentiell therapeutischer Ansatz werden derzeit Antizytokin-Strategien im Mausmodell untersucht. Eine Phase-II-Studie zur Therapie der Fettleberhepatitis mit Vitamin D wurde durch die Schwerpunktleitung initiiert.

Translationale Projekte im Bereich Virushepatitis beschäftigen sich mit genetischen Modulatoren des Krankheitsverlaufs und des Therapieansprechens. Insbesondere die Rolle von Gallensäuren als Modulatoren der immunologischen Antwort wird derzeit untersucht.

Zum Leberzellkarzinom werden präklinische Studien zum antitumoralen Effekt einer kombinierten Behandlung mit Radiofrequenzablation und Sorafenib durchgeführt. Derzeit werden zentrale Forschungsprojekte unter anderem vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF), dem Zentrum für integrative Humanphysiologie (ZIHP) der Universität Zürich, der European Association for the Study of Diabetes (EASD), der Velux-Foundation und der Wilhelm-Sander-Stiftung gefördert.

Hämatologisch/Internistisch-Onkologische Forschungsschwerpunkte

(H. Einsele, R. Bargou, M. Topp, S. Knop, G. Stuhler, U. Grigoleit, S. Mielke)

Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich in breiten in vitro und in vivo Ansätzen mit der Therapie des Multiplen Myeloms sowie anderer lymphatischer Neoplasien und der Optimierung der Allogenen Stammzelltransplantation, sowie der Immunmodulation durch Tyrosinkinaseinhibitoren. Außerdem werden vor allem frühe klinische Studien im Bereich gastrointestinaler Tumoren mit Schwerpunkt Magen-Ca, kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom und Peritonealkarzinose durchgeführt (V. Kunzmann, S. Mielke). Im hämatologisch/internistisch-onkologischen Bereich werden 25 Phase I/II-Studien und >50 Phase III-Studien durchgeführt. H. Einsele ist Sprecher, R. Bargou Leiter der Klinischen Forschergruppe CRU216, welche sich mit dem Thema „Onkogene Signalwege beim Multiplen Myelom“ beschäftigt. Über diese definierten onkogenen Signalwege sollen gemeinsam mit Arbeitsgruppen in der Immunologie, Pathologie, Molekularbiologie, organischen Chemie und Pharmazie neue therapeutische Ansätze beim MM entwickelt werden. Die klinische Forschergruppe wird durch klinische Aktivitäten beim Multiplen Myelom unterstützt. So leitet Prof. Einsele die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, in der in Studien in den letzten 14 Jahren mehr als 3.000 Patienten mit Multiplem Myelom behandelt wurden, sowie durch die von der Carreras-Stiftung geförderte Therapiebehandlungseinheit Multiples Myelom. Aktuell konnte ein großes EU gefördertes Konsortium EUP7 Optatio eingeworben werden, in dem neue Tiermodelle und Biomarker beim multiplen Myelom entwickelt werden. Unter der Leitung von S. Knop werden Phase I-III Studien beim multiplen Myelom durchgeführt (vor allem zum Stellenwert einer neuen Induktionstherapie mit innovativen Substanzen, einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid und Prä-

fung der allogenen Stammzelltransplantation) und neuer Antikörperkonstrukte.

Ein weiteres Immuntherapieprogramm unter Einsatz von Immunzellen der angeborenen Immunität (NK-Zellen, Gamma-Delta T-Zellen) wird von Volker Kunzmann in Kooperation mit S. Gundermann und R. Seggewiss umgesetzt.

Ein zweiter wichtiger Forschungsschwerpunkt der Hämatologie/Internistischen Onkologie ist die allogene Stammzelltransplantation. In aktuellen Studien werden neueste Techniken der allogenen Stammzelltransplantation, Nabelschnurbluttransplantation, haploidente Stammzelltransplantation, adoptive Immuntherapie im Rahmen der Transplantation in nationalen und internationalen Studien, die von Würzburger Wissenschaftlern geleitet werden, umgesetzt (Nabelschnurbluttransplantation: G. Stuhler, haploidente Transplantation: S. Mielke, adoptiver Immuntransfer: U. Grigoleit, M. Kapp).

Diese Forschungsprojekte werden von der DFG, der Carrerasstiftung und dem BMF unterstützt und mehrere nationale Verbundprojekte sind zu diesem Thema unter Einbindung Würzburger Wissenschaftler beantragt. Am größten bisher von der EU finanzierte Immuntherapieprogramm war die Klinik wesentlich beteiligt. Weitere EU Projekte sind Allostem, MANASP, Nano II und OPTATIO. Ein dritter Schwerpunkt der Klinik ist die Entwicklung von immuntherapeutischen Strategien auf der Basis von neuen Antikörperkonstrukten. Hier werden vor allem bispezifische, bifunktionelle und auch natürliche (IgM) Antikörper eingesetzt. Eine Gruppe von Wissenschaftlern (G. Stuhler, M. Topp, R. Bargou, H. Wajant und Leo Rasche) generieren neue Antikörperkonstrukte, die sowohl bei hämatologischen Neoplasien, vor allem lymphatischen Neoplasien) und soliden Tumoren eingesetzt werden. Aktuell wird von Würzburger Wissenschaftlern eine internationale Zulassungsstudie bei der ALL geleitet (R. Bargou, M. Topp, M. Göbeler). In Kooperation mit der Klinik für Urologie und dem CCC Mainfranken wird eine Phase-I Studie mit einem neuen bispezifischen Antikörper beim Prostatakarzinom anlaufen. Zusätzliche Studien, die wesentlich von Würzburger Wissenschaftlern (R. Seggewiss, M. Chatterjee) mitgestaltet werden, sind bispezifische Antikörper mit Epcam-spezifität bei verschiedenen soliden Tumoren sowie trifunktionelle Antikörper ebenfalls mit Epcamspezifität bei gastrointestinalen Tumoren (V. Kunzmann, M. Scheuerlen).

Infektiologische Forschungsschwerpunkte

(A. Ullmann, H. Klinker, W. Heinz, S. Wiebecke, J. Löffler, H. Einsele, M. Topp)

Im Bereich der Infektiologie werden neue Therapieansätze bei der HIV-Infektion in frühen und Phase III Studien evaluiert. Seit Jahren ist der Schwerpunkt Infektiologie Klinisches Studienzentrum im internationalen HIV-Studiennetzwerk „INSIGHT“ (International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials) des National Institutes of Health/USA. Aktuell wird im Rahmen einer weltweiten Studie mit zusätzlicher Förderung des BmbF der optimale Zeitpunkt einer antiretroviralen Therapie evaluiert (Prof. Klinker, Dr. Wiebecke). In parallel durchgeführten Untersuchungen im wissenschaftlichen Labor werden HIV-Protease-Inhibitoren, Nicht Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren und Integrase-Inhibitoren bezüglich ihrer Plasmakonzentrationen, Resistenzentwicklungen sowie pharmakokinetischen Interaktionen untersucht. Im Rahmen des DFG-geförderten Internationalen Graduiertenkollegs IRTG1522 „HIV/AIDS and associated infectious diseases in Southern Africa“ wird ein Projekt zum Therapeutischen Drug Monitoring antiretroviraler Substanzen gemeinsam mit der Pharmakologie der Universität Stellenbosch durchgeführt. Im Bereich der antiviralen Therapiestrategien bei chronischer Hepatitis B und C ist die Abteilung für Infektiologie sehr ausgewiesen und ein Hauptrekrutierer vieler nationaler und internationaler Studien. Begleitende Forschungsprogramme bestehen im Bereich der Pharmakokinetik von Ribavirin, im Drug Monitoring innovativer antiviraler Substanzen sowie der HCV/HIV-Koinfektion (BMBF und IZKF gefördert).

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt sind die Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Hier sind die systemische antimykotische Therapie, antivirale und antimykotische Prophylaxe sowie therapeutisches Drug Monitoring von Azolantimykotika wichtige Themen dieser Arbeitsgruppe (Dr. Heinz).

Die Untersuchungen zur Diagnostik, Risikofaktoranalyse, Biomarkerbestimmung und neuen Therapieentwicklungen bei invasiven Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten (PD Dr. Jürgen Löffler) werden von vom BMBF, Sander-Stiftung und verschiedenen EU-Programmen gefördert. Die Rolle der adaptiven und angeborenen Immunität in der Kontrolle von Pilzinfektionen mit translationalem Ansatz (immunmodulatorische Therapie) wird im

Rahmen des BayImmuNets, sowie 2 EU-Verbundprojekten (Koordinator H. Einsele: MANASP, EraNet PathoGenoMICs, AspBioMICs) untersucht.

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 lehrintensivste 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 Medizinischen Kliniken durch ein Sekretariat für Lehre, unterstützt durch eine neu geschaffene ½ Stelle eines Lehrkoordinators des Dekanats 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 der Lehrkoordinator direkter Ansprechpartner für die Studenten. Eine gute Kooperation mit der studentischen Fachschaft hat sich hier bewährt.

Von der Virtuellen Hochschule Bayern (VHB) wird die Erstellung und Etablierung einer netzgestützten Lehrveranstaltung „Infektiologie“ gefördert. Dieses gemeinsame Projekt mit der Universitätsklinik Regensburg wird mit 384 angemeldeten Nutzern und 14.810 bearbeiteten Fällen (WS 2011-12) hervorragend angenommen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Khanna N, Stuehler C, Conrad B, Lurati S, Krappmann S, Einsele H, Berges C, Topp MS. (2011) Generation of a multipathogen-specific T-cell product for adoptive immunotherapy based on activation-dependent expression of CD154. *Blood* 118:1121-31.

Stuehler C, Khanna N, Bozza S, Zelante T, Moretti S, Kruhm M, Lurati S, Conrad B, Worschech E, Stevanovi S, Krappmann S, Einsele H, Latgé JP, Loeffler J, Romani L, Topp MS. (2011) Cross-protective TH1 immunity against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *Blood* 117:5881-91.

Roll P, Muhammad K, Schumann M, Kleinert S, Einsele H, Dörner T, Tony HP. (2011) In vivo effects of the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B cell compartment. *Arthritis Rheum* 63:1255-64.

Muhammad K, Roll P, Seibold T, Kleinert S, Einsele H, Dörner T, Tony HP. (2011) Impact of IL-6 receptor inhibition on human memory B cells in vivo: impaired somatic hypermutation in pre-switch memory B cells and modulation of mutational targeting in memory B cells. *Ann Rheum Dis* 70:1507-10.

Muhammad K, Roll P, Einsele H, Dörner T, Tony HP. (2009) Delayed acquisition of somatic hypermutations in repopulated IGD+CD27+ memory B cell receptors after rituximab treatment. *Arthritis Rheum* 60:2284-93.

Sarrazin C, Schwendy S, Möller B, Dikopoulos N, Buggisch P, Encke J, Teuber G, Goeser T, Thimme R, Klinker H, Boecker WO, Schulte-Frohlinde E, Prinzing R, Herrmann E, Zeuzem S, Berg T. (2011) Improved Responses to Pegylated Interferon alfa-2b and Ribavirin by Individualizing Treatment for 24-72 Weeks. *Gastroenterology* 141:1656-1664.

Zeuzem S, Buggisch P, Agarwal K, Marcelin P, Sereni D, Klinker H, Moreno C, Zarski JP, Horsmans Y, Mo H, Oldach D, McHutchison JG, Manns MP, Foster GR. (2011) The Protease Inhibitor GS-9256 and Polymerase Inhibitor Tenofovir (GS-9190) Together and in Combination With Ribavirin or Peginterferon and Ribavirin in Genotype 1 Hepatitis C. *Hepatology* doi: 10.1002/hep.24744 (Epub ahead of print).

Al-Taie OH, Graf T, Illert B, Katzenberger T, Mörk H, Kraus MR, Barthelme HU, Scheurlen M, Seufert J. (2009) Differential effects of PPARgamma activation by the oral antidiabetic agent pioglitazone in Barrett's carcinoma in vitro and in vivo. *J Gastroenterol.* 44:919-29.

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
<http://www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/MedizinischeKlinikund-PoliklinikI/abteilungfrmoekulareinneremedizin/content.html>

ren Funktionsbereichen der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, 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 sowie die mögliche therapeutische Nutzung rekombinanter TNF-Liganden und TNF-Rezeptor-spezifischer Antikörper werden in 3 Arbeitskreisen beforscht.

Arbeitskreis: Therapeutische Fusionsproteine und Antikörper

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 ihre Aktivität bevorzugt nur im Tumorareal entfalten. Eine Strategie, dies zu erreichen, beruht dabei auf dem Umstand, dass die Aktivierung einer Reihe von TNF-Rezeptoren (z.B. CD95) natürlicherweise durch zellständige TNF-Liganden erfolgt, die wenn sie als lösliche Moleküle hergestellt werden zwar an ihren betreffenden TNF-Rezeptor binden, diesen aber nicht oder nur sehr ineffizient aktivieren. Wird ein löslicher TNF-Ligand dieses Typs jedoch auf einer Oberfläche immobilisiert wirkt er wiederum TNF-Rezeptor-stimulierend. Eine solche „aktivierende“ Oberflächenimmobilisierung kann z.B. dadurch erreicht werden, dass der TNF-Ligand gentechnisch mit einer „Targeting“-Domäne (z.B. einem Antikörperfragment) versehen wird, die eine auf Zellen vorhandene Struktur spezifisch bindet (siehe Abb. 1). Die Verwendung von „Targeting“-Domänen, die mit

Strukturen interagieren, die spezifisch im Tumor exprimiert werden, ermöglicht dann die angestrebte lokale Aktivierung der TNF-Rezeptoren im Tumorareal. In anderen Ansätzen werden weiterhin so genannte Liganden-„Prodrugs“ entwickelt. Hierbei werden TNF-Liganden, die bereits als lösliche Moleküle TNF-Rezeptor-stimulierend wirken, mit auto-inhibitorischen Domänen versehen, die durch tumorassoziiert Proteasen abgespalten werden können. Auch hier kommt es daher wieder nur zu einer lokalen TNF-Rezeptoraktivierung 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 in-

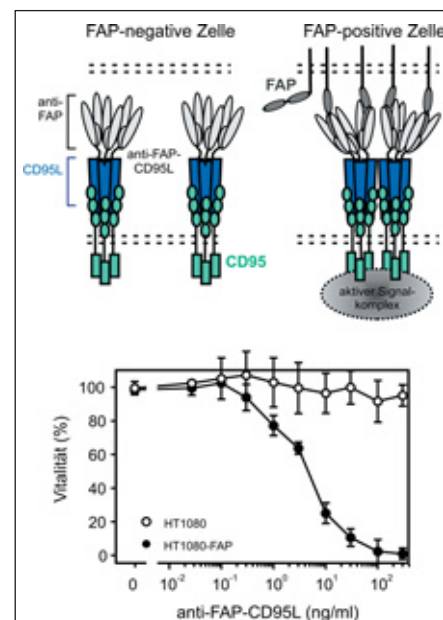


Abb. 1: Ein Fusionsprotein des TNF-Liganden CD95L mit einer Antikörperdomäne, die an das Tumorantigen FAP bindet, interagiert auf FAP-negativen HT1080 Tumorzellen zwar mit CD95, induziert diesen Todesrezeptor aber nicht (offene Symbole). Auf einer FAP-exprimierenden Variante der Zellelinie hingegen, induziert das Fusionsprotein sehr effizient den CD95-vermittelten Zelltod (gefüllte Symbole). Die Aktivierung des CD95 erfolgt somit antigenrestriktiert.

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 ande-

Weiterbildung und Lehre

Praktika, Kolloquien, Seminare und Spezialvorlesungen werden für Biologen, Mediziner und das MD/PhD-Programm durchgeführt. Hinzukommt die Betreuung medizinischer und naturwissenschaftlicher Doktorarbeiten sowie Master- und Diplomarbeiten.

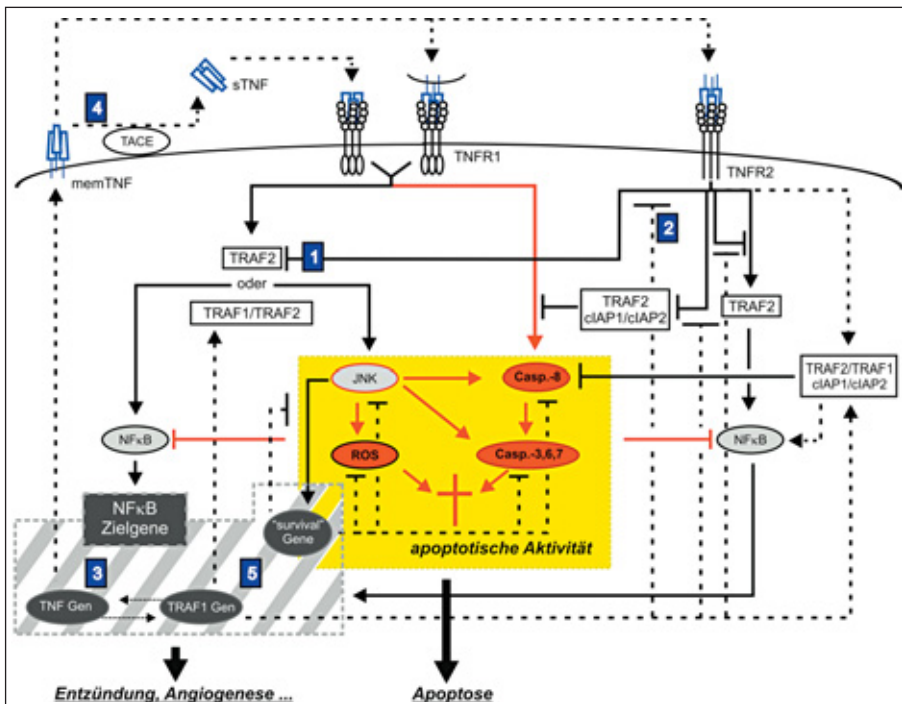


Abb. 2: TNFR1 und TNFR2 sind in komplexer Weise in ihrer Funktion miteinander verknüpft. Die Aktivierung des TNFR2 mit Membran-TNF führt zur Degradation des Adaptorproteins TRAF2 (1). Da dieses Protein für die TNFR1-induzierte Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NFκB wichtig ist und darüber hinaus die Rekrutierung der apoptosehemmenden cIAP-Proteine an den TNFR1 vermittelt, führt dies zu einer Sensitivierung der Zellen für den TNFR1-vermittelten Zelltod. Die Stimulation von TNFR1 durch lösliches TNF induziert nach NFκB-Aktivierung endogenes TNF (3,4). Dieses kann in seiner membranständigen Form wiederum den TNFR2 stimulieren und so Zellen durch den oben bereits dargelegten Mechanismus für die TNFR1-induzierte Apoptose sensibilisieren. Ein weiteres Zielgen des NFκB-Signalwegs ist TRAF1 (5). Dieses bildet mit TRAF2 heteromere Komplexe und verhindert dadurch dessen Degradation (2). TRAF1 wirkt somit der TNFR2-vermittelten Verstärkung der TNFR1-induzierten Apoptose entgegen. TRAF1 verstärkt darüber hinaus die TNFR2-induzierte nicht-apoptotische Signaltransduktion, welche gleichfalls zur Induktion von TRAF1 und Membran-TNF führen kann.

duzierten 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 Mo-

lekül 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. 2). 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-assoziiierter Autoimmunerkrankungen. Insbesondere wird auch untersucht, welche Bedeutung die beiden TNF-Rezeptoren für die Metastasierung von soliden Tumoren haben.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Fick A, Lang I, Schäfer V, Seher A, Trebing J, Weisenberger D, Wajant H. (2012) Studies of Binding of Tumor Necrosis Factor (TNF)-like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK) to Fibroblast Growth Factor Inducible 14 (Fn14). *J. Biol. Chem.* 287:484-495.

Roos C, Wicovsky A, Müller N, Salzmann S, Rosenthal T, Kalthoff H, Trauzold A, Seher A, Henkler F, Kneitz C, Wajant H. (2010) Soluble and transmembrane TNF-like weak inducer of apoptosis differentially activate the classical and noncanonical NF-kappa B pathway. *J Immunol.* 185:1593-1605.

Rauert H, Stühmer T, Bargou R, Wajant H, Siegmund D. (2011) TNFR1 and TNFR2 regulate the extrinsic apoptotic pathway in myeloma cells by multiple mechanisms. *Cell Death. Dis.* 2:e194. doi: 10.1038/cd-dis.2011.78.

Ehrenschwender M, Siegmund D, Wicovsky A, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Spindler V, Waschke J, Kalthoff H, Trauzold A, Wajant H. (2010) Mutant PIK3CA licenses TRAIL and CD95L to induce non-apoptotic caspase-8-mediated ROCK activation. *Cell Death Differ.* 17:1435-1447.

Rauert H, Wicovsky A, Müller N, Siegmund D, Spindler V, Waschke J, Kneitz C, Wajant H. (2010) Membrane tumor necrosis factor (TNF) induces p100 processing via TNF receptor-2 (TNFR2). *J. Biol. Chem.* 285:73947-404.

Prof. Dr. med. Ulrich Walter
(Direktor bis 31. 12. 2011)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-45000
Fax: 0931/201-645000
E-mail: institut@klin-biochem.uni-wuerzburg.de
www.ikbz.de

Prof. Dr. rer. nat. Michael Zimmer
Tel.: 0931/31-83179

Aufgaben und Struktur

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

- Klinische Chemie/ Laboratoriumsmedizin und Hämostaseologie (Zentrallabor/ Gerinnungsambulanz mit wissenschaftlichen Arbeitsgruppen)
- 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 SFB688 (Sprecher bis April 2011: 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

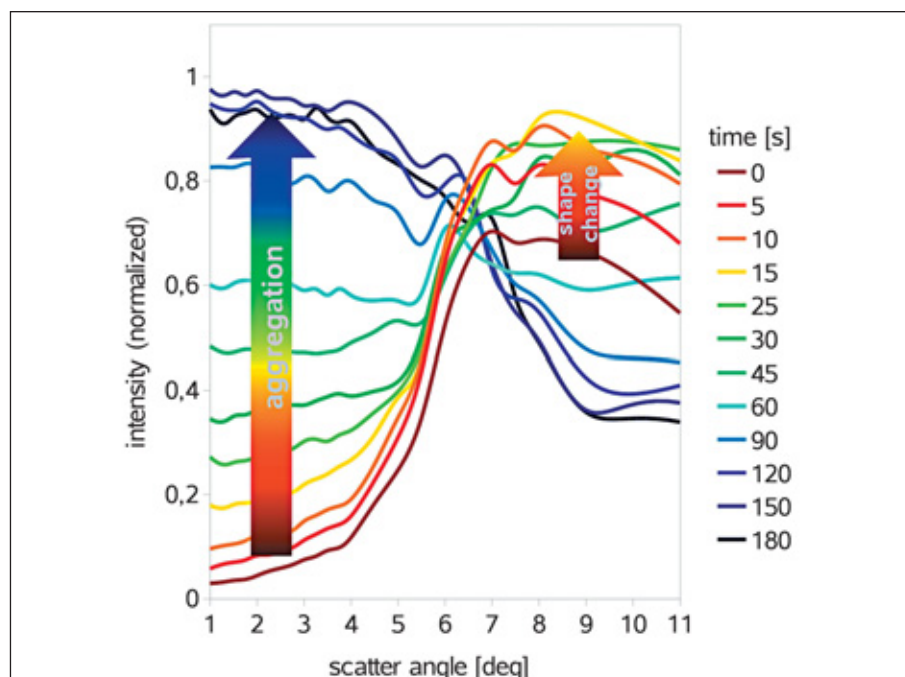


Abb.1: Messung der Winkel-abhängigen Lichtstreuung bei ADP stimulierten Plättchen mit einer neuen Lasertechnik. Die Intensitätszunahme bei kleinen Winkeln korrespondiert mit Aggregatbildung; bei großen Winkeln mit Formänderung der Plättchen. Die späte Abnahme des Signals bei großen Winkeln beruht auf der Aggregatbildung.

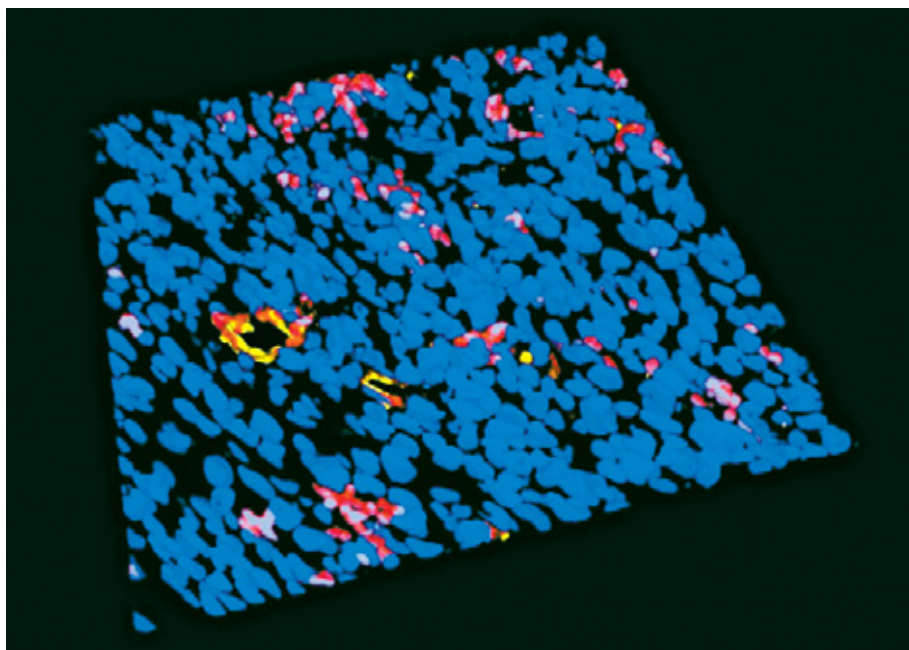


Abb. 2: Gerichteter Transport von Wirkstoffen in Tumorblutgefäße: In grün ist die Verteilung eines Wirkstoffes mit hoher Affinität zu Tumorblutgefäßen zu sehen. Der Wirkstoff reichert sich in den Gefäßen (rot) an, von den Tumorzellen (blaue Kontrastfärbung) und Blutzellen (magenta) wird er kaum aufgenommen.

(z.B. die P2Y12 ADP-Rezeptor-Hemmer Clopidogrel, Prasugrel) etabliert werden. Noch bis 2012 wird das BMBF-Verbund-Projekt SARA (Systembiologie des Prostaglandin und der ADP P2Y12 Rezeptor Signalübertragung) innerhalb des Förderprogrammes „Medizinische Systembiologie“ gefördert (Gesamtleitung: Prof. Albert Sickmann, Dortmund; Leiter des medizinischen Teilprojektes C „Funktionelle Analyse der Thrombozyten“: Dr. Jörg Geiger und Prof. Ulrich Walter). Ziel des Gesamtprojektes ist eine umfassende systembiologische Beschreibung der Funktionsregulation von Thrombozyten im gesunden und pathologischen Zustand.

Im Januar 2011 hat Herr PD Dr. J. Schneider (Arbeitsgruppe Metabolisches Syndrom / vaskuläre Erkrankungen) das Institut verlassen und einen Ruf an die Universität Luxembourg, Centre for Systems Biomedicine, angenommen.

Klinische Molekularbiologie (M. Zimmer)

Im Mittelpunkt steht die Genetik kardialer Erkrankungen und Kardiomyopathien, Aktuell wird ein neues Gen, das eine erbliche dilatative Kardiomyopathie verursacht, positionell kloniert. Weitere Projekte sind Laminopathien als Folge von Haploinsuffizienz des Lamin A/C-Gens, die Mutations-Diag-

nostik von DCM-Genen und die Hochdurchsatz-SNP-Typisierung über MALDI-TOF /Sequenzom.

Proteinbiochemie und LASP-1 (E. Butt, C Reiss)

Die Arbeitsgruppe untersucht (gefördert durch die DFG) die biologische Bedeutung des humanen Proteins LASP-1 bei Wachstum und Metastasierung in verschiedenen Tumorentitäten, mit dem Ziel LASP-1 als prognostischen Marker für das Metastasierungspotential von Tumoren zu etablieren. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Aufklärung der LASP-1 vermittelten Signalwege bei Adhäsion, Aggregation und Sekretion in muriner Thrombozyten. Ein zweites Arbeitsgebiet ist die Charakterisierung von Zyklonukleotiden und deren Effektorproteinen.

Tumorangiogenese (E. Henke)

Seit Juli 2010 neu am Institut ist Herr Dr. Erik Henke. Vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York kommend, baut er im Rahmen eines Heisenberg-Stipendiums eine Forschungsgruppe mit dem Schwerpunkten Tumorangiogenese und experimentelle Therapeutika auf. Ziel des Projektes ist es, Methoden zur gerichteten Be-

einflussung von Vaskularisierungsvorgängen während des Tumorwachstums zu entwickeln. Dadurch soll ein verbesserter Wirkstofftransport in den Tumor und somit eine verbesserte therapeutische Effektivität erreicht werden.

Lehre

Im Studiengang Medizin werden die Bereiche Klinische Chemie / Laboratoriumsdiagnostik / Pathobiochemie / Hämostaseologie und Tumorbiochemie vertreten; im Studiengang Biomedizin die Pathophysiologie, Genetik und die kardiovaskuläre Biologie. Das Institut ist außerdem an den Studiengängen Experimentelle Medizin, Biochemie, dem MD/PhD-Programm und der GSLS (Graduate School of Life Sciences) beteiligt und betreut medizinische und naturwissenschaftliche Dissertationen, Bachelor- und Masterarbeiten. Der Institutsleiter ist außerdem Ärztlicher Leiter der Staatlichen Berufsfachschule für technische Assistenten in der Medizin (www.mta-schule.uni-wuerzburg.de).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Traenka C, Remke M, Korshunov A, Bender S, Hielscher T, Northcott PA, Witt H, Ryzhova M, Felsberg J, Benner A, Riester S, Scheurlen W, Grunewald TGP, von Deimling A, Kulozik AE, Reifenberger G, Taylor MD, Lichter P, Butt E, Pfister SM. (2010) Role of LIM and SH3 Protein 1 (LASP1) in the Metastatic Dissemination of Medulloblastoma. *Cancer Res.* 70:8003-8014.

Gambaryan S, Kobsar A, Rukoyatkina N, Herterich S, Geiger J, Smolenski A, Lohmann SM, Walter U. (2010) Thrombin and collagen induce a feedback inhibitory signaling pathway in platelets involving dissociation of the catalytic subunit of PKA from an NF- κ B complex. *J. Biol. Chem.* 285:18352-18363.

Geiger J, Brandmann T, Hubert, K, Tjahjadi B, Schinzel R, Walter U. (2010) A protein phosphorylation based assay for screening and monitoring of drugs modulating cyclic nucleotide pathways. *Anal. Biochem.* 407:261-269.

Kohler D, Straub A, Weissmuller T, Faigle M, Bender S, Lehmann R, Wendel HP, Kurz J, Walter U, Zacharowski K, Rosenberger P. (2011) Phosphorylation of Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Prevents Platelet-Neutrophil Complex Formation and Dampens Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Circulation* 123:2579-2583.

Vorlova S, Rocco G, Lefave CV, Jodelka FM, Hess K, Hastings ML, Henke E, Cartegni L. (2011) Selective killing of tumor neovasculature paradoxically improves chemotherapy delivery to tumors. *Mol Cell* 16:927-936.

3.14 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Matthias Goebeler
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-26351
Fax: 0931/201-26700
E-mail: Goebeler_M1@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/haut/content.html

Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker
(Direktorin bis 30.9.2011)

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

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

Bröcker bis 30.09.2011, M. Goebeler seit 01.10.2011, S. Benoit, J. Stoevesandt)

- Haarkrankheiten (H. Hamm, A. Kerstan), Hyperhidrose (H. Hamm)
- Operative Dermatologie (G. Weyandt, D. Presser seit 01.10.2011, A. Gesierich)
- Phlebologie (A. Trautmann; seit 1. 10. 2011 D. Presser)
- Proktologie (G. Weyandt)
- Pädiatrische Dermatologie (H. Hamm)
- Dermatologische Infektiologie (A. Kolb-Mäurer)
- Dermatohistologie (E.-B. Bröcker, H. Kneitz, A. Kerstan)

Klinische Schwerpunkte

- Dermato-Onkologie (A. Gesierich, J. C. Becker bis 31.03.2010, E.-B. Bröcker bis 30.09.2011, S. Ugurel-Becker bis 30.09.2010, A. Kerstan)
- Allergologie (A. Trautmann, A. Kerstan, J. Stoevesandt)
- Autoimmundermatologie und chronisch-entzündliche Hauterkrankungen (E.-B.

Forschungsschwerpunkte

Tumorbiologie und Tumorimmunologie

Dieser jahrelange Forschungsschwerpunkt befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Biologie kutaner Tumoren im Rahmen

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie 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 und Proktologie. Seit 2009 ist die Klinik einschließlich aller Laboratorien nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert. Seit 2010 besteht ein zertifiziertes Hauttumorzentrum, welches integraler Bestandteil des **Comprehensive Cancer Center Mainfranken** ist. Außer der Direktorin bzw. dem Direktor waren im Berichtszeitraum bis zu 4 Professoren und 1 Privatdozentin in Forschung und Lehre tätig. An der Klinik arbeiten 10 Oberärzte, 5 Fachärzte und 17 Weiterbildungsassistenten. In Forschungsprojekten sind 6 Naturwissenschaftler auf Planstellen und Drittmittel-finanzierten Stellen tätig. Die Klinik ist in folgende Bereiche gegliedert:

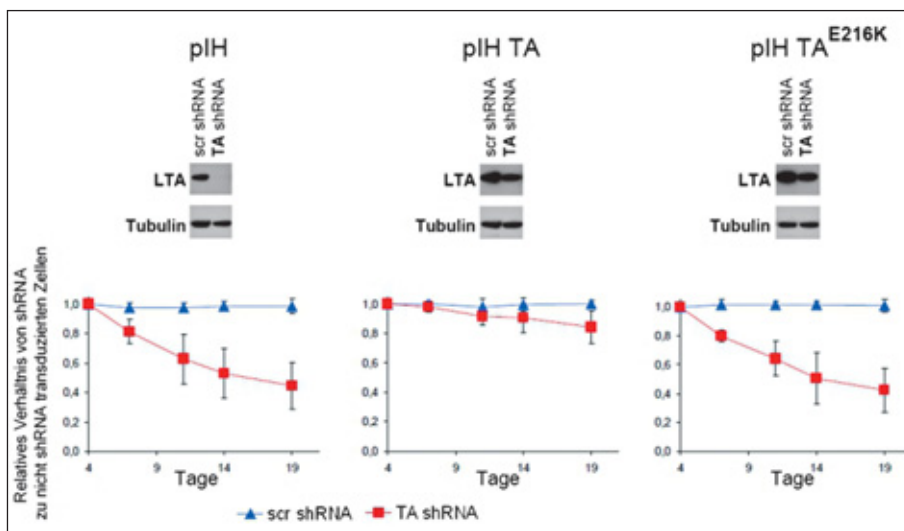


Abb. 1: Merkelzellkarzinom und Large T Antigen. Merkelzellkarzinom-Zellen sind strikt von der Expression des Large T Antigens (LTA) abhängig, wobei die Bindung von LTA an das zelluläre Retinoblastomprotein essentiell ist. Das Merkelzellkarzinom ist ein besonders aggressiver Hauttumor, bei dem häufig ein neu entdecktes Virus, das Merkelzellpolyomavirus (MCV), im Genom der Tumorzellen integriert ist. Das MCV kodiert für die sogenannten T Antigene. (pIH) Knock-down der T Antigene in MCV-positiven, mit einem Kontrollvektor transduzierten MCC Zellen (pIH) mittels TA shRNA führt zu einer Wachstumsblockade, während eine Kontroll-shRNA (scr shRNA) keinen Einfluss auf das Wachstum der Zellen hat. (pIH TA) Die TA-shRNA hat keinen Einfluss mehr auf das Wachstum der MCC-Zellen, wenn in diesen zusätzlich zu den endogenen MCV T-Antigenen ektopisch (pIH TA) MCV T-Antigene exprimiert werden, deren mRNA durch stille Mutationen so modifiziert wurde, dass sie insensitive gegenüber der TA shRNA ist. (pIH TA^{E216K}) Nach Einführung einer Punktmutation, die die Bindung des Large T Antigens an den Zellzyklusregulator Retinoblastomprotein verhindert, können ektopisch exprimierte, shRNA-insensitive T Antigene die Wachstumsinhibition durch die TA shRNA nicht mehr revertieren. Durch diese Experimente konnte gezeigt werden, dass sich die MCV T-Antigene und insbesondere die Interaktion von Retinoblastomprotein und Large T Antigen als Ziele für zukünftige Therapieansätze beim MCC eignen.

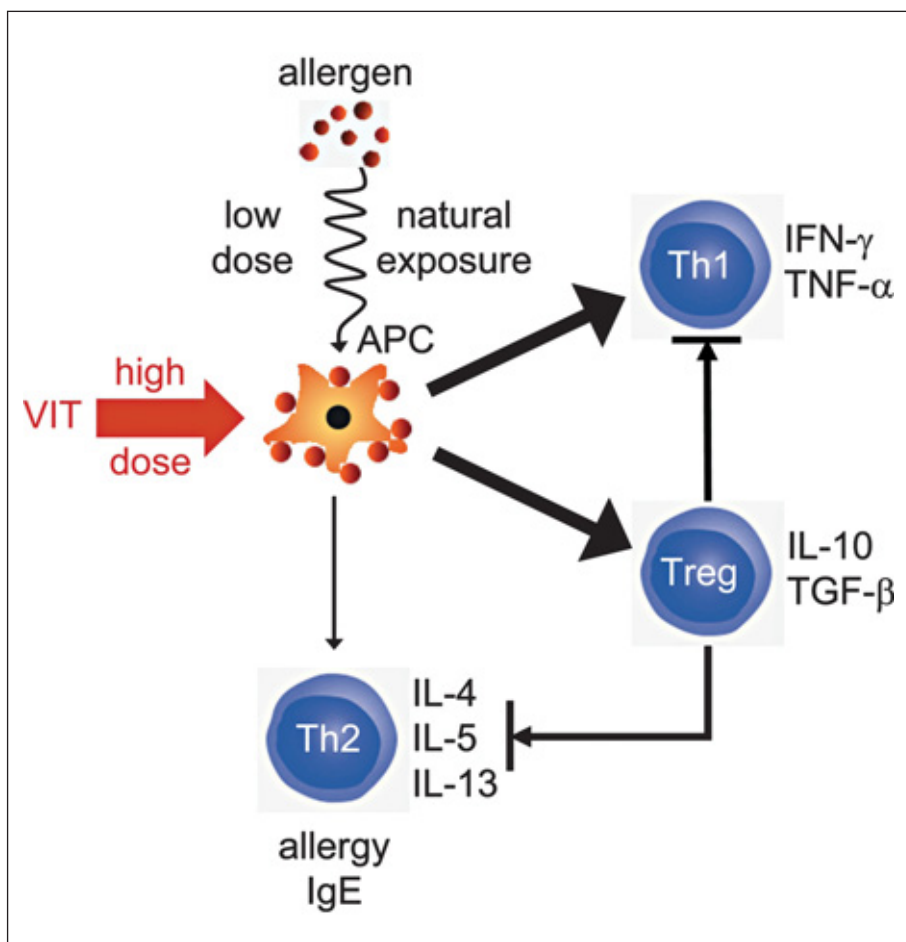


Abb.2: Wirkmechanismen einer spezifischen Immuntherapie mit Wespengift (VIT). Grundlage der IgE-vermittelten Allergie ist eine Th2-polarisierte Allergen-spezifische Immunantwort und somit ein Ungleichgewicht in der Balance zwischen den Th2- und Th1-Immunreaktionen. Im Verlauf einer erfolgreichen Allergen-spezifischen Immuntherapie wird die Th2-dominierte Immunantwort korrigiert. Die Hochdosis-Immuntherapie mit Wespengift führt über eine Aktivierung von regulatorischen T Zellen (Treg) zum verstärkten „Lymphknoten-Homing“ dieser T-Zellpopulation und zu einer sehr effektiven Allergen-spezifischen suppressorischen Aktivität. Dadurch wird nicht nur die Toleranzentwicklung gegen das Allergen gefördert, sondern gleichzeitig werden auch parallel stark induzierte und potentiell schädliche Th1-Immunreaktionen kontrolliert. Zusammenfassend induzieren Treg daher weniger einen Th2- zu Th1-Shift (und damit eine Th1-Polarisierung), sondern vermitteln vielmehr die Wiederherstellung einer zwischen den Th1- und Th2-Polen ausbalancierten Immunantwort.

der bis 2010 durch die DFG geförderten Klinischen Forschergruppe KFO 124 und weiterer Drittmittel-geförderter Forschungsprojekte. Schwerpunkte im Berichtszeitraum waren:

- Signaltransduktion im Merkelzellkarzinom
- Tumorseneszenz
- Melanomimmunologie
- Melanomenetik, Chemoresistenz und präklinische Testung innovativer Therapien
- Melanomenese und molekulare Melanodiagnostik
- Todesrezeptor-vermittelte Signalwege in epithelialen Hauttumoren
- Zellmigration und Neoangiogenese

- Stroma des Basalzellkarzinoms
- Pathogenese primär kutaner B-Zell-Lymphome

Immunologie und Entzündungsforschung

- Pathogenese des allergischen Kontaktekzems
- Interaktion zwischen T-Lymphozyten und Keratinozyten bei Ekzemkrankheiten
- Immuntherapie mit Wespengift als Modell für therapeutische Immunmodulation beim Menschen
- Mechanismen der Signaltransduktion im Kontext der natürlichen Immunität

Genodermatosen

Klinische und genetische Charakterisierung von Genodermatosen in Kooperation mit dem deutschen Netzwerk für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen, dem deutschen Netzwerk Epidermolysis bullosa und molekulargenetischen Forschungslaboren im In- und Ausland.

Lehre und Weiterbildung

In Seminaren, Praktika und Vorlesungen wird das gesamte Spektrum der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und dermatologischen Onkologie für Studierende der Human- und Zahnmedizin angeboten. Die Klinik beteiligt sich an der interdisziplinären Lehre für Medizinstudierende und am Studiengang Biomedizin. Schwerpunkte der Doktorandenbetreuung sind die aufgeführten Forschungsprojekte.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bergmann C, Wobser M, Morbach H, Falkenbach A, Wittenhagen D, Lassay L, Ott H, Zerres K, Girschick HJ, Hamm H. (2011) Primary hypertrophic osteoarthropathy with digital clubbing and palmo-plantar hyperhidrosis caused by HPGD loss-of-function mutations. *Exp. Dermatol* 20:531-533.

Houben R, Shuda M, Weinkam R, Schrama D, Feng H, Chang Y, Moore PS, Becker JC. (2010) Merkel cell polyomavirus-infected Merkel cell carcinoma cells require expression of viral T antigens. *J Virol* 84:7064-7072.

Kerstan A, Albert C, Klein D, Bröcker EB, Trautmann A. (2011) Wasp venom immunotherapy induces activation and homing of CD4⁺ CD25⁺ forkhead box protein 3-positive regulatory T cells controlling Th1 responses. *J Allergy Clin Immunol* 127:495-501.

Schmidt M, Goebeler M. (2011) Nickel allergies: paying the Toll for innate immunity. *J Mol Med* 89:961-970.

Schrama D, Peitsch WK, Zapatka M, Kneitz H, Houben R, Eib S, Haferkamp S, Moore PS, Shuda M, Thompson JF, Trefzer U, Pföhler C, Scolyer RA, Becker JC. (2011) Merkel cell polyoma virus status is not associated with clinical course of Merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 131:1631-1638.

Prof. Dr. med. Dietbert Hahn
(Direktor)

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
Tel.: 0931/201-34883

Prof. Dr. rer. nat. Herbert Köstler
Tel.: 0931/201-34210

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Röntgendiagnostik ist für die gesamte moderne radiologische Diagnostik im Universitätsklinikum Würzburg zuständig. Drei 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 6 Magnetresonanztomographiegeräten mit ständiger Bereitschaft werden jährlich ca. 80.000 Patienten untersucht. Ultraschall Diagnostik 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 umfasst die gesamte bildgebende Diagnostik vom Frühgeborenen bis zum Jugendlichen. Schwerpunkte der Abteilung sind Strahlenschutz beim Kind, pädiatrisch-urologische Diagnostik, onkologische Diagnostik, Skelettreifung, Entwicklungs- und Fehlbildungsdiagnostik. In der Abteilung Experimentelle Radiologie werden in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit neue Messverfahren der MR-Spektroskopie und MR-Tomographie entwickelt, die insbesondere in der funktionellen kardiovaskulären und thorakalen Diagnostik eingesetzt werden.

Das Institut für Röntgendiagnostik besitzt die vollständige Weiterbildungsberechtigung für Radiologie einschließlich Kinder- und Neuroradiologie.

Forschungsschwerpunkte

CT und Peritonealkarzinose

(W. Kenn, R. Kickuth, J. Pelz, C. Duhr)

Neue Therapieverfahren (HIPEC) haben die Prognose peritoneal metastasierender Tumore erheblich verbessert. Voraussetzung dafür ist die genaue Lokalisation und Ausmaß der Tumorabsiedlungen im Bauchraum. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Verbesserung der CT- Untersuchungstechnik und deren klinische Evaluation.

Würzburger Schockraumalgorithmus (Sliding gantry MSCT)

(W. Kenn, P. Knödler, T. Wurmb, H. Jansen)

Seit 2004 steht für eine optimale Versorgung polytraumatisierter Patienten ein MSCT mit sliding gantry Technik im Schockraum zur Verfügung. Es wurde ein moderner Schockraumalgorithmus etabliert, der die Abläufe bei der Primärversorgung von Polytraumapatienten koordiniert, die Computertomographie als primäres diagnostisches Mittel in den Algorithmus integriert. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit einer umfangreichen retrospektiven Datenanalyse der versorgten Polytraumata seit 2004.

Beurteilung des Weichteilschadens nach minimal invasiver Hüftprothesenimplantation

(W. Kenn, M. Lüdemann, U. Nöth)

In den letzten Jahren werden minimal-invasive Hüftprothesenimplantationen zunehmend angewandt. Während in der aktuellen Literatur der postoperative Weichteilschaden minimal-invasiver Techniken untersucht und diskutiert wird, wurde ein Vergleich mit dem präoperativen anatomisch-pathologischen Ausgangsbefund oder der gesunden Gegenseite bisher kaum berücksichtigt. Die Arbeitsgruppe untersucht, wie sich prä- und postoperative Weichteilsituationen bei der Seiten zueinander verhalten und wie die verschiedenen Muskelgruppen durch die Operation über einen direkten anterioren minimal invasiven Zugang verändert werden.

Methodische Entwicklung und klinische Anwendung der diffusionsgewichteten MRT

(W. Machann, H. Neubauer, T. Pabst)

Methodische und klinische Entwicklungen der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung werden bei einer Feldstärke von 1,5 und 3 Tesla mit dem Ziel durchgeführt, die diffu-

sionsgewichtete MRT 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 (Abb.1). Des Weiteren werden die klinische Wertigkeit der DWI bei M. Crohn und Neoplasien des Oropharynx und der Halsregion untersucht.

MRT der Lunge

(M. Beer, M. Beissert, A. Fischer, H. Köstler, T. Pabst, C. Ritter, D. Stäb, C. Wirth)

Ziele sind die Verbesserung der morphologischen Darstellung sowie die Erfassung funktioneller Parameter. 2D- und 3D-Karten der Lungenperfusion mit und - idealerweise - ohne Kontrastmittelapplikation sowie Sauerstoff-unterstützte 2D- und 3D-Karten der Lungenventilation eröffnen neue funktionelle Informationen. Untersucht werden Patienten mit zystischer Fibrose sowie ehemalige Frühgeborene mit Atemnotsyndrom. Ein BMBF gefördertes Projekt etabliert optimierte MRT Protokolle bei COPD in Kooperation mit dem Lehrstuhl EP 5 (Biomedizin).

Kardiale MR Bildgebung

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

In BMBF geförderten Projekten des DZHI werden Zusammenhänge zwischen Myokardödem, Myokardperfusionsstörung und Myokardnekrose bei Herzinfarktpatienten untersucht. Techniken zur Darstellung der myokardialen Hämorrhagie sowie metabolischer Veränderungen werden erforscht. ¹H-MR-Spektroskopie (MRS)-Protokolle zur Erfassung der myokardialen Steatose als negativer Prognoseparameter werden implementiert. Im Rahmen eines DFG-Forschungsschwerpunkts werden MRT-Verfahren zur quantitativen Untersuchung der Endothel-vermittelten Vasoreaktion entwi-

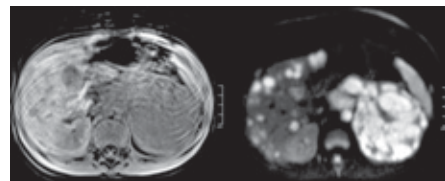


Abb. 1: Junger Patient mit Nephroblastom links bei hepatischer und lymphonodulärer Metastasierung. Schwere Bewegungsartefakte in der T1w – Sequenz aufgrund des schlechten Allgemeinzustands des Patienten (links). Keine Bewegungsartefakte in der frei-geatmeten diffusionsgewichteten MR-Sequenz (rechts).

ckelt. Darüber hinaus wird die Aufnahme von funktionellen Herzbildern in Echtzeit und in freier Atmung entwickelt (Abb. 2).

Pädiatrische Radiologie

(M. Beer, H. Neubauer, C. Wirth)

Interdisziplinäre Projekte befassen sich mit Ganzkörper-MR-Verfahren inklusive der Diffusionsbildgebung bei inflammatorischen und onkologischen Erkrankungen. Zusammenhänge zwischen pulmonalen und muskuloskeletalen Veränderungen bei Mukoviszidose werden mit einem MR-kompatiblen, selbstentwickelten Messsystem untersucht. Die ultraschallbasierte Gewebeelastographie wird bei Erkrankungen der Lymphknoten, der Schilddrüse sowie der Leber analysiert. Methoden zur funktionellen Nierendiagnostik mittels MRT werden in Kooperation mit dem Children's Hospital of Philadelphia im Vergleich zum bisherigen Goldstandard der Szintigraphie untersucht (Abb.3).

MR Mammographie

(H. Köstler, Th. Pabst, 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. Einen weiteren Fokus stellt die Weiterentwicklung neuer Untersuchungssequenzen wie die diffusionsgewichtete Bildgebung und die Spektroskopie in der Mammadiagnostik dar.

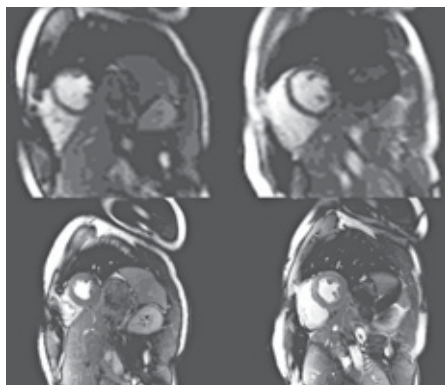


Abb. 2: Anwendung der CAPIRINHA-Technik auf die in vivo Echtzeit- (obere Zeile) und die segmentierte CINE-Bildgebung (untere Zeile) des menschlichen Herzens. Für beide Anwendungen sind rekonstruierte Bilder der beiden simultan angeregten Schichten dargestellt.

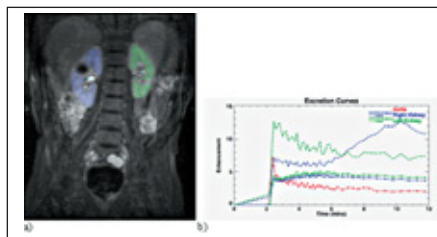


Abb. 3: Funktionelle MR-Urographie: Segmentierung beider Nieren und Ureteren (a) und Exkretionskurven (b) bei kompensierter Nierenobstruktion rechts mit Nierenzyste rechts.

Neue MR-Messmethoden

(M. Beer, H. Köstler, C. Ritter, M. Zeller)

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 des menschlichen Herzens sowie der dynamischen MR-Cholangiographie werden durchgeführt

Interventionelle Radiologie

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

Die Schwerpunkte der Forschung im Bereich der Interventionellen Radiologie liegen in den folgenden Bereichen:

- Behandlung pAVK, wobei der Fokus auf der Therapie des gebeugten Gefäßsegments liegt. Evaluert wird u.a. ein neuartiges Stentdesign, welches in Bailout-Situationen zum Einsatz kommt. Weitergehende Evaluation von Stentfrakturen nach Implantation ins gebeugte Segment sind geplant. Teilnahme an einer Multicenter-Studie 2012/13.
- Vollständig implantierbare, zentral-venöse Portsysteme: technischer Erfolg und Komplikationsraten mit Fokus auf im Unterarm implantierten Systemen. Klinische Evaluation von neuartigen Systemen, die für Hochdruckinjektionen zugelassen sind, Quality-of-Life-Evaluation von Portsystemen im Patientenalltag.
- Klinische Evaluation eines neuartigen Aspirations-PTA-Ballonkatheters zur Behandlung chronischer Gefäßverschlüsse im Oberschenkel.

Ultraschall der Nieren und Nebennieren mit Ultraschall-Kontrastmittel, Elastographie von Lymphknoten

(D. Klein, F. Wolfschmidt, B. Petritsch)

Im Institut für Röntgendiagnostik werden Ultraschalluntersuchungen der Leber mit Ultraschall-Kontrastmittel routinemäßig

durchgeführt. Weitere Studien mit der Urologischen Klinik und Inneren Medizin sollen zeigen, ob durch das Kontrastmittelverhalten bei Nieren- und Nebennierentumoren eine weitere Differenzierung der Entität / Dignität möglich wird. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Beurteilung von Lymphknoten bei Patienten mit malignem Melanom. Hier soll geklärt werden, ob eine Differenzierung einer Melanom-Metastase anhand der „Steifigkeit“ (Elastographie) möglich ist.

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

Gutberlet M, Roth A, Hahn D, Köstler H. (2011) Optimized Density-Weighted Imaging for Dynamic Contrast-Enhanced 3D-MR Mammography J. Magn. Reson. Imaging 33:328 – 339.

Beer M, Stamm H, Machann W, Weng A, Goltz JP, Breunig F, Weidemann F, Hahn D, Köstler H. (2010) Free breathing cardiac real-time cine MR without ECG triggering Int J Cardiol 145:380 – 382.

Machann W, Breunig F, Weidemann F, Sandstedt J, Hahn D, Köstler H, Neubauer S, Wanner C, Beer M. (2011) Cardiac energy metabolism is disturbed in Fabry disease and improves with enzyme replacement therapy using recombinant human galactosidase A European Journal of heart failure 13:278 – 283.

Duhr CD, Kenn W, Kickuth R, Kerscher AG, Germer C-T, Hahn D, Pelz JOW. (2011) Optimizing of preoperative computed tomography for diagnosis in patients with peritoneal carcinomatosis. World Journal of Surgical Oncology 9:171.

Kerstan A, Albert C, Klein D, Bröcker EB, Trautmann A. (2011) Wasp venom immunotherapy induces activation and homing of CD4(+)CD25(+) forkhead box protein 3-positive regulatory T cells controlling T(H)1 responses. J Allergy Clin Immunol. 127:495-501.

3.15.1 Abteilung für Neuroradiologie

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 ein 1,5T sowie ein mit der Kinderradiologie gemeinsam genutzter 1,5T-Kernspintomograf stehen zur Verfügung.

Personal: 3 Oberärzte, 5,5 Assistenzärzte, 9,5 MTRA-Stellen, 2 drittmittelfinanzierte Assistenzarztstellen und 4 studentische Hilfskräfte (Teilzeit).

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

Einer der wichtigsten Schwerpunkte ist die interventionelle Neuroradiologie, die Behandlung der Aneurysmen, Angiome, Tumoren sowie Gefäßverschlüsse oder Gefäßeinengungen vom Gefäßlumen aus. Die Eingriffszahlen gehören zu den höchsten in Deutschland. Durch die Stroke-Unit kom-

men 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.

Forschungs- schwerpunkte

Neuroimaging

(B. Alkonyi, G. Homola, A. Schütz)

Im Rahmen des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz (DZHI) Würzburg ist die Behandlung und Erforschung von Herzinsuffizienz ein primäres Ziel. Die Folgen für Funktion und Struktur des Gehirns bei Herzversagen sollen mit Hilfe von Langzeitstudien und Anhand von Tiermodellen aufgezeigt

werden. Den Schwerpunkt für uns bildet die mit der Neurologie und der Kardiologie gegründete Projektbereich F2. Erforscht werden auch innovative Bildgebungsmethoden ohne Kontrastmittelgabe (ASL), und ebenso Sequenzen mit Diffusion und Perfusion. Voxel-basierte Statistik und volumetrische Analysen einzelner Hirnregionen werden ebenso durchgeführt. In Kooperation mit dem MRB wird die Quantifizierung von MR Relaxationszeiten zur verbesserten Diagnostik von Neurodegenerativen Erkrankungen vorbereitet.

Neuroonkologie

(M. Warmuth-Metz, C. Várallyay)

In allen deutschen, multizentrischen, pädiatrisch neuroonkologischen Studien fungiert die Abteilung als neuroradiologisches Referenzzentrum. Das Stadien gerechte Staging-ergebnis ist Grundlage der Therapieempfehlungen. Das Referenzstaging ist in der Mehrzahl der Studien zwingend vorgeschrieben. 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.

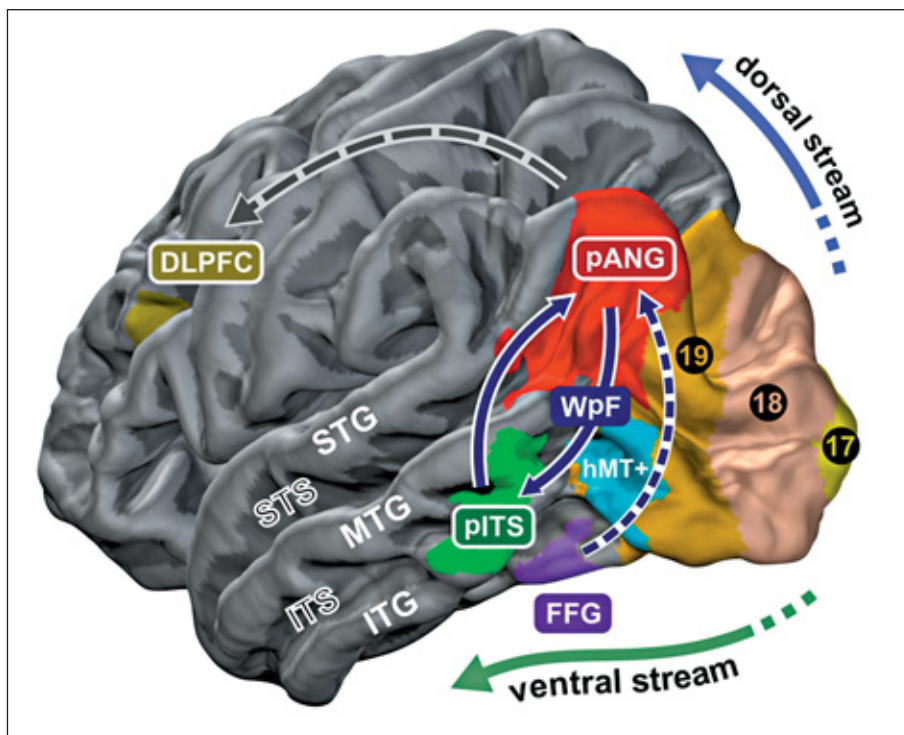


Abb. 1: 3D Modell zur Veranschaulichung der Verarbeitung von Altersänderungen in Gesichtern.

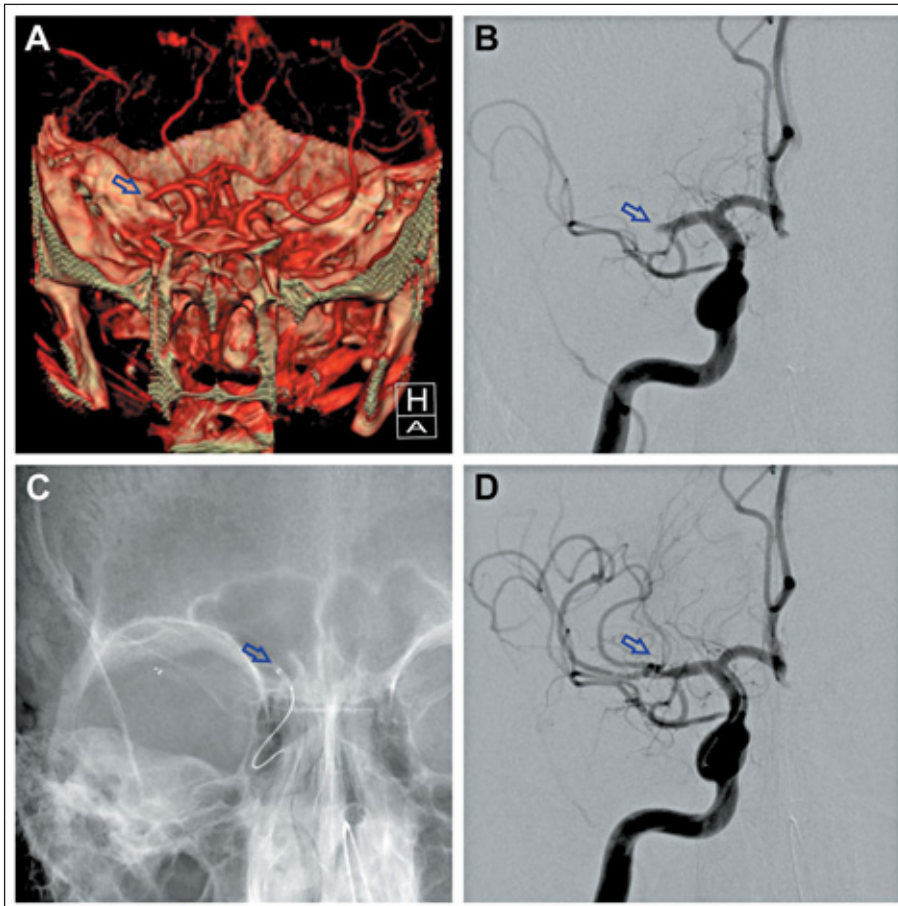


Abb. 2: Akuter Schlaganfall. (A) Verschluss des Hauptstammes der rechten a. cerebri media in der 3D-CT-Angiographie, (B) in der DSA. (C) Positionierter „Stentriever“ zur Aufnahme des Thrombus. (D) Nach Thrombusextraktion komplette Rekanalisation des Media-Hauptstammes.

Pädiatrische Neuroradiologie (M. Warmuth-Metz)

Enge Zusammenarbeit mit der Sektion für Pädiatrische Neurochirurgie und der Kinderklinik 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, entzündlichen ZNS-Erkrankungen und von denervierter Muskulatur.

Funktionelle MRT und Diffusionsbildgebung (G. Homola)

Kooperation mit den HNO-, Neurochirurgischen, Neurologischen und Psychiatrischen

Kliniken, ebenso mit der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Heidelberg. Erforschung der Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns anhand der kognitiven Altersverarbeitung von Gesichtern mit Hilfe der probabilistischen Traktographie diffusionsgewichteter MRT-Daten und der Berechnung räumlicher Kreuzkorrelationen sowie der Erstellung von Minimum Intersection Maps zwischen Aktivierungs- und Konnektivitätsmustern. Charakterisierung und Quantifizierung von neuronalen Ruhenetzwerken mit FMRT. Untersuchung der Effekte von akuter Alkoholeinwirkung sowie Dehydratation 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. Opti-

mierung von Embolisationsmaterialien und -techniken. Drittmittelgefördert.

Interventionelle Neuroradiologie – Gefäßrekanalisierende Maßnahmen (L. Solymosi)

Verbesserung der Effektivität der Gefäßrekanalisation. Untersuchung von medikamentöser und mechanischer Rekanalisation. Interventionelle Behandlung des akuten Schlaganfalls mit neuen stentbasierten Techniken. Diagnostik und interventionelle Therapie von Vasospasmus nach einer Subarachnoidalblutung.

Lehre

Gemeinsame Ausrichtung von regelmäßigen internationalen Kursen mit unseren Kooperationspartnern (Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, FMRI Oxford, Martinos Center for Biomedical Imaging): FSL & Freesurfer Course 2010.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Weinstein JS, Varallyay CG, Dosa E, Gahr-amanov S, Hamilton B, Rooney WD, Muldoon LL, Neuwelt EA. (2010) Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: diagnostic magnetic resonance imaging and potential therapeutic applications in neurooncology and central nervous system inflammatory pathologies, a review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 30:15-35.

Schumacher M, Schmidt D, Jurklics B, Gall C, Wanke I, Schmoor C, Maier-Lenz H, Solymosi L, Brueckmann H, Neubauer AS, Wolf A, Feltgen N. (2010) EAGLE-Study Group. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology.* 117:1367-75.e1

von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, Zwiener I, Faldum A, Fleischhack G, Benesch M, Krauss J, Kuehl J, Kortmann RD, Rutkowski S. (2011) Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol.* 13:669-79.

Komakula S, Warmuth-Metz M, Hildenbrand P, Loevner L, Hewlett R, Salzman K, Couldwell W, Lin CT, Osborn A. (2011) Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: imaging spectrum of an unusual tumor in 11 cases. *Neuroradiology.* 53:577-84.

Warmuth-Metz M, Blashofer S, von Bueren AO, von Hoff K, Bison B, Pohl F, Kortmann RD, Pietsch T, Rutkowski S. (2011) Recurrence in childhood medulloblastoma. *J Neurooncol.* 103:705-11.

Prof. Dr. med. Andreas K. Buck
(Direktor)

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

Prof. Dr. rer. nat. Samuel Samnick
Tel.: 0931/201-35080

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin wendet offene radioaktive Stoffe am Menschen in Forschung und Lehre an sowie zur Diagnostik und Therapie von überwiegend onkologischen, kardiologischen und neurologischen Erkrankungen. Mit 1 PET/CT der neuesten Generation, 1 PET, 1 SPECT/CT, 3 Gammakameras, 3 Ultraschallgeräten sowie 2 Knochendichtemessgeräten und 1 Ganzkörperzähler werden jährlich etwa 13.000 Untersuchungen durchgeführt. Hinzu kommen über 800 stationäre Behandlungen und 120 ambulante Therapien von entzündlichen Gelenkerkrankungen. Im Bereich Experimentelle Nuklearmedizin mit Radiopharmazie, geleitet von Prof. Dr. S. Samnick, wird ein Zyklotron für die Produktion von PET-Radionukliden (^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{123}I) betrieben und 2 Laboratorien für die GMP-konforme Herstellung von Radiopharmaka. Es bestehen Kooperationen mit tierexperimentell arbeitenden Gruppen der Medizinischen Fakultät, insbesondere im Rahmen des Interdisziplinären PET/CT-Zentrums (IPZ), des CHFC Würzburg, der SFBs und des IZKF. Die volle Weiterbildungsermächtigung ist gegeben.

Forschungsschwerpunkte

Experimentelle Nuklearmedizin - Radiochemie/Radiopharmazie

Für die translationale Forschung werden innovative Biomarker entwickelt, die für eine molekulare Bildgebung mit PET/CT und SPECT/CT sowie für radionuklidbasierte Therapien eingesetzt werden können. Ausgangspunkt sind Tracer-Selektion und organisch-präparative Synthesen geeigneter Vorstufen zur Radiomarkierung mit ausgewählten Radionukliden. Die erzeugten Radiotracer werden in-vitro, in-vivo und ex-vivo mittels Autoradiographie sowie in Tiermodellen mittels Kleintier-

bildgebung (μ -PET, μ -SPECT) im ZEMM evaluiert und bei Eignung in Kooperation mit klinischen Kooperationspartnern (u.a. Onkologie, Kardiologie, Neurologie und Psychiatrie) getestet. Seit Inbetriebnahme des Zyklotrons im Juni 2011 wurde die GMP-konforme Herstellung von ^{18}F -FDG, ^{18}F -FET, ^{11}C -Cholin, ^{18}F -FLT und ^{68}Ga -DOTATATE etabliert. Weitere Tracer werden gegenwärtig validiert. Aktuelle Projekte werden von der DFG, dem IZKF, der Deutschen Krebshilfe, dem BMBF und im Rahmen der koordinierten Programme SFB 688 und CHFC Würzburg gefördert. In Kooperation mit dem Schwerpunkt Endokrinologie der Medizinischen Klinik I wurde der Tracer ^{123}I -Iodmetomidat evaluiert. Dieser zeigt hochspezifische und lang andauernde adrenokortikale Anreicherung. Metabolisch stabilisierte Derivate von Iodmetomidat wurden entwickelt und wie Tracer für die klinisch schwierige Differentialdiagnostik des primären Hyperaldosteronismus zum Patent angemeldet.

Präklinische Bildgebung/Kardiologie

Von der Arbeitsgruppe Radiochemie entwickelte Radiotracer werden in einem translationalen Ansatz mit μ -PET und μ -SPECT in-vivo evaluiert. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die kardiologische Bildgebung, die durch die Rekrutierung von Prof. Dr. T. Higuchi als Leiter der präklinischen Bildgebung bedeutend gestärkt werden konnte. Es wurden bereits zahlreiche Projekte initiiert, u.a. zur Untersuchung der myokardialen Innervation und des Remodelling nach Myokardischämie. Untersuchungen zur Regulation des kardialen Metabolismus beim Typ2-Diabetes wurden durchgeführt sowie Studien zur Klärung der Bedeutung der Transmembranprotease Fibroblast-Activation-Protein α für die Wundheilung und Fibrosereaktion nach Infarkt. Darüber hinaus werden Kleintier-PET Untersuchungen im Schlaganfall- und Neurotraumamodell sowie in onkologischen Tiermodellen durchgeführt. In Kooperation mit der Kardiologie wurde die Aufnahme der Tracer ^{18}F -FDG und ^{68}Ga -DOTATATE im Rattenmodell hinsichtlich ihrer Eignung als Surrogatmarker inflammatorischer Veränderungen der Gefäßwand untersucht.

Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Im Mittelpunkt der klinischen Forschung steht das Schilddrüsenkarzinom, das in einem regionalen Tumorregister in Zusammenarbeit mit dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken geführt wird. Die Therapie und Nachsorge strahleninduzierter kindlicher

Schilddrüsenkarzinome erfolgt in Kooperation mit Partnerinstitutionen in Minsk und Nagasaki. Die Klinik nimmt an Zulassungsstudien neuer Medikamente für das Schilddrüsenkarzinom teil. Das von Prof. Buck und Prof. Schneider initiierte Würzburger Schilddrüsensenzentrum (WSZ) fördert die Außenwirkung und die interdisziplinäre Forschungsvernetzung zum besseren Verständnis von Krankheitsursachen und Etablierung neuer Ansätze zur Prävention, Therapie und Rehabilitation. Die Forschungsaktivitäten werden um den Einsatz des PET-Isotopes ^{124}I zur Bildgebung und Dosimetrie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms erweitert. Mittels ^{124}I -PET soll die Evidenz einer thyreoablativen Radioiodtherapie bei Schilddrüsenkarzinomen mit niedrigem Risiko in einer randomisierten klinischen Studie überprüft werden.

Medizinische Physik/Strahlenschutz/Biodosimetrie

Der Arbeits- und Forschungsschwerpunkt liegt auf dem Gebiet des Strahlenschutzes,



Abb. 1: Moderne Hybridtechniken wie die ^{18}F -FDG-PET/CT können Tumoren mit hohem Kontrast darstellen. Die Abb. zeigt die 3D-Ansicht einer Patientin mit Morbus Hodgkin und zervikalen / mediastinalen Lymphom-Manifestationen.

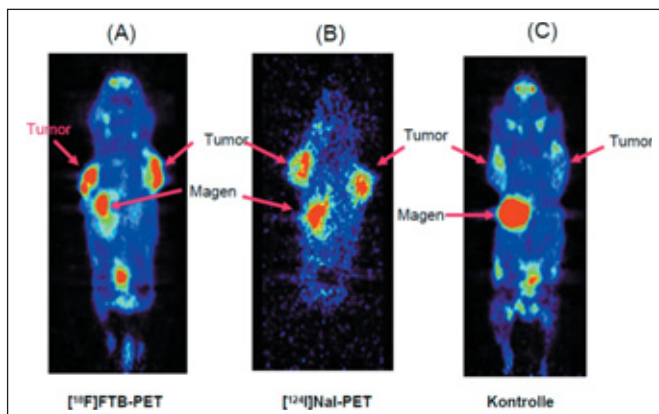


Abb. 2: μ -PET mit 18F-Fluortetrafluorborat (18F-FTB) in hNIS-exprimierenden Tumoren in Nacktmäusen: (A)+(B) hohe Aufnahme von 18F-FTB und 124I-NaI. (C) geringe Aufnahme von 18F-FTB in gering hNIS exprimierendem Tumor einer Kontrollmaus.

der Personendosimetrie, physikalischer und biodosimetrischer Verfahren, sowie der Verbesserung dosimetrischer Verfahren zur Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms und anderen experimentellen Therapien. Das EU-Projekt "Dosimetry and Health Effects of Diagnostic Applications of Radiopharmaceuticals with particular emphasis on the use in children and adolescents" (www.peddose.net) wird gemeinsam mit den Institutionen BfS, Universität Gent, INSERM und EIBIR als Projektkoordinator durchgeführt. Es umfasst die Datenermittlung für Dosiskoeffizienten sowie Möglichkeiten zur Dosisreduktion durch Analysen aus der Hybridbildgebung („time-of-flight“ PET/CT). Seit Juni 2011 wird im Rahmen des BMBF-Verbundprojektes NUKDOS zusammen mit der Universität Ulm und dem BfS die Methodenentwicklung und Standardisierung der Dosimetrie mit offenen radioaktiven Stoffen weiterentwickelt. Von besonderem Interesse sind Radionuklide, die sich unter Therapie zur Dosimetrie eignen (^{131}I , ^{111}In , ^{90}Y , ^{177}Lu). Dabei sollen methodische Probleme der patientenspezifischen Dosimetrie vor geplanten Radionuklidtherapien bearbeitet werden. In Kooperation mit dem Institut für Radiobiologie der Bundeswehr werden Induktion, Persistenz und Verschwinden von DNA-Schäden anhand von induzierten Gamma-H2AX-Foci im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes untersucht.

Onkologie

Für die klinisch-onkologische Forschung stehen Biomarker der Glukose-Utilisation (^{18}F -FDG), des Lipidstoffwechsels (^{11}C -Cholin) und der Proteinbiosynthese bzw. des Aminosäuretransports (^{18}F -FET, ^{11}C -MET) zur Verfügung. Für die nicht-invasive Diagnostik neuroendokriner Tumore wurde

einer Überexpression von Hormonrezeptoren dar. Bei Patienten mit metastasiertem Nebennierenrinden-Karzinom wurden Heilversuche mit ^{131}I -Iodmetomidat durchgeführt. Basierend auf einer hohen Spezifität des Tracers und schneller Metabolisierung in-vivo können hohe Aktivitätsmengen von bis zu 20 GBq [^{131}I]Iodmetomidat mit beachtlichem Erfolg und geringen Nebenwirkungen verabreicht werden.

Neurologie/Psychiatrie/Kinder- und Jugendpsychiatrie

In Kooperation mit der Neurologischen Klinik wird bei M. Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen die Dopamintransporter-Szintigraphie mit klinisch-neurologischen Parametern verglichen. In Kooperation mit der Neurologie der Universität des Saarlandes (Prof. Fassbender, PD Dr. Spiegel) wurde eine klinische Studie zur in-vivo Quantifizierung der zerebralen nikotinerg-cholinergen Funktion bei Patienten mit M. Parkinson durchgeführt. Mit dem Projekt soll geklärt werden, ob die beim M. Parkinson histopathologisch bekannte Affektion des cholinergen Systems zum klinischen Phänotyp beiträgt. Für die Demenzdiagnostik wurden automatisierte parametrische Auswerteverfahren eingeführt und evaluiert.

Neuromuskuläres-Skelettales System

In Forschungsprojekten zur Biomechanik des Knochens wurde die periphere quantitative Computertomographie erfolgreich interdisziplinär mit der Chirurgie II und dem Orthopädischen Zentrum für Muskuloskelettale Forschung und Experimentelle und Klinische Osteologie eingesetzt.

Ga-68-DOTATATE als Surrogatmarker der Somatostatinrezeptor-Expression (SSTR) etabliert. Das Spektrum von Radiopharmaka für radionuklidbasierte Therapien wurde um neuartige Radiopeptid- und Radioimmuntherapien erweitert. Die SSTR-gerichtete Radionuklidtherapie mit ^{177}Lu -177-DOTATATE stellt eine effektive Behandlungsoption bei neuroendokrinen Tumoren und bei weiteren Neoplasien mit

WHO REMPAN Zentrum

Das 2009 erneut für 4 Jahre akkreditierte Kollaborationszentrum für medizinische Versorgung und Hilfe bei Strahlenunfällen (www.rempan.de) innerhalb des WHO-Netzwerks „REMPAN“ (Radiation Emergency Medical Preparedness Assistance Network) setzte die jährlichen bundesweiten Erhebungen an Kliniken fort, die bei einem Nuklearunfall Hilfe leisten können. Die in einer Datenbank dokumentierten Resultate der Erhebungen 2010 und 2011 dienen als Basis für ein Web-basiertes Zuweisungssystem von Strahlenunfallpatienten an geeignete Kliniken. Im Rahmen des vom BMU geförderten Forschungsvorhabens „Aus- und Weiterbildung von Ärzten im Strahlenunfallmanagement“ wurde ein Curriculum „Präklinisches Strahlenunfallmanagement“ entwickelt und in zwei Pilotkursen getestet und evaluiert.

Lehre

Zusätzlich zu den routinemäßigen Lehrveranstaltungen wurden 14 ergänzende Vorlesungen und Seminare angeboten sowie Pilotkurse „Aus- und Weiterbildung von Ärzten im Strahlenunfallmanagement“. Das 3. Internationale REMPAN-Seminar „Strahlenunfallmedizin in Forschung und Praxis“ führte die Seminarreihe 2010 in Kooperation mit dem WHO REMPAN-Zentrum Moskau fort.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Lassmann M, Hänscheid H, Gassen D, Biko J, Meineke V, Reiners Chr, Scherthan H. (2010) In-vivo γ -H2AX and 53BP1 focus formation in blood cells after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 51:1318-1325.

Israel I, Blass G, Reiners C, Samnick S. (2011) Validation of an amino-acid-based radionuclide therapy plus external beam radiotherapy in heterotopic glioblastoma models. *Nucl Med Biol* 38:451-460.

Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Hänscheid H, Knoedler P, Lang K, Buck AK, Reiners C, Allolio B, Schirbel A. (2011) [^{131}I]Iodometomidate for Targeted Radionuclide Therapy of Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. [Epub ahead of print].

Schneider P, Schwab M, Hänscheid H. (2011) Identification of some factors associated with risk of fall using a force platform and power spectrum analysis technique. *J Biomech* 44:2008-2012.

Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Rudelius M, Wester HJ, Graf N, Scheuerer C, Peschel C, Schwaiger M, Dechow T, Keller U. (2011) A pilot study to evaluate 3'-deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine PET for initial and early response imaging in mantle cell lymphoma. *J Nucl Med*. 52:1898-902.

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
www.strahlentherapie.uk-wuerzburg.de

Allgemeine Information

Die Klinik für Strahlentherapie (18 Ärzte, 9 Medizinphysiker, 19 MTRAs, 16 Krankenschwestern) benutzt fünf 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 in Kooperation Untersuchungen am MR-Tomografen des Instituts für Röntgendiagnostik und PET-CT Untersuchungen in der Nuklearmedizin stellen die anatomischen und physikalischen Basisdaten für die computergestützte Bestrahlungsplanung zur Verfügung. Sowohl die Bestrahlungsplanung und Dosisberechnung, als auch die Kalibrierung und Qualitätssicherung der Bestrahlungsgeräte wird von der Abteilung Medizinphysik durchgeführt. Ca. 2300 Patienten werden pro Jahr meist ambulant behandelt. Aufgrund der Behandlung akuter Nebenwirkungen in der Tagesklinik kann Hospitalisation auch während intensiver Phasen der Therapie, z.B. bei gleichzeitiger Chemotherapie, vermieden werden. Zusätzlich zum typischen Spektrum der Strahlentherapie werden spezielle Verfahren angeboten. Diese umfassen sowohl die cranielle als auch die extracranielle Strahlenchirurgie, Ganzkörperbestrahlung vor Stammzelltransplantation, Kontaktbestrahlung von Tumoren am Auge, interstitielle Brachytherapie für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, der Prostata, der Mamma und des Abdomens sowie der Extremitäten.

Forschungsschwerpunkte

Entwicklung von hochkonformen Bestrahlungstechniken

Die Optimierung der zeitlichen und räumlichen Dosisverteilung mit dem Ziel der Konzentration der Wirkung im Tumorgewebe mit optimaler Schonung der umgebenden Risikoorgane ist ein Forschungsschwerpunkt. Die Weiterentwicklung der extrakraniellen Körperstereotaxie, die inverse Bestrahlungsplanung und die Integration von räumlichen und zeitlichen Unsicherheitsfaktoren während der Behandlungsserie sind Angriffspunkte.

Medizinische Physik (O. Sauer)

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, -Adaption der intensitätsmodulierten Strahlenbehandlung (IMRT), insbesondere für schnelle Applikationsverfahren (Volumetric Arc Therapy „VMAT“), Entwicklung von IMRT bzw. VMAT bei noncoplanaren Raumrichtungen, -Dosismessung und Berechnung unter Nicht-Referenzbedingungen, insbesondere bei kleinen Strahlenfeldern und außerhalb des Nutzstrahls. 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 Testung von neuen zellulären Therapiekonzepten: Radiosensibilisierung von Tumorzelllinien mittels neuartige Hsp90-Inhibitoren

(T. Djuzenova)

Das Hitze-Schock-Protein 90 (Hsp90) ist molekulares Chaperon, das in vielen Tumorentitäten überexprimiert wird und in verschiedenen Modellen zum Überleben der malignen Zellen beiträgt. Als Teil eines Multi-Chaperonkomplexes bewirkt es die Faltung und Stabilisierung verschiedener Proteine (Klienten), die das neoplastische Wachstum fördern. Die Bestrahlung stellt eine wichtige Behandlungsmodalität bei vielen Tumoren dar. Da Hsp90-Klientenproteine auch an der Ausprägung zellulärer Strahlenempfindlichkeit beteiligt sind, erschließt sich in Verbindung mit der aktuellen Entwicklung klinisch relevanter Hsp90 Inhibitoren verschiedener Wirkstoffklassen ein unmittelbares Anwendungsgebiet für eine Kombination beider Therapieansätze. Unser radiobiologisches Labor (2 Wissenschaftler, 2 technische Assistentinnen, 2 Drittmittelstellen) verfügt sowohl über die notwendige Expertise als auch die notwendige Ausstattung zur Erforschung von grundlegenden Wirkungsmechanismen ionisierender Strahlung. In den letzten Jah-

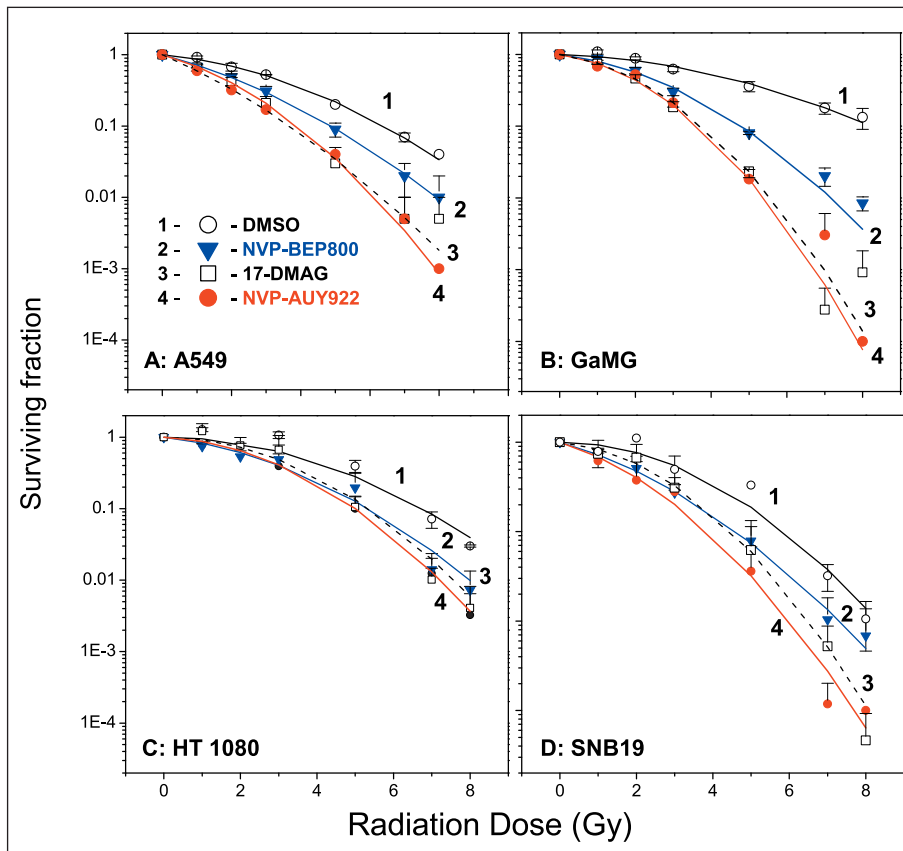


Abb. 1: Überlebenskurven der 4 Tumor-Zelllinien jeweils mit und ohne Hsp90-Inhibition im Vergleich. Die Koloniezahl wurde aus mindestens 2 Einzelversuchen errechnet, die Fehlerbalken sind die zugehörigen Standardabweichungen [Stingl et al., 2010].

ren haben wir u.a. verschiedene Substanzen zwecks neuer zellulärer Therapieansätze untersucht. Die radiosensibilisierende Wirkung von zwei neuartigen Hsp90-Inhibitoren, NVP-AUY922 und NVP-BEP800 (Novartis Pharma AG), auf humane Tumorzelllinien unterschiedlicher Entitäten wurde untersucht. Dies waren Lungenkarzinom A549, Fibrosarkom HT-1080 und zwei Glioblastom (GaMG und SNB-19) Zelllinien. Wir haben gezeigt, dass die beiden neuartigen Hsp90-Inhibitoren eine strahlensensibilisierende Wirkung auf alle getesteten Zelllinien aufweisen. Als Ursache für diese Strahlensensibilisierung kamen mehrere Erklärungen in Betracht. Die Bestimmung der DNA-Schäden mittels Histon γ H2AX ergab, dass bei kombinierter Behandlung aus Hsp90-Inhibition und Bestrahlung mehr DNA-Doppelstrangbrüche ausgelöst wurden, als im Vergleich zu jeder einzelnen Behandlung. Es konnte weiterhin festgestellt werden, dass es nach alleiniger Hsp90-Inhibition zu einer verlangsamten DNA-Reparatur kam. Nach der Untersuchung des Einflusses des Hsp90-Inhibitors NVP-AUY922 auf die Expression von Apoptose-regulierenden Proteinen wie Raf-1 und Akt, konnte festgestellt werden, dass es zu einem deutlichen

Absinken der Proteinexpressionsspiegel dieser anti-apoptotisch wirkenden Proteine kam. Des Weiteren haben wir gezeigt, dass beide Hsp90-Inhibitoren zu massiven Zellzyklusstörungen (G2/M-Arrest und S-Phase-Depletion) führten.

Die hier gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass die Inhibition von Hsp90 weitreichende Folgen auf viele zelluläre Prozesse hat, darunter DNA-Reparatur sowie die Regulation von Apoptose und Zellproliferation. Die Summe dieser Prozesse führt zu der im Kolonietest beobachteten gesteigerten Strahlensensibilität der Tumorzellen nach Hsp90-Inhibition (Stingl et al., 2010, *Br J Cancer*).

Klinische Studien und Qualitätssicherung

Die Klinik ist verantwortlich für die Konzeption und Durchführung nationaler und internationaler Therapiestudien für Kopf-Hals- und Lungentumore. Die wesentlichen Beiträge betreffen randomisierte Studien zur Organerhaltung bei Larynx/Hypopharynxkrebs (Delos 2) und simultane Radio-Chemo-Therapie beim fortgeschrittenen Lun-

genkarzinom (GILT-CRT), sowie zur Dosis-escalation durch Präzisionsstrahlentherapie (Spine, Synergy-Konsortium). Der Klinikdirektor leitet die Ärztliche Stelle § 83 StrSCHV bei der Bayerischen Landesärztekammer und ist Mitglied der Strahlenschutzkommission beim BMU.

Ein weiterer Schwerpunkt der Klinik ist die palliative Strahlentherapie. 2011 wurden die Ergebnisse einer multizentrischen Studie zu Behandlungszielen, Dosiskonzepten und Symptomverläufen sowie Reviews zur palliativen Strahlentherapie veröffentlicht.

Lehre

Außer den Pflichtveranstaltungen zur Radiologie werden von den Arbeitsgruppen Seminare für Assistenzärzte, für Medizinphysiker und für Biologen abgehalten. Somit ist die Ausbildung zum Facharzt für Strahlentherapie und zum Medizinphysiker gewährleistet. Des Weiteren werden Promotions-, Diplom- und Bachelorarbeiten sowohl medizinischer, als auch naturwissenschaftlicher Art betreut. Einen besonderen Schwerpunkt stellt hierbei die von Frau PD Dr. Djuzenova geleitete Arbeitsgruppe Strahlenbiologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Stingl L, Stühmer T, Chatterjee M, Jensen MR, Flentje M, Djuzenova CS. (2010) Novel HSP90 inhibitors, NVP-AUY922 and NVP-BEP800, radiosensitize tumour cells through cell-cycle impairment, increased DNA damage and repair protraction. *Br J Cancer* 102:1578-1591.

Richter A, Wilbert J, et al. (2011) Dosimetric evaluation of intrafractional tumor motion by means of a robot driven phantom. *Medical Physics* 38:5280-5289.

Bratengeier K, Gainey M, et al. (2011) Fast intensity-modulated arc therapy based on 2-step beam segmentation. *Medical Physics* 38:151-165.

Guckenberger M, Wilbert J, et al. (2011) Potential of adaptive radiotherapy to escalate the radiation dose in combined radiochemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 79:901-908.

Van Oorschot B, Rades D, Schulze W, Beckmann G, Feyer P. (2011) Palliative Radiotherapy: New Approaches, *Seminars in Oncology* 38:443-449.

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 im Kopf-Hals-Bereich. Phoniatrie (mit Phono-chirurgie) und Pädaudiologie, Allergologie, Schlafmedizin (apparative und operative Versorgung), Neurootologie, plastische und ästhetische Eingriffe der Gesichtsregion. Betreuung von ausländischen Kliniken in allen Kontinenten über 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

(S. Schraven, S. Brill, F. Kraus, R. Hagen)

Laser-vibrometrische Messungen der Mittelohrmechanik an Felsenbeinen. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit EDV-gestützter Dokumentation von Mittelohrim-

plantaten und Transplantaten. Intraoperative Monitoring zur Übertragungsfunktion aktiver Mittelohrprothesen.

Innenohrbiologie

(R. Mlynski, K. Rak, J. Völker in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Neurobiologie, M. Sendtner)

Wirkung von neurotrophen Substanzen auf das Überleben und Wachstum von Haarzellen und Spiralganglienzellen der Säugetierkoklea 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 Hirnstammimplantate

(R. Mlynski, 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. Entwick-

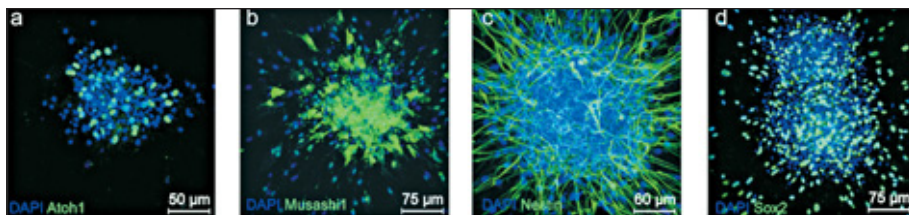


Abb. 1: Neuronale Stammzellen, präpariert aus dem Nucleus cochlearis von 6 Tage alten Ratten, zeigen eine Neurosphärenbildung nach 4 Wochen In Kultur. Die Neurosphären sind mit spezifischen neuronalen Stammzellmarkern gefärbt (K.Rak).

lung 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, A.Wiegner in Zusammenarbeit mit der University of California San Francisco, R. Beitel, und der Ludwig-Maximilians Universität München, B. Grothe)

Elektrophysiologische Grundlagenforschung zur zentral-neuronalen Verarbeitung akustischer und elektrischer Stimulation der Hörbahn im Tiermodell.

Tumorbiologie und Rehabilitation nach Tumoroperationen

(R. Hagen, M. Schmidt, M. Scheich)

Molekularbiologische Untersuchungen an Hals-Kopf-Tumoren. Induzierte Expression einer Deletionsmutante von Pseudomonas Exotoxin A in Kopf-Hals-Tumor-Zellen. Entwicklung eines neuen 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.

Ökogenotoxikologie des oberen Aerodigestivtraktes

(N. Kleinsasser, C. Köhler, C. Ginzkey, S. Hackenberg, G. Friehs)

Ökogenotoxikologische Untersuchungen zur Tumorentstehung in humanen Gewebekulturen des oberen Aerodigestivtraktes, Charakterisierung von genotoxischen Effekten von Tabakrauch und Umweltgiften (Stickstoffdioxid) auf Miniorgankulturen des oberen Aerodigestivtraktes.

Tissue Engineering für die Laryngologie

(N. Kleinsasser, K. Frölich, 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.

Einsatz von Nanomaterialien in der Tumorthherapie

(S.Hackenberg, C.Ginzkey, A.Scherzed in Zusammenarbeit mit der Univ.-Hautklinik, R.Houben, Fraunhofer Institut für Silikatforschung, C.Gellermann, Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin der Universität, H.Walles, Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe in der Medizin der Universität, J.Groll)

Aufbau einer interdisziplinären Arbeitsgruppe zum Einsatz von Nano-Materialien in der Tumorthherapie

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 Phono-chirurgie und rekonstruktive Larynxchirurgie, für endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie mit live-3D-Operationsdemonstrationen und praktischen Übungen für Fachärzte statt. Den Partner-Kliniken stehen neben klinikeigenen Auslandsreferenten (DAAD) jeweils 4 Gastarztplätze zur praktischen Ausbildung zur Verfügung (aktuell Kollegen aus China, Syrien, Argentinien und Albanien). Für Fachärzte wird ein Hospitationstag in der Klinik (ganztägig) angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hackenberg S, Scherzed A, Kessler M, Frölich K, Ginzkey C, Koehler C, Burghartz M, Hagen R, Kleinsasser N. (2010) Zinc oxide nanoparticles induce photocatalytic cell death in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines in vitro. *Int J Oncol* 37:1583-1590.

Technau A, Frölich K, Hagen R, Kleinsasser N. (2011) Adipose tissue-derived stem cells show both immunogenic and immunosuppressive properties after chondrogenic differentiation. *Cytotherapy* 13:310-317.

Radeloff A, Shehata-Dieler W, Rak K, Scherzed A, Tolsdorff B, Hagen R, Mueller J, Mlynski R. (2011) Intraoperative monitoring of active middle ear implant function in patients with normal and pathologic middle ears. *Otol Neurotol* 32:104-110.

Rak K, Wasielewski NV, Radeloff A, Völker J, Scherzed A, Jablonka S, Hagen R, Mlynski R. (2011) Isolation and characterization of neural stem cells from the neonatal rat cochlear nucleus. *Cell Tissue Res* 343:499-508.

Schmidt M, Gruensfelder P, Roller J, Hagen R. (2011) Suicide gene therapy in head and neck carcinoma cells: an in vitro study. *Int J Mol Med* 27:591-597.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Franz Grehn
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel: 0931/201-20601
Fax 0931/201-20245
E-mail: k-auge@augenklinik.uni-wuerzburg.de
<http://augenklinik.uni-wuerzburg.de/>

Prof. Dr. med. Heimo Steffen
Tel. 0931/201-20487

Aufgaben und Struktur

Die Universitäts-Augenklinik betreut mit 35 Ärzten und 81 nicht-ärztlichen Mitarbeitern jährlich etwa 20.000 Patienten ambulant und etwa 5.000 Patienten im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. Im Jahr 2010 wurden über 7000 Operationen und etwa 1.700 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 Erwachsenen und Kindern mit Glaukomerkrankungen ist die Augenklinik ein überregionales Zentrum. Im Schwerpunkt für Retinologie werden Erkrankungen der Netzhaut und des Glaskörpers konservativ und mikrochirurgisch behandelt und schwers-

te Augenverletzungen versorgt. Erkrankungen der Bindehaut und der Hornhaut, der Lider und der Orbita werden von spezialisierten Teams diagnostiziert und behandelt. Die Klinik hat einen Schwerpunkt Strabologie / Neuroophthalmologie, wo Augenbewegungsstörungen, Sehstörungen im Kindesalter und neurologische Störungen im Bereich der Augen konservativ und chirurgisch betreut werden. Entsprechend umfassend sind auch die Kompetenzen der Labors für Funktionsdiagnostik und Morphometrie. Unter Berücksichtigung der neuesten Qualitätskriterien wurde zuletzt die bestehende Hornhautbank ausgebaut. 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 Glaukom, Cornea und Retinologie werden Verfahren zur Behandlung von Oberflächenerkrankungen, moderne Formen der Hornhauttransplantation, neue Operationsverfahren zur Senkung des Augeninnendruckes bei Glaukom (z. B. Kanalloplastik, siehe Abb. 2), Methoden zur Hemmung der Narbenbildung nach Glaukomoperationen, neue Verfahren zur Diagnostik und Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration und prädisponierende genetische Faktoren bei Glaukom- und Makulaerkrankungen untersucht. Zudem ist die Klinik an der Entwicklung neuer Methoden zur Augeninnendruckmessung und von Verfahren zur europaweit vernetzten Befunddokumentation maßgeblich beteiligt.

Grundlagenforschung

Zellbiologie

Die zelluläre Übertragung und Verknüpfung von Signalen ist der Schwerpunkt der Projekte der Zellbiologischen Labore. Neben Botenstoffen und Strukturproteinen üben insbesondere auch mechanische Reize einen wesentlichen Einfluss auf die Differenzierung und Funktion von Zellen aus. Vor diesem Hintergrund wurde in einem von der DFG geförderten Projekt die Bedeutung der Ge-

webselektivität für die Funktion menschlicher Trabekelmaschenwerkszellen untersucht. Im Rahmen eines BMBF-geförderten Verbundprojektes wurden gemeinsam mit Partnern von Fraunhofer ISC, Würzburg und Mechatronics Research Unit, Hochschule Regensburg, neuartige Zellkulturuntergründe mit Kollagenbeschichtung unterschiedlicher Rigidität entwickelt, deren mechanische Eigenschaften auch nach der Besiedlung mit Zellen verändert werden können. Ziel ist es, pathophysiologische Zusammenhänge bei Glaukomerkrankungen und Vernarbungsprozessen weiter zu charakterisieren und neue Werkzeuge für den Bereich der regenerativen Medizin bereitzustellen.

Biometrie und Optik

Die korrekte Bestimmung intraokularer Dimensionen ist die entscheidende Grundlage zur Auswahl geeigneter Kunstlinsenimplantate bei Kataraktoperationen. Das Labor für Biometrie und Intraokularlinsenberechnung arbeitet neben der klinischen Routine an der Verbesserung, Weiter- sowie Neuentwicklung von Messverfahren zur okulären Biometrie. Hierzu gehört insbesondere die Laserinterferenzbiometrie, an deren Entwicklung und klinischer Einführung das Labor wesentlich beteiligt war und ist. Aus der Zusammenarbeit mit Carl Zeiss Meditec AG, Jena, entstanden zwei klinische Messgeräte, die mittlerweile zum Goldstandard bei der Planung von Kunstlinsenimplantation und anderen refraktiven Eingriffen geworden sind. Ebenso werden optische Berechnungsverfahren für verschiedene Intraokularlinsen entwickelt, in ei-

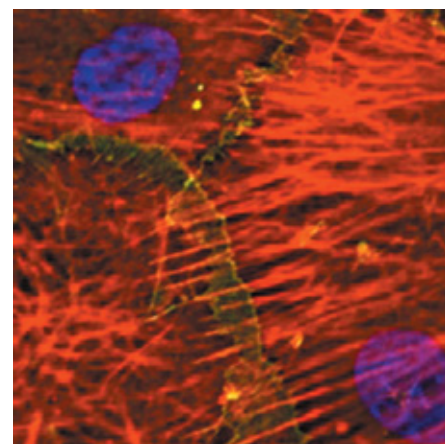


Abb. 1: Das Actin-Zellskelett (rot) benachbarter menschlicher Trabekelmaschenwerkszellen in Kultur wird über Zell-Zell-Bindungskomplexe, die N-Cadherin (grün) enthalten, transzellulär gekoppelt. (Bild: PD Dr. G. Schlunck, Leiter der Arbeitsgruppe Zellbiologie).

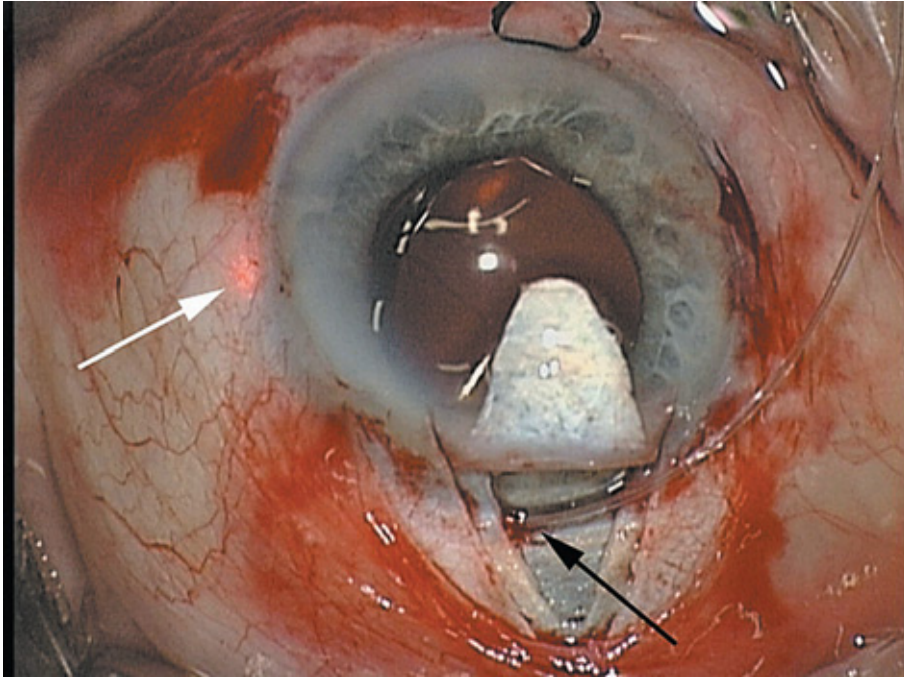


Abb. 2: Intraoperativer Situs nach Eröffnung des Schlemmschen Kanals und Einführung eines Mikrokatheters (schwarzer Pfeil) in den Kanal im Rahmen eines modernen glaukomchirurgischen Verfahrens (Kanaloplastik). Das durch die Sklera schimmernde Laserlicht (weißer Pfeil) zeigt die Spitze des Katheters und ermöglicht ein kontrolliertes Vorschieben desselben. (Bild: PD Dr. T. Klink Leiter der Arbeitsgruppe Innovative Glaukomchirurgie).

nem weltweit vernetzten Programm validiert und im Internet zur Berechnung von Spezialfällen zur Verfügung gestellt.

Elektrophysiologie

Die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden der Augenheilkunde erlauben

eine selektive Funktionsprüfung der verschiedenen neuronalen Strukturen der Sehbahn. Schwerpunkte der Forschungsaktivitäten sind die Entwicklung und Validierung neuer Messmethoden und die Anwendung multifokaler Ableittechniken, bei denen die Signale von verschiedenen Gesichtsfeldbereichen simultan abgeleitet werden können. Zuletzt wurden diese Verfahren eingesetzt,

um (a) die Funktion der Ganglienzellen zu untersuchen, (b) genetisch bedingte Makulopathien zu charakterisieren, (c) die retino-kortikale Transmissionszeit zu bestimmen, (d) eine objektive Prüfung der Sehschärfe zu ermöglichen.

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 zugesandt sind. Überregionale und internationale Tagungen runden das Angebot ab.

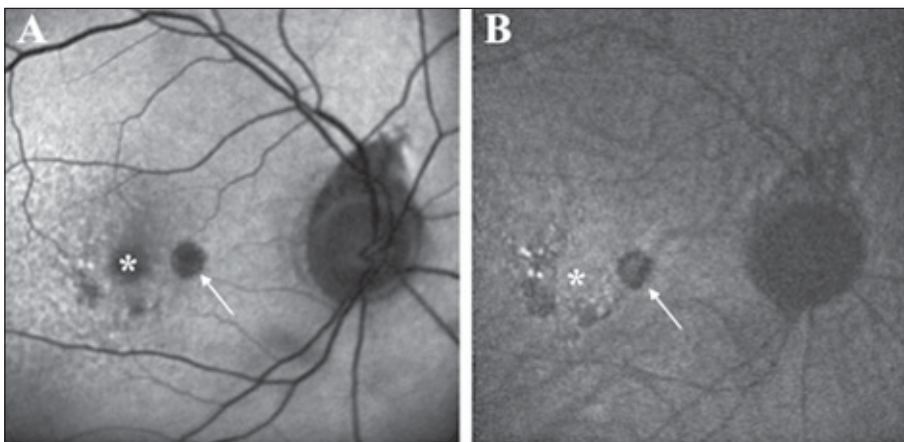


Abb 3: Mithilfe der Fundus-Autofluoreszenz (AF) (A. Anregung mit blauwelligem Licht; B. Anregung im nahen Infrarotbereich) lassen sich einfach und nicht-invasiv kleinste Areale untergegangener retinaler Pigmentepithel (RPE)-Zellen darstellen (Pfeile). Diese Untersuchungsmethode eignet sich insbesondere zur Verlaufkontrolle der trockenen altersbedingten Makuladegeneration (AMD) und zur Diagnostik makulärer Dystrophien. In diesem Beispiel einer 81-jährigen Patientin mit beginnender trockener AMD ist die Stelle des schärfsten Sehens (Makula) noch erhalten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Meyer-ter-Vehn T, Han H, Grehn F, Schlunck G. (2011) Extracellular matrix elasticity modulates TGF-beta-induced p38 activation and myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts. *Investigative ophthalmology & visual science* 52:9149-9155.

Guthoff R, Guthoff T, Meigen T, Goebel W. (2011) Intravitreal injection of bevacizumab, tissue plasminogen activator, and gas in the treatment of submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 31:36-40.

Rabsilber TM, Haigis W, Auffarth GU, Mannsfeld A, Ehmer A, Holzer MP. (2011) Intraocular lens power calculation after intrastromal femtosecond laser treatment for presbyopia: Theoretic approach. *Journal of cataract and refractive surgery* 37:532-537.

Keilhauer CN, Fritsche LG, Weber BH. (2011) Age-related macular degeneration with discordant late stage phenotypes in monozygotic twins. *Ophthalmic genetics* 32:237-244.

Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK. (2011) The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Investigative ophthalmology & visual science* 52:2050-2064.

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. Anna-Leena Sirén
Tel.: 0931/201-24579

Prof. Dr. med. Cordula Matthies
Tel.: 0931/201-24805

Aufgaben und Struktur

Die Neurochirurgische Klinik und Poliklinik beschäftigt 29 Ärzte, 3 Wissenschaftler, 96 Pflegekräfte und 8 Technische Assistenten. Sie verfügt über 70 Betten einschließlich einer 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 2010 bis 2011 3.300 Patienten operiert und 11.700 Patienten in der Poliklinik behandelt. In dieser erfolgen Beratung und Behandlung aller neurochirurgischen Erkrankungen sowie Spezialsprechstunden für Hirntumoren, degenerative Wirbelsäulen- und Bandscheibenerkrankungen, Schmerzsyndrome, periphere Nervenläsionen, Hypophysentumoren, neurovaskuläre Erkrankungen, Schädelbasistumoren und Bewegungsstörungen.

Kleinkinder und Kinder mit angeborenen Malformationen des Nervensystems und des Schädels oder der Wirbelsäule, Kinder mit Neoplasien oder nach Trauma werden durch die Sektion Pädiatrische Neurochirurgie behandelt.

Das gesamte Gebiet der Neurochirurgie wird vertreten mit modernster neurochirurgischer Operationstechnik und mit neuesten technischen Einrichtungen (Neuronavigation, Neuroendoskopie, intraoperativer Ultraschall, Mikrodopplersonographie, kontinuierliches neuroanästhesiologisches und neurophysiologisches Monitoring). Spezielle interdisziplinäre Behandlungsprotokolle sind etabliert für Patienten mit vaskulären Malformationen (Neuroradiologie), Hirntumoren (Radiotherapie, Neuroonkologie), und Schädelbasisläsionen (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde). Spinale Neurochirurgie für komplexe Neoplasien und neurovaskuläre Läsionen sowie für degenerative Erkrankungen wird in hoher Zahl durchgeführt. Regelmäßige Qualitätssicherungskonferenzen garantieren einen anhaltend hohen Standard bei Routineeingriffen ebenso wie bei schwierigsten Operationen.

Die Sektion Experimentelle Neurochirurgie führt Studien zu den Forschungsschwerpunkten der Klinik aus.

Forschungsschwerpunkte

Neuro-Onkologie

(G.H. Vince, M. Löhr, C. Matthies)

Patienten mit hirneigenen Tumoren werden in der Neurochirurgischen Klinik interdisziplinär nach Richtlinien des zertifizierten Comprehensive Cancer Centers Mainfranken behandelt. Aus den intraoperativ gewonnenen Tumorproben werden Primärzellkulturen angelegt, die im tumorbiologischen Forschungslabor auf spezifische molekulare Eigenschaften untersucht werden. Zudem sind verschiedene Tierversuchsmodelle, Zelllinien und funktionelle Assays etabliert, mit deren Hilfe Fragen der Tumorummunologie, Tumorzellinvasion und Zellzyklusregulation bearbeitet werden.

Insbesondere für die Mutationsanalyse bei gutartigen Tumoren wie den Schwannomen und Meningeomen bestehen Kooperationen mit nationalen und internationalen Arbeitsgruppen. Eine wichtige Voraussetzung für die klinische Wissenschaft und Grundlagenforschung sind Spezialsprechstunden für die verschiedenen neuroonkologischen Schwerpunkte, welche für Schädelbasistumoren, Neurofibromatose und hirneigene Tumoren in der Neurochirurgischen Klinik etabliert sind und so Langzeituntersuchungen zu funktionellen Ergebnissen und Lebensqualität ermöglichen.

Funktionelle Neurochirurgie und Neurostimulation

(C. Matthies)

Die funktionelle Mikrochirurgie zielt durch die verfeinerte mikrochirurgische Operationstechnik und kontinuierliches neurophysiologisches Monitoring auf die mikrochirurgische Behandlung von Tumorerkrankungen der Schädelbasis, des Hirnstamms, Rückenmarks und funktionell relevanter Regionen.

Für die Neurostimulationsbehandlung bei retrocochleärer Ertaubung oder angeborener Aplasie der Hörnerven ist die Neurochirurgie in Kooperation mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ein ausgewiesenes Zentrum für „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ (NUB) in der Anwendung auditorischer Hirnstammimplantate.

Für Patienten mit Bewegungsstörungen wird die Neurostimulationstherapie in Kooperation mit Neurologie, Psychiatrie und Neuroradiologie angewendet. Spezielle Schwerpunkte sind die Optimierung der Bildgebung zur Zielpunktplanung und Elek-

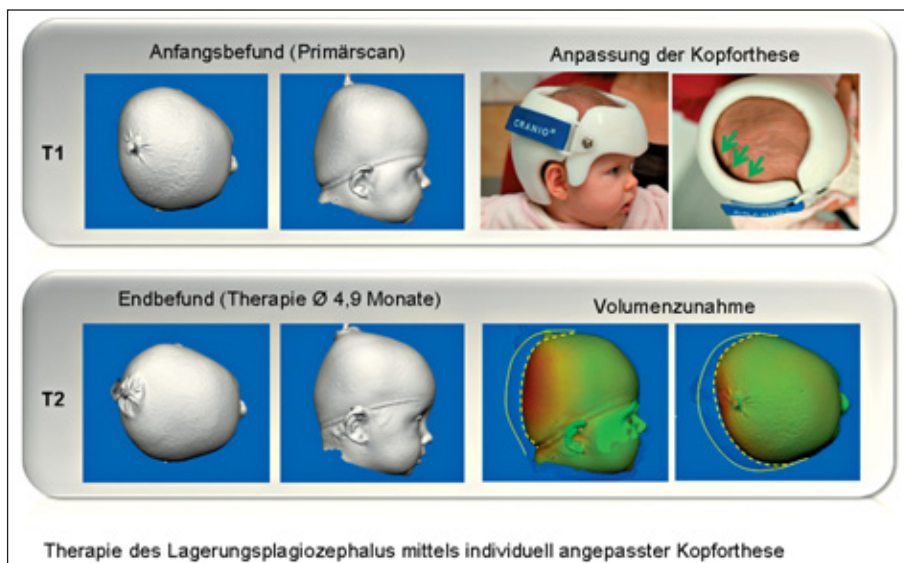


Abb. 1: Behandlung von Schädeldeformatitäten: Nach strahlenfreier stereophotogrammetrischer Erfassung werden diese drei-dimensional dargestellt und eine individuelle Kopforthese errechnet, hergestellt und angepasst.

trodenkontrolle, die stereotaktische intraoperative Mikroableitung in den Basalganglien (Aktivitätsmuster, lokale Feldpotentiale) sowie die exakte Dokumentation und Analyse der motorischen, kognitiven und psychischen Befundentwicklung der Patienten im Langzeitverlauf.

Neurovaskuläre Erkrankungen

(J.-Y. Lee, E. Kunze, T. Westermaier)

Für die neuromuskulären Erkrankungen werden die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze und die Aufklärung der Pathomechanismen des frühen Hirnschadens und des zerebralen Vasospasmus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung angestrebt. Monitoring und Aufrechterhaltung der zerebralen Oxygenierung und des Hirnmetabolismus bei akuter Hirnerkrankung spielen hier eine zentrale Rolle. Neben invasivem Monitoring werden transkraniale Dopplersonographie und Perfusionsbildgebung zur Kontrolle der vaskulären Dynamik klinisch und in Tiermodellen eingesetzt. Diese Untersuchungen werden kombiniert mit elektrophysiologischen Techniken.

Translationale Neurotraumaforschung

(A.-L. Sirén)

Der Fokus liegt in Mechanismen der Neuroprotektion und -regeneration nach Hirnverletzung und der Übertragung dieses Wissens auf neue therapeutische Ansätze für menschliche Hirnerkrankung. Unter 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.

Kraniofaziale Malformationen

(T. Schweitzer, J. Krauß)

Die Kinderneurochirurgie führt in einer kooperativen Gruppe von Kieferorthopäden, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Neuropädiatern, Neuroradiologen und sechs weiteren Disziplinen die Behandlung von Kindern mit kraniofazialen Missbildungen durch und betreut in Langzeituntersuchungen über 800 Kinder bundesweit. Untersuchungsziele sind die zugrundeliegenden Krankheitsursachen, eine Verfeinerung der phänotypischen Klassifikation, molekulargenetische Diagnostik, Sekundärerkrankung und die Verbesserung der chirurgischen Operationstechnik. Longitudinale Studien untersuchen Morphometrie und Entwicklungsverläufe bei Kraniosynostosen und Lagerungsdeformatitäten.

Lehre

Wöchentliche Hauptvorlesung und assoziierter brettseitiger Unterricht werden für alle klinischen Studienjahre angeboten. Studenten des dritten und vierten Studienjahres erhalten eine Einführung in Neurointensivme-

dizin sowie neurologisch-neurochirurgische Anamneseeerhebung 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 in den ärztlichen Aufgabenbereich integriert und von Fach- und Oberärzten weitergebildet. Ferner werden Seminare und Kolloquien zu Schwerpunktthemen der Klinik durchgeführt. Dissertations- und Diplomstudenten und Post-Doc Kollegen arbeiten in experimentellen und klinischen Projekten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hagemann C, Anacker J, Haas S, Riesner D, Schömig B, Ernestus RI, Vince GH. (2010) Comparative expression pattern of Matrix-Metalloproteinases in human glioblastoma cell-lines and primary cultures. *BMC Res Notes*. Nov 10;3:293.

Lee J-Y, Keep RF, He Y, Sagher O, Hua Y, Xi G. (2010) Hemoglobin and iron handling in brain after subarachnoid hemorrhage and the effect of deferoxamine on early brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 30:250-261.

Matthies C, Raslan F, Schweitzer T, Hagen R, Roosen K, Reiners K. (2011) Facial motor evoked potentials in cerebello-pontine angle surgery: Technique, pitfalls and predictive value. *Clin Neurol Neurosurg* 113:872-9.

Raslan F, Schwarz T, Austinat M, Meuth S, Bader M, Renné T, Roosen K, Stoll G, Sirén A-L, Kleinschnitz C. (2010) Inhibition of bradykinin receptor B1 protects mice from focal brain injury by reducing blood-brain-barrier leakage and inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab* 30:1477-1486.

Westermaier T, Stetter C, Vince GH, Pham M, Tejon JP, Eriskat J, Kunze E, Matthies C, Ernestus RI, Solymosi L, Roosen K. (2010) Prophylactic intravenous magnesium sulphate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med* 38:1284-90.

Prof. Dr. med. Jens Volkmann
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-23751
Fax: 0931/201-23946
E-mail: nl_direktionj@klinik.uni-wuerzburg.de
www.klinik.neurologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Klaus Toyka
(Direktor bis 30. September 2010)

Prof. Dr. med. Christoph Kleinschnitz
Tel.: 0931/201-23755

Prof. Dr. med. Rudolf Martini
Tel.: 0931/201-23268

Prof. Dr. med. Karlheinz Reiners
Tel.: 0931/201-23758

Prof. Dr. med. Guido Stoll
Tel.: 0931/201-23769

Aufgaben und Struktur

Die Neurologische Klinik deckt das gesamte Spektrum des Fachgebietes ab und steht seit dem 1.10.2010 unter neuer Leitung von Prof. Dr. J. Volkmann. Mit insgesamt 86 Planbetten, darunter 8 auf der Stroke Unit und 10 auf der eigenen Intensivstation, werden jährlich etwa 4000 stationäre und über 9000 ambulante Patienten (ohne Konsile) versorgt. Im November 2011 wurde eine neurogerontopsychiatrische Tagesklinik gemeinsam mit der Psychiatrischen Klinik eingerichtet, in der bis zu 18 Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen interdisziplinär behandelt werden können. Schwerpunkt aus neurologischer Sicht ist die multimodale Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit. Im Dezember 2011 wurde die zentrale Notaufnahme der Neurologie und Neurochirurgie in Betrieb genommen. Eine neu geschaffene W2-Professur für Neurologie, Schwerpunkt Schlaganfallmedizin, wurde im November 2011 mit Herrn PD Dr. Kleinschnitz besetzt.

Die klinischen Schwerpunkte der Klinik umfassen den Morbus Parkinson und andere Bewegungsstörungen einschließlich deren Behandlung mittels tiefer Hirnstimulation, neuroimmunologische Erkrankungen, die Schlaganfallmedizin, neuromuskuläre Erkrankungen mit spezieller Neurophysiologie und Nerv-/Muskelpathologie, Epilepsie, Schmerz und die neurologische Intensivmedizin. Integriert sind die Klinische Forschungsgruppe Multiple Sklerose und Neuroimmunologie mit Liquorlabor und die Experimentelle Entwicklungsneurobiologie mit Elektronenmikroskopie. Die Klinik beschäftigt im ärztlich/wissenschaftlichen Bereich 36 Mitarbeiter/-innen auf Planstellen, 88 im Pflegedienst, 23 im medizinisch-technischen Dienst und 10 im Funktions- und Verwaltungsdienst. Hinzu kommen 13 aus Drittmitteln finanzierte wissenschaftliche Stellen. Die Klinik ist an den Sonderforschungsbereichen 581 und 688, am ERA-Net Neuron Konsortium „DBSPhysiol“, am IZKF und dem BMBF-geförderten Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), Würzburg, beteiligt.

Forschungsschwerpunkte

Morbus Parkinson und neurodegenerative Erkrankungen

(J. Volkmann, F. Steigerwald, S. Klebe, in Kooperation C. Matthies, Neurochirurgie)

Klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der tiefen Hirnstimulation bei verschiedenen Bewegungsstörungen, bildgebende Studien zu optimalen Zielorten der Neurostimulation, intraoperative Mikroelektrodenableitungen zur Funktion und Pathophysiologie der Basalganglien, Untersuchungen zu den Wirkmechanismen der tiefen Hirnstimulation an Tiermodellen von Bewegungsstörungen, Biomarkeruntersuchungen bei Morbus Parkinson

Multiple Sklerose und Neuroimmunologie (Klinische Forschungsgruppe) mit Neuroimaging und Liquorlabor

(G. Stoll, C. Kleinschnitz, M. Buttmann, A. Weishaupt)

Neuroimaging: Entwicklung und Validierung von neuen Methoden zur in-vivo Darstellung von Entzündungsprozessen im Nervensystem mittels SPIO/USPIO-MRT und $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ MR-Spektroskopie (Kooperation Prof. Jakob, Physik V); Pathogenese der Multiplen Sklerose und Polyneuritis an Modellen (experimentell autoimmune Enzephalomyelitis und Neuritis) mit Fokus auf Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren als Immunmediatoren. Molekulare Mechanismen der Störung der Blut-Hirn-Schranke. Molekulare Biomarker der MS. Internationale Therapiestudien. Untersuchung der Bedeutung von autoreaktiven Antikörpern zur Diagnostik und Verlaufsprognose neurologischer Erkrankungen.

Schlaganfall

(C. Kleinschnitz, W. Müllges, G. Stoll)

Untersuchung der molekularen Mechanismen der Thrombenbildung beim experimentellen Schlaganfall und deren Bezug zur Inflammation („Thromboinflammation“). Entwicklung neuer risikoärmerer Methoden der Thrombozytenhemmung und Antikoagulation. Mechanismen und Prävention der Hirnödembildung beim Schlaganfall und Hirntrauma (Kooperation Prof. Sirén, Neurochirurgie). Funktionelle und zelluläre Schlaganfallbildgebung mit 17,6 T Hochfeld-MRT (Kooperation Physik V). Kognitive Störungen und kraniale MR-Bildgebung bei chronischer Herzinsuffizienz (DZHI). Etablierung eines interdisziplinären neurovasculären Boards. Internationale Schlaganfall-Therapiestudien.

Neuromorphologie, Schmerzforschung und Antikörper-assoziierte Erkrankungen

(C. Sommer, C. Geis, N. Üçeyler, K. Toyka)

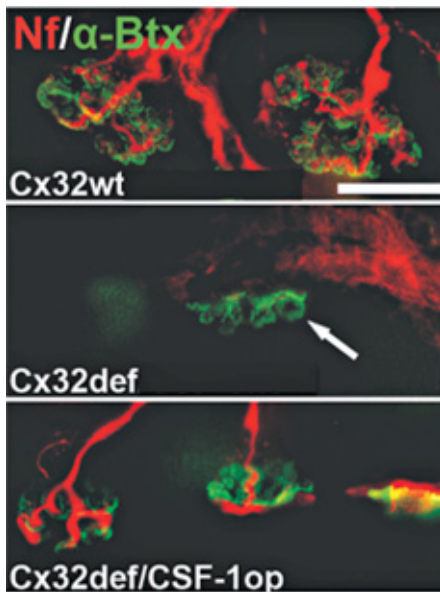


Abb. 1. Pathogenese der erblichen Nerven degenerierung und deren Therapie: Neuromuskuläre Endplatten einer gesunden Maus (oben), einer Maus mit einer erblichen Neuropathie mit Nervenfaserverlust ohne (Mitte) und mit „Behandlung“ (unten). Die Bilder zeigen die postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren in grün und die Nervenfasern in rot. Unerwarteterweise lässt sich die genetisch-bedingte Degeneration der Nervenfasern (Mitte) durch Ausschalten von Entzündungszellen (Makrophagen) verhindern (unten) (Quelle: Groh et al., Brain 2011).

Untersuchung der Rolle pro- und anti-inflammatorischer Zytokine bei neuropathischem Schmerz sowie komorbider Angst und Depression an verschiedenen Läsionsmodellen sowie von nachgeschalteten Signaltransduktions-Mechanismen. Erfassung von Zytokinprofilen bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen. Verbesserung diagnostischer Verfahren für Small-Fiber-Neuropathien und in der Nervenpathologie. Internationale Schmerz- und Neuropathie-Therapiestudien. Pathophysiologie der neurologischen Beteiligung bei M. Fabry. Pathophysiologie Antikörper-assoziiierter Erkrankungen des ZNS (Stiff-Person-Syndrom, Neuromyelitis optica).

Experimentelle Entwicklungsneurobiologie

(R. Martini)

Erforschung der Pathomechanismen bei genetisch-bedingter Demyelinisierung im zentralen und peripheren Nervensystem sowie von neurodegenerativen Erkrankungen, unter Zuhilfenahme spontaner und teilwei-

se selbst generierter Mausmutanten, mit Schwerpunkt auf der Beteiligung des Immunsystems als „disease amplifier“. Immunmodulation als Therapieoption von gemeinsamen Krankheitsendstrecken in Mausmodellen. Analyse der Schädigung der Glia, des axonalen Transportes und von Synapsen mittels konfokaler und Elektronenmikroskopie.

Klinische Neurophysiologie und Neuromuskuläres Zentrum (NMZ); Motoneuronerkrankungen

(K. Reiners, C. Wessig, M. Buttmann)

Diagnostik bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems mit über 25.000 Einzeluntersuchungen im Jahr. Koordination des NMZ und Mitwirkung im Muskuloskelettalen Centrum Würzburg (MCW). Entwicklung neurophysiologischer Parameter zur Erfassung des Krankheits- und Therapieverlaufs bei Multipler Sklerose und Motoneuronerkrankungen. Grundlagenwissenschaftlich orientierte molekulargenetische Untersuchungen befassen sich mit der Aufdeckung von Erkrankungsmodulatoren bei sporadischer und familiärer ALS (im Verbindung mit dem Institut für Klinische Neurobiologie, Prof. M. Sendtner) sowie der Pathophysiologie hereditärer und experimenteller Neuropathien (Kooperation mit Prof. K.V. Toyka).

Lehre

Vorlesung und Kurs der Allgemeinen Neurologie mit scheinpflichtigem praktischem Unterricht. Die dort erworbenen Kenntnisse der neurologischen Untersuchungstechniken in kleinen Gruppen am Krankenbett angewandt. Zahlreiche interdisziplinäre Seminare (Anatomie, Physiologie, Tumorzentrum, Schmerz-Curriculum, International Graduate School of Life Sciences). Seminare Neurologische Differenzialdiagnose und Nerv-Muskelpathologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, Grünwald B, Wessig C, Wulstsch T, Reif A, Byts N, Beck M, Jablonka S, Boettger MK, Üçeyler N, Fouquet W, Gerlach M, Meinck HM, Sirén AL, Sigrist SJ, Toyka KV, Heckmann M, Sommer C. (2010) Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. *Brain* 133:3166-80.

Groh J, Weis J, Zieger H, Stanley ER, Heuer H, Martini R. (2011) Colony-stimulating factor-1 mediates macrophage-related neural damage in a model for Charcot-Marie-Tooth disease type 1X. *Brain* Nov 16. [Epub ahead of print].

Kleinschnitz C, Schwab N, Kraft P, Hagedorn I, Dreykluft A, Schwarz T, Austinat M, Nieswandt B, Wiendl H, Stoll G. (2010) Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation. *Blood* 115:3835-42.

Pham M, Helluy X, Kleinschnitz C, Kraft P, Bartsch AJ, Jakob P, Nieswandt B, Bendszus M, Stoll G. (2011) Sustained reperfusion after blockade of glycoprotein-Ib in focal cerebral ischemia: an MRI study at 17.6 Tesla. *PLoS One* 6(4):e18386.

Volkman J, Daniels C, Witt K. (2010) Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 6:487-498.

Prof. Dr. med. Michael Sendtner
(Vorstand)

Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-44000
Fax: 0931/201-44009
E-mail: Sendtner_M@klinik.uni-wuerzburg.de
<http://neurobiologie.uk-wuerzburg.de/>

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 auch in die Betreuung einer Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen an der Neurologischen Universitätsklinik eingebunden, um den Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Anwendung zu ermöglichen und sicherzustellen. Das Institut ist seit 2010 in Laborräumen des ehemaligen Instituts für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung im Gebäude E4 untergebracht.

Forschungs- schwerpunkte

Zentrales Thema der Forschung des Instituts 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 weiteres Forschungsthema 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 dritter Schwerpunkt der Forschung ist die Analyse der Pathophysiologie der spinalen Muskelatrophie, der häufigsten Motoneuronerkrankung im Kindesalter. Die Arbeitsgruppen des Instituts für Klinische Neurobiologie beschäftigen sich insbesondere mit den Mechanismen gestörten Axonwachstums sowie gestörter neuromuskulärer Übertragung. Diese Störungen sind bedingt durch eine Defekt des Trans-

ports der mRNA für β -Aktin in axonalen Fortsätzen bei Motoneuronen. Er konnte gezeigt werden, dass der reduzierte Transport der mRNA für β -Aktin zu einer Störung der präsynaptischen Differenzierung und der synaptischen Funktion an neuromuskulären Endplatten führt. 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) eingebunden, um den Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Anwendung zu ermöglichen.

Mit der Berufung von Frau Prof. Villmann zum 1. Januar 2012 wird das methodische und das thematische Spektrum am Institut erweitert. Diese Gruppe konzentriert sich auf die dendritische Integration synaptischer Signale über Glyzin- und Gaba-Rezeptoren. Ein weiteres Forschungsthema dieser Gruppe ist die Struktur-Wirkungskorrelation dieser Rezeptoren, und die pathophysiologische Bedeutung von Mutationen in den Genen für diese Rezeptoren bei Erkrankungen des motorischen Nervensystems.

Zentrale Technologien am Institut sind neben Zellkulturmethoden und 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.



Abb. 1: Das Gebäude E4 in der Versbacherstraße, in dem das Institut für Klinische Neurobiologie untergebracht ist.

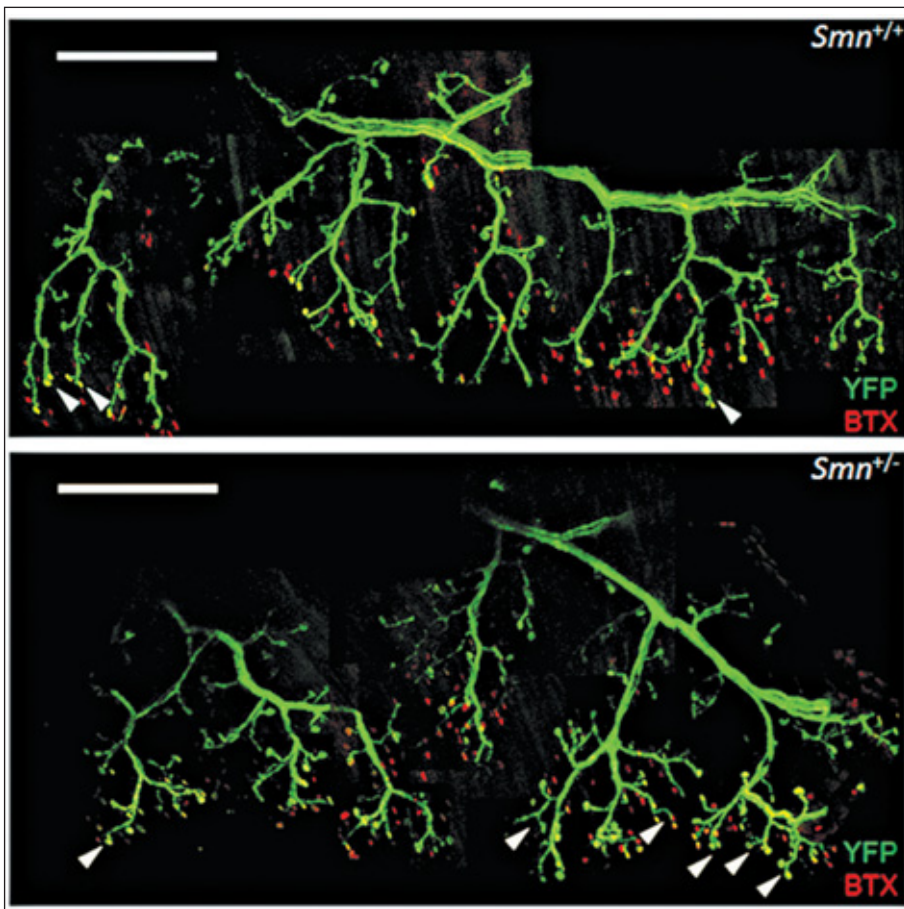


Abb. 2: Veränderungen der axonalen Verzweigungen im Gastrocnemius-Muskel aus einem Mausmodell für die Spinale Muskelatrophie. Die Zahl der terminalen Verzweigungen, ein Zeichen der Kompensation durch Sprouting, nimmt im Muskel bei diesem Krankheitsmodell ($Smn^{+/-}$) zu (aus Simon et al., HMG 2010).

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 Studierende des Studiengangs Molekulare Medizin angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ning K, Drepper C, Valori CF, Ahsan M, Wyles M, Higginbottom A, Herrmann T, Shaw P, Azzouz M, Sendtner M. (2010) PTEN depletion rescues axonal growth defect and improves survival in SMN-deficient motor neurons. *Hum. Mol. Genet.* 19:3159-3168.

Simon CM, Jablonka S, Ruiz R, Tabares L, Sendtner M. (2010) Ciliary neurotrophic factor-induced sprouting preserves motor function in a mouse model of mild spinal muscular atrophy. *Hum. Mol. Genet.* 19:973-86.

Glinka M, Herrmann T, Funk N, Havlicek S, Rossoll W, Winkler C, Sendtner M. (2010) The heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-R is necessary for axonal β -actin mRNA translocation in spinal motor neurons. *Hum. Mol. Genet.* 19:951-66.

Sendtner M. (2010) Therapy development in spinal muscular atrophy. *Perspectives. Nat. Neurosci.* 13:795-799.

Sendtner M. (2011) Regenerative medicine: Bespoke cells for the human brain. *Nature* 476:158-9.

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
(Direktor)

Füchslleinstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77010
Fax: 0931/201-77020
E-mail: Beyer_V@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/nervenklinik/content.html

Professor Dr. med. Helmut Heinsen
Tel.: 0931/201-76551

Professor Dr. med. Klaus-Peter Lesch
(Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie)
Tel.: 0931/201-77610

Professor Dr. med. Andreas Reif
Tel.: 0931/201-77210

Professor Dr. med. Martin Krupinski
(Abteilung für Forensische Psychiatrie)
Tel.: 0931/201-77500

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (PPP) des UKW Würzburg (UKW) bietet ein umfassendes ambulantes, teilstationäres und stationäres diagnostisches und therapeutisches Angebot für alle psychischen (psychiatrischen und psychosomatischen) Erkrankungen an. Behandlungsschwerpunkte sind vor allem affektive Erkrankungen und Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, aber auch dementielle und Suchterkrankungen, sowie Essstörungen, Angsterkrankungen und das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) des Erwachsenenalters. Neben Spezialambulanzen im Rahmen der Poliklinik und Institutsambulanz und 51 Behandlungsplätzen der psychiatrischen, psychosomatischen und neurogerontopsychiatrischen Tageskliniken werden hierfür 144 Behandlungsplätze im stationären Bereich mit zwei Intensivbehandlungsstationen und Spezialstationen für affektive Erkrankungen (bipolare Störung und therapieresistente Depressionen), Suchterkrankungen und Psychotherapie vorgehalten. Spezielle Diagnose- und Therapieangebote werden durch das Labor für Therapeutisches Drug Monitoring und das Labor für Psychophysiologie ermöglicht. Angegliedert ist die Abteilung für Forensische Psychiatrie.

Forschungsschwerpunkte

Die wissenschaftliche Tätigkeit der Klinik ist gekennzeichnet durch ihre Interdisziplinarität – sie wird neben ÄrztInnen getragen von PsychologInnen und BiologInnen – und Internationalität, die sich nicht nur in den Kooperationen, sondern auch den Mitarbeitern der Klinik widerspiegelt, an der u. a. Wissenschaftler aus den Niederlanden, Norwegen, Estland, Spanien, Italien, Kroatien, Bosnien, Brasilien, Japan und China 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, dem IZKF und dem CHFC, auf nationaler Ebene durch Kooperation mit Instituten der Max-Planck-Gesellschaft und der Helmholtz-Gesellschaft sowie Teilnahme an BMBF-Netzen für Panikstörung und ADHS, der SHIP-Studie und dem Transregio-SFB TRR 58. Auf internationaler Ebene kooperiert die PPP eng mit den NIH und dem EMBL und nimmt teil an DAAD- und EU-Programmen, internationalen Forschungsverbünden wie IMPACT, IMAGE2, dem ADHD Molecular Genetics

Network, PANIC, ANGST, ConLiGen, dem Psychiatric GWAS Consortium sowie EU-Netzen 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, Abbildung 1) 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 Neuro-pathologie) 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, Abbildung 2). Diese Forschungsstruktur wurde noch einmal signifikant gestärkt durch die Einrichtung eines Lehrstuhls für Molekulare Psychiatrie.

Für klinische Untersuchungen entsprechend GCP-Grundsätzen wurde eine Studienambulanz mit ausgebildetem Fachpersonal (J. Deckert, C. Jacob, T. Polak, S. Unterecker) 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 Psychobiologie und Psychiatrische Neurobiologie der PPP (K.-P. Lesch, A. Reif), Morphologische und Neurochemische Hirnforschung (H. Heinsen, P. Riederer, A. Schmitt) und Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung (M.J.



Abb. 1: Nah Infrarot- Spectroskopie Labor (Foto von MJ Herrmann).



Abb. .2: Verhaltenseinheit im ZEEM (Foto von K.P.Lesch) .

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, K.-P. Lesch, G. Stöber, B. Pfuhlmann, C. Jacob, A. Reif, T. Polak).
- Identifikation morphologischer und neurochemischer Veränderungen bei Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis und neurodegenerativen Erkrankungen (P. Riederer, H. Heinsen, E. Grünblatt).
- Identifikation genetischer Ursachen affektiver Erkrankungen, Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, Angsterkrankungen und ADHS (K.-P. Lesch, G. Stöber, J. Deckert, A. Reif).

- Bildgebung emotionaler und kognitiver Verarbeitungsprozesse bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (M.J. Herrmann, K.-P. Lesch, A. Reif, J. Deckert).
- Gen-Umwelt-Interaktionen, neuronale Plastizität und adulte Neurogenese beim Menschen und im Tiermodell (K.-P. Lesch, J. Deckert, A. Reif, A. Schmitt).

Lehre

Vorlesung und Kurs Psychiatrie und Psychosomatik werden unter Federführung der PPP in Kooperation mit der KJPPP und anderen Kliniken und Instituten integriert durchgeführt. E-Learning-Angebote wurden in Zusammenarbeit mit der VHB Bayern entwickelt (M.Lauer). Spezielle Seminarangebote gibt es für Studierende im Praktischen Jahr und Studierende, die sich für spezielle Aspekte der Psychiatrie und Psychosomatik interessieren. Neben der curricularen Lehre für Medizinstudierende bietet die PPP auch curriculare Lehre für Studierende der Biomedizin, Psychologie und der Biologie an. Darüber hinaus gibt es extracurriculare Vorlesungs- und Kursangebote für die Doktoranden der Klinik aus der Medizin, experimentellen Medizin, Biologie und Psychologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Domschke K, Reif A, Weber H, Richter J, Hohoff C, Ohrmann P, Pedersen A, Bauer J, Suslow T, Kugel H, Heindel W, Baumann C, Klauke B, Jacob C, Maier W, Fritze J, Bandelow B, Krakowicz P, Rothermundt M, Erhardt A, Binder EB, Holsboer F, Gerlach AL, Kircher T, Lang T, Alpers GW, Ströhle A, Fehm L, Gloster AT, Wittchen HU, Arolt V, Pauli P, Hamm A, Deckert J. (2011) Neuropeptide S receptor gene - converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry*. 16:938-48.

Biehl SC, Dresler T, Reif A, Scheuerpflug P, Deckert J, Herrmann MJ. (2011) Dopamine transporter and dopamine receptor D4 genotypes differentially impact on electrophysiological correlates of error processing in healthy controls, *PLoS ONE*, 6(12).

Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, Shtir CJ, Hadley D, Sleiman PM, Zhang H, Kim CE, Robison R, Lyon GJ, Flory JH, Bradfield JP, Imielinski M, Hou C, Frackelton EC, Chiavacci RM, Sakurai T, Rabin C, Middleton FA, Thomas KA, Garriss M, Mentch F, Freitag CM, Steinhausen HC, Todorov AA, Reif A, Rothenberger A, Franke B, Mick EO, Roeyers H, Buitelaar J, Lesch KP, Banaschewski T, Ebstein RP, Mulas F, Oades RD, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Renner TJ, Romanos M, Romanos J, Warnke A, Walitza S, Meyer J, Palmason H, Seitz C, Loo SK, Smalley SL, Biederman J, Kent L, Asherson P, Anney RJ, Gaynor JW, Shaw P, Devoto M, White PS, Grant SF, Buxbaum JD, Rapoport JL, Williams NM, Nelson SF, Faraone SV, Hakonarson H. (2011) Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet*. 44:78-84.

Hahn T, Marquand AF, Ehli AC, Dresler T, Kittel-Schneider S, Jarcok TA, Lesch KP, Jakob PM, Mourao-Miranda J, Brammer MJ, Fallgatter AJ. (2011) Integrating neurobiological markers of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 68:361-8.

Gloster AT, Wittchen HU, Einsle F, Lang T, Helbig-Lang S, Fydrich T, Fehm L, Hamm AO, Richter J, Alpers GW, Gerlach AL, Ströhle A, Kircher T, Deckert J, Zwanzger P, Höfler M, Arolt V. (2011) Psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a randomized controlled trial to examine the role of the therapist-guided exposure in situ in CBT. *J Consult Clin Psychol*. 2011 79:406-20.

3.24 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Andreas Warnke
(Direktor)

Füchsleinstr 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-78000
Fax: 0931/201-78040
E-mail: rung@kjp.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie versorgt Patienten bis zum 18. Lebensjahr mit Erkrankungen aus dem gesamten Spektrum psychischer und psychosomatischer Störungen. Integriert sind Institutsambulanz, Intensivstation (Trägerschaft Bezirk Unterfranken; 12 Betten in 2012) und Tagesklinik (14 Plätze), 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. Ab März 2012 ist auch eine Klinik für mehrfach Behinderte eröffnet („Klinik am Greinberg – Spezialklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie“; Trägerschaft Bezirk Unterfranken 5 Betten). Als therapeutische Dienstbereiche sind Institutsambulanz bzw. den (teil-) stationären Einheiten zugeordnet Ergotherapie, Physiotherapie, Motopädie (mit Schwimmbad, Bewegungsbad, Turnhalle, Sportplatz, Spielplatz), Musiktherapie und Heilpädagogik (mit Spieltherapie, Reit- und tiergestützter Therapie). In der Klinik tätig sind 24 Ärzte (einschl. 5 in Teilzeit); 14 Psychologen (einschl. 8 TZ u. einschl. 4 Psychologen in psychotherapeutischer Ausbildung); 5 medizinisch-technische Mitarbeiter (einschl. 1 TZ); 13 Mitarbeiter im therapeutischen Funktionsdienst (einschl. 4 TZ); 11 Mitarbeiter im Verwaltungsdienst (einschl. 7 TZ) sowie 72 Mitarbeiter im Pflege- und Erziehungsdienst (einschl. 23 TZ). Mit insgesamt 40 Betten (59 Betten in 2012) und 14 tagesklinischen Plätzen liegt der Nutzungsgrad bei 100%. In 2012 verfügt der Lehrstuhl über 73 stationäre Plätze, davon 14 teilstationär. Zwangsstörungen, affektive Störungen (Depression), Konversionsstörungen, somatoforme Störungen, Ausscheidungsstörungen (Enu-

resis, Enkopresis), psychotische, hyperkinetische, autistische Störungen und Entwicklungsstörungen (Legasthenie, Dyskalkulie), psychische Störungen bei primär nichtpsychiatrischen-organischen Erkrankungen und bei geistiger Behinderung. In der Spezialklinik finden Kinder und Jugendliche mit Schwer- und Mehrfachbehinderung (Seh-, Hör-, Körperbehinderung und/oder Intelligenzminderung), wenn eine psychische Störung mit Indikation stationärer Behandlung vorliegt, Aufnahme. Es ist die erste und einzige Spezialklinik dieser Art in Bayern.

Forschungsschwerpunkte

Angststörungen

(M. Gerlach, M. Romanos, E. Ziegler, A. Warnke, S. Stieler-Melfsen)

Um kognitive, somatische und Verhaltens-Aspekte der sozialen Phobie im Kindes- und Jugendalter anhand vieler Situationen zu erfassen, wurde das Sozialphobie- und Angstinventar für Kinder, ein störungsspezifisches Selbstbeurteilungsverfahren, das ursprünglich für den amerikanischen Sprachraum entwickelt wurde, für den deutschen Sprachraum normiert. Mit Hilfe dieses Inventars und dem Phobiefragebogen für Kinder und Jugendliche werden eine Stichprobe von Kindern im Grundschulalter erfasst und die Prävalenz von Angststörungen im Kindesalter bestimmt. Betroffene Kinder sollen im Verlauf unter Verwendung standardisierter Fragebögen z.B. hinsichtlich Migrationshintergrund untersucht werden, um mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Angststörung zu erfassen. Diese Untersuchungen erfolgen in Kooperationen mit der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie und dem Institut für klinische Epidemiologie der Universität Würzburg.

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

(M. Gerlach, T. Jans, T. Renner, M. Romanos, R. Taurines, A. Warnke)

Die ADHS ist die im Kindes- und Jugendalter am häufigsten diagnostizierte psychiatrische Störung mit Krankheitswert. Mittels Anwendung von formal- und molekulargenetischen, neuropsychologischen, neurophysiologischen, funktionell-bildgebenden, tierexperimentellen und genexpressionsanalytischen Verfahren werden die Pathogenese der ADHS erforscht und die Bedeutung von Endophänotypen und komorbi-

den Erkrankungen im Langzeitverlauf untersucht. Epidemiologische Untersuchungen in Kooperation mit dem Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Dresden und dem Helmholtz-Zentrum München erforschen interdisziplinäre Komorbiditätsmuster. Diese Untersuchungen erfolgen methodisch vernetzt und werden in enger Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie und weiteren Kliniken und Instituten der Universität durchgeführt (Klinik für Nuklearmedizin, Institut für Psychologie I). Weiter bestehen Kooperationen mit zahlreichen Kliniken und Instituten in Deutschland sowie internationalen Forschungskonsortien zu ADHS.

In klinischen Studien werden die Wirksamkeit und Sicherheit von lang freisetzenden Methylphenidat- und Amphetamin-Präparaten im Rahmen multizentrischer Studien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS geprüft. Im Rahmen des BMBF-Schwerpunktnetzwerk ADHS (siehe Seite 200) wird die Wirksamkeit eines Elterntrainings bei Kindern mit ADHS in Abhängigkeit von der Behandlung ihrer ebenfalls betroffenen Mutter untersucht.

Die Untersuchungen zur ADHS werden durch die DFG (siehe Klinische Forschergruppe KFO 125 ADHS, (siehe Seite 174), das BMBF (siehe Seite 200), und verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen gefördert.

Biomarker

(M. Gerlach, T. Renner, M. Romanos, R. Taurines)

Ein „biologischer Marker“ ist definiert als ein charakteristisches Merkmal, das - nach der Validierung - der objektiven Messung normaler biologischer und pathogenetischer Prozesse oder der pharmakologischen Ansprechbarkeit auf eine therapeutische Intervention dient. Mithilfe verschiedener Verfahren (Real-time PCR, Proteomics, Riechtestungen) werden potenzielle Messparameter als Biomarker evaluiert, um eine wesentliche Verbesserung der Diagnostik und eine personalisierte Therapie von psychiatrischen Krankheiten (wie ADHS, Autismus-Spektrumsstörungen, Schizophrenien) zu erreichen. Diese Untersuchungen werden in Kooperation mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Frankfurt, der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Rostock und dem Medizinischen Proteom-Center der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

Depression

(M. Gerlach, D. Störk)

Während bei Erwachsenen der Zusammenhang zwischen depressiver Störung und gesteigertem kardiovaskulären Risiko bereits gut untersucht und bekannt ist, fehlen bei Kindern und Jugendlichen hierzu vergleichbare Daten. Unter der Annahme gestörter Regulationsvorgänge des autonomen Nervensystems, die insbesondere in Stresssituationen, die Herzfrequenzregulation ungünstig beeinflussen, werden mittels 24h-EKG-Ableitung die Herzfrequenzvariabilität sowie die Veränderung der „Stressachse“ durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Cortisolanstieg) bei Kindern und Jugendlichen mit einer depressiven Störung im Vergleich zu gesunden und ADHS-Kindern untersucht. Diese Untersuchungen erfolgen in Kooperationen mit dem deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz und dem Institut für klinische Epidemiologie der Universität Würzburg.

Entwicklungsabhängige Psychopharmakologie

(K. Egberts, M. Gerlach, D. Hansen, R. Taurines)

Zur Verbesserung der Patientensicherheit und Schaffung eines Qualitätsstandards in der Pharmakotherapie nimmt die Klinik am internationalen multizentrischen Kompetenznetz zur Etablierung eines standardisierten Therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) in der Kinder- und Jugendpsychiatrie teil (www.tdm-kjp.de). Unter TDM versteht man die Arzneimitteldosierung unter systematischer Beobachtung des klinischen Effektes und gleichzeitiger Kontrolle der Serumkonzentration zur Einstellung des therapeutischen Bereichs und zur Vermeidung von Über- und Underdosierung. Die Datenerfassung erfolgt standardisiert über ein Internet-basiertes Patientenregister. Das Projekt wird im Rahmen der Förderung von Instrumenten- und Methodenentwicklungen für die patientenorientierte medizinische Forschung vom BMBF gefördert.

Essstörungen

(K. Egberts, B. Hoffmann, U. Zwanzger, A. Warnke)

Neben einer steigenden Prävalenzrate ist ein zunehmend früher Beginn der Anorexia nervosa vor dem Pubertätsbeginn zu beobachten. Das klinische Erscheinungsbild der im Kindesalter (< 14 Jahre) Betroffenen ist oft sehr schwer ausgeprägt und unterscheidet sich teilweise von der Symptomatik jugendlicher Patienten/innen.

In einer Katamnesestudie, die in Kooperation mit den kinder- und jugendpsychiatrischen Universitätskliniken Aachen und Berlin durchgeführt wird, ist es Ziel, mehr über mögliche Phänotypen, Prognosefaktoren und den Verlauf (einschließlich komorbider Störungen) der kindlichen Magersucht zu erfahren.

In einem multizentrischen Vergleich stationärer mit tagesklinischer Behandlung soll geklärt werden, ob mit dem teilweisen Verbleib der Patienten im Alltag der Familie ein effektiver Therapiezugang von größerer Nachhaltigkeit erreicht werden kann. Nach Ende der Behandlung werden die Ergebnisse der stationären Behandlung mit denen der tagesklinischen Behandlung verglichen. Zusätzlich erfolgt eine Untersuchung der biologischen und genetischen Parameter, die an der Entstehung der Anorexia nervosa beteiligt sind, sowie des Krankheitsverlaufes. Teilnehmende Zentren sind die kinder-jugendpsychiatrischen Universitätskliniken Aachen, Freiburg, Köln, Berlin und Würzburg sowie die Klinik in Köln-Holweide und die Tagesklinik Dören.

Zwangsstörungen

(T. Renner, B. Martin)

In Kooperation mit anderen deutschen kinder- und jugendpsychiatrischen Universitätskliniken (Aachen, Essen, Freiburg; Köln) und dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie Marburg werden unter Federführung von Frau Prof. Dr. Walitza (Zentrum für Kinder- und Jugendpsychiatrie Universität Zürich) Familienuntersuchungen zu Zwangsstörungen durchgeführt, die Patienten und deren Eltern mit methodisch standardisierten diagnostischen Verfahren untersuchen. Die klinische Erfassung ermöglicht molekulargenetische Assoziationsstudien. Weltweit erstmalig durchgeführte Untersuchungen erbrachten Hinweise für Veränderungen in Genen, die an der serotonergen und dopaminergen Neurotransmission beteiligt sind. Im Rahmen von internationalen Kooperationen wird zur weiteren Aufklärung relevanter genetischer Varianten an einer genomweiten Assoziationsuntersuchung teilgenommen. Diese Untersuchungen wurden durch die DFG und das BMBF gefördert.

Lehre

Die interdisziplinäre Pflichtvorlesung für Mediziner, die den Lehrstoff „Psychosomatik“ beinhaltet, wird gemeinsam von Erwach-

senpsychiatrie (EPP), Kinder- und Jugendpsychiatrie (KJP), Medizinische Psychologie, Neurologie und den Medizinischen Kliniken bestritten. Weiterhin besteht die Verpflichtung zum Vorlesungs-Lehrexport mit Prüfungen zu Diplom bzw. Bachelor und Master bzw. Staatsexamen für die Studiengänge Psychologie und Sonderpädagogik. Über diese Regellehrverpflichtungen hinaus bestehen u.a. folgende Lehrangebote: Forensische Begutachtung, Entwicklungspsychiatrische Diagnostik und Psychodiagnostik, neurophysiologische Untersuchungsverfahren, Epilepsie, Doktoranden- und Forschungsseminar, „KJP-Nachmittage“ mit klinischen Themenschwerpunkten, „Neurokolloquium“ gemeinsam mit Neurologie, Neurochirurgie, EPP. Die Qualität der kinder- und jugendpsychiatrischen Vorlesung wurde 2005 mit dem Lehrpreis der Fakultät gewürdigt. Über verschiedene wissenschaftliche Tagungen hinaus (z.B. 2011 der „3rd International Congress on ADHD“ in Berlin mit über 2000 Teilnehmern aus über 70 Ländern und einer Anschlussstagung mit Patienten und Angehörigen) werden regelmäßig jährlich die „Arzt-Lehrer-Tagung“ und die „Tagung Kinder-Jugendpsychiatrie und Jugendhilfe“ durchgeführt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Egberts K, Mehler-Wex C, Gerlach M. (2011) Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 44:249-253.

Ehlis A-C, Bauernschmitt K, Dresler T, Hahn T, Herrmann MJ, Röser C, Romanos M, Warnke A, Gerlach M, Lesch K-P, Fallgatter AJ, Renner TJ. (2011) Influence of a genetic variant of the Neuronal Growth Associated Protein Stathmin 1 on cognitive and affective control processes – An event-related potential study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B: 291-302.

Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, et al., (2011) Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 44:78-84.

Romanos M, Schecklmann M, Kraus K, Fallgatter AJ, Warnke A, Lesch K-P, Gerlach M. (2011) Olfactory deficits in deletion syndrome 22q11.2. *Schizophrenia Res* 129:220-221.

Taurines R, Dudley E, Conner AC, Grassl J, Jans T, Guderian F, Mehler-Wex C, Warnke A, Gerlach M, Thome J. (2010) Serum protein profiling and proteomics in autistic spectrum disorder using magnetic bead assisted mass spectrometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 260:249-55.

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@virchow.uni-wuerzburg.de
www.virchow.uni-wuerzburg.de/labpages/nieswandt/

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin / Schwerpunkt Vaskuläre Medizin wurde im Jahr 2008 neu am Rudolf-Virchow-Zentrum (RVZ), DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin (siehe Seite 130), eingerichtet und wird gemeinschaftlich mit dem Universitätsklinikum getragen. Der Lehrstuhl ist überwiegend grundlagenwissenschaftlich im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen tätig und in der studentischen und Postgraduierten-Ausbildung aktiv. Die Forschungsarbeiten sind großteils in Sonderforschungsgebiete (SFB 688, Seite 164 und SFB 487, Seite 155) der Universität eingebunden.

Forschungsschwerpunkte

Die wissenschaftliche Arbeit des Lehrstuhls beschäftigt sich mit den Mechanismen der Thrombozyten- und Immunzellaktivierung in physiologischen und pathologischen Prozessen.

Eine Verletzung der Blutgefäßwand führt zur schnellen Anheftung und Aktivierung von Thrombozyten an der geschädigten Stelle, sowie zur Aktivierung der Koagulationskaskade und nachfolgend der Bildung von fibrinhaltigen Thromben, welche die Verletzung abdichten. Diese Prozesse spielen eine Schlüsselrolle für die Blutstillung (Hämostase), können aber in erkrankten Gefäßen zum kompletten Verschluss und somit zum Infarkt in lebenswichtigen Organen führen. Ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit des Lehrstuhls ist die Untersuchung der Funktion von thrombozytären Oberflächenrezeptoren und deren intrazellulären Signalwegen in der Blutstillung, sowie in thrombotischen und entzündlichen Prozessen. Mit Hilfe von genetisch veränderten Mauslinien, die definierte Defekte in thrombozytären Rezeptoren oder Signalwegen aufweisen, untersuchen wir auf molekularer Ebene die Mechanismen, die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten steuern. Diese Experimente dienen als Basis für die

Entwicklung neuer antithrombotischer Therapiestrategien, die anschließend in Infarkt- und Entzündungsmodellen *in vivo* geprüft werden. Daneben werden Signaltransduktionsprozesse in T-Zellen und Makrophagen *in vitro* und *in vivo* im Kontext autoimmun-entzündlicher Prozesse untersucht.

Inhibition des Blutgerinnungsfaktors XII als neue antithrombotische Therapie

Neben Thrombozyten ist die plasmatische Gerinnung die zweite wichtige Komponente des hämostatischen Systems. Seit über 60 Jahren ist der Gerinnungsfaktor XII (FXII, Hageman-Faktor) bekannt, jedoch wurde ihm lange Zeit keine Rolle in der Blutgerinnung zugerechnet, da Menschen mit einer erblichen FXII-Defizienz keinerlei Blutungsproblem haben. Im Jahr 2005 konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass FXII-defiziente Mäuse auch keine erhöhte Blutungsneigung haben, wohingegen sie einen ausgeprägten Defekt in der Bildung gefäßverschießender Thromben aufweisen, was zu einem markanten Schutz in Modellen arterieller Thrombose und des Schlaganfalls führte. Aufbauend auf diese neuen Befunde entwickelte die CSL Behring GmbH (Marburg) den spezifischen FXIIa-Inhibitor rHA-Infestin-4, der in Zusammenarbeit mit uns charakterisiert und in Thrombose- und Schlaganfallmodellen untersucht wurde. Es zeigte sich, dass rHA-Infestin einen dramatischen Schutz vor thrombotischen Gefäßverschlüssen vermittelt, gleichzeitig jedoch keinerlei Einfluss auf die Blutstillung hat. Diese Befunde dienen nun als Basis für eine mögliche klinische Entwicklung von FXIIa Inhibitoren.

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 verstanden. Wir konnten eine zentrale Funktion des Ca^{2+} -Sensors *stromal interaction molecule 1* (STIM1) und des *store-operated calcium* (SOC) Kanals (Orai1) in der Thrombozytenaktivierung und der nachfolgenden Thrombusbildung nachweisen. In weiteren Studien konnten wir eine wichtige regulatorische Funktion von STIM1 und dem nahe verwandten STIM2 in der T-Zell-Aktivierung in einem Modell der autoimmun-entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems zeigen.

Die Bedeutung des Zytoskeletts für Thrombozytenaktivierung und -bildung

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. So konnten wir erstmalig zeigen, dass die beiden Aktin-regulierenden Proteine *n-co*

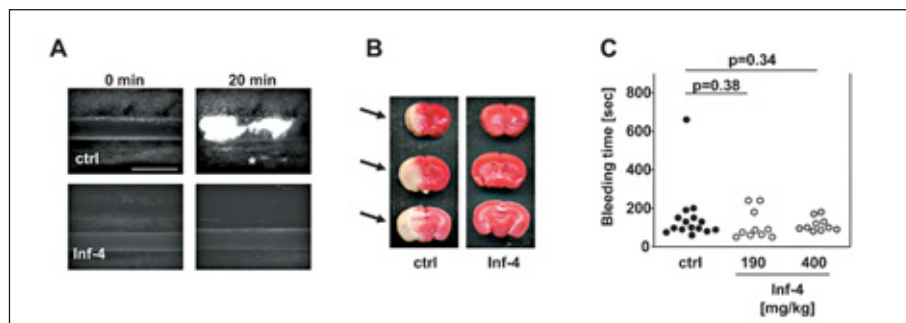


Abb. 1: (A) rHA-Infestin-4 blockiert vollständig die arterielle Thrombusbildung in Mäusen. Die Gefäßwand von Mesenterialarteriolen wurde von aussen durch das Aufbringen von FeCl_3 geschädigt und die Thrombusbildung anhand fluoreszenzmarkierter Thrombozyten intravitalmikroskopisch analysiert. Der Stern weist auf einen vollständigen Gefäßverschluss hin. Balken=50 μm . (B) rHA-Infestin-4-behandelte Mäuse sind stark vor ischämischem Schlaganfall geschützt. Repräsentative Gehirnschnitte von unbehandelten und rHA-Infestin-4-behandelten Mäusen 24h nach einem 60-minütigen Verschluss der mittleren Zerebralarterie (tMCAO). Die Pfeile zeigen Infarktareale an (weißes Gewebe). (C) Normale Blutungszeiten in rHA-Infestin-4-behandelten Mäusen im Schwanzspitzenblutungsmodell. Jedes Symbol repräsentiert 1 Tier. Ctrl=Kontrolle; Inf-4=rHA-Infestin-4-behandelt.

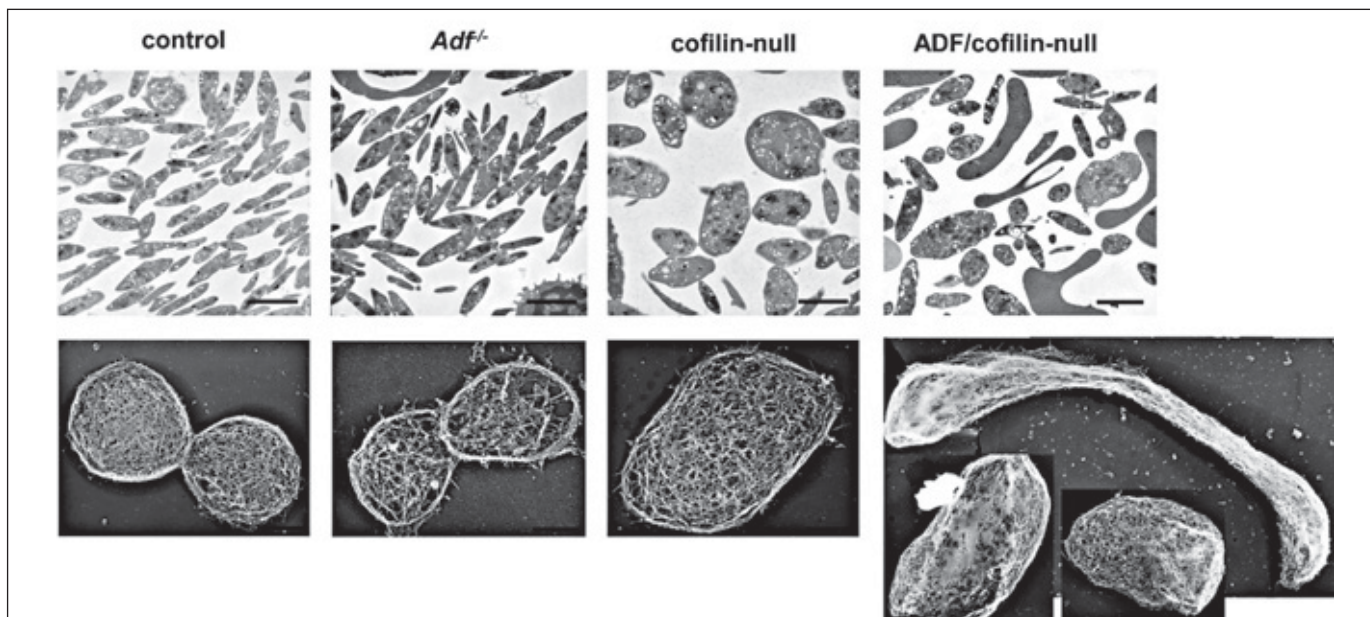


Abb. 2: Cofilin-defiziente Thrombozyten sind vergrößert und ADF/cofilin-doppeldefiziente Thrombozyten weisen eine deutliche Variabilität in Größe und Morphologie, sowie eine abnormale Ultrastruktur auf. Transmissionselektronenmikroskopische Analyse von ruhenden Thrombozyten. Balken: 2 μ m (oben). Visualisierung des Zytoskeletts in ruhenden Thrombozyten auf poly-L-Lysin. Balken: 1 μ m (unten). Interessant ist, dass ADF/cofilin-defiziente Thrombozyten eine proplatelet-ähnliche Struktur aufweisen.

filin und actin-depolymerizing factor (ADF) zentrale und teilweise überlappende Funktionen bei der Thrombozytenentstehung aus Megakaryozyten innehaben. Hierbei kommt insbesondere dem *n-cofilin* eine unerwartete Rolle bei der Größendeterminierung neu entstehender Thrombozyten zu, was u.a. auch einen neuen Erklärungsansatz für Makrothrombozytopenien unbekannter Ursache im Menschen liefern könnte.

Desweiteren haben wir uns mit der Rolle von Rho-GTPasen in der Thrombozytenentstehung und -funktion beschäftigt und auch hier teilweise überraschende Befunde erhalten. So zeigte sich, dass eine Defizienz von Cdc42 in Megakaryozyten zu deutlich verminderten Thrombozytenzahlen im Blut führt. Unerwarteterweise wiesen die Thrombozyten keine reduzierte Aktivierbarkeit auf, sondern sie waren hyperaktivierbar, was sich in einen prothrombotischen Phänotyp der Tiere übersetzte. Auch Mäuse mit einer spezifischen Defizienz von RhoA in Megakaryozyten weisen verminderte Thrombozytenzahlen im Blut auf. Darüber hinaus zeigen die Zellen deutliche Defekte in ihrer Aktivierbarkeit, was zu einem Schutz der Tiere in Modellen arterieller Thrombose und des ischämischen Schlaganfalls führt.

Regulation und Funktion des Thrombozytenkollagenrezeptors GPVI

Thrombozytenaktivierung, -aggregation und Thrombusbildung sind komplexe Prozesse, bei denen zahlreiche Membranrezeptoren

aktiviert und vielfältige Signalkaskaden induziert werden. Aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit stellen thrombozytäre Rezeptoren attraktive Angriffspunkte zur Entwicklung neuer Therapiestrategien dar. Wir konnten bereits vor einigen Jahren zeigen, dass der aktivierende Kollagenrezeptor GPVI durch Antikörper (JAQ1) in zirkulierenden Thrombozyten in Mäusen deletiert werden kann, was zu einem lange anhaltenden antithrombotischen Schutz bei gleichzeitig nur gering erhöhter Blutungsneigung führt. Kurz darauf zeigten andere Gruppen, dass ähnliche Mechanismen auch im Menschen existieren. In weitergehenden Studien konnten wir nun den Mechanismus der Antikörper-induzierten GPVI-Depletion *in vivo* teilweise aufklären. So konnten wir anhand von Einzel- und Doppel-knockout-Mauslinien zentrale Funktionen der Membran-exprimierten Metalloproteinasen ADAM10 und ADAM17 (TACE) in diesem Prozess nachweisen, was als Grundlage für neue antithrombotische Therapien dienen könnte.

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 Universi-

tät Würzburg an. Der Lehrstuhl wirkt regelmäßig an der Organisation von Symposien und Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler mit.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Pleines I, Hagedorn I, Gupta S, May F, Chakarova L, van Hengel J, Offermanns S, Krohne G, Kleinschnitz C, Brakebusch C, Nieswandt B. (2011) Megakaryocyte-specific RhoA deficiency causes macrothrombocytopenia and defective platelet activation in hemostasis and thrombosis. *Blood*, in press.

Elvers M, Stegner D, Hagedorn I, Kleinschnitz C, Braun A, Kuijpers MEJ, Heemskerk JWM, Stoll G, Frohman MA, Nieswandt B. (2010) Impaired integrin IIb_3 activation and shear-dependent thrombus formation in mice lacking phospholipase D1. *Sci Signal*, 5;3(103):ra1.

Bender M, Hofmann S, Stegner D, Chalaris A, Bösl M, Braun A, Scheller J, Rose-John S, Nieswandt B. (2010) Differentially regulated GPVI ectodomain shedding by multiple platelet-expressed proteinases. *Blood* 116(17):3347-55.

Bender M, Eckly A, Hartwig JH, Elvers M, Pleines I, Gupta S, Krohne G, Jeanclos E, Gohla A, Gurniak C, Gachet C, Witke W, Nieswandt B. (2010) ADF/n-cofilin-dependent actin turnover determines platelet formation and sizing. *Blood*, 116(10):1767-75.

Hagedorn I, Schmidbauer S, Pleines I, Kleinschnitz C, Kronthaler U, Stoll G, Dickneite G, Nieswandt B. (2010) The FXII inhibitor rHA-Infestin-4 protects mice from arterial thrombosis and ischemic stroke without increasing bleeding. *Circulation* 121(13):1510-7.

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

Allgemeine Angaben 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 (Gewebe-Modelle) 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: Biomaterialien, 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 Gewe-

ben simuliert und dann rechnergesteuerte Kulturgefäßen (Bioreaktoren) entwickelt. In den letzten beiden Jahren konnten solche Aufbauten auch in Laboratorien von Kooperationspartnern der TU Berlin, der BoKu in Wien und der Universität in Bergen aufgebaut werden.

Vaskularisierte humane Gewebe- und Krankheitsmodelle

(A. Appelt, G. Dandekar, M. Hadad-Weber, S. Nietzer, C. Moll, M. Schweinlin)

Basierend auf der BioVaSc Technologie (siehe Abbildung Teil A) konnten Darm-, Lungen- und ein Nervenscheid-Tumormodell (siehe Abbildung Teil B) etabliert, erste Untersuchungen zu Mechanismen der Strahlenresistenz durchgeführt und Experimente zur Behandlung mit Antikörper basierten neuen Therapeutika simuliert werden. Durch diese Experimente konnte belegt werden, dass valide Methoden, wie der immunhistologische Nachweis der EMT (epidermale-mesenchymale Transition), zur Untersuchung von Tumordinvasion oder Wirkmechanismen spezifischer Therapeutika für die Charakterisierung der Gewebe-Modelle etabliert wurden. In den BMBF geförderten Projekten PeTra und LipoTrans wird ein humanes Darm-Testsystem eingesetzt, um Nanomaterial basierte Formulierungen zum Transport lipophiler Wirkstoffe zu entwickeln.

Biomaterialentwicklung

(J. Nickel, H. Kirch, C. Rückert, H. Walles)

Im Rahmen eines IZKF geförderten Kooperationsprojekts mit der Unfallchirurgie wurden Oberflächen- und Materialeigenschaften von Beschichtungen aus rekombinanter Spinnenseide untersucht, um die Biokompatibilität und Wechselwirkung mit Zellen und Medizinprodukten zu verbessern. Hierbei liegt der Fokus insbesondere auf alloplastischen Materialien wie Silikonprothesen, -implantaten oder -kathetern, die für längere intrakorporale Anwendung vorgesehen sind.

Im Rahmen des von Frau Prof. Walles koordinierten large Scale EU Projektes VascuBone wird ein Knochen Gewebemodell entwickelt, um *in vitro* Wechselwirkungen von Implantatmaterialien und humanen Zellen zu optimieren.

Im Rahmen des DFG Schwerpunktprogramms optische Technologien sollen in Zusammenarbeit mit dem Laserzentrum Hannover, der Universität Jena und dem Fraunhofer ISC Methoden zur Herstellung

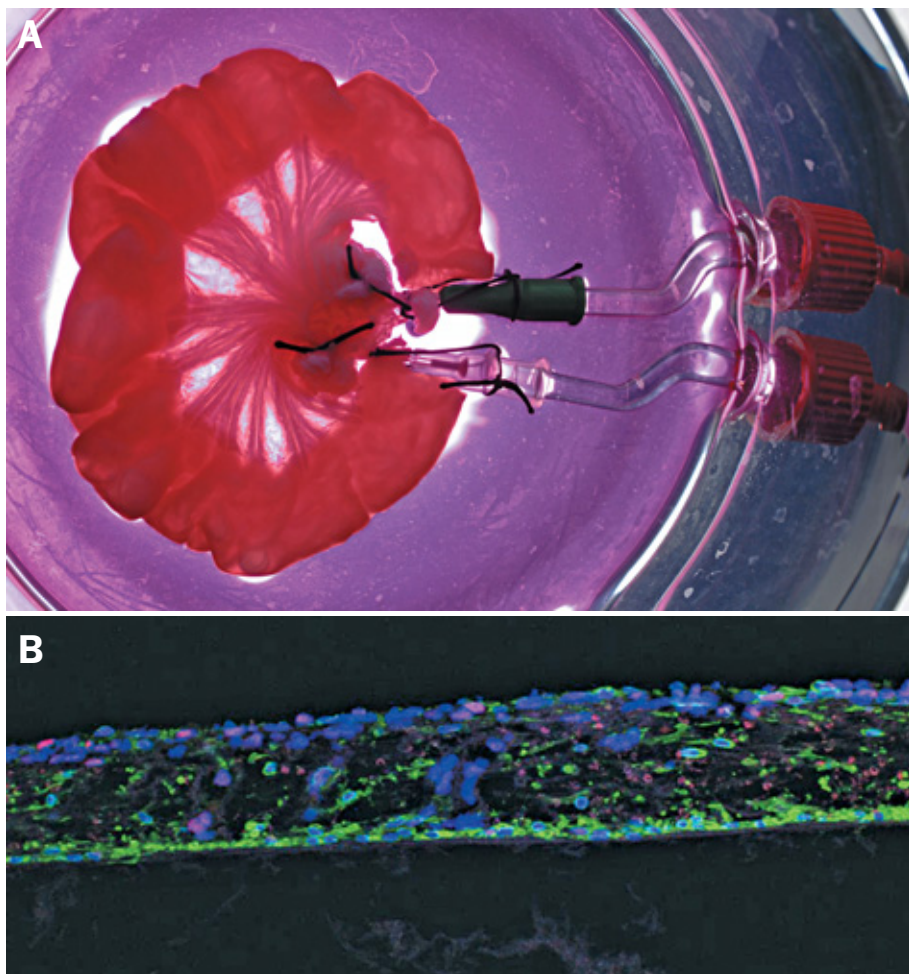


Abb. 1: Dargestellt ist in A) die biologische vaskularisierte (von Blutgefäßen durchzogene) Trägerstruktur BioVaSc®, die als Grundlage zum Aufbau autologer Transplantate, humanere Gewebe- und Tumor- Modelle eingesetzt wird. In B) die immunhistologische Charakterisierung eines Nervenscheidentumor (NF-1) Gewebemodells (rot: p53; grün: CD44; blau: alle Zellkerne) aufgebaut auf der BioVaSc.

von synthetischen vaskularisierten Materialien für das Tissue Engineering entwickelt werden.

Transplantate

(H. Walles, S. Schürlein, J. Weyhmüller)

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 mehr-

stufiges Konzept Meniskusgewebe mit verteilten Gefäßneubildungen herzustellen. Im EU Projekt IDEA werden vaskuläre Gewebemodelle genutzt, um *in vitro* den Einfluss von Markierungen auf die Funktion und das Homing von Stammzellen zu untersuchen. Im Rahmen eines Start-up Projekt G des DZHI wurden unterschiedliche adulte Gewebe als Quelle für die Generierung von funktionellen Kardiomyozyten untersucht. Diese werden nach der Isolation, Vermehrung und Differenzierung eingesetzt um 3D Herzmuskelgewebe herzustellen.

Projektgruppe »Regenerative Technologien für die Onkologie«

(S. Kurdyn, M. Metzger, J. Nickel, H. Walles)

Der Fokus der experimentellen Entwicklung liegt auf der Isolation und Charakterisierung humaner (Tumor)-Stammzellen aus

dem Darm, einschließlich des enterischen Nervensystems. Diese sollen genutzt werden, um komplexe humaner vaskularisierte Tumorgewebe zu etablieren. Im Projekt Skinheal werden die etablierten Methoden genutzt, um ein vaskularisiertes humanes Haut-Melanom-Modell zu charakterisieren und für Untersuchungen zu Metastasierung und zirkulierenden Tumorzellen einzusetzen.

Lehre

Der 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 Silikatforschung, dem Zentrum für Angewandte Energieforschung und dem süddeutschen Kunststoffzentrum ausgerichtet.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kahlig A, Hansmann J, Groeber F, Schwarz T, Weyhmüller J, Illig A, Kleinhans C, Walles H. (2012) *In silico approaches for the identification of optimal culture conditions for tissue engineered bone substitutes*, Current Analytical Chemistry (accepted).

Votteler M, Kluger PJ, Walles H, Schenke-Layland K. (2010) *Stem cell microenvironments--unveiling the secret of how stem cell fate is defined*. Macromol Biosci. 10:1302-15.

Nietzer SL, Bonn M, Jansen F, Heimig RS, Lewejohann L, Sachser N, Asan ES, Lesch KP, Schmitt AG. (2011) *Serotonin transporter knockout and repeated social defeat stress: impact on neuronal morphology and plasticity in limbic brain areas*. Behav Brain Res. 220:42-54.

Metzger M. (2010) *Neurogenesis in the enteric nervous system*. Arch Ital Biol. 148:73-83.

Dandekar T, Dandekar G. (2010) *Pharmacogenomic strategies against microbial resistance: from bright to bleak to innovative*. Pharmacogenomics. 11:1193-6.

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
Leiter: Prof. Dr. Jürgen Groll

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. Bernd Klaiber).

An der Zahn-, Mund- und Kieferklinik studieren knapp 660 Zahnmedizinstudenten, etwa die Hälfte im klinischen Bereich. Für die Ausbildung, Forschung und Krankenversorgung stehen 222 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 2010 wurden in der Zahn-, Mund- und Kieferklinik ca. 28200 Patienten ambulant versorgt und ca. 1500 im stationären Bereich behandelt.

Prof. Dr. Bernd Klaiber
Geschäftsführender Direktor

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 Kieferfehlstellungen durch Ausnützung und Steuerung des körpereigenen Wachstums und (3) die Korrektur von Zahnfehlstellungen. Ein besonderer Schwerpunkt der Poliklinik für Kieferorthopädie ist die Behandlung von erwachsenen Patienten unter Anwendung spezifischer festsitzender Behandlungstechniken aufgrund der besonderen parodontalen und prothetischen Situation. Darüber hinaus ist die Krankenversorgung an der Poliklinik für Kieferorthopädie durch die interdisziplinäre Kooperation mit den zahnmedizinischen/medizinischen Nachbarfächern geprägt. Im Speziellen besteht eine enge klinische Zusammenarbeit mit der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie zur Versorgung von Patienten mit komplexen kraniofazialen Fehlbil-

dungen (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Syndrome), ausgeprägten Kieferfehlstellungen (Dysgnathien) und Kiefergelenkfortsatzfrakturen. Patienten mit lagerungsbedingten Plagiozephalus werden konservativ durch funktionsorthopädische Wachstumsfreigabe mittels einer individuellen Kopfhese in enger Zusammenarbeit mit der pädiatrischen Neurochirurgie sowie der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie in der Poliklinik für Kieferorthopädie betreut. In Zusammenarbeit mit der Zahnärztlichen Prothetik und der Zahnerhaltungskunde/Parodontologie wird die Reorientierung der Zähne durchgeführt. Diese Therapiemaßnahme ist als Vorbereitung vor einer restaurativen Rehabilitationen des gesamten stomatognathen Systems indiziert. Behandelt werden in der Poliklinik jährlich ca. 1.500 Patienten aller Altersstufen mit 3-6 wöchigen Kontrollterminen. Rund 600 Patienten suchen die Poliklinik pro Jahr zu einer kieferorthopädischen Beratung auf.

Forschungsschwerpunkte

Dreidimensionale stereophotogrammetrische Diagnostik des Schädels und Verlaufsanalyse bei Kindern mit Lagerungsplagiozephalus oder Sagittalnaht-

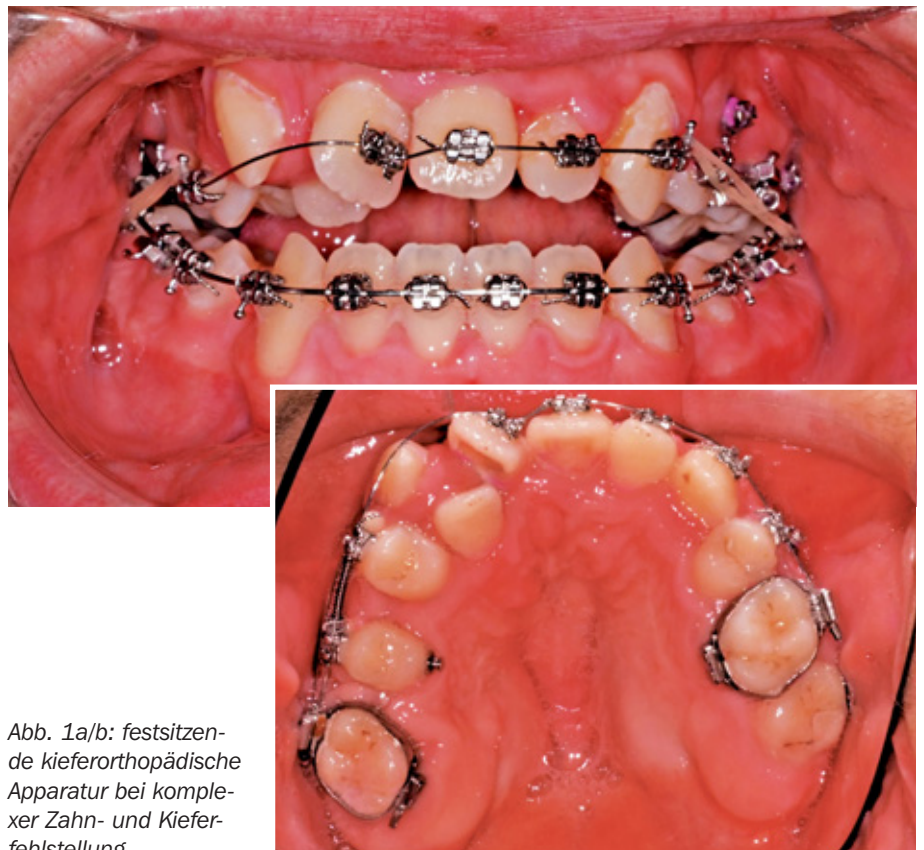


Abb. 1a/b: festsitzende kieferorthopädische Apparatur bei komplexer Zahn- und Kieferfehlstellung.

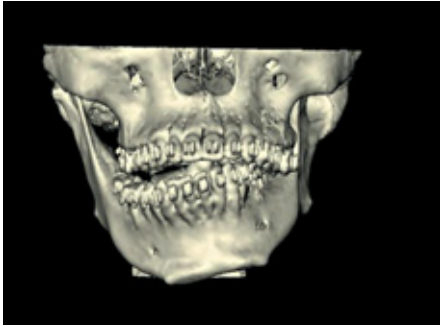


Abb. 2: 3D-Rekonstruktion eines Patienten mit hemifazialer Hypoplasie des linken Unterkiefers vor kombiniert kieferorthopädisch/kieferchirurgischer Therapie (feststehende Apparatur auf der Dentition in situ).

synostose unter Berücksichtigung der psychomotorischen Entwicklung. Etablierung und 3-D-Evaluierung eines non-invasiven dynamischen Behandlungsverfahrens mittels individuell angepasster Kopforthese.

(P. Meyer-Marcotty (Kieferorthopädie), H. Böhm (Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie), T. Schweitzer (Neurochirurgie))

In Kooperation der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und der Poliklinik für Kieferorthopädie ist im Rahmen eines klinischen Forschungsprojektes eine valide, non-invasive Methode entwickelt worden, um Form und Entwicklung von Kinderschädeln dreidimensional zu erfassen und auszuwerten. Das interdisziplinäre Projekt wird seit 2010 durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung der Universität gefördert. Die Resultate sollen zur Klärung offener Fragen hinsichtlich der Therapie von Kindern mit Schädeldeformierungen (mit/ ohne Operation bzw. mit/ ohne Helmtherapie) beitragen. Der Beitrag der Poliklinik für Kieferorthopädie ist hierbei erstmals der Aufbau einer longitudinalen 3D-Datenbank morphometrisch, standardisierter 3D-Normwerte des Neuro- und Viszerokraniums bei gesunden Kindern sowie Kindern mit Schädeldeformitäten. Dieses Projekt wurde 2011 mit dem 1. Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie ausgezeichnet.

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)

Entwicklung einer dreidimensionalen Analyse der Gesichtsweichteile und der skelettalen Anteile des Gesichtsskelettes 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). Im Rahmen der Weiterentwicklung ist neben der dreidimensionalen Analyse der Gesichtsweichteile die Analyse des Gesichtsskelettes sowie des nasopharyngealen Raumes in allen drei Ebenen etabliert worden.

Die Primäre Durchbruchsstörung („primary failure of eruption - PFE“) – klinische und molekulargenetische Analyse

(A. Stellzig-Eisenhauer in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik)

Die molekulare Basis einer Störung im Durchbruchmechanismus von primär nicht ankylosierter Zähne war bislang nicht bekannt. Im Rahmen einer interdisziplinären klinischen und molekulargenetischen Studie konnten erstmals drei heterozygote Mutationen im PTHR1-Gen bei erkrankten Patienten beschrieben werden. Teile dieser Arbeit wurden 2011 mit der besten Publikation des Jahrgangs 2010 aus dem „Journal of Orofacial Orthopedics“ aus der Hochschule prämiert. In einer 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. Ein Antrag zur Förderung des Projektes ist im Jahr 2011 bei der DFG eingereicht und befindet sich im Gutachterverfahren.

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.

Kochel J, Emmerich S, Meyer-Marcotty P, Stellzig-Eisenhauer A. (2011) New model for surgical and nonsurgical therapy in adults with Class III malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 139:e165-74.

Stellzig-Eisenhauer A, Decker E, Meyer-Marcotty P, Rau C, Fiebig BS, Kress W, Saar K, Rüschenhoff F, Hubner N, Grimm T, Witt E, Weber BH. (2010) Die Primäre Durchbruchsstörung (PFE) – klinische und molekulargenetische Analyse. *J Orofac Orthop* 71:6-16.

Meyer-Marcotty P, Böhm H, Linz C, Kunz F, Keil N, Stellzig-Eisenhauer A, Schweitzer T. (2011) Kopforthesentherapie bei Säuglingen mit einseitigem Lagerungsplagiozephalus - Eine interdisziplinäre Aufgabe mit Ausweitung des kieferorthopädischen Behandlungsspektrums. *J Orofac Orthop* (accepted).

Meyer-Marcotty P, Kochel J, Boehm H, Linz C, Klammert U, Stellzig-Eisenhauer A. (2011) Face perception in patients with unilateral cleft lip and palate and patients with severe Class III malocclusion compared to controls. *J Craniomaxillofac Surg.* 39:158-63.

4.3 Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll
(Leiter)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72610
Fax: 0931/201-73500
E-mail: office@fmz.uni-wuerzburg.de
www.fmz.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde ist ein Materialforschungslehrstuhl, der in den Zahnkliniken angesiedelt ist. Aufgaben der Abteilung sind die Verbesserung und Optimierung bestehender und vor allem die Neuentwicklung innovativer biokompatibler und biofunktionaler Materialien und Werkstoffe für Anwendungen in der biomedizinischen Grundlagenforschung sowie im klinischen Bereich. Dementsprechend arbeitet am Lehrstuhl ein interdisziplinäres Team aus Biologen, Chemikern, Physikern und Werkstoffwissenschaftlern zusammen mit klinischen Anwendern und verschiedenen universitären Kooperationspartnern an der Realisierung des Abteilungsleitbildes „Höhere Lebensqualität durch innovative Materialien“. Die Forschungsarbeiten orientieren sich jeweils an den anwendungsortabhängigen Anforderungen und gliedern sich in die fünf Schwerpunkte maßgeschneiderte Biogrenzflächen, bioaktive anorganische Gerüste, Nano-Biotechnologie, künstliche Extrazellulärmatrix und (mikro-)biologische Testung. Die Arbeiten der Abteilung wurden in den letzten beiden Jahren und werden derzeit vom Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung der Universitätsklinikum Würzburg, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie der Europäischen Union (FP7) finanziell unterstützt.

Forschungsschwerpunkte

Maßgeschneiderte Biogrenzflächen

Die Biokompatibilität eines Werkstoffs geht von der Oberfläche aus und wird durch deren Zusammensetzung, elektrische und elektronische Eigenschaften, ihre Topographie sowie die biochemische Aktivierung 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 Infektionsrisiko nach der Operation senken als auch das Einwachsen des Implantats unterstützen können. Weiterhin werden zwei Methoden der Physikalischen Dampfphasenabscheidung (Lichtbogenverdampfung und Magnetron-Sputtern) am Lehrstuhl zur Beschichtung metallischer Oberflächen genutzt. Als Beschichtungsmaterialien kommen Refraktärmetalle wie Titan und Tantal sowie deren Oxide und Nitride zum Einsatz. Durch die Kombination beider PVD-Verfahren, die in der größeren der beiden zur Verfügung stehenden Anlagen verwirklicht ist (Abbildung 1), lassen sich auch Schichtsysteme entwickeln, die durch die Inkorporation entsprechender Ionen mit speziellen bioaktiven bzw. antimikrobiellen Eigenschaften versehen werden können.

Bioaktive Anorganische Gerüste

Die Entwicklung keramischer Trägerstrukturen für den Knochenersatz erfolgt am Lehrstuhl aus reaktiven Mischungen von Calcium- und Magnesiumphosphaten, die nach Zusatz einer wässrigen Phase einer Zementreaktion unterliegen und so ohne Sinterung ein strukturell stabiles Implantat bilden. Die Kombination dieser reaktiven Zementsysteme mit dem 3D-Pulverdruck erlaubt die Herstellung patientenspezifischer Implantate sowie poröser Trägerstrukturen für die Geweberegeneration aus bioaktiven und resorbierbaren Knochenersatzmaterialien. 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. Neuere Arbeiten beschäftigen sich daher mit dem Einsatz mikroporöser CaP-Werkstoffe als Träger für bioaktive Substanzen. Durch Verwendung eines Mehrkomponenten-Druckers kann gleichzeitig orts aufgelöst die Modifikation von Strukturen mit diesen Wirkstoffen erfolgen, um sowohl eine ortsgerichtete biologische Reaktion als auch eine Steuerung der Freisetzungskinetik zu erreichen. 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 Ne-

benwirkungen 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.

Nano-Biotechnologie

Nanopartikel sind groß genug, um biologisch aktive Substanzen aufzunehmen und zu transportieren, aber auch klein genug, um von Zellen aufgenommen zu werden und aktive biologische Transportprozesse zu benutzen. Dies eröffnet ein enormes Potential zum gesteuerten Transport speziell empfindlicher Wirkstoffe über Barrieren im Körper in das Zielgewebe.

Am Lehrstuhl werden Nanopartikel für unterschiedliche Zwecke erforscht. Zum einen stellen systematische grundlegende Studien zum Einfluss von Form, Größe und Oberflächenchemie der Nanopartikel auf die Wechselwirkung mit Zellen einen Kernbereich dar. Jüngere Forschungen zeigten hier eine Möglichkeit auf, wie durch geringe Änderungen der Oberflächenchemie von Nanopartikeln das Verhalten von menschlichen Immunzellen beeinflusst werden kann. Dies eröffnet die Möglichkeit der Einflussnahme auf Entzündungs- und Heilungsprozesse beispielsweise nach Implantationen. Ein spezielles Arbeitsfeld bilden kolloidale partikuläre Hydrogele, sogenannte Nanogele, da diese durch ihre hydrophile Natur und den hohen Wassergehalt ideal zur Aufnahme biologischer Makromoleküle geeignet sind (Abbildung 2). Die Nanogele werden sowohl durch inverse Emulsionstechniken als auch durch eine Kaskadenreaktion aus Selbstanordnung gefolgt von chemischer Vernetzung hergestellt. So führt beispielsweise die oxidative Vernetzung von thiofunktionalen Polymeren zu Nanogelen, welche im extrazellulären Raum im Körper stabil sind (zum Beispiel im Blut), nach Aufnahme in die Zielzelle im reduktiven Zellin-

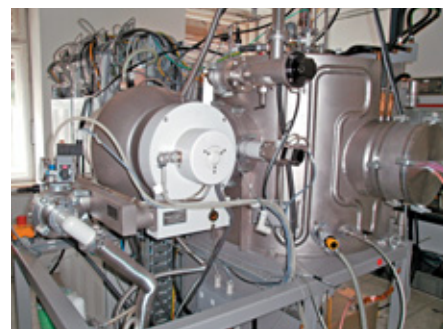


Abb. 1: Anlage zur PVD Beschichtung von Implantatoberflächen.

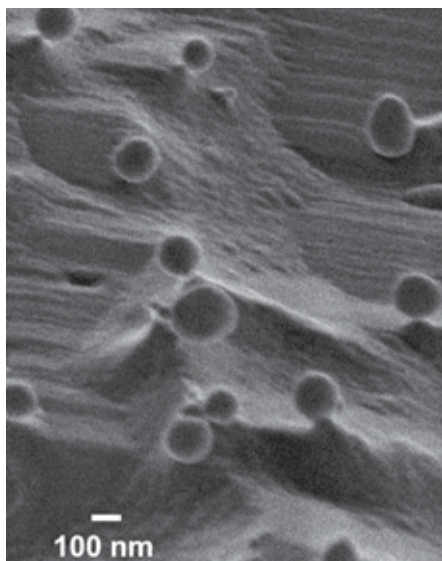


Abb. 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Nanohydrogelpartikeln.

neren jedoch schnell degradieren und eingeschlossene Wirkstoffe effizient freisetzen. Die Anwendung dieser speziellen Nanopartikel für den zielgerichteten Wirkstofftransport stellt einen momentanen Schwerpunkt der Forschungen dar.

Künstliche Extrazellulärmatrix

Zellen sind in ihrer natürlichen Umgebung von einer Matrix umgeben, welche das Überleben der Zellen ermöglicht und deren Adhäsion, Proliferation, Migration, Differenzierung und Funktion maßgeblich beeinflusst. Dabei spielen sowohl in diese sogenannte Extrazelluläre Matrix (EZM) reversibel gebundene Faktoren als auch spezifisch wirkende Adhäsionsmoleküle eine entscheidende Rolle. Hauptkomponenten der EZM sind Hydro-

gele und nichtlösliche Polymerfasern, welche als mechanisches Gerüst dienen. Weiterhin sind Basalmembranen als ultradünne Trennschichten zwischen Geweben ein wichtiges Strukturelement der EZM.

Eine Kernaktivität des Lehrstuhles besteht in der Erforschung und Herstellung von bioabbaubaren Materialien und Strukturen, welche die EZM in ihrer Morphologie, ihrer biochemischen Funktion und ihrem hierarchischen Aufbau bestmöglich nachahmen. Hierzu werden sowohl modifizierte Biopolymere als auch biokompatible funktionale Polymere als Bausteine für Beschichtungen, Hydrogele und Nanofaserkonstrukte hergestellt und verwendet. Zum Aufbau von Struktur und Hierarchie werden Methoden wie elektrostatisches Verspinnen und Rapid-prototyping Techniken angewandt. So konnte in jüngeren Arbeiten eine neue und international einzigartige Methode entwickelt werden, mit denen sich Fasergerüste mit einer sehr einfachen Methode herstellen lassen, die sowohl in Struktur als auch in der biochemischen Beschaffenheit den Proteinfasern der EZM präzise nachempfunden sind (Abbildung 3). Die Anwendung dieser Faserstrukturen für biomimetische Zellkulturträger und klinische Anwendungen wird derzeit intensiv erforscht.

(Mikro-)Biologische Testung

Dieser Schwerpunktbereich beschäftigt sich mit der Interaktion unterschiedlicher, prokaryotischer sowie eukaryotischer, hier zu meist humaner Zelltypen, sowohl primärer Zellen als auch Zelllinien, mit den Biomaterialien und Werkstoffen, die in den anderen Schwerpunkten des Lehrstuhles erforscht werden. Themen sind Zell-Oberflächen Wechselwirkungen in Abhängigkeit

von den Oberflächeneigenschaften (Biochemie, Struktur, Mechanik) sowie gewebespezifische Zelldifferenzierungen, die Interaktion von Zellen mit Nanomaterialien, Kokultursysteme und die Charakterisierung von Zellen in dreidimensionalen Matrices wie Gelen und Fasern.

Zudem ist dieser Plattform ein akkreditiertes und von der ZLG anerkanntes Testlabor angegliedert, in dem Zytokompatibilitätstests nach DIN EN ISO 10993-5 auch im Auftrag externer Kunden durchgeführt werden können.

Lehre

Die Lehraktivität umfasst Vorlesungen zu Werkstoffen für die Anwendung im menschlichen Körper sowie deren Wechselwirkungsmechanismen mit dem biologischen Umfeld, Lehrveranstaltungen über Qualitätsmanagement-Systeme und Risikoanalysen von Medizinprodukten, die Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen sowie praxisorientierte Messtechniken für die Werkstoffanalytik. Zielgruppen sind Studenten der Zahnheilkunde, des Masterstudiengangs Biomedizin sowie - fakultätsübergreifend - Studenten der Nanostrukturtechnik und Studenten des Bachelor- und Masterstudienganges Technologie der Funktionswerkstoffe.

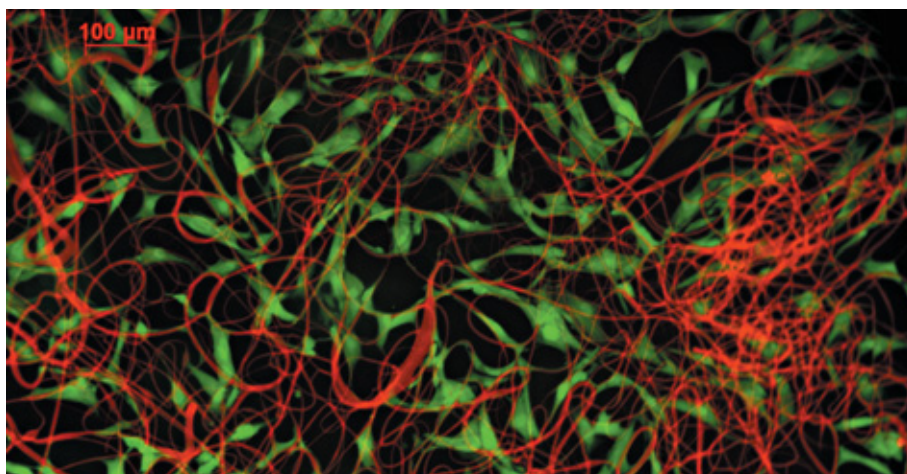


Abb. 3: Humane dermale Fibroblasten (grün) auf Fasern (rot), die mit dem Zelladhäsionspeptid RGD ausgerüstet und in eine dreidimensionale Hydrogelmatrix basierend auf Hyaluronsäure eingebettet sind.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Grafarend D, Heffels KH, Beer MV, Gassteier P, Moeller M, Boehm G, Dalton PD, Groll J. (2011) Degradable polyester scaffolds with controlled surface chemistry combining minimal protein adsorption with specific bioactivation. *Nature Materials* 10:67-73.

Ewald A, Hösel D, Patel S, Grover LM, Barralet JE, Gbureck U. (2011) Silver-doped calcium phosphate cements with antimicrobial activity. *Acta Biomaterialia* 7:4064-4070.

Bartneck M, Keul HA, Singh S, Czaja K, Bornemann J, Bockstaller M, Möller M, Zwadlo-Klarwasser G, Groll J. (2010) Rapid uptake of gold nanorods by primary human blood phagocytes and immunomodulatory effects of surface chemistry. *ACS Nano* 4:3073-3086.

Vorndran E, Klammert U, Ewald A, Barralet JE, Gbureck U. (2010) Simultaneous Immobilization of Bioactives During 3D Powder Printing of Bioceramic Drug-Release Matrices. *Adv. Funct. Mat.* 20:1585-1591.

Albrecht K, Moeller M, Groll J. (2010) Nano- and microgels through addition reactions of functional oligomers and polymers. *Advances in Polymer Science* 234:65-93.

4.4 Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Alexander Kübler
(Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72720
Fax: 0931/201-72700
E-mail: mkg@mail.uni-wuerzburg.de
www.mkg.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik verfügt über 40 Planbetten und deckt das gesamte Spektrum der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie einschließlich der regionalen plastischen Operationen ab. Hierbei liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der rekonstruktiven Chirurgie durch mikrochirurgischen Gewebettransfer. Neben der stationären Versorgung von ca. 1400 Patienten pro Jahr werden in der Poliklinik jährlich etwa 18.000 Patienten ambulant behandelt. Darüber hinaus wird eine umfangreiche konsiliarärztliche Betreuung im Rahmen der interdisziplinären Notfallversorgung und Intensivmedizin sowie in der Kinderklinik (cranio-faciale Fehlbildungen, Spaltbildungen) sichergestellt. Mit den benachbarten Fachrichtungen, insbesondere der Kieferorthopädie, der Neurochirurgie, der Kinderheilkunde sowie der HNO-Heilkunde, erfolgt die interdisziplinäre Versorgung von Patienten mit komplexen Fehlbildungen und Traumata. Die Klinik ist Teil des CCC-Mainfranken und als Organzentrum für Kopf-Hals-Tumoren zertifiziert. Weiterhin ist sie Teil des Muskuloskelettalen Zentrums Würzburg (MCW) und des Craniofacialen Zentrums Würzburg (CFCW).

Im Rahmen der stationären Behandlung sowie in unseren Spezialsprechstunden erfolgt die Betreuung von Patienten mit:

- Neoplasien im Kopf- und Halsbereich (Tumorthherapie und funktionell-ästhetische Rekonstruktion inklusive mikrochirurgischem Transfer von Knochen und Weichgeweben)
- Verletzungen im Kiefer- und Gesichtsschädelbereich
- cranio-facialen Fehlbildungen (Dysgnathien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Craniosynostosen)
- Gesichtsdefekten zur plastisch-ästhetischen Rekonstruktion
- dento-alveolären Erkrankungen wie Zysten, Abszessen, Osteomyelitiden, Zahnverlagerungen
- Dentalimplantaten, einschließlich aller Verfahren zur Verbesserung des Knochenangebotes
- Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen
- Kiefergelenkserkrankungen
- Schmerzsyndromen und Erkrankungen oder Schädigungen von Nerven im Kiefer- und Gesichtsbereich

Forschungsschwerpunkte

Forschungsgruppe Tumorbio-logie beim oralen Plattenepithelkarzinom

(U. Müller-Richter, S. Hartmann, R. Brands, C. Linz, U. Kriegebaum, 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 Therapie-relevanz untersucht. Insbesondere werden die Auswirkungen auf die Ansprechrate der adjuvanten Therapien wie Radiatio und medikamentöse Tumorthherapie betrachtet. Ebenso werden verschiedene Signaltransduktionswege (z.B. Sonic Hedgehog) charakterisiert, um neue Angriffspunkte für die medikamentöse Tumorthherapie zu etablieren und die personalisierte Tumorthherapie zu verbessern.

Klinische Forschungsgruppe zur Differentialdiagnostik von Mundschleimhautläsionen

(U. Müller-Richter, M. Freitag, A. Kübler)

Ziel der Forschung ist die Etablierung neuer Marker, die zur Prognoseabschätzung von verschiedenen Läsionen der Mundschleimhaut geeignet sind. Dadurch soll die Früherkennung maligner Läsionen bzw. die Diagnitätsbeurteilung verbessert und entsprechende Screeningverfahren etabliert werden. Hierbei werden auch neuere Diagnoseverfahren wie die orale Bürstenbiopsie untersucht.

Klinische Forschungsgruppe für Bisphosphonat-induzierte Kiefernekrosen

(T. Bittner, U. Müller-Richter, A. Kübler)

In Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut erfolgt die histologische Charakterisierung der unter Bisphosphonat-Medikation klinisch gehäuft auftretenden Kiefernekrosen sowie die Korrelation mit dem Präparat, der Dosierung und den Begleiterkrankungen der Patienten. Mittels prospektiver und retrospektiver Betrachtungen sollen Risikofaktoren und eine mögliche Prävention erarbeitet werden.

Forschungsgruppe Mundschleimhaut-Geweberegeneration

(U. Müller-Richter, C. Linz, U. Kriegebaum, A. Kübler, K. Heffels, J. Groll (beide Lehr-

stuhl für Funktionswerkstoffe in Medizin und Zahnmedizin))

Unterschiedliche Dermal-Äquivalente (Biopolymer-Matrizes) werden mit Fibroblasten kultiviert, um ihr Eignung für das „tissue engineering“ von oraler Mukosa zu untersuchen. Der Vergleich von organotypischen Co-Kulturen (Dermaläquivalente plus Keratinozyten) und Dermaläquivalenten soll Erkenntnisse über dermal-epitheliale Interaktionen erbringen. Die Bildung von extrazellulärer Matrix und der Differenzierungsstatus von Epithelzellen werden überprüft. Weiterhin werden mit diesem Modell das Vaskularisierungspotential und die auf ein Transplantat einwirkenden mechanischen Belastungen untersucht (Mechanotransduktion).

Ein weiteres Projekt ist die Herstellung einer elektrogenesponnenen Membran zur Guided Tissue und Guided Bone Regeneration. Hierzu erfolgt die Konstruktion einer bipolar funktionalisierten, bakterienichten, elektrogenesponnenen Membran, welche an ihrer Oberseite die Adhäsion und das Wachstum von Fibroblasten und Keratinozyten fördert und zeitgleich auf der Gegenseite eine kontinuierliche Antibiotika-Abgabe ermöglicht. Die Standzeit dieser resorbierbaren Membran ist mit 3 Monaten veranschlagt. Die kontinuierliche lokale Antibiotikafreisetzung schützt das Transplantat vor bakterieller Besiedelung und die Adhäsionsmöglichkeit der Membran für Fibroblasten und Keratinozyten verringert das Risiko des Transplantatverlustes bei Exposition der Membran zur Mundhöhle.

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 werden Kinder mit einem frühzeitigen Verschluss der Sagittalnaht und Kinder mit Lagerungsplagiozephalus untersucht. Ziele des Forschungsvorhabens sind zum einen die Etablierung der dreidimensionalen Stereophotogrammetrie als non-invasives bildgebendes Verfahren in der Diagnostik und Verlaufskontrolle kindlicher Schädeldeformitäten. Zum anderen werden unterschiedliche therapeutische Konzepte (bei Kindern mit Sagittalnahtsynostose: mit und ohne chirurgische Intervention; bei Kindern mit Lagerungsplagiozephalus: mit und ohne individuell gefer-

tigter CAD/CAM Kopforthese) hinsichtlich der morphologischen Veränderungen des Schädels und der neuropsychologischen Entwicklungsverläufe verglichen. Hierzu werden zu definierten Zeitpunkten die vorsprachliche und frühe sprachliche Entwicklung, ebenso wie entwicklungsneurologische Parameter hinsichtlich der intellektuellen Entwicklung longitudinal erfasst und analysiert. Langfristiges Ziel ist es, Vorhersageparameter zum Krankheits- und Therapieverlauf von Kindern mit Sagittalnahtsynostose bzw. Lagerungsplagiozephalus zu detektieren.

Forschungsgruppe Knochenregeneration und Knochenersatz

(U. Klammert, U. Gbureck und E. Vorndran (beide Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe in Medizin und Zahnmedizin))

Neuartige Knochenersatzmaterialien mit Kalzium- / Magnesiumphosphat-Chemie, welche im Rapid Prototyping Verfahren 3D-Pulverdruck hergestellt wurden, werden hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften und ihrer biologischen Eignung charakterisiert. Die Materialien erhalten in einer CAD/CAM Prozesskette eine defektspezifische Formgebung und werden auf ihre Eignung als individuelle Schädelimplantate untersucht. Darüber hinaus erfolgt eine Modifizierung der biologischen Eigenschaften durch Zusatz von Polymeren zur Steuerung des Degradationsverhaltens und durch Zusatz von Wirkstoffen (z.B. Knochenwachstumsfaktoren) zur Etablierung osteoinduktiver Implantatstrukturen.

Lehre

Die Klinik nimmt sowohl theoretische als auch praktische Lehrverpflichtungen im Rahmen des Humanmedizin- sowie des Zahnmedizinstudiums wahr. Im Rahmen des Humanmedizinstudiums ist hierbei vor allem die Beteiligung innerhalb der Querschnittsfächer und des Praktischen Jahrs zu nennen. Zusätzlich werden im Rahmen von onkologischen Ringvorlesungen charakteristische tumoröse Krankheitsbilder des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches einschließlich deren Behandlung und plastisch-rekonstruktiver Möglichkeiten vorgestellt. In der zahnmedizinischen Ausbildung werden die Bereiche orale 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, einem internationalen Dysgnathie-Operationskurs sowie praktischen Kursen für augmentative und implantologische Verfahren.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Klammert U, Ignatius A, Wolfram U, Reuther T, Gbureck U. (2011) In vivo degradation of low temperature calcium and magnesium phosphate ceramics in a heterotopic model. *Acta Biomater* 7:3469-3475.

Krauss E, Rauthe S, Gattenlöhner S, Reuther T, Kochel M, Kriegebaum U, Kübler AC, Müller-Richter UD. (2011) MAGE-A antigens in lesions of the oral mucosa. *Clin Oral Invest* 15:315-320.

Klammert U, Vorndran E, Reuther T, Müller FA, Zorn K, Gbureck U. (2010) Low temperature fabrication of magnesium phosphate cement scaffolds by 3D powder printing. *J Mater Sci Mater Med* 21:2947-2953.

Klammert U, Gbureck U, Vorndran E, Rödig J, Meyer-Marcotty P, Kübler AC. (2010) 3D powder printed calcium phosphate implants for reconstruction of cranial and maxillofacial defects. *J Craniomaxillofac Surg* 38:565-570.

Müller-Richter UD, Doweiko A, Peters S, Rauthe S, Reuther T, Gattenlöhner S, Reichert TE, Driemel O, Kübler AC. (2010) MAGE-A antigens in patients with primary oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Invest* 14:291-296.

Prof. Dr. med. dent. Dipl.-Ing.
Ernst-Jürgen Richter
(Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg,
Tel.: 0931/201-73020
Fax: 0931/201-73000
E-mail: richter_e@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 (zurzeit 49 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 Periothetik bis hin zur Kiefer-Gesichtsprothetik sowie der Funktionslehre und der Therapie von Patienten mit myofascialen Gesichtsschmerzen und Erkrankungen des Kiefergelenks.

Forschungsschwerpunkte

Klinisch-wissenschaftliche und laborteknische Studien zur zahnärztlichen Implantologie sind Schwerpunkte der Forschungsarbeit. So beschäftigen sich derzeit Mitarbeiter mit temporären Index-Implantaten zur Stabilisierung von OP-Schablonen. Des Weiteren werden Interimsimplantate hinsichtlich Handhabung und Fraktureigenschaften in In-vitro-Versuchen getestet. Seit ca. 12 Jahren werden systematisch strategische Implantate in Verbindung mit herausnehmbarem Zahnersatz sowie auch anguliert ausgerichtete Implantate klinisch näher untersucht. Darüber hinaus werden die Zahn- und Implantatbeweglichkeit in Abhängigkeit von der Belastung zeitgleich in dreidimensionaler Richtung durch einen individuell adaptierten CCD-Chip gemessen und analysiert (Abb.1) (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 Kon-

zept 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.

Weiterhin beschäftigt sich eine Arbeitsgruppe fakultätsübergreifend (Lehrstuhl für Experimentelle Physik V, Prof. Dr. P. Jakob) 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 Kiefergelenken auch unter Kaubelastung in Echtzeit sichtbar gemacht werden können.

Hervorzuheben ist, dass die (digitalen) dMRT-Daten zur Herstellung von Zahnersatz verwendet werden können, wodurch die fehlerbehafteten und für den Patienten unangenehmen intraoralen Abformungen von Zahnstümpfen vermieden werden können. 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 (60 Teilnehmer) sowie der Phantomkurs I (60)) jedes Semester mit kursbegleitenden Vorlesungen (Prof. Dr. A. Renk) abgehalten. Der 6-wöchige Phantomkurs II (120) findet einmal pro Jahr während des Sommersemesters in der vorlesungsfreien Zeit statt. 2011 waren in den praktischen Kursen insgesamt etwa 360 Studenten zu betreuen. Für den praktischen Unterricht stehen 8 Lehrfilme, 4 Kursanleitungen und zwei Werkstoffkunde-Skripts zur Verfügung, die sämtliche Lehrangebote unterstützen. Die Vorlesung

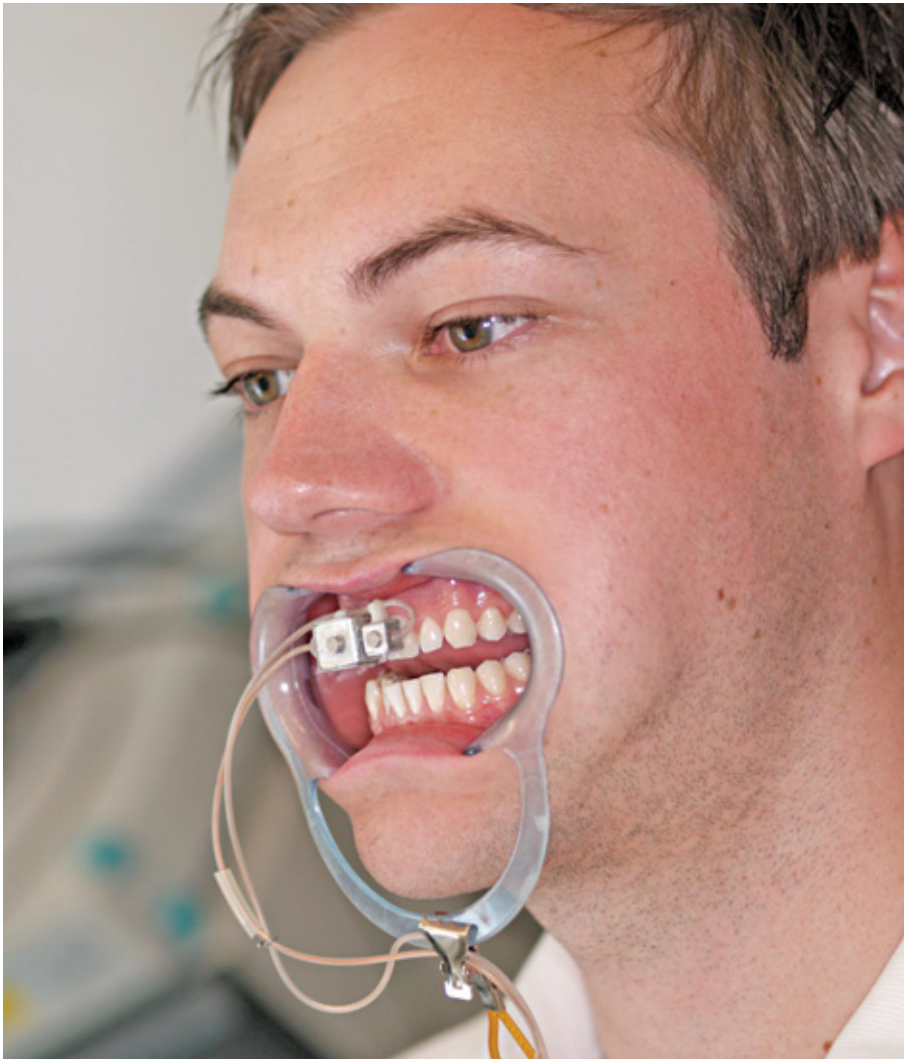


Abb. 1: Patient mit Signalgeber und Sensor zur Bestimmung der kraftabhängigen Zahn- bzw. Implantatauslenkung.

„Zahnärztliche Werkstoffkunde“ erstreckt sich über zwei Semester. Sämtliche schriftlichen und visuellen Lehrmaterialien stehen den Studierenden als digitale Downloads zur Verfügung. Ferner wird seit dem Sommersemester 2010 das Lehrangebot durch ein E-Learning-Projekt (konzipiert mit der virtuellen Hochschule Bayern) ergänzt.

Im klinischen Studienabschnitt werden zwei Behandlungskurse (8. und 9. Semester) angeboten, bei denen die Studierenden eigene Patienten behandeln und dabei von erfahrenen Zahnärzten, Oberärzten und Professoren betreut werden. Pro Kurs werden 53 Studierende ausgebildet. Kursbegleitend werden in der Hauptvorlesung *Zahnärztliche Prothetik* (Prof. Dr. Dipl.-Ing. E.-J. Richter) alle ausbildungsrelevanten Gebiete des Fachs behandelt. Darüber hinaus werden in der Vorlesung *Spezielle Prothetik* (Prof. Dr. Th. Holste) geriatrische Zahnersatzkunde und Cranio-Mandibuläre-Dys-

funktionen abgehandelt. Beide Vorlesungen erstrecken sich über zwei Semester.

Im Schnitt werden pro Kurs und Student 2-3 Zahnersatzkonstruktionen eingegliedert, die einzeln benotet werden müssen. 2011 waren also etwa 600 prothetische Rehabilitationen in den Kursen sowie ca. 400 in den zweimal jährlich stattfindenden Staatsexamina, die jeweils 10 Tage dauern, zu betreuen und zu benoten. In jedem Kurs finden 2 bzw. 1 Klausur statt. 2011 waren 6 Klausuren zu erstellen und damit etwa 300 Klausuren zu korrigieren!

Hinsichtlich der Unterrichtsmaterialien verfügt die Klinik über 8 Filme zu klinisch-praktischen Arbeitsgängen, 4 Kursanleitungen und 2 Werkstoffkundeskripten. Alle Vorlesungen stehen den Studierenden als PDF-Dateien zur Verfügung. Alle Filme können heruntergeladen und auch zu Hause gesehen werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Richter EJ, Knapp W. (2010) Auf zwei Eckzahnimplantaten abgestützte Oberkiefer-Coverdentureprothesen – Ergebnisse einer klinischen Studie. *Implatologie* 18:165–174.

Tymofiyeva O, Rottner K, Jakob PM, Richter EJ, Proff P. (2010) Three-dimensional localization of impacted teeth using magnetic resonance imaging. *Clinical Oral Investigation* 14:169-76.

Walter MH, Weber A, Marré B, Gitt I, Gerss J, Hannak W, Hartmann S, Heydecke G, Huppertz J, Jahn F, Ludwig A, Mundt T, Kern M, Klein V, Pospiech P, Stumbaum M, Wolfart S, Wöstmann B, Busche E, Bönig K, Luthard RG. (2010) The randomized shortened dental arch study: tooth loss. *J Dent Res.* 89:818-22.

Tymofiyeva O, Schmidt F, von Kienlin M, Breuer FA, Rottner K, Boldt J, Richter EJ, Jakob PM. (2011) On precise localization of boundaries between extended uniform objects in MRI: tooth imaging as an example. *MAGMA* 24:19-28.

Boldt J, Knapp W, Proff P, Rottner K, Richter EJ. (2011) Measurement of tooth and implant mobility under physiological loading conditions 10.1016/j.aanat.2011.09.007.

4.6 Klinik und Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie

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/PoliklinikfZahnerhaltungund-Parodontologie/content.html

Aufgaben und Struktur

Die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie (16 Zahnärztinnen/-ärzte, davon 4 in der Abt. Parodontologie, 12,5 Zahnmedizinische Assistentinnen, davon 2,5 in der Abt. Parodontologie, 2 Zahntechniker) verfügt über 10 zahnärztliche Behandlungseinheiten (davon 3 in der Abt. Parodontologie), 2 zahntechnische Laborarbeitsplätze sowie Einrichtungen zur Anfertigung von Zahnfilmröntgenaufnahmen. Für die praktische Ausbildung der Zahnmedizinisierenden stehen 24 zahnärztliche Behandlungseinheiten, 40 zahntechnische Laborarbeitsplätze sowie 55 Phantomarbeitsplätze zur Verfügung.

Das Aufgabengebiet der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie umfasst die Prävention, Diagnostik und Therapie der Erkrankungen der Zahnhartsubstanz (Karies, Abrasion, Erosion, Trauma), der Zahnpulpa (Pulpitiden) sowie des Zahnhalteapparates (Parodontitiden) und der jeweiligen Folgeerkrankungen. Jährlich werden ca. 4.000 Patienten ambulant behandelt. In Zusammenarbeit mit der Kinderklinik, der Klinik für Anästhesiologie sowie der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie werden auch Zahnsanierungen bei Kindern mit schweren Allgemeinerkrankungen in Intubationsnarkose durchgeführt.

Bei der Patientenversorgung liegt ein besonderer Schwerpunkt in der minimal invasiven Restaurationstechnik. Mittels Adhäsivtechnik kann durch die Erzielung einer mikromechanischen Verankerung der Restaurationen am konditionierten Zahnschmelz bzw. am Dentin auf die Präparation makromechanischer Retentionselemente und somit auf die zusätzliche Opferung gesunder Zahnhartsubstanz verzichtet werden. Ein weiterer Schwerpunkt ist im Bereich der ästhetischen Zahnheilkunde angesiedelt. Mit noninvasiven oder minimalinvasiven Maßnahmen lassen sich Korrekturen von Form-, Farb- und Stellungsanomalien der Zähne durchführen, ohne dass die Zähne wie bei einer Voll- oder Teilüberkronung abgeschliffen werden müssen. Der Erhalt gesunder Zahnhartsubstanz und der Verzicht auf laborgefertigte Restaurationen sind in biologischer und finanzieller Hinsicht unübersehbare Vorteile (Abb.1).

Forschungsschwerpunkte

Forschungsschwerpunkt der Poliklinik für Zahnerhaltung sind materialkundliche Untersuchungen und klinische Studien zu Werkstoffen, Hilfsmitteln und Geräten für die zahnerhaltende Therapie.

Die im Rahmen der Werkstoffkunde bearbeiteten Fragestellungen beinhalten Wech-



Abb. 1: Ästhetische Korrektur im Frontzahnbereich mittels noninvasiver direkter Komposittechnik.

selwirkungen zahnärztlicher Werkstoffe mit der Zahnhartsubstanz sowie zahnärztlicher Werkstoffe untereinander. Zur Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen steht eine Statische Prüfmaschine mit Versuchsaufbauten zur Bestimmung klassischer Materialparameter (Druckfestigkeit, Biegefestigkeit, Verbundfestigkeit im Zug-, Scher- und Durchstoßversuch) zur Verfügung. Induktive Wegaufnehmer und Messverstärker ermöglichen die Erfassung der Verformung von Zähnen unter Belastung und während der Lichtpolymerisation von Kompositfüllungen. Weitere Versuchsaufbauten erlauben die Bestimmung sowohl des Schrumpfungsverlaufs als auch der Temperatur während der Polymerisation zahnärztlicher Komposite, sowie die Bestimmung der Strahlungsflussdichte und des Emissionsspektrums zahnärztlicher Lichtpolymerisationsgeräte (Abb.2).

Die Randdichtheit von Restaurationen in vitro wird durch funktionelle Verfahren (Farbstoffpenetration) überprüft; die Ergebnisse werden dabei EDV-gestützt durch Bildauswerteverfahren dokumentiert. Zur morphologischen Randanalyse von Restaurationen in vitro und in vivo wird gemeinsam mit anderen Kliniken und Polikliniken der Zahnmedizin ein Rasterelektronenmikroskop eingesetzt.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde der Universität Würzburg wird ab dem Jahr 2000 ein Rasterkraftmikroskop eingesetzt. Hierbei soll insbesondere der Übergangsbereich zwischen Zahnschubstanz 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.

In den letzten zwei Jahren wurden Wurzelkanalfüllungen aus den studentischen Behandlungskursen klinisch und röntgenologisch nach einem Zeitraum von zehn Jahren nachuntersucht. Eine solche Untersuchung ist bisher bundesweit einzigartig.

Weiterhin wurde eine klinische Studie zur Akzeptanz des Kofferdams (Hilfsmittel zur Trockenlegung des Arbeitsfeldes) durchge-

führt. Die generelle Akzeptanz durch Patienten und Behandler in der Klinik war groß. Dieses Ergebnis steht in starkem Kontrast zu den bisher publizierten Ergebnissen aus Praxen.

In einer anderen klinischen Studie wird ein weiterentwickeltes Komposit für den Frontzahnbereich vier Jahre lang anhand standardisierter klinischer Kriterien evaluiert.

Hofmann N. (2010) Zeitgemäße Schichttechnik für Komposit im Seitenzahngebiet. *Quintessenz* 61:567-572.

Feierabend S, Jockel-Schneider Y, Klaiber B. (2011) Treatment of a crown-root fracture with concomitant root fracture. *Quintessence Int* 42:239-242.

Feierabend S, Matt J, Klaiber B. (2011) A comparison of conventional and new rubber dam systems in dental practice. *Oper Dent* 36:243-250.

Wirsching E, Loomans BA, Dörfer CE, Klaiber B. (2011) Influence of matrix systems on proximal contact tightness of 2- and 3-surface posterior composite restorations in vivo. *J Dent* 39:386-390.

Wirsching E. (2011) Extrusion eines frakturierten Zahnes mittels Magneten und nachfolgende Restauration. *ZWR* 120:248-254.

4.6.1 Abteilung für Parodontologie

Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf
(Leiter)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel: 0931/201-72630
Fax: 0931/201-72680
E-mail: schlagenhauf@klinik.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/AbteilungfrParodontologie/content.html

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung für Parodontologie ist Teil der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie. Sie verfügt neben dem Leiter Prof. Dr. U. Schlagenhauf über weitere drei wissenschaftliche Mitarbeiter sowie drei zahnärztliche Fachangestellte auf Planstellen und bildet eine zentrale Anlaufstelle für ambulante Patienten aus Unterfranken und angrenzenden Gebieten, deren komplexe parodontale Erkrankung die übliche parodontologische Kompetenz eines niedergelassenen Zahnarztes überschreitet. Insbesondere die Behandlung aggressiver Verlaufsformen der Parodontitis sowie die Therapie gingivoparodontaler Manifestationen systemischer Erkrankungen bilden einen besonderen Schwerpunkt der Fachkompetenz der Abteilung. In Kollaboration mit dem Institut für Mikrobiologie wurden antiinfektiöse Strategien zur Therapie aggressiver Parodontopathien und periimplantärer Knochenentzündungen entwickelt, sowie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrie ein Behandlungskonzept zur Therapie oraler Manifestationen der juvenilen Hypophosphatasie erstellt. Auch parodontalchirurgische Eingriffe zur minimalinvasiven Korrektur und Regeneration parodontaler Hart- und Weichgewebsdefekte gehören zu den etablierten Optionen im Leistungsspektrum der Abteilung.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung für Parodontologie sind nachfolgend aufgelistet und werden teilweise in Kollaboration mit anderen Instituten oder Kliniken bearbeitet.

Adjuvante systemische Antibiose in der Therapie chronischer und aggressiver parodontaler Erkrankungen

(U. Schlagenhauf, Y. Jockel, 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



Abb. 1: Fortgeschrittene chronische Parodontitis in einem Patienten mit Angiomatose Rendu-Osler.



Abb. 2: Ausgeprägte plaqueinduzierte gingivale Entzündung bei insuffizient kontrolliertem, insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Abteilung für Parodontologie momentan mit einer Kohorte von mehr als 100 parodontal erkrankten Patienten an einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten klinischen Multicenter-Studie zum adjuvanten Einsatz systemischer Antibiose teil, deren Realisierung von der DFG finanziell unterstützt wird.

Parodontale Erkrankungen und kardiovaskuläre Gesundheit

(Y. Jockel, G. Ertl, C. Angermann, U. Schlagenhauf)

In Kollaboration mit der Klinik für Innere Medizin I durchgeführte Untersuchungen zeigten, dass parodontal erkrankte Patienten im Vergleich zu alterskorrelierten parodontal gesunden Kontrollen eine signifikant erhöhte vaskuläre Augmentation aufweisen und somit nicht nur parodontale sondern häufig auch signifikante vaskuläre Gesundheitsprobleme aufweisen. 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, K. Fischer, 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 MB. (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 RE, Hürzeler MB. (2009) Dimensional changes of the ridge contour after socket preservation and buccal overbuilding: an animal study. *J Clin Periodontol*. 36:442-448.

Fickl S, Kebschull M, Schupbach P, Zuhr O, Schlagenhauf U, Hürzeler MB. (2011) Bone loss after full-thickness and partial-thickness flap elevation. *J Clin Periodontol*, 38:157-162.

Valenza G, Veihelmann S, Peplies J, Tichy D, Roldan-Pareja Mdel C, Schlagenhauf U, Vogel U. (2009) Microbial changes in periodontitis successfully treated by mechanical plaque removal and systemic amoxicillin and metronidazole. *Int J Med Microbiol*, 299:427-438.

Im Rahmen dieses Kapitels sollen wissenschaftliche Institutionen, Verbünde und Zentren vorgestellt werden, die von der Medizinischen Fakultät getragen bzw. wesentlich mitgetragen werden. Informiert wird über fünf Sonderforschungsbereiche

und vier Transregios, sowie über zwei Klinische Forschergruppen und drei Graduiertenkollegs, deren Aktivitäten gemeinsam mit Instituten anderer Fakultäten, insbesondere der Biologischen Fakultät, gestaltet werden.

Weiterhin werden die jeweils vier Forschungszentren und interdisziplinären Forschungseinrichtungen sowie die klinischen Forschungs- und Behandlungszentren, die Forschungsverbünde und die Internationale Graduiertenschule vorgestellt.

5.1 Forschungszentren

5.1.1 Rudolf-Virchow-Zentrum / DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Martin Lohse
(Sprecher)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-80330
Fax: 0931/31-87321
E-mail: rvz@virchow.uni-wuerzburg.de
www.virchow-zentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Roland Benz (ab 2011)
(Biophysik des Membrantransports)
Tel.: 0931/201-48903

Dr. Shashi Bhushan (ab 2010)
(Strukturelle Untersuchung der Proteinsynthese)
Tel.: 0931/31-83230

Prof. Dr. Utz Fischer (ab 2010)
(RNA-Metabolismus und neuronale Krankheiten)
Tel.: 0931/31-84029

Prof. Dr. Antje Gohla
(Biologie des Zytoskeletts)
Tel.: 0931/201-48977

Prof. Dr. Gregory Harms (bis 2011)
(Molekulare Mikroskopie)

Prof. Dr. Manfred Heckmann (bis 2011)
(Architektur von Synapsen)

Dr. Katrin Heinze (ab 2011)
(Biophotonik)
Tel.: 0931/201-48717

Prof. Dr. Martin Heisenberg (ab 2010)
(Gehirn und Verhalten)
Tel.: 0931/31-84451

PD 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)

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt
(Vaskuläre Biologie)
Tel.: 0931/31-80406

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.

Das Zentrum ist als Zentrale Einrichtung der Universität fakultätsübergreifend und untersteht der Hochschulleitung; seine Arbeitsgruppenleiter sind, soweit sie Professoren sind, Mitglieder der Medizinischen Fakultät und ggf. in einer Doppelmitgliedschaft in weiteren Fakultäten. Das Rudolf-Virchow-Zentrum umfasst verschiedene Forschungs- und Lehrbereiche. Im Fokus der interdisziplinären Forschung stehen so genannte Schlüsselproteine – „target proteins“ – die auf verschiedenen Ebenen vom Molekül bis hin zur Krankheit untersucht werden.

Das Rudolf-Virchow-Zentrum hat sich die Aufgabe gestellt, neue Strukturen an der Universität zu erproben. Hierzu gehört ein

Nachwuchsgruppeninstitut, in dem junge Wissenschaftler unabhängig an Projekten arbeiten können, exzellente Gruppenleiter können mittels Forschungsprofessuren gehalten werden (tenure track). Im Kernzentrum sind dauerhaft eingerichtete Arbeitsgruppen zusammengefasst, die neue und technisch aufwändige 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 schwieriges und riskantes Forschungsprojekt zu konzentrieren. Mit seinen Seniorprofessuren bietet das Zentrum die Möglichkeit, dass Wissenschaftler auch nach ihrer Emeritierung weiterhin forschen; die Forschungsprogramme dieser Wissenschaftler bewegen sich im Bereich der Arbeiten des Rudolf-Virchow-Zentrums, werden aber im Wesentlichen durch Drittmittel gefördert. Das Zentrum für Biologische Bildgebung („Bio-Imaging Center“) umfasst Arbeitsgruppen, die Land und Universität als Grundausrüstung in das Rudolf-Virchow-Zentrum einbringen und die biologische Probleme mit optischen Methoden untersuchen. Zur Förderung von Kooperationsprojekten mit Einrichtungen der Universität wurde das RVZ Netzwerk gegründet. Auch der neue Studiengang Biomedizin, der seit dem Wintersemester 2001/02 an der Universität Würzburg angeboten wird, wurde im Zusammenhang mit dem Rudolf-Virchow-Zentrum konzipiert und wird von hier koordiniert. Für die Ausbildung von

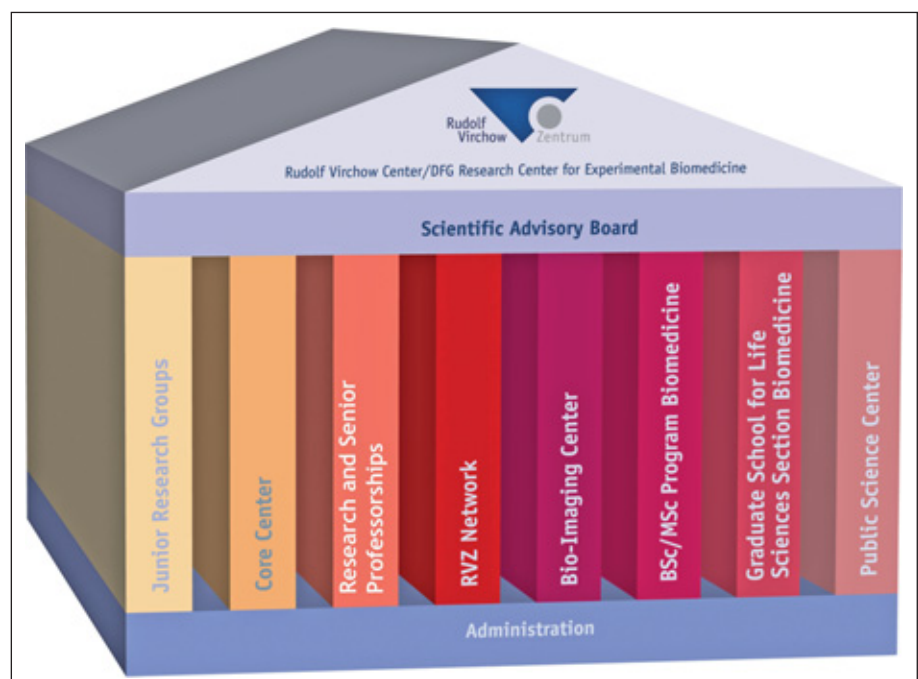


Abb. 1: Die Struktur des Rudolf-Virchow-Zentrums.

Prof. Dr. Hermann Schindelin
(Proteinstruktur und Funktion)
Tel.: 0931/31-80382

Prof. Dr. Andreas Schlosser (ab 2011)
(Massenspektrometrie und Proteom-
forschung)
Tel.: 0931/31-86888

Dr. Ingrid Tessmer
(Einzelmolekülstudien der DNA-Reparatur)
Tel.: 0931/31-80425

PD Dr. Alma Zernecke
(Immunpathogenese der Arteriosklerose)
Tel.: 0931/31-80373

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.

Forschungs- schwerpunkte

Zum Zeitpunkt der Berichterstattung umfasst das Zentrum, inklusive Bio-Imaging Center, fünfzehn Arbeitsgruppen und 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) Nukleinsäurebindungsproteine, und (4) Zell-Zell-Interaktionen und Fortbewegung. Der Schwerpunkt der meisten Projekte liegt dabei auf Oberflächenrezeptoren, Signalproteinen und Nukleinsäure-Bindeproteinen.

Biophysik des Membrantransports

(R. Benz)

Gut wasserlösliche Moleküle und Ionen haben eine sehr geringe Löslichkeit in Membranen, weil eine hohe Energie für ihren

Transfer in das Innere der Membranen mit niedriger Dielektrizitätskonstante benötigt wird. Um dieses Problem zu umgehen, enthalten biologische Membranen Carriermoleküle und Kanäle für den kontrollierten Transport von kleinen hydrophilen Molekülen und Proteinen über Membranen. Wir sind an der Biophysik von Membrantransporten interessiert. Spezielles Arbeitsgebiet in jüngerer Zeit war das Studium der Wechselwirkung cytolytischer bakterieller Toxine mit biologischen und künstlichen Membranen. Diese Toxine bilden Poren in Membranen, die zu einem Kollaps der Membranstruktur und zur Dissipation des Membranpotentials führen. Andere bakterielle Toxine wirken intrazellulär als Enzyme in eukaryontischen Zellen. Diese Toxine müssen ebenfalls über Membranen transportiert werden, sonst können sie nicht intrazellulär wirken. Diese Transportprozesse wurden ebenfalls in jüngerer Zeit für binäre Toxine vom A-B-Typ wie C2- und Anthrax-Toxin untersucht.

Strukturelle Untersuchung der Proteinsynthese

(S. Bhushan)

Unsere Gruppe untersucht die dreidimensionale Struktur von makromolekularen Zellmaschinen wie dem Ribosom. Ribosomen produzieren einerseits alle Proteine, die Zelle und Organismus brauchen. Andererseits sind sie auch der Angriffspunkt verschiedener Antibiotika. Kryo-Elektronenmikroskopie, kombiniert mit der Rekonstruktion einzelner Teilchen, ist unsere wesentliche Methode, um die verschiedenen funktionalen Zustände des translatierenden Ribosoms zu untersuchen. Neben den Ribosomen interessiert uns die Struktur anderer makromolekularer Komplexe im Sub-Nanometerbereich, also etwa von DNA-Reparaturkomplexen oder der Protein-Translokations-Maschinerie.

RNA-Metabolismus und neuronale Krankheiten

(U. Fischer)

Die Herstellung und Translation von eukaryontischen mRNAs hängt vom Zusammenspiel *trans*-agierender Faktoren ab. Diese Faktoren sind in funktionellen Einheiten organisiert, welche die Schritte des mRNA-Metabolismus katalysieren und zeitlich koordinieren. Unsere Gruppe untersucht die Funktion und Dynamik von Schlüsselkomponenten des mRNA-verarbeitenden Apparates, wobei ein Hauptaugenmerk auf

der Spleißmaschinerie (Spleißosom) und dem Ribosom liegt. Wir interessieren uns auch für die Frage, wie es durch Defekte im mRNA-Metabolismus zu menschlichen Krankheiten kommt.

Biologie des Zytoskeletts

(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 Signalevents 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.

Biophotonik

(K. Heinze)

In einem interdisziplinären Ansatz kombinieren wir hochauflösende Konzepte der Fluoreszenzmikroskopie mit Kniffen aus den Materialwissenschaften. Unser Ansatz umfasst die Konzeption und Nanofabrikation so genannter Metamaterialien, die einen negativen Brechungsindex aufweisen können. Solche Metamaterialien können in der Mikroskopie als modifizierte Probenträger dienen, die schließlich Fluoreszenz-Aufnahmen biologischer Oberflächen mit sowohl hoher zeitlicher als auch hoher örtlicher Auflösung erlauben.

Gehirn und Verhalten

(M. Heisenberg)

Verhaltensleistungen der Taufliege *Drosophila melanogaster* werden charakterisiert und durch genetische Manipulation von Molekülen und Netzwerken im Gehirn zu ihrem neuronalen Substrat in Beziehung gesetzt. Dabei steht die initiale Aktivität des Verhaltens im Vordergrund, die sich z.B. im operanten Lernen, der selektiven Aufmerksamkeit und in wechselnden Wahrnehmungshypothesen zeigt. Gesucht wird u. a. nach den neuronalen Quellen der Aktivität im Gehirn und nach den Regeln, denen sie

unterliegt. Die Studien sollen zu einem ersten Verständnis der allgemeinen Arbeitsweise des Gehirns beitragen.

Signalprozesse entzündungsfördernder Zytokine

(H. Hermanns)

Falsch regulierte Zytokin-Signalwege sind die Ursache verschiedener Erkrankungen wie chronischer Entzündungen, Autoimmunerkrankungen und Krebs. Eine große Zahl dieser Zytokine gibt Signale über Oberflächenrezeptoren weiter, die multimeren Komplexe mit z.T. gleichen Rezeptoruntereinheiten bilden. Das erklärt, warum viele Signalkaskaden für verschiedene Zytokine gleich sind, aber lässt die Frage offen, wie Signale spezifisch weitergeleitet werden. Die Gruppe untersucht diese Fragestellung anhand der Familie der Interleukin-6-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 Zellyse 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 ist auf eine Schädigung der DNA zurückzuführen. Unter den verschiedenen DNA Reparaturmechanismen, die der Zelle zur Verfügung stehen, ist das zelluläre Nukleotid Excision-Repair System (NER) besonders interessant, da es eine Vielzahl verschiedener Schädigungen erkennt und repariert. Die Gruppe möchte den fundamentalen Mechanismus der pro- und eukaryontischen NER-Maschinerie verstehen und damit klären, wie es von der Schadens-Erkennung/Verifizierung zur –Entfernung und der

Reparatur des geschädigten DNA-Stranges kommt. Ein zweiter Schwerpunkt der Gruppe ist das strukturbasierte Drug-Design, um neue Medikamente gegen Infektionskrankheiten zu entwickeln.

Immuntoleranz

(S. Kissler)

Obwohl unser Immunsystem 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.

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.

Strukturbiologie: Proteinfaltung, -funktion und -degradation

(H. Schindelin)

Die Gruppe untersucht die Proteinfaltung im endoplasmatischen Retikulum (ER) und den Abbau fehlgefalteter Proteine durch die Ubiquitin-vermittelte Proteindegradation. Außerdem erforscht sie die Verankerung inhibitorischer Neurotransmitterrezeptoren an der postsynaptischen Membran und deren Transport. Dabei nutzt sie neben der Röntgenkristallographie verschiedene biochemische und biophysikalische Techniken. Falsch gefaltete und aggregierte Prote-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

AG Benz:
Kronhardt A, Rolando M, Beitzinger C, Stefani C, Leuber M, Flatau G, Popoff MR, Benz R, Lemichez E. (2011) Cross-Reactivity of Anthrax and C2 Toxin: Protective Antigen Promotes the Uptake of Botulinum C2 Toxin into Human Endothelial Cells. *PLoS One*. 6:e23133.

AG Bhushan:
Bhushan S, Hoffman T, Seidelt B, Frauenfeld J, Mielke T, Berninghausen O, Wilson DN, Beckmann R. (2011) SecM-Stalled Ribosomes Adopt an Altered Geometry at the Peptidyl Transferase Center. *Plos Biol*. 9:e1000581.

AG Fischer:
Dill H, Linder B, Fehr A, Fischer U. (2012) Intronic miR-26b controls neuronal differentiation by repressing its host transcript, *ctdsp2*. *Genes Dev*. 26:25-30.

AG Gohla:
von Holleben M, Gohla A, Janssen KP, Iritani BM, Beer-Hammer S. (2011) Immunoinhibitory adapter protein Src homology domain 3 lymphocyte protein 2 (SLY2) regulates actin dynamics and B cell spreading. *J Biol Chem*. 286:13489-501.

AG Heinze:
Elsayed K, Heinze KG. (2010) Multifrequency parallelized near-field optical imaging with anisotropic metal-dielectric stacks. *Physical Review A*. 81(5).

AG Heisenberg:
Sareen P, Wolf R, Heisenberg M. (2011) Attracting the attention of a fly. *Proc Natl Acad Sci* 108:7230-7235.

ine, die zum Beispiel auf Defekten des ER-assoziierten Degradationswegs beruhen, führen zu einer Vielzahl von Erkrankungen, wie den neurodegenerativen Störungen Alzheimer und Parkinson.

Massenspektrometrische Analyse Posttranslati- onaler Proteinmodifikationen (A. Schlosser)

Der Schwerpunkt unserer Forschung ist die Analyse posttranslati-
onaler Proteinmodifikationen mittels massenspektrometrischer Methoden. Die Massenspektrometrie ist eine hervorragende Methode zur Analyse von Peptid- und Proteinmodifikationen. Obwohl in den letzten Jahren große Fortschritte bei der Anwendung dieser Technik erzielt wurden, wird das enorme Potential, das diese Methode für die Analyse von kovalenten Modifikationen bietet, bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Wir entwickeln neue Methoden für die qualitative und quantitative Analyse von Proteinmodifikation, u.a. für Phosphorylierung, Ubiquitinierung, Deamidierung, ADP-Ribosylierung, Hydroxylierung, Methylierung, Acetylierung, und viele weitere.

Einzelmolekülstudien der DNA-Reparatur (I. Tessmer)

Wir nutzen die Rasterkraftmikroskopie (englisch atomic force microscopy; AFM) in Verbindung mit anderen biophysikalischen und biochemischen Ansätzen zur Untersuchung von Protein-DNA-Komplexen, die in der DNA-Reparatur involviert sind. AFM ermöglicht es uns, molekulare Anordnungen auf der Ebene einzelner Moleküle direkt sichtbar zu machen. Wir interessieren uns im Besonderen für das Verständnis der verschiedenen Erkennungsstrategien, welche sich bei den unterschiedlichen Reparaturmechanismen für die verschiedenen DNA-Defekte entwickelt haben, und deren pathologische Veränderungen.

Immunpathogenese der Arterio- sklerose (A. Zerneck)

Die Arteriosklerose gehört zu den Haupttodesursachen in der westlichen Welt. Das Immunsystem spielt bei dieser Erkrankung eine wichtige Rolle. Dennoch ist die genaue Bedeutung und Funktion bestimmter Immunantworten noch unverständlich. Die Gruppe befasst sich daher mit der Rolle ver-

schiedener Immunzellen bei der Arteriosklerose, indem sie spezifische Zytokine und microRNAs untersucht. Das Verständnis des komplexen Gleichgewichts und Wechselspiels zwischen verschiedenen Immunzellen ist Voraussetzung für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

Lehre

Alle Arbeitsgruppen bieten Praktika und Vorlesungen für Studenten des Bachelor- und Master-Studiengangs Biomedizin und weiterer Studiengänge an. Vom Zentrum werden regelmäßig Symposien und Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler veranstaltet. Alle Doktoranden am Zentrum sind im Graduierten-Programm „Virchow Graduate Program“ organisiert und gehören der Klasse Biomedizin der „Graduate School of Life Sciences“ an.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

AG Hermanns:
Radtko S, Wüller S, Yang XP, Lippok BE, Mütze B, Mais C, Schmitz-Van de Leur H, Bode JG, Gaestel M, Heinrich PC, Behrmann I, Schaper F, Hermanns HM. (2010) Cross-regulation of cytokine signalling: proinflammatory cytokines restrict IL-6 signalling through receptor internalisation and degradation. *J. Cell. Sci.* 123:947-959.

AG Iliev:
Försch C, Hupp S, Ma J, Mitchell TJ, Maier E, Benz R, Iliev AI. (2011) Changes in Astrocyte Shape Induced by Sublytic Concentrations of the Cholesterol-Dependent Cytolysin Pneumolysin Still Require Pore-Forming Capacity. *Toxins* 3:43-62.

AG Kisker:
Kuper J, Wolski S, Michels G, Kisker C. (2011) Functional and structural studies of the nucleotide excision repair helicase XPD suggest a polarity for DNA. *EMBO J.* 31:494-502.

AG Lohse:
Nikolaev VO, Moshkov A, Lyon AR, Miragoli M, Novak P, Paur H, Lohse MJ, Korchev YE, Harding SE, Gorelik J. (2010) β_2 -Adrenergic receptor redistribution in heart failure changes cAMP compartmentation. *Science* 327:1653-1657

AG Nieswandt:
Bender M, Hagedorn I, Nieswandt B. (2011) Genetic and antibody-induced glycoprotein VI deficiency equally protects mice from mechanically and FeCl(3)-induced thrombosis. *J Thromb Haemost.* 9:1423-6.

AG Schindelin:
Hänzelmann P, Buchberger A, Schindelin H. (2011) Hierarchical binding of cofactors to the AAA ATPase p97. *Structure* 19:833-843.

AG Schlosser:
Lang AE, Schmidt G, Schlosser A, Hey TD, Larrinua IM, Sheets JJ, Mannherz HG, Aktories K. (2010) Photorhabdus luminescens Toxins ADP-Ribosylate Actin and RhoA to Force Actin Clustering. *Science* 327:1139-1142.

AG Tessmer:
Fronczek DN, Quammen C, Wang H, Kisker C, Superfine R, Taylor R, Erie DA, Tessmer I. (2011) High accuracy FIONA-AFM imaging. *Ultramicroscopy* 111:350-355.

AG Zerneck:
Weber C, Meiler S, Döring Y, Koch M, Drechsler M, Megens RT, Rowinska Z, Bidzhekov K, Fecher C, Ribechini E, van Zandvoort MA, Binder CJ, Jelinek I, Hristov M, Boon L, Jung S, Korn T, Lutz MB, Förster I, Zenke M, Hieronymus T, Junt T, Zerneck A. (2011) CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice. *J Clin Invest.* 121:2898-910.

5.1.2 Zentrum für Infektionsforschung

KONTAKTDATEN

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

Josef Schneider Str.2/ D15

97080 Würzburg

Tel.: 0931/31-82064

E-mail: julia.seubert@uni-wuerzburg.de

www.zinf.uni-wuerzburg.de/

Frau Julia Seubert

(Sekretariat)

Tel.: 0931/31-82064

Allgemeine Aufgaben und Struktur

Infektionskrankheiten sind nach wie vor ein drängendes gesundheitspolitisches Problem. Das Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) der Universität Würzburg ist die älteste universitäre Einrichtung in Deutschland, die sich interdisziplinär und fakultätsübergreifend der Erforschung von Infektionskrankheiten widmet. Gegründet 1993 mit finanzieller Unterstützung durch das damalige Bundesministerium für Forschung und Technologie sowie durch das Bayerische Staatsministerium für Forschung und Kunst entwickelte sich das Zentrum zu einer international weit sichtbaren und anerkannten Institution. Am ZINF sind insgesamt 8 Lehrstühle aus der Medizinischen Fakultät mit dem Universitätsklinikum, der Biologischen Fakultät und der Fakultät für Chemie und Pharmazie beteiligt. Kern des ZINF bilden vier unabhängige Nachwuchsgruppen, die sich mit aktuellen Problemen der Infektionsforschung befassen und organisatorisch mit dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie assoziiert sind. Das ZINF trägt zu zahlreichen drittmittelgeförderten interdisziplinären Forschungsverbünden bei und bietet ein lebendiges Forum für Veranstaltungen, wissenschaftlichen Austausch und gemeinsame Forschungsaktivitäten. Mehrere externe Gutachtergruppen hoben das wissenschaftliche Potential des Zentrums und die Qualität der Forschungsvorhaben hervor, wobei insbesondere das Nachwuchsgruppenprogramm als beispielgebend für die erfolgreiche Förderung junger Wissenschaftler angeführt wird. Folgerichtig entschieden Hochschulleitung und Hochschulrat der Universität Würzburg im Jahr 2009

das ZINF als zentrale wissenschaftliche Einrichtung zu institutionalisieren und damit Ressourcen und Nachhaltigkeit zu sichern.

Forschungsschwerpunkte

Kleine regulatorische RNAs in den Humanpathogenen *Helicobacter pylori* und *Campylobacter jejuni*

(C. M. Sharma, seit 2010)

Eine zentrale Kontrollebene von verschiedenen physiologischen Prozesse in der Zelle ist die posttranskriptionelle Regulation der Genexpression. Unser Ziel ist es *Helicobacter pylori*, der Erreger von Magenkrebs, und *Campylobacter jejuni*, der derzeit häufigste bakterielle Durchfallerreger, als neue Modellorganismen für Riboregulation in pathogenen Bakterien zu etablieren. Hierbei sind wir insbesondere an der Identifizierung von kleinen regulatorischen RNAs und assoziierten RNA-Bindeproteinen sowie deren Funktionen und Mechanismen in der Stressantwort und Virulenz dieser beiden Epsilonproteobakterien interessiert. Insbesondere benutzen wir hierbei sogenannte Hochdurchsatzsequenzierungen (RNA-seq) zur Transkriptomanalyse und Identifizierung neuer RNAs in Wirt und Pathogen.

Epigenetische Genregulation in *Trypanosoma brucei*

(N. Siegel, seit 2012)

Der einzellige Parasit *T. brucei*, der Erreger der Schlafkrankheit, dient als Modellorganismus zur Erforschung epigenetischer Me-



Abb. 1: Der humanpathogene Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus*.

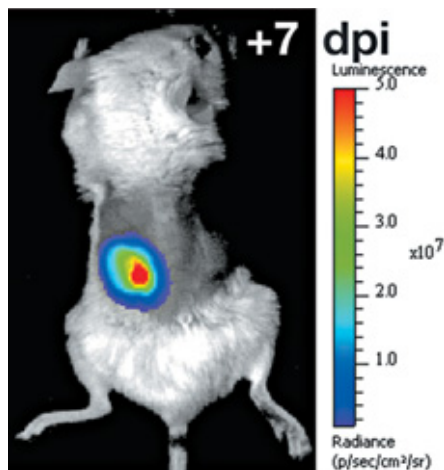


Abb. 2: Darstellung der kutanen Aspergillose im Tiermodell mittels Biolumineszenz.

chanismen, die zur Bildung von Euchromatin und Heterochromatin führen. Besonderes Interesse besteht daran herauszufinden, wie Veränderungen in der Chromatinstruktur zur Antigenvariation führen, die der Parasit nutzt, um der Immunantwort des Säugewirts zu entkommen. Hierbei kommen u.a. Methoden wie die Hochdurchsatz-Sequenzierung von DNA und RNA zum Einsatz.

Virulenzdeterminanten des humanpathogenen Schimmelpilzes *Aspergillus fumigatus*

(S. Krappmann, seit 2007)

Invasive Pilzinfektionen, die durch den ubiquitären Umweltkeim *Aspergillus fumigatus* verursacht werden, haben als bisweilen le-

bensbedrohliche und schwer zu behandelnde Komplikation für immungeschwächte Patienten zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Mitarbeiter der Nachwuchsgruppe erforschen unterschiedliche Aspekte des Lebenswandels von *A. fumigatus*, wie z. B. seine metabolische Vielseitigkeit, seine Interaktion mit dem Wirt während der hämatogenen Dissemination oder seine eingeschränkte Sexualität, um so Einblicke in die Virulenzmechanismen dieses opportunistischen Krankheitserregers zu erhalten.

Bakterielle Zelldifferenzierung

(D. Lopez, seit 2010)

Unser Labor ist an den molekularen Mechanismen interessiert, die Bakterien zur Organisation in multizellulären Aggregaten, den sogenannten Biofilmen, befähigen. Als Modellorganismen dienen dabei das Bodenbakterium *Bacillus subtilis* und der opportunistische Erreger *Staphylococcus aureus*. Die Arbeiten konzentrieren sich insbesondere auf die Fähigkeit mikrobieller Gemeinschaften sich in distinkte Subpopulationen zu differenzieren, wobei ihre jeweilige Rolle innerhalb des Verbandes durch die Sekretion kleiner Signalmoleküle synchronisiert wird. Von Relevanz ist dabei, wie diese Signale wahrgenommen und prozessiert werden. Hier konnten wir zeigen, dass sich einige Rezeptoren in besonderen Regionen der Zellmembran als Plattformen organisieren, die sich in ihrer Lipidzusammensetzung von der Umgebung unterscheiden und damit den *lipid rafts* der eukaryonten Zelle nicht unähnlich sind.

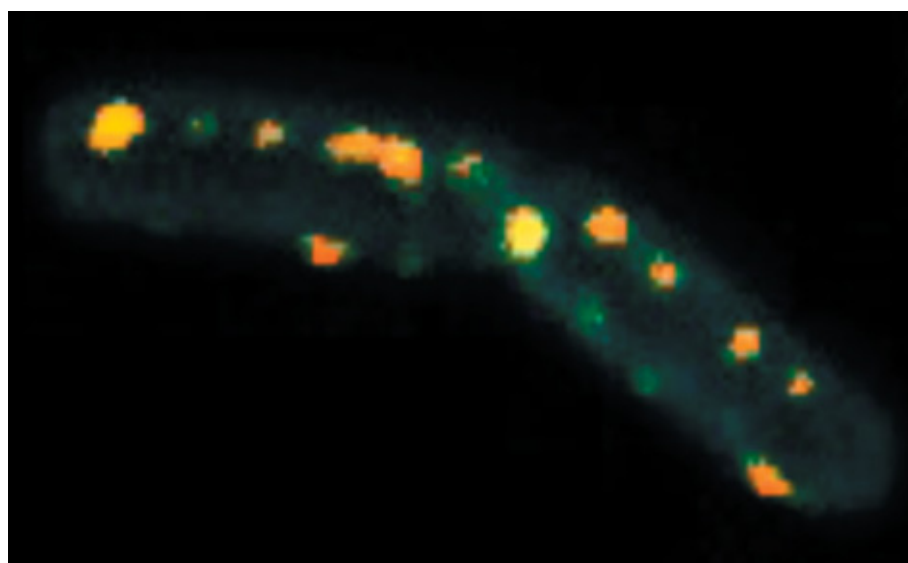


Abb. 3: Markierung des FloT-Proteins durch Gelb-fluoreszierendes Protein in *B. subtilis*-Zellen (Fluoreszenz-mikroskopische Aufnahme). FloT ist ein Protein, das ausschließlich in lipid rafts vorkommt.

Lehre

Die Nachwuchsgruppen bieten Praktika und Vorlesungen für Studenten der Biologie, Medizin und Biomedizin an. Vom Zentrum werden regelmäßig Seminare, Kolloquien und klinisch-infektiologische Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler veranstaltet. Darüber hinaus beteiligen sich die Gruppen an der Graduiertenausbildung.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Sharma CM, Hoffmann S, Darfeuille F, Reignier J, Findeiß S, Sittka A, Chabas S, Reiche K, Hackermüller J, Reinhardt R, Stadler PF, Vogel J. (2010) The primary transcriptome of the major human pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 464:250-5.

Hartmann T, Cairns TC, Olbermann P, Morschhäuser J, Bignell EM, Krappmann S. (2011) Oligopeptide transport and regulation of extracellular proteolysis are required for growth of *Aspergillus fumigatus* on complex substrates but not for virulence. *Mol. Microbiol.* 82:917-935.

Szewczyk E, Krappmann S. (2010) Conserved regulators of mating are essential for *Aspergillus fumigatus* cleistothecia formation. *Eukaryot. Cell* 9:774-783.

Siegel TN, Hekstra DR, Wang X, Dewell S, Cross GAM. (2010) Genome-wide analysis of mRNA abundance in two life-cycle stages of *Trypanosoma brucei* and identification of splicing and polyadenylation sites. *Nucleic Acids Res.* 38:4946-57.

Schneider JA, Yepes A, Garcia-Betancur JC, Westedt I, Mielich B, Lopez D. (2012) Streptomycin-induced expression in *Bacillus subtilis* of YtnP, a lactonase-homologous protein that inhibits development and streptomycin production in *Streptomyces griseus*. *Appl Environ Microbiol* 78:599-603.

5.1.3 Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg

Prof. Dr. med. Georg Ertl
(Sprecher)

Straubmühlweg 2a
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-46333
Fax: 0931/201-646333
E-mail: dzhi@klinik.uni-wuerzburg.de
www.dzhi.de

Vorstand:
Alexander Berg
(Geschäftsführer)
Tel.: 0931/201-46330

Prof. Dr. med. Stefan Frantz
(Wissenschaftlicher Geschäftsführer)
Medizinische Klinik und Poliklinik I / DZHI
Tel.: 0931/201 - 39013

Prof. Dr. med. Stefan Störk
(Wissenschaftlicher Geschäftsführer)
Medizinische Klinik und Poliklinik I / DZHI
Tel.: 0931/201 - 46362

Prof. Dr. med. Christiane Angermann
Medizinische Klinik und Poliklinik I / DZHI

Prof. Dr. med. Andreas Buck
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Matthias Frosch
Dekan der Medizinischen Fakultät

Prof. Dr. med. Dietbert Hahn
Institut für Röntgendiagnostik

Prof. Dr. med. Peter Heuschmann
Lehrstuhl für Klinische Epidemiologie und
Biometrie

Prof. Dr. med. Thomas Hünig
Sprecher des IZKF Würzburg

Prof. Dr. med. Rainer Leyh
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und
Thorakale Gefäßchirurgie

Prof. Dr. med. Martin Lohse
Sprecher des Rudolf-Virchow-Zentrums

Prof. Dr. med. Christoph Reiners
Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums

Prof. Dr. med. Guido Stoll
Neurologische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Jens Volkmann
Neurologische Klinik und Poliklinik

Deutsches Zentrum
für Herzinsuffizienz
Würzburg



Aufgaben und Struktur

Seit November 2010 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung in Würzburg das neue „Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz“ (DZHI) als eines von acht Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren. Ziel der Einrichtung ist ein verbessertes Verständnis sowie eine optimierte Therapie der Herzschwäche und ihrer Komplikationen. Herzschwäche ist eines der am raschesten wachsenden und sozioökonomisch drängendsten Gesundheitsprobleme. Aktuell leben rund zwei bis drei Millionen Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland. Etwa jeder zehnte Mensch über 70 Jahre ist betroffen. Leistungsvermögen und Lebensqualität sind dabei oft erheblich eingeschränkt, lange Krankenhausaufenthalte häufig unvermeidbar. Die Krankheitsursachen sind vielfältig und die damit verbundenen Komplikationen betreffen den gesamten Organismus: Schlaganfall, zerebrale Dysfunktion, Niereninsuffizienz, kardiale Kachexie und der plötzliche Herztod sind mögliche Folgen. Sie machen die Herzinsuffizienz zu einer „Systemerkrankung“. Es wäre von entscheidender medizinischer, aber auch sozioökonomischer Bedeutung, wenn es gelän-

ge, effiziente Strategien zur Prävention der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen zu entwickeln. Doch dies kann nur mit Hilfe multidisziplinärer Ansätze aus Forschung, Lehre und Patientenversorgung gelingen. Dieses Ziel verfolgt das DZHI. Um größtmögliche Synergieeffekte zu erzielen, reicht das neue Zentrum von der Grundlagenforschung bis hin zur klinischen Anwendung. Theoretische Institute (u.a. Physik und Biophysik, Chemie und Biochemie, Biologie, Pharmakologie) kooperieren mit klinischen Einrichtungen (u.a. Kardiologie, Herz- und Thoraxchirurgie, Endokrinologie, Nephrologie, Psychiatrie, Psychologie, Neurologie, Radiologie, Epidemiologie), um gemeinsam innovative Konzepte für Diagnose und klinisches Management der Herzinsuffizienz und neue Strategien für die Therapie zu entwickeln, die bereits frühzeitig in die Heilungs- und Remodeling-Prozesse des Herzens eingreifen. Um diese Ziele zu erreichen, ist die Forschung am DZHI in acht Projektbereiche unterteilt, die die wichtigsten Untereinheiten für Forschung und Behandlung bilden. Sechs Core Facilities unterstützen die Projektbereiche mit Dienstleistungen von der Labordiagnostik, über Genanalysen, Tierhaltung, Analyse von Gewebeproben, Etablierung von Zelllinien bis hin zur Datenakquise und zu statistischen Auswertungen. Die bereits bestehende Klinische Studieneinheit wurde als zentrale klinische Studieneinheit in das DZHI integriert und wird durch ein Zentrum für Biometrie, Studienkoordination und Studienmanagement ergänzt. Das DZHI

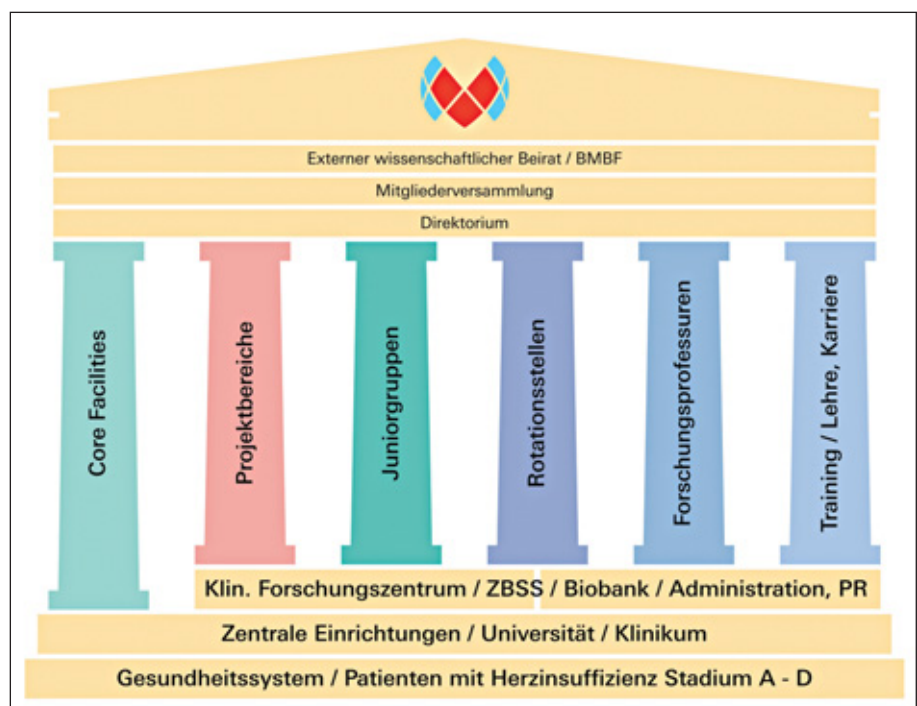


Abb. 1: Struktur des DZHI.

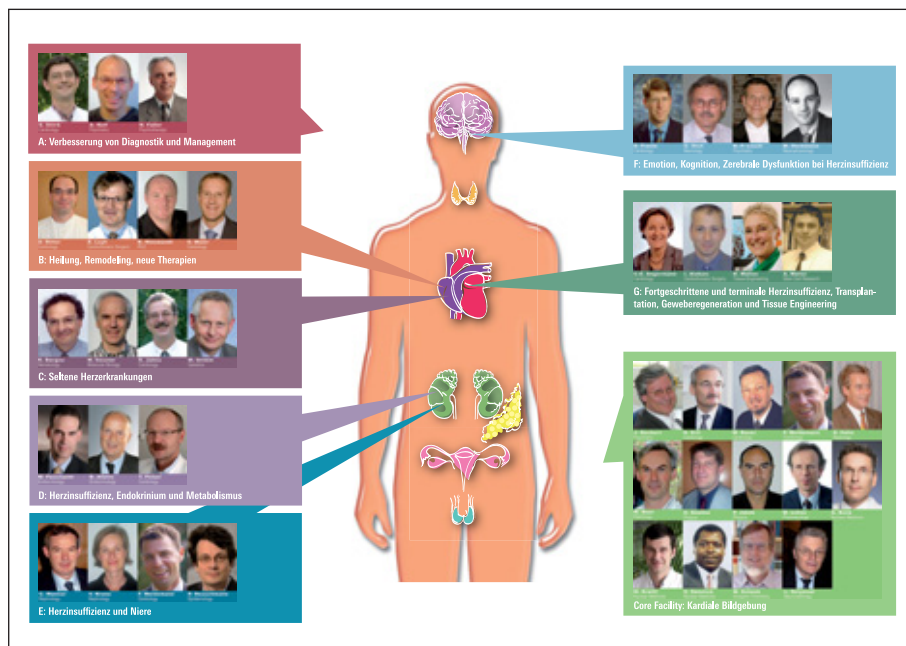


Abb. 2: Acht Projektbereiche entwickeln, koordinieren und realisieren die interdisziplinären Forschungs- und Behandlungsstrategien am DZHI.

ist eng verzahnt mit bereits existierenden Forschungseinrichtungen der Universität sowie des Universitätsklinikums (u.a. SFBs, Rudolf-Virchow-Zentrum, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, International Graduate School of Life Sciences), aber auch mit dem neu gegründeten Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie. Enge Kooperationen bestehen auch mit externen Partnern wie dem Zentrum für Klinische Studien Leipzig und dem Kompetenznetz Herzinsuffizienz.

Das DZHI unterstützt exzellente Wissenschaftler auf allen Karriereleveln, u.a. mit Start-up Projekten, Rotationsstellen, Juniorgruppen und Forschungsprofessuren. In enger Kooperation mit der "International Graduate School of Life Sciences" wird in der neu zu gründenden Sektion „Clinical Sciences“ ein modulares Ausbildungsprogramm für junge klinische Forscher eingerichtet: Es beinhaltet sowohl einen Begleitstudiengang Klinische Forschung für Medizinstudenten, der auf einen Masterabschluss kurz nach Beendigung des Medizinstudiums angerechnet werden kann, ein Curriculum Klinische Forschung für Assistenzärztinnen und -ärzte, sowie ein PhD-Programm „Clinical Sciences and Epidemiology“.

Forschungsschwerpunkte

Acht Projektbereiche entwickeln, koordinieren und realisieren die interdisziplinären Forschungs- und Behandlungsstrategien am DZHI.

Projektbereich A: Verbesserung von Diagnostik und Management

(Koordinatoren: S. Störk, A. Reif, H. Faller)

Mit Hilfe bereits rekrutierter und neuer Patientenkollektive wertet der Projektbereich A den Nutzen der vielfältigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei Herzinsuffizienz aus. Er beteiligt sich an der Erstellung neuer Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Eine detaillierte Charakterisierung des Verlaufs der Herzinsuffizienz (Stadium A-D) steht im Mittelpunkt des Projekts A1, das als bevölkerungsbezogene Langzeitstudie angelegt ist. Die prospektive Kohortenstudie Rheuma und Herz (Assoziiertes Projekt A 3), sowie die Handheld BNP Studie (Assoziiertes Projekt A4) und INH-Studie (Assoziiertes Projekt A5, abgeschlossen) bringen als assoziierte Studien standardisierte serielle Datensätze und Biomaterialien ein. Einen zweiten Schwerpunkt bildet die Erforschung von Regulationsprozessen und Folgen der myokardialen Hypertrophie (Projekt A2, Start-ups A6 und A7).

Projektbereich B: Heilung, Remodeling, neue Therapien

(Koordinatoren: O. Ritter, R. Leyh, B. Nieswandt, S. Maier)

Eine der häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz ist die koronare Herzkrankheit. Häufig folgt auf einen akuten Myokardinfarkt ein chronisches Remodeling des Herzwes. Im Projektbereich B werden Me-

chanismen untersucht, die diesen Prozessen zugrunde liegen und therapeutische Angriffspunkte bilden könnten. Dazu gehört der Einfluss des Gerinnungsfaktor XIII auf den Heilungsprozess (Projekt B1) sowie intrazelluläre Signalwege. In diesem Zusammenhang wird untersucht, ob die Hemmung des Calcineurin-Signalwegs die Entwicklung einer Herzhypertrophie verhindern kann (Projekt B2). Auch die Rolle von Thrombozyten (Projekt B4), der Einfluss perioperativer antioxidantienreicher Ernährung (Assoziiertes Projekt B5), die Charakterisierung von myokardialen Natriumkanälen bei Herzinsuffizienz (Assoziiertes Projekt B6) und die Wirkung des Angiotensin-Rezeptor-interagierenden Proteins ATIP1 (Start-up Projekt B8) sind Teil der Forschung im Projektbereich B.

Projektbereich C: Seltene Herzerkrankungen

(Koordinatoren: R. Bargou, R. Jahns, M. Gessler, T. Grimm)

Der Projektbereich C untersucht die pathophysiologisch relevanten Grundlagen, die genauen klinischen Verläufe sowie innovative neue Ansätze zur Prävention und Therapie seltener Herzerkrankungen. Neue potentiell kardiotoxische Anti-Krebsmittel (Projekt C2) und potentiell kardioprotektive Scavenger-Peptide gegen herzscheidigende Antikörper (Assoziiertes Projekt C4) werden in klinischen Studien getestet. Das Start-up Projekt C5 rekrutiert Myelom-Patienten mit primärer kardialer Amyloidose für eine diagnostische Langzeitstudie. Genetische Faktoren, die für das individuelle Ansprechen auf spezifische Pharmakotherapeutika verantwortlich sind, stehen im Mittelpunkt des Assoziierten Projekts C3.

Projektbereich D: Herzinsuffizienz, Endokrinium und Metabolismus

(Koordinatoren: M. Fassnacht, B. Allolio, H.-T. Pelzer)

Erstmals versuchen Forscher im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie (Projekt D1) die Wirkung einer bariatrischen Operation auf die kardiale Funktion und die Lebensqualität interdisziplinär zu erfassen. Die Bedeutung der adrenalen Steroide Aldosteron und Cortisol für die Entwicklung und Progression der Herzinsuffizienz (Projekt D2) und die Wirkung der unterschiedlichen Estrogen-Rezeptoren (ER) im vaskulären System (assoziiertes Projekt D3) stehen ebenfalls im Mittelpunkt des Projektbereichs. Um die Bedeutung der subklini-



Abb. 3: Das DZHI hat im Gebäude A9 seine Wirkungsstätte gefunden.

schen Hyperthyreose für die Herzfunktion zu erfassen, entwickelt das Start-up Projekt D4 eine randomisierte klinische Studie. Das Start-up Projekt D5 untersucht die Bedeutung des Hormonrezeptoren PPARdelta, der im Myokard häufig ist und sich in aktivierter Form positiv auf den Glukose- und Fettsäure-Stoffwechsel auswirkt. Der Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und fortgeschrittener Herzinsuffizienz ist Thema des Start-up Projektes D6. Es analysiert das Potential von Surrogaten des Elektrolyt- und Wasserhaushalts als neue prognostische Marker.

Projektbereich E: Herzinsuffizienz und Niere

(Koordinatoren: C. Wanner, V. Krane, F. Weidemann, P. Heuschmann)

Ein prärenales Nierenversagen ist eine häufige Komplikation der Herzinsuffizienz. Ursache für eine Niereninsuffizienz bei Herzinsuffizienz könnten Autoantikörper sein, die β 1-adrenerge Rezeptoren aktivieren. Das Projekt E1 untersucht diesen Zusammenhang. In einem einmaligen Kollektiv von 1255 Typ 2 Diabetikern mit dialysepflichtiger diabetischer Nephropathie (Teilnehmer der 4D Studie) werden im Projekt E2 Risikomarker charakterisiert, die für die erhöhte

kardiovaskuläre Morbidität dieser Patienten verantwortlich sind. Die Arbeitsgruppe der KfH Stiftung für Präventive Medizin am Universitätsklinikum Würzburg schafft im Assoziierten Projekt E3 eine gemeinsame Plattform für kardiologische und nephrologische klinische Studien. Eine Therapie-Ergänzung für Herzinsuffizienz-Patienten im Stadium IV könnte die peritoneale Ultrafiltrationstherapie („Aquapherese“) sein. Das Start-up Projekt E4 untersucht, ob sich dadurch Rehospitalisierungen verhindern, die kardiale und renale Funktion verbessern sowie die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität steigern lassen.

Projektbereich F: Emotion, Kognition, Zerebrale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

(Koordinatoren: S. Frantz, G. Stoll, K.-P. Lesch, M. Heckmann)

Die Zusammenhänge zwischen chronischer Herzinsuffizienz und Depression, kognitiver Störungen, neurologischer Ausfallerscheinungen und Hirnveränderungen sind das Thema des Projektbereiches F. Im Projekt F1 wird experimentell untersucht, ob Mäuse nach Myokardinfarkten zu Ängstlichkeit und Depression neigen und ob eine Depression die Entwicklung der chronischen

Herzinsuffizienz beschleunigt. Welche Auswirkungen eine chronische Herzinsuffizienz auf das Zentralnervensystem hat, ist Thema des Projekts F2. Hierzu werden Patienten am 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (MRT) untersucht. Ebenfalls wird die Entwicklung von Enzephalopathie und thromboembolischer Infarkte bei Herzinsuffizienz im Mausmodell verfolgt. Assoziiert an den Projektbereich ist die bereits angelaufene MOOD-HF Studie (Projekt F3). Die Substudien GENE-MOOD und THROMBO-MOOD analysieren den Einfluss des Antidepressivums Escitalopram auf Überlebensrate und Depressivität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Projektbereich G: Fortgeschrittene und terminale Herzinsuffizienz, Transplantation, Geweberegeneration und Tissue Engineering

(Koordinatoren: C. Angermann, I. Aleksic, H. Walles, A. Müller)

Im klinischen Teil des Projektbereiches G geht es um die systematische Daten- und Biomaterialsammlung bei Patienten mit fortgeschrittener bzw. terminaler struktureller Herzerkrankung und klinisch manifester Herzinsuffizienz (Full Project G1). Wie Patienten nach der Implantation von Devices

psychologisch mit Hilfe eines internetgestützten Präventionsprogramms betreut werden können, ist Thema des Projekts G2. Schlafbezogene Atemstörungen bei Herzinsuffizienz sind Thema des Projekts G3. Klassische Risikofaktoren wie Adipositas und arterielle Hypertonie scheinen bei Herzinsuffizienzpatienten im Gegensatz zur Normalbevölkerung mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko einherzugehen. Das Projekt G5 untersucht die Mechanismen dieser so genannten Reversen Epidemiologie in Kooperation mit dem Kompetenznetz Herzinsuffizienz und den Projekten A4 und A5 (Handheld-BNP- und INH-Studie). Im Start-up Projekt G4 werden „Kardiosphären“ (cardiospheres, CDC) aus Herzmuskelgewebe gewonnen, immunophänotypisiert, molekulargenetisch charakterisiert und mit Eigenschaften humaner Stammzellen verglichen. Auch ihr Potential zur *in vitro* Testung von Pharmaka und als autologe Zellquelle zur Therapie von Kardiomyopathien wird geprüft.

Core Facility Kardiologie Bildgebung

(Koordinatoren: J. Deckert, G. Ertl, W. Bauer, F. Weidemann, D. Hahn, M. Beer, H. Köstler, P. Jakob, M. Lohse, A. Buck, M. Kreißl, S. Samnick, W. Schenk, L. Solymosi)

Die Core Facility unterstützt die Studien am DZHI durch die Entwicklung optimierter Bildgebungsmethoden. Zudem erforschen Mitarbeiter der Core Facility die Heilungsprozesse nach einem Herzinfarkt und den kardialen Energiestoffwechsel mit innovativen Methoden der Bildgebung (Full Projects CF1.1 and 1.2), erproben Strategien zur quantitativen kardialen Perfusionsbildgebung (Assoziiertes Projekt CF 1.3), entwickeln MRI-Kontrastmittel für die molekulare Bildgebung (Start-up Projekt CF 1.4) und optimieren die MR-Bildgebung bei freier Atmung (Start-up Projekt CF 1.5).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G on Behalf of the Competence Network Heart Failure. (2011) Mode of Action and Effects of Standardized Collaborative Disease Management on Mortality and Morbidity in Patients With Systolic Heart Failure: The Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) Study. *Circ Heart Fail.* 5:25-35.

Angermann CA, Gelbrich G, Stoerk S, Schowalter M, Deckert J, Ertl G, Faller H on behalf of the Competence network heart failure. (2011) Somatic correlates of comorbid major depression in patients with systolic heart failure, *Int J Cardiol.* 147:66-73.

Fenske W, Wanner C, Allolio B, Drechsler C, Blouin K, Lilienthal J, Krane V, German Diabetes, Dialysis Study Investigators. (2011) Copeptin levels associate with cardiovascular events in patients with ESRD and type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol.* 22:782-790.

Fiedler J, Jazbutyte V, Kirchmaier BC, Gupta SK, Lorenzen J, Hartmann D, Galuppo P, Kneitz S, Pena JT, Sohn-Lee C, Loyer X, Soutschek J, Brand T, Tuschl T, Heineke J, Martin U, Schulte-Merker S, Ertl G, Engelhard S, Bauersachs J, Thum T. (2011) MicroRNA-24 Regulates Vascularity After Myocardial Infarction. *Circulation.* 124:720-730.

Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, Kneitz S, Hein L, Schütz G, Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. (2011) Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. *Circulation.* 123:400-408.

Herrmann S, Störk S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, Beer M, Gattenlöhner S, Voelker W, Ertl G, Weidemann F. (2011) Low-Gradient Aortic Valve Stenosis: Myocardial Fibrosis and Its Influence on Function and Outcome. *J Am Coll Cardiol.* 58:402-412.

Hu K, Liu D, Niemann M, Hatle L, Herrmann S, Voelker W, Ertl G, Bijnens B, Weidemann F. (2011) Failure to Unmask Pseudonormal Diastolic Function by a Valsalva Maneuver: Tricuspid Insufficiency is a Major Factor. *Circulation Cardiovascular Imaging.* 4:671-677.

Nordbeck P, Hiller KH, Fidler F, Warmuth M, Burkard N, Nahrendorf M, Jakob PM, Quick HH, Ertl G, Bauer WR, Ritter O. (2011) Feasibility of contrast-enhanced and non-enhanced MRI for intraprocedural and post-procedural lesion visualization in interventional electrophysiology. *Circulation Cardiovascular Imaging.* 4:282-294.

Thum T, Schmitter K, Fleissner F, Wiebking V, Dietrich B, Widder JD, Jazbutyte V, Hahner S, Ertl G, Bauersachs J. (2011) Impairment of endothelial progenitor cell function and vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J.* 32:1275-1286.

Wech T, Lemke A, Medway D, Stork L, Lygate CA, Neubauer S, Köstler H, Schneider JE. (2011) Accelerating Cine-MR Imaging in mouse hearts using Compressed Sensing. *J Magn Reson Imaging.* 34:1072-1079.

5.1.4 Comprehensive Cancer Center Mainfranken



Comprehensive Cancer Center
Mainfranken

Prof. Dr. med. Ralf Bargou
(Direktor)

Josef-Schneider-Straße 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-35150
Fax: 0931/201-35952
E-mail: anmeldung_CCC@klinik.uni-wuerzburg.de
www.ccc.uk-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Michael Flentje
(stellv. Direktor)
Tel.: 0931 / 201-28890

Prof. Dr. phil. Martin Eilers
(stellv. Direktor - Onkologische Forschung)
Tel.: 0931 / 31 84111

Prof. Dr. med. Berthold Jany
(stellv. Direktor - Einbindung in die Region)
Tel.: 0931 / 791-2811

PD Dr. rer. biol. hum. Jutta Riese
(Geschäftsführung)
Tel.: 0931 / 201-35151

Aufgaben und Struktur

Das CCC Mainfranken ist aus dem 1983 gegründeten „Interdisziplinären Tumorzentrum an der Universität Würzburg“ hervorgegangen. Im Jahr 2011 wurde es von der Deutschen Krebshilfe e.V. als Onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet. In diesem integrativen Krebsbehandlungs- und Krebsforschungszentrum werden Patienten mit Tumor-Erkrankungen optimal nach dem aktuellen Stand des Wissens optimal behandelt. 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.

beit 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 Tumorkranken 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

Die medizinische Betreuung und Beratung von Tumorkranken erfolgt an der Universitätsklinik Würzburg und den weiteren Einrichtungen des CCC Mainfranken gemeinsam und interdisziplinär. Das CCC Mainfranken bietet für diese Zusammenar-

Die Studienzentrale und Early Clinical Trial Unit bietet die gesamte Infrastruktur zur Planung und Durchführung von Phase-I, -II und -III Studien für alle Kliniken des Universitätsklinikums. Dies umfasst Studienassistenz, Dokumentationsunterstüt-

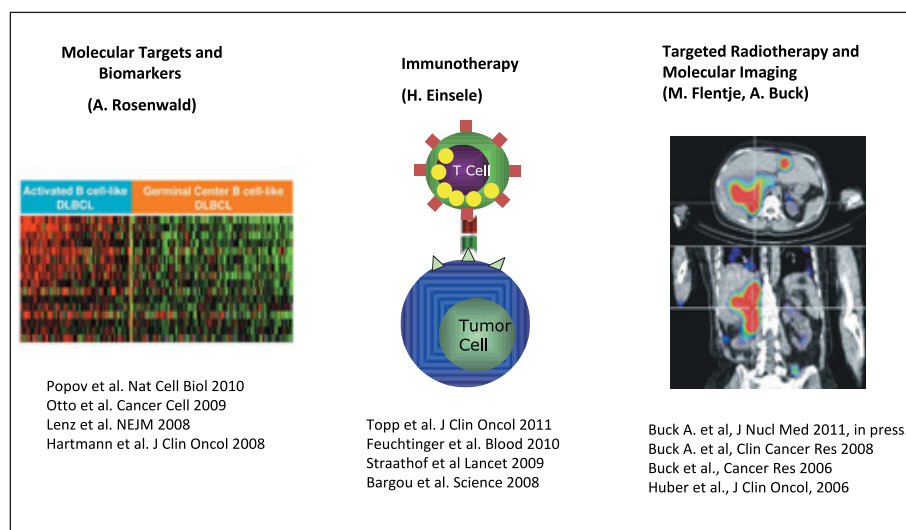


Abb. 1: Forschungsprogramme des CCCMF.

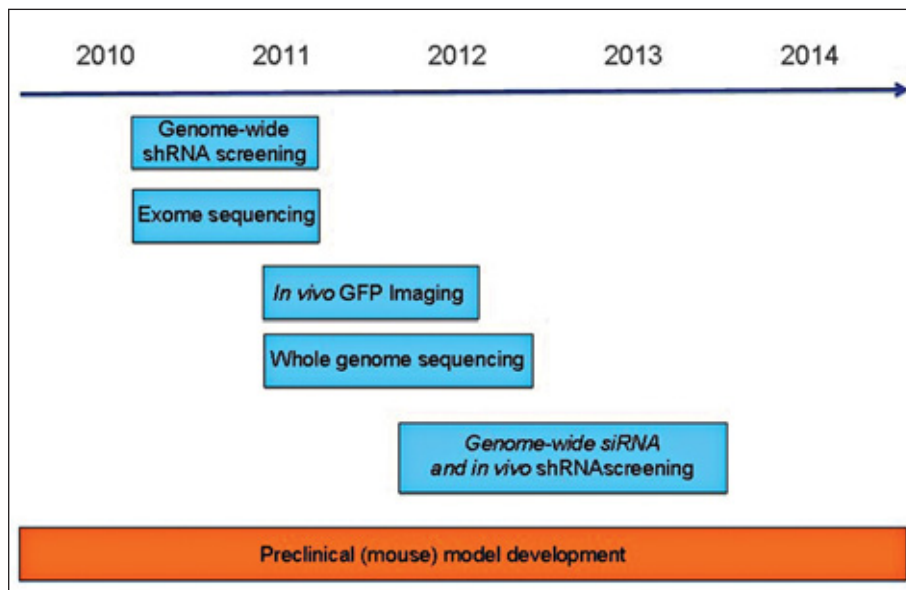


Abb. 2: CCCMF Core Units: Entwicklung 2010 bis 2014.

zung, Datenmanagement, Qualitätsmanagement sowie Fort- und Weiterbildung für Ärzte/Wissenschaftler und Studienassistenten. Eine besondere Einrichtung des CCC Mainfranken ist die Early Clinical Trial Unit. In dieser Einrichtung 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 24 Phase-I/II Studien initiiert werden. Der Schwerpunkt liegt in der Entwicklung zielgerichteter molekularer und immunologischer Therapieansätze mit neuartigen Antikörpern, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Hitzeschock-Proteinen, HDAC-Inhibitoren und anderen „small molecules“.

Forschungsschwerpunkte und Infrastruktur

Das Ziel des CCC ist, neue molekulare Zielstrukturen zu finden und diese zur Behandlung von Tumorerkrankungen zu nutzen.

Das Zentrum hat hierzu 3 Forschungsprogramme aufgebaut (Abb. 1). Das erste Programm widmet sich der Signaltransduktion von Tumorzellen und Beschreibung von Zielstrukturen. Im zweiten Programm steht das Thema Tumor-Immunologie und -Immuntherapie im Vordergrund. Das dritte Programm bearbeitet die Anwendung neuer bildgebender Verfahren zur Erkennung molekularer Tumorstrukturen und der Entwicklung neuer Techniken für die Strahlentherapie. Jedes Programm wird koordiniert durch Mitglieder der CCC Lenkungs-

gruppe-Forschung („Molecular Targets and Biomarkers“: A. Rosenwald, „Immunotherapy“: H. Einsele, „Targeted Radiotherapy and Molecular Imaging“: M. Flentje und A. Buck) zusammen mit dem stv. CCC-Direktor-Forschung (M. Eilers) und dem CCC Direktor (R. Bargou). Das CCC Mainfranken bietet den Rahmen zur interdisziplinären wissenschaftlichen Zusammenarbeit und die Lenkungsgruppe-Forschung übt wesentlichen Einfluss aus auf die strategische Ausrichtung und wissenschaftliche Profilbildung des CCC. Es gibt regelmäßigen Informationsaustausch über laufende Projekte und Gelegenheiten zur Bildung von Kooperationen mit gemeinsamen Drittmittelanträgen. Die Mitgliedschaft in

den CCC Programmen setzt Einwerbung von Drittmitteln, hochrangige Publikationen und die Beteiligung an Kooperationsprojekten voraus.

Das CCC bietet den Mitgliedern zentrale Service-Einrichtungen zur Anwendung modernster Forschungstechnik (Core Facilities). Abbildung 2 zeigt die zentral verfügbaren Techniken und die geplanten Entwicklungen.

Die Forschungsaktivitäten der unter dem Dach des CCC Mainfranken zusammengefassten Kliniken und Institute werden sehr umfangreich durch Drittmittel gefördert. Die Drittmittelförderung von Forschungsverbünden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), die Deutsche Krebshilfe (DKH), das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BmBF), die Europäische Union, das Land Bayern und das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) sowie die Einzelförderung zahlreicher Forschungsprojekte bilden die Basis und Struktur der drei Hauptforschungsprogramme des CCC Mainfranken.

Wissenschaftliche Erfolge aus den Jahren 2010 und 2011

Im Bereich der Grundlagenforschung, der translationalen, sowie der klinischen Forschung wurden in allen 3 Programmen wissenschaftliche Meilensteine erreicht.

Häufige solide Tumore:

Ein neuer Mechanismus der Aktivierung von c-myc wurde als relevanter Schritt in

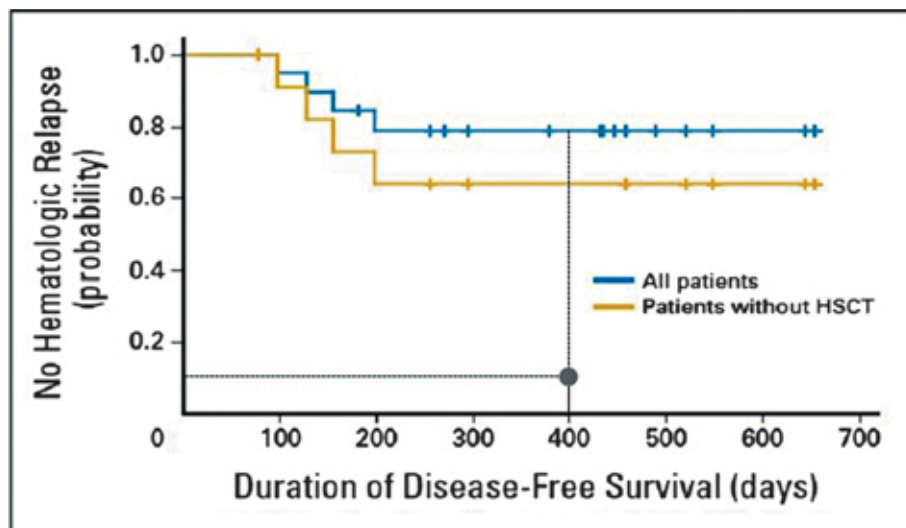


Abb. 3: Der BiTE Antikörper Blinatumomab verbessert bei Patienten mit molekular refraktärer ALL (MRD-pos) das Leukämie-freie Überleben. (Topp et al., J Clin Oncol, 2011).

der molekularen Pathogenese des kolorektalen Karzinoms nachgewiesen und für das Prostata Karzinom wurden verschiedene miRNAs als Biomarker zur Identifizierung von Hochrisiko-Patienten gefunden. Im Rahmen einer internationalen multizentrischen Studie konnte mit der Hochpräzisions-Strahlentherapie eine sehr gute lokale Kontrolle bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im lokalisiertem Stadium erreicht werden.

Hämato-Onkologie und pädiatrische Onkologie:

Im Rahmen einer Phase-II Studie mit dem BiTE Antikörper Blinatumab konnten verbesserte Remissions- und Überlebensraten bei Patienten mit molekular refraktärer ALL gezeigt werden (Abb. 3). Neue Zielstrukturen und molekulare Subgruppen konnten für das Multiple Myelom und Non-Hodgkin Lymphom identifiziert werden. Keimbahnmutationen des CBL Gens wurden als genetische Risikofaktoren zur Prädisposition für die juvenile myelomonozytäre Leukämie identifiziert.

Seltene Tumorerkrankungen:

Polyoma-Virus kodierte T-Antigene wurden als potentielle Zielstrukturen für neue therapeutische Strategien beim Merkelzellkarzinom gezeigt. Ein neues Radio-Konjugat wurde erfolgreich sowohl für die Bildgebung wie auch für die Therapie bei Patienten mit Nebennierenkarzinom getestet.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Topp MS, Kufer P, Gökbüget N, Goebe-ler M, Klinger M, Neumann S, Horst HA, Raff T, Viardot A, Schmid M, Stelljes M, Schaich M, Degenhard E, Köhne-Volland R, Brüggemann M, Ottmann O, Pfeifer H, Burmeister T, Nagorsen D, Schmidt M, Lutterbuese R, Reinhardt C, Baeuerle PA, Kneba M, Einsele H, Riethmüller G, Hoel-zer D, Zugmaier G, Bargou RC. (2011) Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-li-neage acute lymphoblastic leukemia pati-ents results in high response rate and pro-longed leukemia-free survival. *J Clin Oncol*. 29:2493-8.

Steinbrunn T, Stühmer T, Gattenlöhner S, Rosenwald A, Mottok A, Unzicker C, Einsele H, Chatterjee M, Bargou RC. (2011) Muta-ted RAS and constitutively activated Akt de-lineate distinct oncogenic pathways, which independently contribute to multiple myelo-ma cell survival. *Blood*. 117:1998-2004.

Popov N, Schüle C, Jaenicke LA, Eilers M. (2010) Ubiquitylation of the amino ter-minus of Myc by SCF(β -TrCP) antagonizes SCF(Fbw7)-mediated turnover. *Nat Cell Biol*. 12:973-81.

Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Ha-enscheid H, Knoedler P, Lang K, Buck AK, Reiners C, Allolio B, Schirbel A. (2011) [131I]Iodometomidate for Targeted Radi-onuclide Therapy of Advanced Adrenocor-tical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. [Epub ahead of print].

Kress TR, Cannell IG, Brenkman AB, Sa-mans B, Gaestel M, Roepman P, Burge-ring BM, Bushell M, Rosenwald A, Eilers M. (2011) The MK5/PRAK kinase and Myc form a negative feedback loop that is dis-rupted during colorectal tumorigenesis. *Mol Cell* 41:445-57.

Spahn M, Kneitz S, Scholz CJ, Stenger N, Rüdiger T, Ströbel P, Riedmiller H, Kneitz B. (2010) Expression of microRNA-221 is pro-gressively reduced in aggressive prostate cancer and metastasis and predicts clinical recurrence. *Int J Cancer* 127:394-403.

Leich E, Zamo A, Horn H, Haralambieva E, Puppe B, Gascoyne RD, Chan WC, Brazier RM, Rimsza LM, Weisenburger DD, Dela-bie J, Jaffe ES, Fitzgibbon J, Staudt LM, Mueller-Hermelink HK, Calaminici M, Cam-po E, Ott G, Hernández L, Rosenwald A. (2011) MicroRNA profiles of t(14;18)-ne-gative follicular lymphoma support a late germinal center B-cell phenotype. *Blood* 118:5550-8.

Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, Bunda S, Fink-lestein JZ, Sakamoto KM, Gorr TA, Mehta P, Schmid I, Kropshofer G, Corbacioglu S, Lang PJ, Klein C, Schlegel PG, Heinzmann A, Schneider M, Starý J, van den Heuvel-Eibrink MM, Hasle H, Locatelli F, Sakai D, Archambeault S, Chen L, Russell RC, Sy-bingco SS, Ohh M, Braun BS, Flotho C, Loh ML. (2010) Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leu-kemia. *Nat Genet*. 42:794-800.

5.2 Interdisziplinäre Forschungseinrichtungen

5.2.1 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. rer. nat. Andrea Thelen-Frölich
(Geschäftsführerin)
Tel.: 0931/201-47794

Aufgaben und Struktur

Das IZKF Würzburg ist ein internes 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 Gesamtfinanzvolumen betrug 2011 rund 6 Millionen Euro, der Anteil der direkten Fördermittel lag dabei bei rund 4,9 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 Koordination der Programme sowie die Förderentscheidungen unterliegen sowie
- 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. Die Verabschiedung der 2010/2011 überarbeiteten Statuten dokumentieren die Weiterentwicklung der Ziele, Aufgaben, Förder- und Entscheidungsstrukturen des Zentrums im Umfeld neuer struktureller und wissenschaftlicher Herausforderungen an der Fakultät.

Forschungsschwerpunkte

Projektförderung und Nachwuchsgruppen

Die Forschungsschwerpunkte spiegeln sich vor allem in der IZKF-Projektförderung. Ziel dieser themenfokussierten Förderung ist es, die vorhandenen wissenschaftlichen Schwerpunkte der Fakultät stärker sachbezogen aufeinander auszurichten sowie neue Themenfelder aufzugreifen und weiterzuentwickeln. Für die Projekte ist eine Koo-

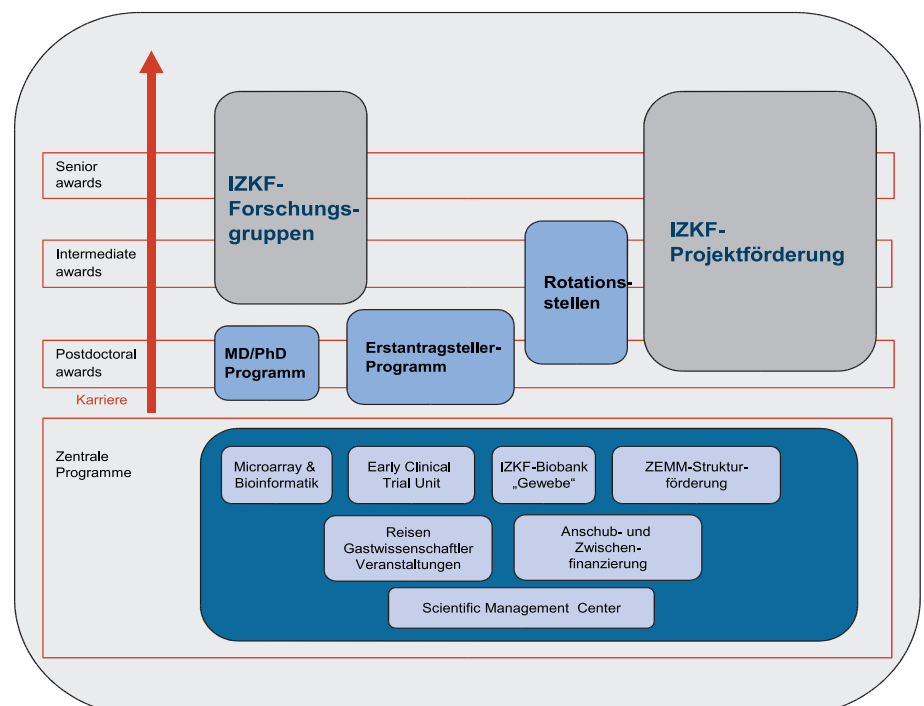


Abb.1: Schaubild IZKF Forschungsförderung 2011.

peration von klinischen Forschern und Forscherinnen mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus der biomedizinischen Grundlagenforschung Voraussetzung für die Förderung. Die Überführung der Projekte in eine externe Drittmittelförderung nach der bis zu dreijährigen IZKF-Förderung wird erwartet. Alle IZKF-Projekte werden auf der Basis einer internen und externen Begutachtung ausgewählt. Im Jahr 2011 stellte das Zentrum den bisherigen dreijährigen Begutachtungszyklus auf die jährliche Begutachtung um, um unter gleichen kompetitiven Voraussetzungen in kürzeren Abständen einen Einstieg in das IZKF zu ermöglichen. 16 neue Projekte, hervorgegangen aus der Begutachtung von insgesamt 55 Antragsskizzen, werden im Laufe des Jahres 2012 ihre Arbeit beginnen.

2011 förderte das Zentrum 36 Einzelvorhaben in sechs Projektbereichen:

Projektbereich A: Pathophysiologie von Entzündungsreaktionen

Die hier geförderten neun Projekte umfassen ein breites Forschungsspektrum, das von der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie der multiplen Sklerose, über die pathophysiologische Erforschung spezifischer Entzündungsreaktion bis hin zu infektionsbiologisch geprägten Fragestellungen reicht. Letztere beschäftigen sich zum Beispiel mit den pathophysiologischen Veränderungen von Infektionserregern auf die Fertilität. Hinzu kommen zwei Vorhaben zu Fragestellungen aus der operativen Medizin, bei denen einmal die Infektions-Vulnerabilität und Transplantatdysfunktion im pulmonalen Ischämie-Reperfusionsschaden nach Lungentransplantation im Mittelpunkt der Untersuchungen steht, zum anderen die biotechnologisch hergestellte Spinnenseide als Biomaterial. In Projektbereich A arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus je sieben Kliniken und Instituten zusammen: Neurologie, Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie, Herz-Thorax-Chirurgie, Kinder- und Frauenklinik, Medizinische Klinik II sowie Pathologie, Immunologie, Infektionsbiologie, Hygiene und Mikrobiologie, Anatomie, Neurobiologie und experimentelle Orthopädie.

Projektbereich B: Maligne Transformation und Tumor/Wirt-Interaktion

Im Fokus der sieben Einzelvorhaben steht das verbesserte Verständnis der molekularen Mechanismen maligner Erkrankun-

gen mit dem Ziel der Entwicklung neuer Therapiestrategien. Beteiligt sind Arbeitsgruppen aus der Medizinischen Klinik II, der Kinderklinik, der Chirurgie, Frauenklinik, Hautklinik, Strahlentherapie sowie der Immunologie, Pathologie, Klinischen Biochemie und Pathobiochemie sowie der Physiologischen Chemie II. Daneben ist 2010 im Projektbereich B die Förderung der Nachwuchsgruppe von PD Dr. Jörg Wischhusen in der Frauenklinik erfolgreich beendet worden. Die Gruppe hat im Laufe der fünfjährigen Förderung wichtige Ergebnisse zur Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem erarbeitet. Zudem hat die Nachwuchsgruppe durch die Evaluation und Weiterentwicklung von miRNA-Profilen aus dem peripheren Blut als potentielle Biomarker einen wichtigen Beitrag zur Frühdiagnostik des Ovarialkarzinoms geliefert. Herr Wischhusen ist inzwischen mit seiner Arbeitsgruppe fest in der Frauenklinik etabliert.

Projektbereich D: Transplantation und Tissue Engineering

In drei Kooperationsvorhaben zwischen der Neurochirurgie und der Medizinischen Strahlenkunde, der HNO und der Orthopädie sowie der Medizinischen Klinik II und der Experimentellen Chirurgie arbeiten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler schwerpunktmäßig an der Entwicklung spezifischer Stammzelltherapien. Themenbeispiele sind die Erforschung des regenerativen Potentials induzierter pluripotenter Stammzellen bei Schädel-Hirn-Trauma, die Erarbeitung von Behandlungsstrategien zu laryngealen Defektkonstruktionen sowie die Erforschung der Grundlagen von Graft-versus-Leukämieeffekten.

Projektbereich E: Vaskulopathien und Myokarderkrankungen

Vier Arbeitsgruppen der Medizinischen Klinik I untersuchen mit Nuklearmedizinern, Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen der Anatomie und Zellbiologie, Physiologie und Immunologie zellbiologische, molekulargenetische und pathophysiologische Aspekte von Gefäßerkrankungen. Im Fokus der Forschung steht zum einen die Wundheilung nach Myokardinfarkt, z.B. die damit im Zusammenhang stehende Bedeutung von CD4⁺-Zellen, zum anderen werden die lokalen kardialen Effekte des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) erforscht. Ein weiteres Projekt untersucht die

Bedeutung depolarisierender Transporter für die Nierenschädigung nach Ischämie.

Projektbereich F: Neue diagnostische und bildgebende Verfahren

Der Projektbereich F - ursprünglich von der Kooperation der Physik mit der Medizinischen Klinik I geprägt - hat sich im Laufe der Zeit inhaltlich unter Einbeziehung weiterer klinisch und biomedizinisch arbeitender Abteilungen deutlich erweitert und umfasst nun den ganzen Bereich der biologischen Bildgebung. Vier Projekte mit Arbeitsgruppen der Medizinischen Klinik I, Neurologie, Nuklearmedizin, Experimentellen Physik und der Physiologie arbeiten vor allem mit MR- und PET-Bildgebungsverfahren zur Klärung und zum Verständnis pathophysiologischer Vorgänge und zur Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Ansätze

Projektbereich N: Klinische und experimentelle Neurobiologie

Insgesamt sieben Projekte psychiatrischer, neurologischer und sinnesphysiologischer Ausrichtung sind hier unter Beteiligung von Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen der Neurologie, Psychiatrie, Anästhesiologie, Chirurgie I, der Physiologie, Anatomie und Zellbiologie, Neuropathologie und Rechtsmedizin zusammengefasst. Neben Projekten zur Depression, der Alzheimer-Erkrankung und der Neuromyelitis optica steht die Neuroimmunologie der Schmerzentscheidung im Fokus der Forschung. Darüber hinaus arbeiten Arbeitsgruppen der HNO-Klinik zum einen zusammen mit der Klinischen Neurobiologie an der Generierung konditioneller Knockout-Mäuse als Modell für die auditorische Neuropathie, zum anderen zusammen mit der Physiologie an den Ursachen für das veränderte Schalllokalisierungsvermögen bei beidseits ertaubten Clochea Implantat-Trägern.

Laut Auswertung der Projektförderung 2010 gingen bereits im ersten Jahr nach Ende der Förderung 2009 23 externe Drittmittelförderungen aus den abgeschlossenen Projekten hervor. Es handelt sich dabei überwiegend um DFG- und BMBF-Förderungen. Hervorzuheben ist, dass IZKF-Projekte insbesondere bei der Antragstellung kooperativer Programme externer Förderinstitutionen eine zentrale Rolle spielen. Dies spiegelt sich auch in den jüngst bewilligten neuen großen Zentren an der Fakultät wider, wie des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI) oder des

Nachwuchsförderung und Strukturförderung

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 Programmen:

- Das **MD/PhD-Programm** wurde 1997 als erstes deutsches MD/PhD-Programm gemeinsam von der Medizinischen Fakultät und der Fakultät für Biologie ins Leben gerufen. 34 Absolventen zählte das Programm bis 2010. Im Jahr 2012 wird das MD/PhD-Programm vollständig in die Graduate School of Life Sciences (GSLS) integriert. Es ist geplant, das MD/PhD-Programm weiterhin durch ein Stipendienprogramm zu fördern. Wesentliches Novum dieser Förderung ist die Option eines früheren Wiedereinstiegs in die Klinik durch eine „Klinikrotation“.
- Das **Erstantragsteller-Programm** ermöglicht jungen Medizinerinnen und Medizinern nach der Promotion durch die IZKF-Förderung eigene Forschungsansätze über zwei Jahre auszubauen und diese mit Unterstützung eines Mentors einer externen Drittmittelförderung zuzuführen. Im Rahmen der ersten Förderstaffel 2008-2010 wurden sieben junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gefördert, ein Drittel der Projektleiter konnte ihre Projektidee im ersten Jahr nach der Förderung in eine externe Drittmittelförderung überführen. Eine zweite Staffel wurde 2010 mit drei Wissenschaftlerinnen und fünf Wissenschaftlern in das Programm aufgenommen.
- Mit den **IZKF-Rotationsstellen** können junge Medizinassistentinnen und -assistenten, die in der Klinik arbeiten, für einen begrenzten Zeitraum von den Aufgaben der Krankenversorgung befreit werden, um in der Forschung zu arbeiten. Fünf Stellen reserviert das IZKF jährlich für diese Maßnahme. 2010 und 2011 wurden hier 10 Medizinerinnen und Mediziner aus acht Kliniken unterstützt.
- Die **IZKF-Forschungsgruppen** - bis 2010 als Nachwuchsgruppen geführt - verbinden die schwerpunktorientierte Forschungsförderung mit der Karriereförderung in der Medizin. Insgesamt ist

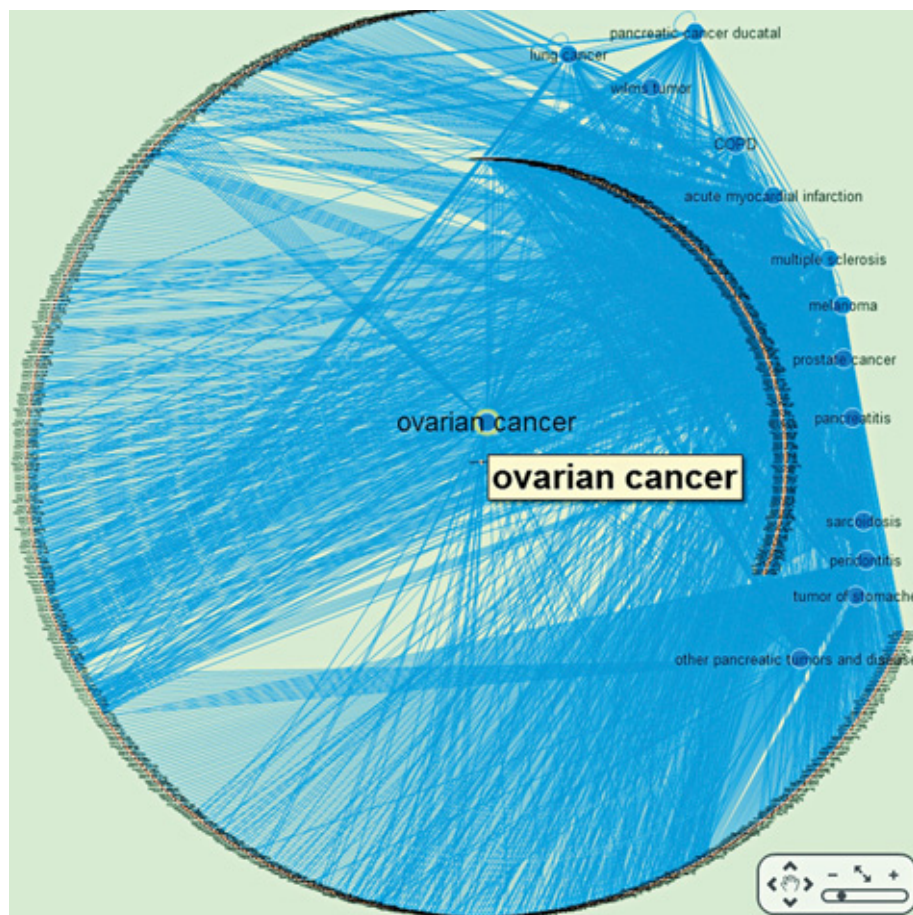


Abb. 2: Abbildung der NWG Wischhusen zur Publikation Keller,... Wischhusen...et al 2011

die Förderung von drei Gruppen für jeweils maximal fünf Jahre geplant. Ziel der Förderung ist es, die Forschung in den Kliniken langfristig und nachhaltig durch neue wissenschaftliche und strukturelle Impulse zu stärken. Eine erste Auswahl erfolgte 2011 in einem zweistufigen Verfahren: Zunächst haben sich die Kliniken mit der Vorlage eines wissenschaftlichen und strukturellen Konzeptes für die Zuteilung einer Forschungsgruppe beworben. Im Rahmen eines internen Auswahl- und Begutachtungsverfahrens wurden dann zwei Konzepte für die internationale Ausschreibung der Gruppenleitungen ausgewählt. Nach internationaler Ausschreibung und Auswahl der Gruppenleitungen für die Konzepte mit externer Begutachtung beginnen 2012 folgende IZKF-forschungsgruppen ihre Arbeiten:

1. „Common pathways of Cardiovascular and Neuropsychiatric Diseases“, gefördert als gemeinsame Gruppe des IZKF und des DZHI, Leitung: Dr. Leif Hommer;

2. „In vivo Imaging in preclinical modelst to develop, establish and validate novel concepts in immune- and tumor therapies“, Leitung: Dr. Andreas Beilhack.

2012 wird die noch ausstehende dritte IZKF-forschungsgruppe ausgeschrieben und ausgewählt.

Sonstige Aktivitäten – Strukturförderung und Infrastruktur

Zur Verbesserung der Infrastruktur vor Ort unterstützt das IZKF vier Core facilities:

- Die 2001 als Microarray-Unit etablierte Core facility hat 2011 als „**IZKF-Servieceinheit für Microarrayanwendungen und bioinformatische Analysen von Hochdurchsatzmethoden**“ das Spektrum des Dienstleistungsangebotes erweitert.
- Mit Beginn der IZKF-Förderung 2008 konnte mit der **Early Clinical Trial Unit** eine neue hoch spezialisierte Einheit für experimentelle Tumorthherapie

am Universitätsklinikum Würzburg etabliert werden. Als interdisziplinäre Plattform dient sie der Behandlung von Tumorpatienten im Rahmen von Phase-I und IIa/b-Studien und hat den Bereich der translationalen medizinischen Forschung erheblich verstärkt.

- Seit 2010 unterstützt das IZKF darüber hinaus **die Infrastruktur des Zentrums für experimentelle molekulare Medizin**, nicht zuletzt um allen IZKF-Mitgliedern den Zugang zum Zentrum zu ermöglichen.
- Im Jahr 2011 hat das Zentrum die Förderung der **Biobank (Gewebe)** befürwortet. Die IZKF-finanzierte Biobank ist eingebunden in das CCC Mainfranken und integraler Bestandteil der BMBF-geförderten „Interdisziplinären Biomaterial und Datenbank“ (IBDW).

Mit dem Ziel einer möglichst großen Flexibilität vor Ort bei gleichzeitiger Evaluation unterscheidet sich das IZKF bewusst von den klassischen Drittmittelförderungen. Im Zentralprojekt „Anschub und Zwischenfinanzierung“ werden ideenreiche und vielversprechende Projekte für einen kurzen Zeitraum gefördert bzw. 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 Bild. 2010 hat das Zentrum in der IZKF-Geschäftsstelle eine Beratungs- und Betreuungsstruktur aufgebaut, um die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät bei der Beantragung und Durchführung externer Drittmittelprojekte zu unterstützen. In diesem Rahmen hat das IZKF unter anderem das DZHI, das Else-Kröner-Forschungskolleg für interdisziplinäre translationale Immunologie sowie die Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (IBDW) in der Antrags- und Implementationsphase bzw. der konzeptionellen und operativen Projektabwicklung betreut.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Keller A, Leidinger P, Bauer A, Elsharawy A, Haas J, Backes C, Wendschlag A, Giese N, Tjaden C, Ott K, Werner J, Hackert T, Ruprecht K, Huwer H, Huebers J, Jacobs G, Rosenstiel P, Dommisch H, Schaefer A, Müller-Quernheim J, Wullich B, Keck B, Graf N, Reichrath J, Vogel B, Nebel A, Jäger SU, Staehler P, Amarantos I, Boissguerin V, Staehler C, Beier M, Scheffler M, Büchler MW, Wischhusen J, Haeusler SF, Dietl J, Hofmann S, Lenhof HP, Schreiber S, Katus HA, Rottbauer W, Meder B, Hoheisel JD, Franke A, Meese E. (2011) Toward the blood-borne miRNome of human diseases. *Nat. Methods*. 8:841-3.

Groh J, Weis J, Zieger H, Stanley ER, Heuer H, Martini R. (2011) Colony-stimulating factor-1 mediates macrophage-related neural damage in a model for Charcot-Marie-Tooth disease type 1X. *Brain*. Epub 2011 Nov 16.

Frantz S, Klaiber M, Baba HA, Oberwinkler H, Völker K, Gaßner B, Feil R, Hofmann F, Kuhn M. (2012) Stress - dependent dilated cardiomyopathy in mice with cardiomyocyte - restricted inactivation of cyclic GMP-dependent protein kinase I. *Eur Heart J*. 2011 Dec 23. [Epub ahead of print].

Weise G, Basse-Luessebrink TC, Wessig C, Jakob PM, Stoll G. (2011) In vivo imaging of inflammation in the peripheral nervous system by (19)F MRI. *Exp Neurol*. 229:494-501.

Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Brettschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Ettrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Then Bergh F, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Munch C, Winkelmann A, Zettl UK, Metz I, Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F. (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 9:14.

Mentrup B, Marschall C, Barvencik F, Ameling M, Jakob F, Beck C. (2011) Functional characterization of a novel mutation localized in the start codon of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 48:1401-8.

5.2.2 Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (IBDW)

Prof. Dr. med. Roland Jahns
(Direktor)

Straubmühlweg 2a
97078 Würzburg
Tel. 0931/201-46366
Fax: 0931/201-646381
ibdw@klinik.uni-wuerzburg.de
www.ibdw.uk-wuerzburg.de

Sekretariat: G. Hill-Gómez
Tel. 0931-201-46366

Dr. sc. hum. Michael Neumann
(Leiter IT der IBDW)
Tel.: 0931-201-45040

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald
(Vorstand des Instituts für Pathologie)
Tel.: 0931-201-47777

Allgemeine Angaben

Forschung auf der Basis von Analysen humaner Biomaterialien und/oder genetischer Daten zusammen mit den zugehörigen klinischen (Verlaufs-) Informationen ist eine Grundvoraussetzung für den medizinischen Wissenszuwachs und – darauf aufbauend – neuen Fortschritten in der Früherkennung, Vorbeugung, Diagnosestellung und Therapie multifaktorieller Erkrankungen.

Zu diesem Zweck ermöglichte die Einwerbung von Fördermitteln aus der Nationalen Biobanken-Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) an der Medizinischen Fakultät Würzburg den Aufbau einer fakultätsweiten interdisziplinären Biomaterial- und Datenbank (IBDW). Die IBDW verfolgt das Ziel, systematisch von Patienten aller teilnehmenden Universitätskliniken und Institute flüssige (z.B. Vollblut, Serum, Plasma, Urin) und feste Biomaterialien (BM, z.B. Gewebeproben, Biopsien – in der IBDW-Gewebebank am Institut für Pathologie) nach höchsten Qualitätsstandards langfristig zu asservieren (OECD-Richtlinien) und den Zugang zu den BM und klinischen Daten dieser Patienten unter Beachtung aller ethischen Empfehlungen (Nationaler Ethikrat) und datenschutzrechtlichen Vorschriften am Standort Würzburg sicherzustellen.

Der fachübergreifende und integrative Ansatz (Gewebe- und Blutproben derselben Patienten zu gleichen Zeitpunkten) im Konzept soll sicherstellen, dass sich die IBDW für alle beteiligten Wissenschaftler/Me-

diziner rasch zu einer wertvollen Methoden- und Serviceplattform für international kompetitive Grundlagen- und klinische Forschung entwickeln kann.

Struktur und Forschungsschwerpunkte

Die IBDW ist der Medizinischen Fakultät direkt unterstellt und eine autonome, keinem Fachbereich spezifisch zugeordnete Institution. Die Organisationsstruktur der zentralen IBDW besteht aus drei eigenständigen Säulen (Flüssig-Biobank/ Gewebebank/ klinische Datenbank und einzelnen dezentralen Biobanken, die alle den geltenden Regeln und Vorschriften der IBDW unterliegen.

Vor dem Hintergrund einer akademisch-wissenschaftlichen Ausrichtung verfolgt die IBDW ein kooperatives Konzept: Biomaterialien (BM) und zugehörige pseudonymisierte krankheitsspezifische Datensätze können nach Prüfung der datenschutzrechtlichen Unbedenklichkeit sowie der wissenschaftlichen Fragestellung zwischen IBDW und anderen akademischen Einrichtungen ausgetauscht werden. Zur besseren Standardisierung der technischen Verarbeitungsprozesse kooperiert die IBDW bei flüssigen humanen BM (Blut, Serum, Urin) eng mit dem Zentrallabor des Klinikums, für feste BM (Gewebe) mit dem Institut für Pathologie. Die Verwaltung der BM-identifizierenden, der BM-Analysedaten und die Abfrage der medizinischen Kontextdaten erfolgt über eine zentrale IBDW-Datenbank. Diese wird unabhängig von den BM-lagernden Einrichtungen eng mit dem Service-Zen-

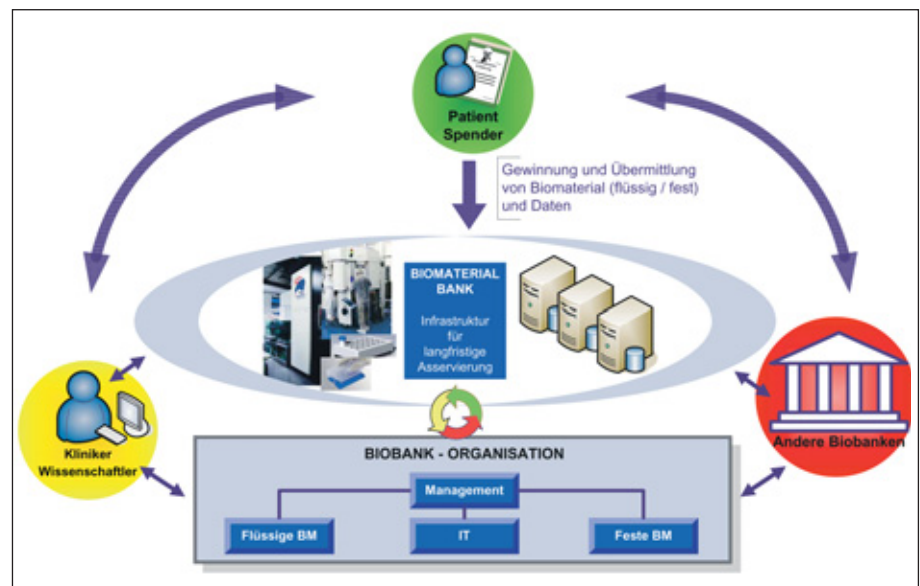


Abb 1: Organisations-Struktur der IBDW



Abb 2: Entstehung des IBDW Kryolager-Gebäudes (A8) 10/11/12-2011

trum für Medizininformatik (SMI) des Universitätsklinikums, dem IT-System des Zentrallabors und dem IT-System des Instituts für Pathologie abgestimmt und mit festen Zugangsregeln eingerichtet.

Die IBDW ist wichtiger Bestandteil der am Standort Würzburg in den letzten Jahren etablierten und zukünftig weiter auszubauenden Netzwerke im Bereich der molekularen biomedizinischen und klinischen Forschung; diese umfassen u.a. das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), das Comprehensive Cancer Centre Mainfranken (CCCM), und das Rudolf Virchow Zentrum, DFG-Forschungszentrum für Biomedizin (RVZ). Mittelfristiges Ziel ist die Einbindung der IBDW in nationale und internationale/ europäische Forschungsprojekte (BBMRI).

Aufgaben/Grundprinzipien der IBDW umfassen:

- Etablierung von Gewinnungs-/Prozessierungspfaden für flüssige und feste BM (einheitliche BM-Kodierung, Registrierung, Nachverfolgung, Lagerung und Wiederfindung, die z.B. die parallele Untersuchung zeitgleich gewonnener Blut- und Gewebeproben im Verlauf einer bestimmten Erkrankung ermöglichen);
- Kurzzeitlagerung von BM für 2-5 Jahre (-80°C, sofortiger Zugriff, schnelles Auslesen und Zusammenstellen der Bioproben);
- Langzeitlagerung von BM > 10 Jahre (-140°C, für besondere BM)

- Erarbeiten einheitlicher SOPs und Handling Guidelines für IBDW/universitäre Einrichtungen;
- Implementierung eines mehrstufigen BM- und Daten-Schutzkonzepts sowie eines besonders gesicherten Zugangskonzepts für BM und/oder Daten der IBDW;
- Erstellen einheitlicher fachübergreifender Annotations-Datensätze;
- Extrahieren/Kompilieren des Basisdatensatzes/krankheitsspezifischer Datensätze aus dem Klinikinformationssystem (KIS);
- Teilnahme am Nationalen Biobanken-Register und der Nationalen BB-Plattform (TMF, Berlin);
- Projekt-basierte Kooperation und Netzwerkbildung auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Deubner N, Berliner D, Schlipp A, Gelbrich G, Caforio ALP, Felix SB, Fu M, Katus H, Angermann CE, Lohse MJ, Ertl G, Störk S, Jahns R. (2010) Cardiac Beta1-Adrenoceptor Autoantibodies in Human Heart Disease: Rationale and Design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETICS) Study - on behalf of the ETICS-Study Group. *Eur. J. Heart Fail.*, 12:753-762.

Ott G, Ziepert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd HW, Thorns C, Feller AC, Lenze D, Hummel M, Stein H, Müller-Hermelink HK, Frank M, Hansmann ML, Barth TF, Möller P, Cogliatti S, Pfreundschuh M, Schmitz N, Trümper L, Loeffler M, Rosenwald A. (2010) Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*, 116:4916-4925.

Jahns R, Neumann M, Geiger J, Kößler J, Störk S, Walter U. (2011). Biomaterialbanken – Potential und Herausforderung für die Laboratoriumsmedizin (Banks of Biomaterials – Potential and Challenges for Laboratory Medicine). *Bayer. Ärzteblatt*, 6:54-59.

Jahns R, Deubner N, Boivin V, Caforio ALP, Felix SB, Fu M, Lohse MJ, Ertl G. (2011) Acute myocarditis – a trigger of cardiac autoimmunity? Expected insights from the Etiology, Titre-Course, and effect on Survival of cardiac autoantibodies (ETICS) Study. In : Myocarditis. Cihakova D Ed., In-Tech Open Access Publisher, Rijeka, (Croatia); pp 387-402.

Leich E, Zamo A, Horn H, Haralambieva E, Puppe B, Gascoyne RD, Chan WC, Brazier RM, Rimsza LM, Weisenburger DD, Delabie J, Jaffe ES, Fitzgibbon J, Staudt LM, Mueller-Hermelink HK, Calaminici M, Campo E, Ott G, Hernández L, Rosenwald A. (2011) MicroRNA profiles of t(14;18)-negative follicular lymphoma support a late germinal center B-cell phenotype. *Blood*, 118:5550-5558.

5.2.3 Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM)

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller
(akademische Leitung)

Zinklesweg 10
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201/45848
FAX: 0931/201/644144
E-mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de
<http://www.zemm.uni-wuerzburg.de/>

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. 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 Wissenschaft-

lern mehrere Kleintier- und ein Großtieroperationssaal zur Verfügung.

Das ZEMM beherbergt zudem rund 900 m² Büro- und Laborflächen, die antragsbasiert für Drittmittelprojekte vergeben werden. Momentan sind Arbeitsgruppen aus der Medizinischen Klinik I und II sowie die Arbeitsgruppe Stammzellbiologie 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 (DNA-Vorkerninjektion, ES Zell-basierte Technologie), der Kryokonservierung von Embryonen und Spermien sowie der Hygienesanierung von Mauslinien durch Embryotransfer angeboten werden. Die Kryokonservierung von Embryonen und Spermien erweist sich als hilfreiche, nicht zuletzt auch als ökonomische Methode zur Erhaltung wertvoller transgener Linien bzw. eines genetischen Status quo. In der Tierhaltungseinrichtung des ZEMM ist deshalb eine zentrale Embryonenbank im Aufbau, auf die Nutzer im Bedarfsfall zurückgreifen können. Die Kryokonservierung von Spermien und die in-vitro-Fertilisation (IVF) konnte ergänzend zur Kryokonservierung von Eizellen etabliert und Nutzern angeboten werden.

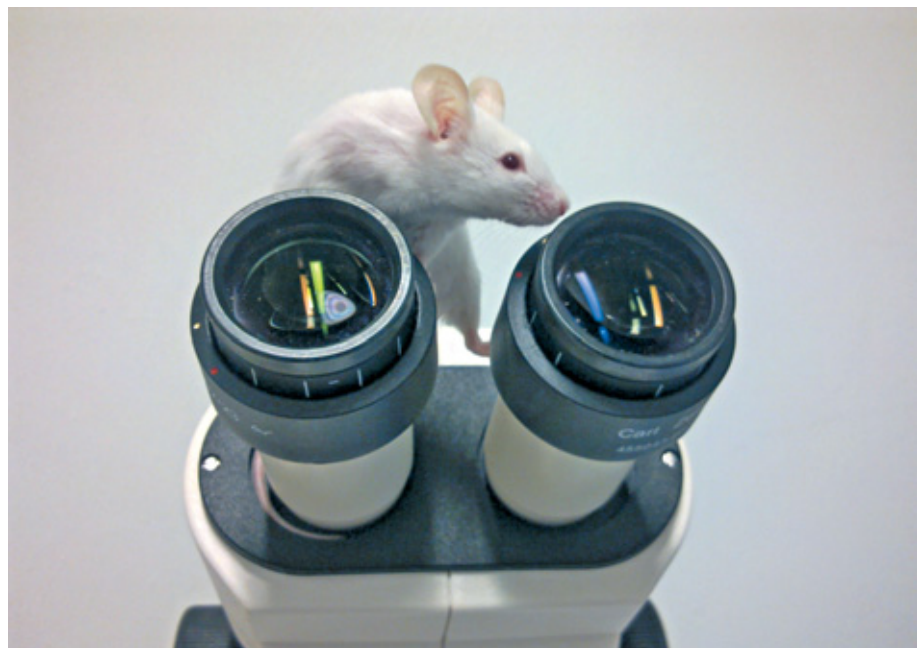


Abb. 1: Albino BL/6-Maus Spendertier für die Mikroinjektion.



Abb. 2: Embryonen im Morulastadium für die Hygienesanierung.

Das Einbringen von Tieren in den Zucht- und SPF-Bereich sowie die Sanierung von kontaminierten Mauslinien erfolgt ausschließlich über Embryotransfer. Zwei dem SPF-Bereich angeschlossene, mit Sicherheitswerkbänken und Tierschleusen ausgerüstete Labors stehen für die unter sterilen Bedingungen erfolgenden Embryotransfers zur Verfügung. Die Präparation von Embryonen erfolgt in einem von der Tierhaltung des ZEMM räumlich getrennten Labor im Erdgeschoß. Durch die Ausführung dieser beiden Arbeitsprozesse in zwei hygienisch streng voneinander getrennten Einheiten kann das Kontaminationsrisiko für den SPF-Bereich minimiert werden.

Im Jahr 2011 konnten insgesamt 58 Mauslinien über Hygienesanierung und in-vitro-

Fertilisation erfolgreich in den SPF-Bereich des ZEMM transferiert sowie eine Erhaltungs- und Produktionszucht unter „spezifiziert pathogenfreien (SPF)“-Bedingungen aufgebaut werden.

Die DNA Mikroinjektion wird in der Tierhaltungseinrichtung des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie durchgeführt. Die ES-Zellinjektion zur Generierung klassischer und konditionaler knock-in und knock-out Mäuse (gene targeting) ist zur Zeit am Rudolf-Virchow-Zentrum im Aufbau. Dafür soll sowohl die konventionelle Methode der Blastozysteninjektion unter Verwendung eines neuen state-of-the-art Mikroinjektionsmikroskopes reetabliert sowie eine neue Technologie, die Laserassistierte 8-Zellinjektion neu etabliert werden.

5.2.4 Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg

KONTAKTDATEN

Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg



Dr. med. Andreas Beilhack
(Kordinator)

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Tel: 0931-201-44040
E-mail: beilhack_a@klinik.uni-wuerzburg.de

PD Dr. rer. nat. Jörg Wischhusen
(Sprecher)

Frauen- und Poliklinik
Tel: 0931-201-25291
E-mail: Wischhusen_J@klinik.uni-wuerzburg.de

Dr. rer. nat. Andrea Thelen-Frölich
(Administration und Organisation)

Interdisziplinäres Zentrum für
Klinische Forschung
Tel: 0931-201-47794
E-mail: thelen_a@klinik.uni-wuerzburg.de

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Würzburger Else-Kröner-Forschungskolleg für interdisziplinäre translationale Immunologie für junge Ärztinnen und Ärzte ist ein fachübergreifendes Forschungs- und Ausbildungsprogramm mit dem Ziel, eine strukturierte, kliniknahe und wissenschaftsorientierte Ausbildung auf dem Gebiet der Immunologie zu vermitteln. Der Würzburger Antrag unter Federführung von Dr. Andreas Beilhack (Medizinische Klinik und Poliklinik II) und PD Dr. Jörg Wischhusen (Universitäts-Frauenklinik) setzte sich nach einer deutschlandweiten Ausschreibung der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung zusammen mit den Universitätskliniken Bonn und Ulm gegen 55 weitere eingereichte Antragsskizzen durch und erhält in der ersten Förderphase eine Förderung von einer Millionen Euro für drei Jahre.

Das Else-Kröner-Forschungskolleg soll die Karriereentwicklung junger Mediziner an der Schnittstelle zwischen ärztlicher Tätigkeit, klinischer und experimenteller Forschung optimal unterstützen. Einerseits werden acht ausgewählten Stipendiaten ärztliche Fertigkeiten in der Ausbildung zum Facharzt im Rahmen dieses Programms bestmöglich vermittelt. Andererseits werden die Else-Kröner-Stipendiaten durch ein begleitendes

Trainingsprogramm mit Mentoring, einer 12monatigen experimentellen Forschungsphase und durch Einbeziehung in Klinische Studien gefördert. Darüber hinaus können dank der externen Förderung 8 Stipendiaten aus verschiedenen Kliniken in aktuelle Methoden der biomedizinischen Forschung eingeführt werden und einen vertieften Einblick in die immunbiologischen Grundlagen der Medizin erhalten.

Zahlreiche Krankheitsbilder der klassischen medizinischen Fachdisziplinen sind entscheidend von (Fehl-)Funktionen des Immunsystems geprägt. Eine verbesserte Vernetzung der immunologischen Grundlagenforschung mit der klinischen Translation ist deshalb eine wichtige Voraussetzung für innovative therapeutische Ansätze. Daher darf sich die immunologische Ausbildung junger Mediziner nicht auf das Studium alleine beschränken, sondern soll auch innerhalb der klinischen Weiterbildung forciert werden.

Das Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg berücksichtigt die Notwendigkeit zur patientenspezifischen Personalisierung vieler Immuntherapien. Da Regulationsmechanismen des Immunsystems, die für eine unzureichende Abwehrfunktion bei Krebs- und Infektionserkrankungen verantwortlich sind, gleichzeitig geeignet sein könnten, um überschießende Immunreaktionen bei All-

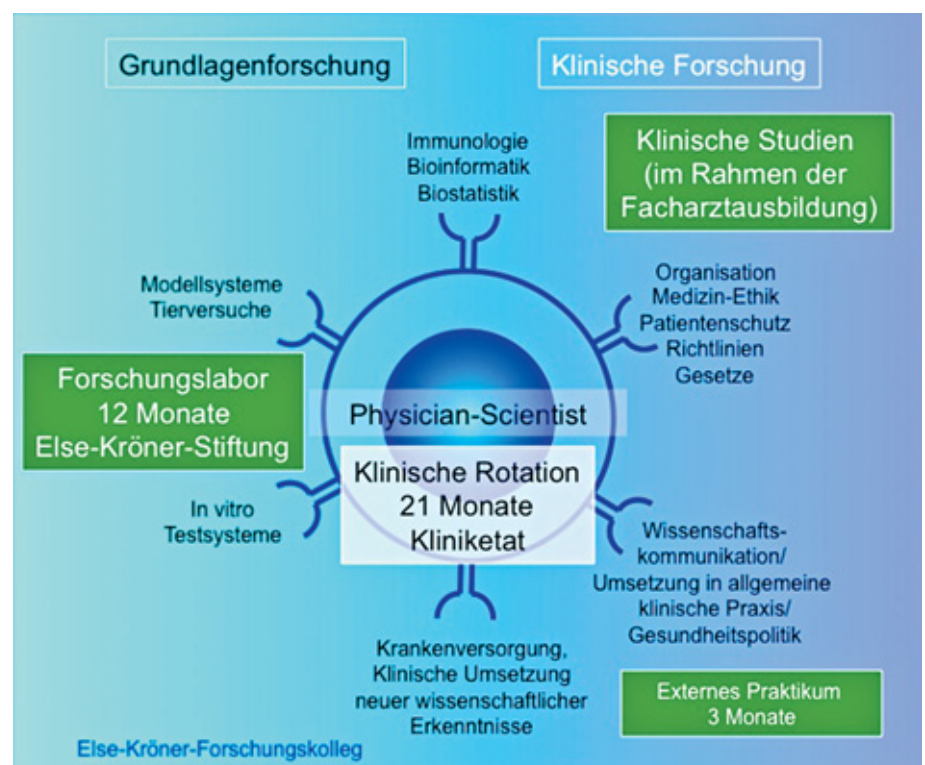


Abb. 1: Die Ausbildungskomponenten des Würzburger Else-Kröner-Forschungskollegs für interdisziplinäre translationale Immunologie.

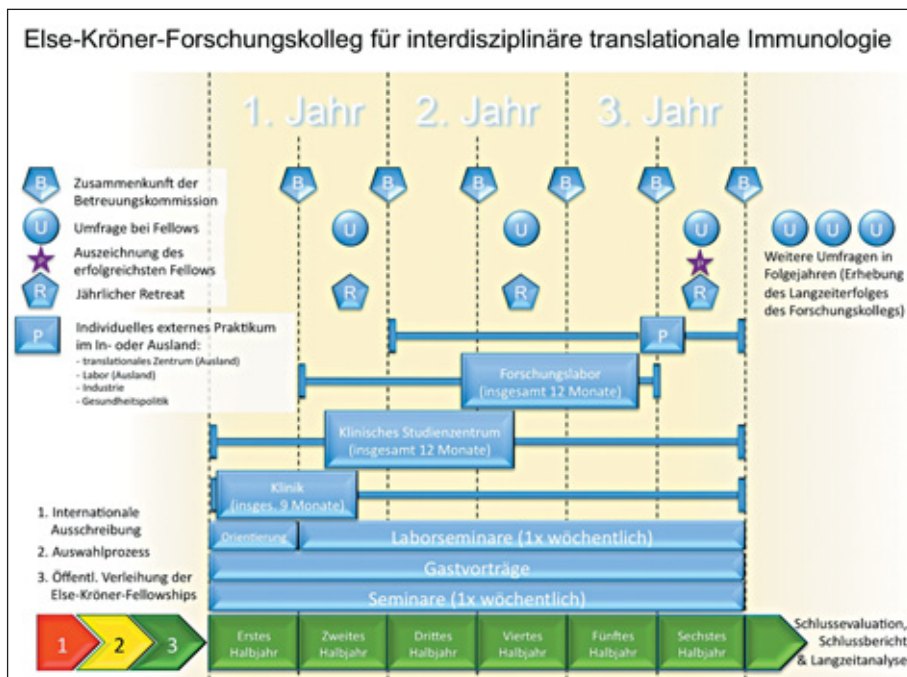


Abb. 2: Die individualisierte Ausbildungsstruktur des Würzburger Else-Kröner-Forschungskollegs für interdisziplinäre translationale Immunologie.

ergien, Autoimmun- und Abstoßungsreaktionen abzuschwächen, werden sämtliche dieser Themenkomplexe ins Forschungskolleg integriert, so dass die Kollegiaten Gemeinsamkeiten verschiedener Krankheiten über die klassischen Fachgrenzen hinweg kennen lernen.

Daher erscheint das Else-Kröner-Forschungskolleg auch geeignet, um langfristig die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu stärken und die, im Bereich der Immuntherapie häufig mögliche, Übertragung therapeutischer Ansätze für neue Indikationen in anderen Zusammenhängen zu fördern.

Klinikorientierte immunologische Forschung

Um eine gute Verknüpfung zwischen immunologischer experimenteller und klinischer Forschung garantieren, haben sich acht Würzburger Kliniken und Institute im Else-Kröner-Kolleg miteinander vernetzt.

Eine moderne, individualisierte Immuntherapie beginnt zwangsläufig bei der Identifizierung von Zielgenen, die u.a. am Institut für Pathologie, einem Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie, mittels modernster Sequenzierungstechniken analysiert werden (Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project, International Cancer Genome Consortium).

Proteine, die eine besondere Bedeutung

für Zellfunktionen und damit auch die Entstehung, Diagnose und Behandlung von Krankheiten haben, werden im Rudolf-Virchow-Zentrum mit verschiedensten Verfahren der höchstauflösenden Mikroskopie sowie mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert.

In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I wurde u.a. gezeigt, dass Autoantikörper gegen $\beta 1/2$ -adrenerge Rezeptoren wesentlich zur Pathogenese der Herzinsuffizienz beitragen können. Die daraus entwickelten klinischen Konzepte werden im neu gegründeten, an die Med. Klinik I angegliederten Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) weiterentwickelt.

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II befasst sich schwerpunktmäßig mit innovativen Immuntherapien bei hämatologischen Tumoren und hat die deutschlandweit einzigartige Early Clinical Trial Unit ins Leben gerufen sowie gemeinsam mit der Universitäts-Kinderklinik das Stammzelltransplantationszentrum aufgebaut, in dem neue Ansätze in der Stammzelltransplantation evaluiert werden. Die neu etablierte IZKF-Forscherguppe „In vivo Imaging in preclinical models for immune and tumor therapies“ testet in präklinischen Modellen neue immunologische Therapiekonzepte für Leukämien, solide Tumore und Infektionen sowie die Verhinderung der Graft-versus-host Erkrankung nach Stammzelltransplantation.

Adoptive Immuntherapien können von einem in der Kinderklinik neu entwickelten Protokoll zur effizienten Generierung Tumorantigen-spezifischer T-Zellen unter GMP-Bedingungen profitieren. Ein weiterer Schwerpunkt der Kinderklinik liegt auf dem Gebiet der kindlichen Hirntumore, gegen die auch Vakzinierungen mit dendritischen Zellen durchgeführt werden.

Das immunologische Ansprechen wird gemeinsam mit dem Institut für Virologie und Immunbiologie verfolgt, an dem neue Konzepte zur Regulation von Immunantwort über Zelloberflächenrezeptoren entwickelt werden. Dies umfasst auch die Erforschung von Regulationsmechanismen bei „ungewöhnlichen“ T-Zellpopulationen ($\gamma\delta$ T-Zellen und NK T-Zellen).

Die Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie hat in einer Klinischen Forschergruppe das Tumormikromilieu als Modulator und Zielstruktur anti-tumoraler Immunreaktionen erforscht und mit gutem Erfolg Peptid-basierte Vakzinierungsstudien gegen Tumor-Stroma-Antigene durchgeführt. Zudem wird durch die Neuberufung von Herrn Prof. Goebeler das Themengebiet der Allergologie gestärkt.

An der Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik spielen Antikörper-basierte Therapien eine Schlüsselrolle beim Mammakarzinom. Wissenschaftlich steht die Untersuchung immunologischer Toleranzmechanismen in Tumoren sowie an der fetomaternalen Grenzzone im Zentrum des Interesses. Die Nachwuchsforscherguppe „tumor progression and immune escape“ entwickelt zudem klinische Strategien zum immuntherapeutischen „Targeting“ von Tumorstammzellen. Ausgehend von miRNA-Profilen in peripheren Blutlymphozyten wurden darüber hinaus neue diagnostische Ansätze entwickelt.

Strukturierte Ausbildung zum clinician scientist

Die Mitgliedschaft der ausgewählten Kollegiaten im Else-Kröner-Forschungskolleg umfasst drei Jahre, innerhalb derer die einzelnen Programmkomponenten zeitlich flexibel angeordnet werden können. Somit wird eine dem individuellen Karriereweg angepasste strukturierte und zielstrebige Ausbildung zum *clinician scientist* ermöglicht. Im Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg sind drei wesentliche Ausbildungskomponenten in die individuelle Karriereplanung der jungen Forscher verankert: Die klinische

Ausbildung zum Facharzt, eine grundlagenwissenschaftliche Ausbildung in der biomedizinischen Forschung mit dem interdisziplinären Schwerpunkt Immunologie, sowie eine profunde Ausbildung in der Translation präklinischer Ergebnisse in klinischen Studien. Das Mentoring-Programm des Else-Kröner-Forschungskollegs soll junge *clinician scientists* bei der Bewältigung der vielfältigen Herausforderungen des Hochschul- und Klinikalltags unterstützen und ihnen helfen, ihre individuellen Karrierechancen zu optimieren.

Ein Orientierungssemester soll durch wöchentliche Gruppentreffen der Else-Kröner-Fellows mit Klinikern und Forschern einen schnellen Programmüberblick und vor allem persönliche Kontakte mit Experten verschiedener Disziplinen begünstigen. Während des Orientierungssemesters absolvieren die Else-Kröner-Fellows einwöchige Laborrotationen in drei verschiedenen Arbeitsgruppen, um anschließend eine fundierte Entscheidung für das geplante Forschungsprojekt treffen zu können und zusätzlich konkrete Kollaborationsmöglichkeiten für ihr zukünftiges Projekt auszuloten. Der Fellow erarbeitet gemeinsam mit der Betreuungskommission ein individuelles Programm, das eine möglichst optimale Abstimmung des 12-monatigen Forschungsprojekts mit der klinischen Ausbildung einschließlich der klinischen Studie ermöglicht. Da sich diese Kommission aus einem Naturwissenschaftler, einem Arzt und dem Klinikdirektor konstituiert, können sowohl klinische als auch wissenschaftliche Notwendigkeiten ausreichend bedacht werden. Ein externer Mentor soll die persönliche Karriereentwicklung des Fellows begleiten, ohne dass Interessenskonflikte mit der Fakultät oder Betreuungskommission berücksichtigt werden müssen. Die Empfehlung zur individuellen Programmumsetzung erteilt der Vorstand des Forschungskollegs. Auf Wunsch kann die Rotation ins Forschungslabor oder die Mitarbeit an einer klinischen Studie auch in mehrere kürzere Zeitintervalle, die zusammen eine 12monatige geschützte Forschungszeit garantieren, unterteilt werden. Entsprechend flexible individuelle Rotationsschemata oder Tandemprogramme haben sich bereits im IZKF bewährt. Der Projektbeginn ist nicht streng vorgegeben, sodass die Rotation ins Forschungslabor zu einem Zeitpunkt erfolgen kann, der passend zur klinischen Ausbildung gewählt werden kann. Aus der Tatsache, dass die Else-Kröner-Fellows das aufnehmende Labor selber auswählen dürfen, ergibt sich für die Projektleiter die Notwendigkeit, die spezifischen Bedürfnisse der Stipendiaten hinreichend zu

berücksichtigen. Während dieser geschützten Zeit dürfen dem Kollegiaten keine klinischen Verpflichtungen auferlegt werden. In dem dreijährigen Ausbildungsprogramm werden neben wöchentlichen (Gast-)Vorträgen Schwerpunktseminare angeboten, die einen vertiefenden Einblick in relevante Themengebiete (Statistik, Bioinformatik, Methoden, Literatur, spezielle Immunologie, angewandte Immunologie, Studiendesign, Biobanking, Bioethik etc.) ermöglichen. Durch Fortbildungen und Qualifizierungsprogramme sollen berufsbezogene soziale Kompetenzen gefördert und Bewältigungsstrategien für Herausforderungen in Beruf und Privatleben erlernt werden. Hierdurch sollen die Fellows bei der erfolgreichen Bewältigung der täglichen Herausforderungen in Hochschul- und Klinikalltag unterstützt werden.

Als Perspektive wird die Umsetzung erzielter Forschungsergebnisse in Drittmittelanträge ausdrücklich angestrebt. Hierzu bietet sich zunächst das IZKF-Erstantragstellerprogramm an, über das IZKF Scientific Management Center wird aber auch eine Antragstellung bei externen Förderorganisationen unterstützt. Dies soll erfolgreichen Fellows den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe ermöglichen.

5.3 Sonderforschungsbereiche

5.3.1 Sonderforschungsbereich 487, Regulatorische Membranproteine: Vom Erkennungsmechanismus zur pharmakologischen Zielstruktur

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: Hermann@Koepsell.de

Prof. Dr. rer. nat. Roland Benz
(Sprecherrat)
Tel.: 0931/201-48903

Prof. Dr. rer. nat. Rainer Hedrich
(Sprecherrat)
Tel.: 0931/31-86100

Prof. Dr. med. Martin J. Lohse
(Sprecherrat)
Tel.: 0931/201-48401

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller
(Sprecherrat)
Tel.: 0931/31-89207

Aufgaben und Struktur

Der 2000 gegründete SFB 487 "Regulatorische Membranproteine" befand sich in seiner vierten Förderungsperiode die Ende 2011 auslief. In ihm waren zuletzt 17 Arbeitsgruppen der Fakultäten für Medizin und Biologie zusammengefasst, die molekulare Mechanismen der Funktion und Regulation von Membranproteinen erforschten. Durch die Untersuchungen sollte das Verständnis der Funktionen von Rezeptoren, Kanälen, Transportern und membranassoziierten Regulationsproteinen erweitert werden. Dabei wurde ein weites Spektrum von Methoden angewandt, welches von Messungen an isolierten Proteinen bis zu Untersuchungen an ganzen Tieren reichte. Durch Anwendung biochemischer Methoden wurde versucht, Interaktionsdomänen von Proteinen und Bindungsstellen von Liganden zu identifizieren und Tertiärstrukturen von Proteinen aufzuklären. Mithilfe von zellbiologischen und genetischen Methoden wurden Proteininteraktionen und Proteinbewegungen in Zellen analysiert. Funktionsuntersuchungen an intakten Organen und ganzen Tieren, bei denen einzelne Gene ausgeschaltet oder überexprimiert wurden, dienten der Aufklärung physiologischer Funktionen von Membranproteinen. Der Sonderforschungsbereich bildete eine methodische Plattform, die den einzelnen Arbeitsgruppen eine umfassende Untersuchung der bearbeiteten Membranproteine ermöglichte. Durch die erzielten Ergebnisse wurden neue Zielstrukturen für die Entwicklung von Pharmaka identifiziert.

Forschungsschwerpunkte

Gemeinsames Thema der Forschungen waren Proteine an der Zelloberfläche, die Funktionen der Zelle regulieren. Alle Zellen sind von der Außenwelt durch eine dünne Membran aus Phospholipiddoppelschichten getrennt. In diese Membranen sind eine Vielzahl von Proteinen - die sog. integralen Membranproteine - eingelagert. Andere Proteine - die membranassoziierten Proteine - sind den Plasmamembranen außen oder innen angelagert. Die integralen Membranproteine dienen der Signaltransduktion (Rezeptoren), dem Durchtritt von Stoffen (Kanäle, Poren, Transporter) und der Verbindung von Zellen untereinander (Zellkontaktproteine). Membranassoziierte Proteine stabilisieren die Zellmembran und ermöglichen den Kontakt von Zellen mit Proteinen im Interstitium (z.B. Kollagenfasern) und im Zellinnern (z.B. Aktinfilamente). Mithilfe von 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 waren, den strukturellen Aufbau von physiologisch und biomedizinisch relevanten Membranprote-

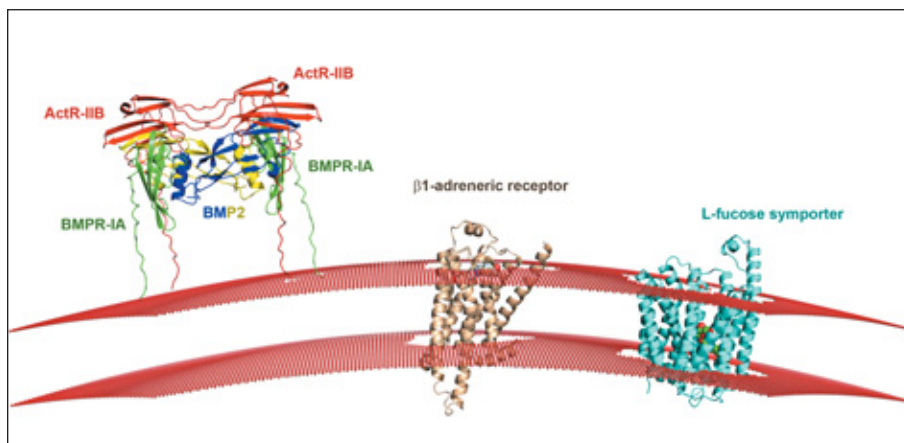


Abb. 1: Schematische Darstellung der drei im SFB 487 bearbeiteten Membranproteinklassen. Der Komplex von BMP-2 gebunden an einen Rezeptorkomplex aus zwei unterschiedlichen Rezeptorsubtypen repräsentiert Rezeptoren mit nur einem die Membran durchspannenden Segment. Der beta1-adrenerge Rezeptor und der L-Fucose Symporter stehen für zwei Gruppen von Membranproteinen mit mehreren die Membran durchspannenden Segmenten.

inen aufzuklären und funktionell wichtige Bereiche dieser Proteine zu identifizieren. Dazu gehörten 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, wurden 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 kann 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
- 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 Desensibilisierung des ANP-Rezeptors, der partikulären Guanylyl Cyclase-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-Glukosekotransportern und ihre Regulation durch das Regulatorprotein RS1
- C3 Rapp (Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung): Mechanismen der Isoform-spezifischen 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 Ca²⁺-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 (Anatomie und Zellbiologie I & Molekula-

re Pflanzenphysiologie und Biophysik): Analyse von Protein-Protein Interaktion mit Oberflächenplasmonresonanz

Z2 Verwaltung Koepsell (Anatomie und Zellbiologie I)

Symposien

Internes SFB-Symposium:
23.–24. Juli 2010, Bad Brückenau

Internationales Symposium:
“Molecular Pharmacology of Receptors, Channels and Transporters”, 28.–30. Juli 2011

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Patino E, Kotzsch A, Saremba S, Kraich M, Nickel J, Sebald W, Mueller TD. (2011) Structure analysis of the IL-5 ligand-receptor complex reveals a wrench-like architecture for IL-5R α . *Structure* 19:1864-75.

Dadacz-Narloch B, Beyhl D, Larisch C, López-Sanjurjo EJ, Reski R, Kuchitsu K, Müller TD, Becker D, Schönknecht G, Hedrich R. (2011) A novel calcium binding site in the slow vacuolar cation channel TPC1 senses luminal calcium levels. *Plant Cell* 23:2696-707.

Klaiber M, Dankworth B, Kruse M, Hartmann M, Nikolaev VO, Yang R-B, Völker K, Gaßner B, Oberwinkler H, Feil R, Freichel M, Groschner K, Skryabin BV, Frantz S, Birnbaumer L, Pongs O, Kuhn M. (2011) A cardiac pathway of cyclic GMP-independent signalling of guanylyl cyclase A, the receptor for atrial natriuretic peptide, involves a GC-A – TRPC3/C6 – signalling complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:18500-5.

Mukherjee J, Kretschmannova K, Gouzer G, Maric HM, Ramsden S, Tretter V, Harvey K, Davies PA, Triller A, Schindelin H, Moss SJ. (2011) The residence time of GABAARs at inhibitory synapses is determined by direct binding of the receptor $\alpha 1$ subunit to gephyrin. *J. Neurosci* 31:14677-14687.

Ehrenschwender M, Siegmund D, Wicovsky A, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Spindler V, Waschke J, Kalthoff H, Trauzold A, Wajant H. (2010) Mutant PIK3CA licenses TRAIL and CD95L to induce non-apoptotic caspase-8-mediated ROCK activation. *Cell Death Differ* 17:1435-1447.

5.3.2 Sonderforschungsbereich 567, Mechanismen der interspezifischen Interaktion von Organismen

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.

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 Aufrechterhaltung oder Beendigung von Interaktionen?
- Welcher Austausch von stofflichen und energetischen Ressourcen findet zwischen Interaktionspartnern statt, wie wird dieser durch Informationsflüsse ausgelöst und gesteuert, und welche genetische und physiologische Prädisposition ist dafür bei den interagierenden Partnern erforderlich?
- Wie werden die Flüsse von Informationen und Ressourcen im Inneren der Interaktionspartner erzeugt und wie werden sie weitergeleitet?
- Welche Rolle spielt die phänotypische Plastizität der Partner beim Zustandekommen und beim Aufrechterhalten der Interaktion?
- Welche Adaptationen von der molekularen bis zur morphologischen und Verhaltensebene sind als evolutionäre Konsequenz interspezifischer Interaktionen erklärbar?

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,

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

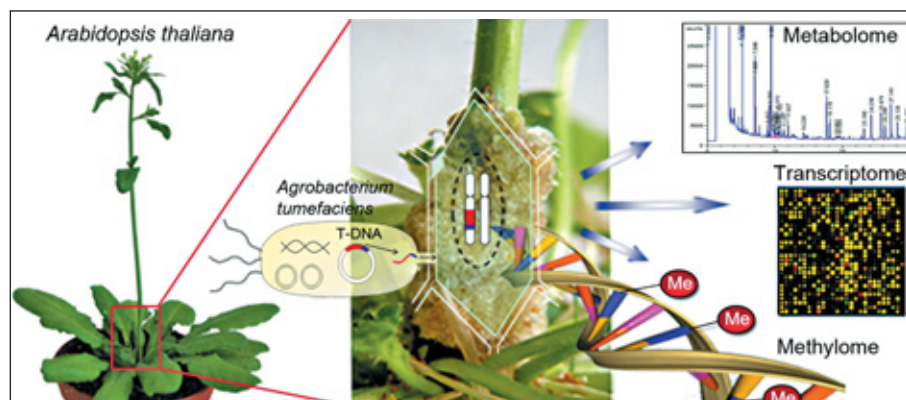


Abb. 1: Molekulare Mechanismen einer wechselseitigen Kontrolle der Arabidopsis-Agrobacterium-Interaktion (TP B5).

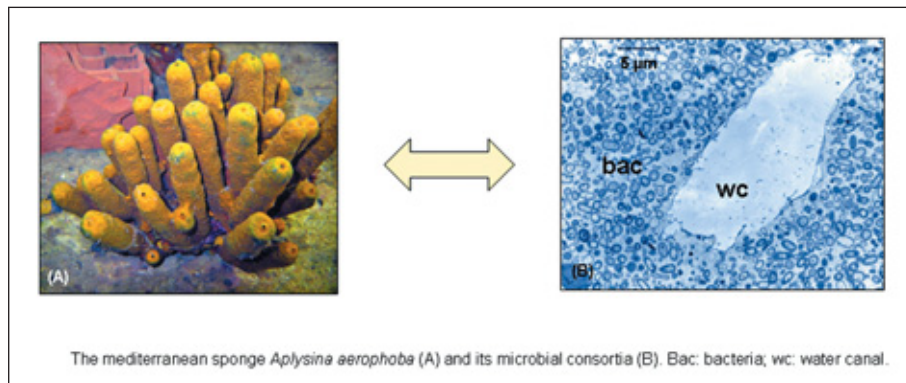


Abb. 2: Untersuchungen zur Symbiose des marinen Schwammes *Aplysina aerophoba* mit Mikroorganismen (TP C3).

und Reaktion“, „Signale in den Interaktionspartnern“ sowie „Kontinuität und Evolution“.

Erkennung und Reaktion

Dieser Projektbereich widmet sich sowohl den Signalen, die zu ein- oder wechselseitigen Erkennung von Interaktionspartnern führen, und erforscht die Mechanismen, die zur Kompatibilität bzw. Inkompatibilität zweier artfremder Organismen beitragen. Hierzu gehört die Untersuchung von pflanzlichen Oberflächeneigenschaften, die maßgeblich an der Erkennung von Wirten und Nichtwirten durch obligat biotrophe Pilze beteiligt sind. Weitere Vorhaben analysieren auf molekularer und zellulärer Ebene die Reaktionen, die für die Abwehr von Pathogenen sowohl in pflanzlichen als auch in tierischen Organismen von Bedeutung sind.

Signale in den Interaktionspartnern

Im Zentrum dieses Projektbereichs stehen Untersuchungen zu den Signalen innerhalb von Organismen als Antworten auf biotische Interaktionen und die sich daraus ergebenden Adaptationen. Untersucht werden zum Beispiel transmembrane Flüsse von Ionen und Metaboliten in ihrer Funktion als molekulare Antworten von Pflanzen auf Interaktionen mit Mikroorganismen. Im Einzelnen werden die Rolle von Transportproteinen während der durch assoziative, Stickstofffixierende Bakterien induzierten Wurzelproliferation, die molekulare Basis und Rolle von Ca^{2+} -Signalen und die Expression und Regulation des Stofftransports im Zusammenhang mit einer Infektion mit *Agrobacterium* oder *Pseudomonas* analysiert. Darüber hinaus wird die Bildung und Bedeutung von pflanzlichen Sekundärstoffen als Reaktion auf spezifische Interaktionen zwischen

Mikroorganismen und Pflanzen untersucht und die molekularen Muster sowie die strukturellen und funktionellen Eigenschaften der beteiligten Proteine analysiert.

Kontinuität und Evolution

In diesem Projektbereich stehen die Regulation und die Aufrechterhaltung von Beziehungen zwischen Organismen im Vordergrund. Hierbei werden aus einem systematisch außerordentlich breiten Spektrum von Interaktionssystemen enge und obligate Symbiosen untersucht. Es wird den regulatorischen Aspekten von sehr engen, zum Teil sogar intrazellulären Symbiosen, in den Systemen ‚Bakterien/Ameisen‘ bzw. ‚Mikroorganismen/Schwämme‘ nachgegangen. Darüber hinaus werden gegenseitige Wechselwirkungen untersucht, an denen mehr als zwei Interaktionspartner (Pflanze/Biene/Herbivor) beteiligt sind. Schließlich werden am Beispiel einer gynogenetischen Fischart Fragen nach den evolutionsbiologischen Vor- und Nachteilen der sexuellen Fortpflanzung von Organismen bearbeitet. Im Bereich „Kontinuität und Evolution“ befinden sich ein Teilprojekt, dessen Leiter Mitglied der Medizinischen Fakultät ist. Es beschäftigt sich mit der „Interspezifischen Interaktion des gynogenetischen Amazonenmolles, *Poecilia formosa*, mit seinen Wirten und Parasiten“.

Symposium

Symposium, Retzbach, 4. bis 6. Dezember 2002
Symposium, Retzbach, 4. bis 6. Oktober 2004
Symposium, Würzburg, 12. bis 14. Oktober 2005
Tagung, Würzburg, 5. bis 6. November 2007, gemeinsam mit dem Sonderforschungsbe-

reich 479 „Erregervariabilität und Wirtsreaktion bei infektiösen Krankheitsprozessen“ und Network of Excellence EuroPathoGenomics (NoE)

Klausurtagung, Pommersfelden, 22. bis 24. Februar 2010, gemeinsam mit dem Graduiertenkolleg 1342 „Lipid Signalling“
Abschluss-symposium, Veitshöchheim, 28. bis 29. November 2011.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Jeworutzki E, Roelfsema M, Anschuetz U, Krol E, Elzenga J, Felix G, Boller T, Hedrich R, Becker D. (2010) Early signaling through the Arabidopsis pattern recognition receptors FLS2 and EFR involves Ca^{2+} -associated opening of plasma membrane anion channels. *Plant Journal* 62:367-378.

Geiger D, Maierhofer T, Al-Rasheid KA, Scherzer S, Mumm P, Liese A, Ache P, Wellmann C, Marten I, Grill E, Romeis T, Hedrich R. (2011) Stomatal Closure by Fast Abscissic Acid Signaling Is Mediated by the Guard Cell Anion Channel SLAH3 and the Receptor RCAR1. *Science Signaling* 4:ra32.

Hansjakob A, Bischof S, Bringmann G, Riederer M, Hildebrandt U. (2010) Very-long-chain aldehydes promote in vitro pre-penetration processes of *Blumeria graminis* in a dose- and chain length-dependent manner. *New Phytologist* 188:1039-1054.

Wipfel K, Wittek A, Hedrich R, Sauer N. (2010) Inverse pH Regulation of Plant and Fungal Sucrose Transporters: A Mechanism to Regulate Competition for Sucrose at the Host/Pathogen Interface? *Plos One* 5:e12429.

Koers S, Guzel-Deger A, Marten I, Roelfsema M. (2011) Barley mildew and its elicitor chitosan promote closed stomata by stimulating guard-cell S-type anion channels. *Plant Journal* 68:670-680.

5.3.3 Sonderforschungsbereich 581, Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems

Prof. Dr. med. Michael Sendtner
(Sprecher)

Institut für Klinische Neurobiologie
Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-44000
Fax: 0931/201-44009
Email: Sendtner_M@klinik.uni-wuerzburg.de
<http://sfb581.uk-wuerzburg.de/startseite.html>

Sprecherrat

Prof. Dr. med. Esther Asan
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Tel.: 0931/31-82715

Prof. Dr. med. Klaus Toyka
Senioprofessor
Tel.: 0931/201-23750/-21

Prof. Dr. med. Manfred Heckmann
Physiologisches Institut
Tel.: 0931/31-82730/-2731

Prof. Dr. rer. nat. Rudolf Martini
Neurologische Universitätsklinik
Tel.: 0931/201-23268

Prof. Dr. rer. nat. Utz Fischer
Lehrstuhl für Biochemie
Tel.: 0931/31-84029

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie
Tel.: 0931/201-77651

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 Tiemodelle im Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) der Medizinischen Fakultät

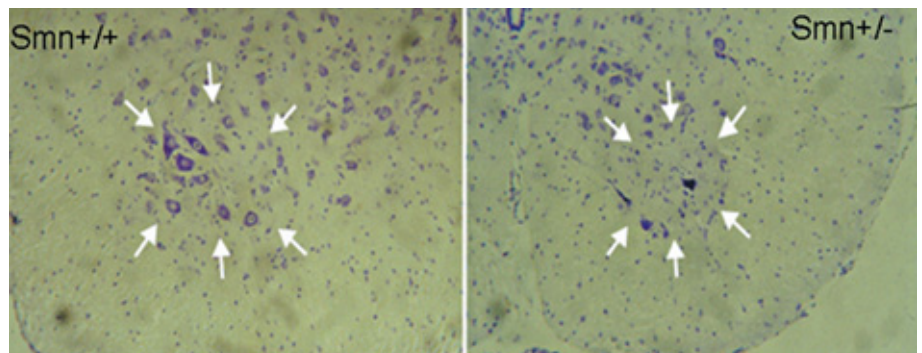


Abb. 1: Degeneration von spinalen Motoneuronen (rechts) im Rückenmark eines Mausmodells für die Spinale Muskelatrophie. Links das Rückenmark einer gesunden Kontrollmaus.

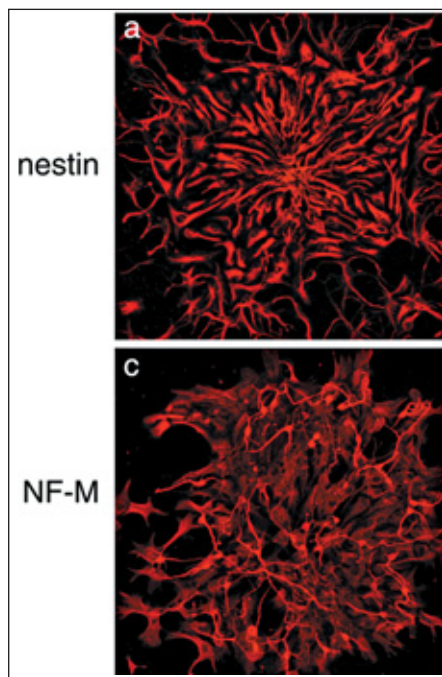


Abb. 2: Differenzierung neuraler Stammzellen in Zellkultur. Die Zellen können mit einem Marker für unreife neurale Stammzellen (Nestin, oben) gefärbt werden, nach 24 h auf Laminin differenzieren aus diesen Vorläuferzellen Neurofilament-positive Nervenzellen mit langen Fortsätzen (unten).

tät 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 Studierende 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 Studierenden 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.

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, bis 2010): 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, bis 2010): Pathophysiologische Relevanz von Zwei-Poren-Kalziumkanälen (K2P) für Inflammation und Neurodegeneration in T-Zell-vermittelten Autoimmun-erkrankungen des zentralen Nervensystems

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-Knock-out-Mäusen
- B5 Rapp (Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung): Molekulare Mechanismen des Überlebens, der Migration und der Axonregeneration von Nervenzellen bei Mausmutanten mit Fehlsteuerung der Raf-Wirkung
- B9 Lesch (Psychiatrie): Multiple molekulare Defekte des zentralen Serotoninsystems und ihre Rolle in der Pathophysiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen

B14 Raabe (Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung): Drosophila als Modellsystem zur Untersuchung der Rolle von RhoGTPasen regulierten Kinasen aus der PAK-Familie sowie der Kinasen CK2 und RSK in neurologischen Erkrankungsprozessen

B18 Fischer (Biochemie): Defekte im RNA-Metabolismus als Ursache von neuronaler Degeneration: Molekulare Analyse der spinalen Muskelatrophie und der Retinitis Pigmentosa

B24 Jablonka (Klinische Neurobiologie): Untersuchung von Krankheitsmechanismen an Motoneuronen eines Mausmodells für spinale Muskelatrophie mit Ateminsuffizienz (SMARD)

B26 Eilers (Physiologische Chemie): Rolle von Myc und Miz1 in der Neurogenese im Zentralnervensystem

B27 Heckmann (Physiologie): Molekulare Mechanismen der Plastizität präsynaptischer aktiver Zonen

B28 Förster (Genetik/Neurobiologie): Störungen im Schlaf-Wachverhalten verursacht durch Transmissionsdefekte an dopaminergen und serotonergen Tripartite Synapsen am Modell Drosophila

Zentralprojekte:

V1 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Sprecher, Sekretariat und Verwaltung des SFB

Z3 Asan (Anatomie und Zellbiologie): Zentrales Serviceprojekt für Morphologie, insbesondere Elektronenmikroskopie

Z4 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Konfokale Mikroskopie

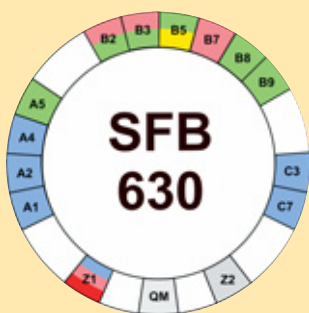
Symposien

3.-4. Juli 2009: Internationales Symposium des SFB 581 in Würzburg

1. Dezember 2009: Symposium „Letrophilin-2“ an der Klinik für Psychiatrie der Universität Würzburg

April 2012: SFB 581 Abschluss- Meeting
Juni 2012: NGF 2012 International conference

5.3.4 Sonderforschungsbereich 630, Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten



Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Gerhard Bringmann
(Sprecher)

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg
Am Hubland
D-97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-85361
Fax: 0931/31-84762
E-mail: sfb630@chemie.uni-wuerzburg.de
Internet: www.sfb630.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

Eine der größten medizinischen Herausforderungen unserer Zeit ist die Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Für 2,7 Milliarden Menschen, die weniger als 2 US \$ pro Tag zum Leben besitzen, sind sogenannte vernachlässigte Erkrankungen die häufigste Ursache von Morbidität. Diese Infektionen werden durch eine Reihe von hier relativ unbekannten Viren, Bakterien und Parasiten verursacht. Aber auch in den hochentwickelten Regionen der Welt stellen Infektionen durch das vermehrte Auftreten von Resistenzen gegen die herkömmlichen Wirkstoffe erneut eine gefährliche Bedrohung dar. Allein in der EU sterben jährlich 25 000 Menschen an Infektionen durch multiresistente Bakterien. Der SFB 630 hat diese Herausforderung vor acht Jahren mit dem Ziel angenommen, zur Entwicklung dringend benötigter neuer Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten beizutragen. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit der 13 Teilprojekte aus vier verschiedenen Fakultäten der Universität und dem Missionsärztlichen Institut ist das entscheidende Erfolgskonzept des Verbundes, dessen Förderung 2011 für die nächsten vier Jahre von der DFG zugesichert wurde.

Die unterschiedlichen Aspekte der Thematik werden in drei Projektbereichen bearbeitet. Im Projektbereich A werden neue Wirkstoffe gewonnen, ihre physico-chemischen Eigenschaften charakterisiert und optimiert. Die Wechselwirkungen dieser Substanzen mit biologischen Molekülen und zellulären Kompartimenten der Pathogenen werden im Projektbereich B untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse bilden die Grundlage für Simulationen und Modellierungen im Bereich C, die ein besseres Verständnis der Zusammenhänge ermöglichen und damit zu einer beschleunigten Optimierung der Anti-Infektiva beitragen. Im Zentralen Labor zur Evaluierung der anti-infektiven Aktivität werden alle Wirkstoffe gegen ein breites Spektrum klinisch relevanter Bakterien, Parasiten und Pilze getestet. Diese Untersuchungen sind durch ein Qualitätsmanagement straff organisiert und geregelt.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschung des SFB fokussiert sich auf die Suche nach Therapiemöglichkeiten gegen Infektionen, die durch Trypanosomen, Leishmanien, Plasmodien, Staphylokokken, insbesondere Methicillin-resistente *Staphy-*

lococcus aureus (MRSA), Mykobakterien, *Candida*, Neisserien und Chlamydien ausgelöst werden. Durch die herausragende interdisziplinäre Zusammenarbeit der Wissenschaftler sind Netzwerke entstanden, die alle Bereiche des SFB durchziehen und thematische Schwerpunkte bilden. Eines dieser Netzwerke umfasst die Entwicklung von Inhibitoren gegen Proteasen, die in vielen essenziellen Prozessen von Pathogenen eine entscheidende Rolle spielen und aus diesem Grund attraktive Targets gegen Infektionskrankheiten darstellen. So wurden neue Wirkstoffe gegen plasmodiale, fungale, trypanosomale und leishmaniale Proteasen gefunden, die durch die Analyse der Wirkmechanismen in den Parasiten weiter optimiert werden konnten. Die strukturbio-logische Aufklärung der Interaktion von Wirkstoff und Enzym, beispielsweise des trypanosomalen Rhodesains, erlaubt eine quantenmechanisch basierte Modellierung der Inhibitionsprozesse, auf deren Basis wiederum fundierte Vorhersagen zu Inhibitoren mit verbesserter Selektivität möglich sind.

Im Mittelpunkt der Suche nach antimykobakteriellen Wirkstoffen stehen Enzyme der Fettsäuresynthese, die essenziell für den Erreger sind. Die Strukturaufklärung des Enzym-Inhibitor-Komplexes führte zur gezielten Synthese und Analyse von neuen Inhibitoren. Auch durch ein virtuelles Datenbank-Screening basierend auf dem Pharmakophor eines bekannten Inhibitors wurden potentielle neue Inhibitoren identifiziert und analysiert.

Entsprechende Netzwerke der chemisch, mikrobiologisch oder theoretisch orientierten Wissenschaftler existieren für alle Target-basierten Projekte des Verbundes, zu denen 2011 die trypanosomalen Oberflächenproteine und die Adhäsion und Invasion pathogener Bakterien als Ziele anti-infektiver Wirkstoffe hinzugekommen sind.

Neben diesen Target-basierten Ansätzen werden aussichtsreiche Substanzklassen weiter optimiert, die identifiziert wurden, ohne ihre Zielstruktur zu kennen. Als Wirkstoffquelle dienen sowohl die synthetische und rekombinatorische Chemie als auch pflanzliche Extrakte und Schwamm-assoziierte Actinomyceten. So zeigen verschiedene Vertreter der vielversprechenden Stoffklasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide und auch vereinfachte Formen dieser Naturstoffe je nach individueller Struktur exzellente und selektive *In-vitro*-Aktivitäten gegen verschiedene parasitäre Erreger, was in einzelnen Fällen auch schon im Tiermo-

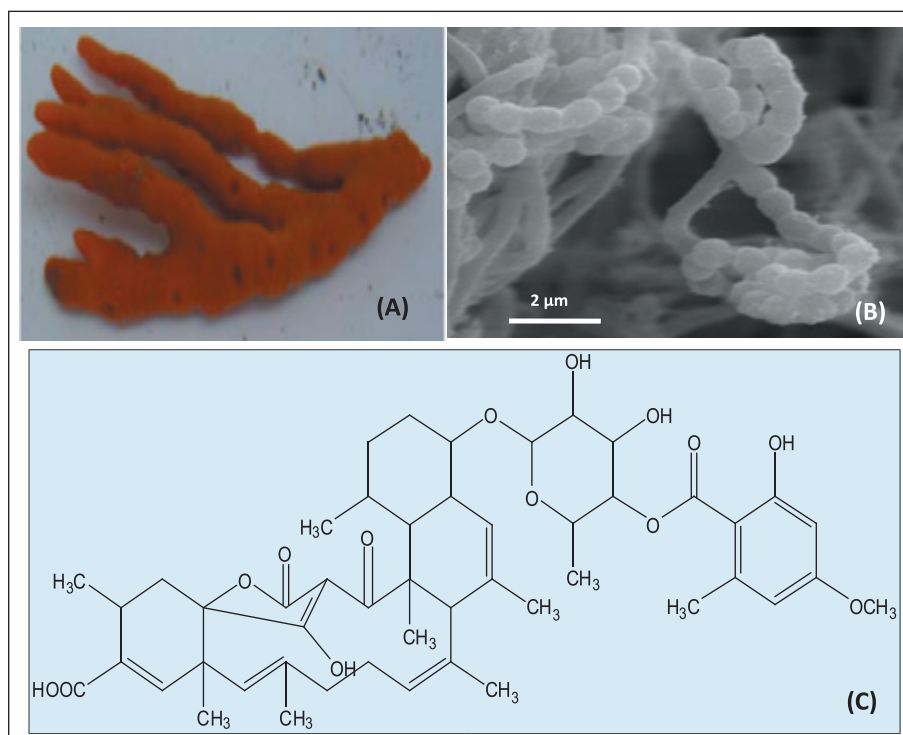


Abb. 1: Der mediterrane Schwamm *Axinella polyplolides* (A) ist Quelle der taxonomisch neuen Bakterienart *Streptomyces axinellae* (B), aus dem vier neuartige Tetromycin-derivate mit anti-trypanosomaler und proteaseinhibierender Aktivität isoliert wurden (C). (Foto: S. Pimentel-Elardo, Universität Würzburg, jetzt McMasters Universität, Kanada).

dell bestätigt werden konnte. Als Wirkstoffe mit herausragender anti-trypanosomaler Wirksamkeit haben sich Fluorchinolonamide herausgestellt. Das durch zellbiologische, molekularbiologische, spektroskopische und bioinformatische Analysen gewonnene Verständnis der Wirkmechanismen dieser Substanzen in den Pathogenen führt auch hier zur weiteren Optimierung der Wirkstoffe.

Nach den erfolgreichen Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen in der zweiten Förderperiode steht dem SFB mittlerweile ein Pool an außergewöhnlich aktiven und hochgradig selektiven Substanzen zur Verfügung. Neben der Grundlagenforschung ist es daher ein weiteres Ziel in der nun begonnenen dritten Förderperiode, die Entwicklung dieser Substanzen zu Leitstrukturen und Kandidaten voranzutreiben. Eine solide und umfassende Datenlage hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften, der Effizienz im Tiermodell und auch hinsichtlich effektiver Formulierungen soll mögliche Investoren wie der „Drugs for Neglected Diseases Initiative“ oder industrielle Gesprächspartner überzeugen, präklinische und klinische Studien zu unterstützen.

Projektbereich A: Gewinnung, Charakterisierung und Optimierung von Wirkstoffen

terisierung und Optimierung von Wirkstoffen

- A1 U. Holzgrave (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-Humeida (Julius-von-Sachs-Institut für Biowissenschaften)
Schwamm-assoziierte Actinomyceten als Quelle für neue Antiinfektiva

Projektbereich B: Wechselwirkung der Wirkstoffe mit zellulären oder molekularen Systemen

- B2 J. Morschhäuser (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
Inhibierung von Virulenz- und Resistenzmechanismen von *Candida albicans*

- B3 H. Moll / U. Schurigt (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
Mitochondrien, Endosomen und Autophagolysosomen als Zielstrukturen leishmanizider Wirkstoffkandidaten

- B5 K. Ohlsen / P. Jakob (Institut für Molekulare Infektionsbiologie / Institut für Physik)
Wirkstoff-induzierte Genexpression bei Staphylokokken und Magnetresonanzt-gestützte Infektionsbildgebung

- B7 C. Kisker (Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin)
Structure-based Drug Design an essentiellen Enzymen aus pathogenen Erregern

- B8 M. Engstler (Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften)
VSG als unerwartete Zielstruktur für neue Wirkstoffe gegen die Afrikanische Schlafkrankheit

- B9 T. Rudel / V. Kozjak-Pavlovic (Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften)
Wirkstoffe gegen akute und disseminierende Neisserieninfektion

Projektbereich C: Aufklärung der Wirkmechanismen von Antiinfektiva auf molekularer Ebene und Vorhersagen zur beschleunigten Optimierung antiinfektiver Wirkstoffe

- C3 B. Engels (Institut für Physikalische und Theoretische Chemie)
Theoretische Untersuchungen zur Charakterisierung von Wirkstoffmechanismen und Wirkstoff-Target-Komplexen
- 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)
L. Meinel (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie)
Labor zur zentralen Evaluierung von potenziellen Anti-Infektiva

Qualitätsmanagement

- QM H. Bruhn

SFB 630 Büro

Z2 A. Dreher

Symposien seit 2010

Gemeinsame Doktoranden-Symposia des
SFB 630, SFB 544 und SFB 766
New Trends in Infectious Disease Research
22. – 24.11.2010

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Cecil A, Rikanovic C, Ohlsen K, Liang C, Bernhardt J, Oelschlaeger TA, Gulder T, Bringmann G, Holzgrabe U, Unger M, Dandekar T. (2011) Modeling antibiotic and cytotoxic effects of the dimeric isoquinoline IQ-143 on metabolism and its regulation in *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and human cells, *Genome Biology* 12:R24.

Hirschbeck MW, Kuper J, Lu H, Liu N, Neckles C, Shah S, Wagner S, Sotriffer CA, Tonge PJ, Kisker C. (2012) Structure of the *Yersinia pestis* FabV Enoyl-ACP Reductase and Its Interaction with Two 2-Pyridone Inhibitors, *Structure* 20:89-100.

Pimentel-Elardo SM, Buback V, Gulder TAM, Bugni T, Reppart J, Bringmann G, Ireland C, Schirmeister T, Hentschel U. (2011) New tetromycin derivatives with anti-trypanosomal and protease inhibitory activities. *Marine Drugs* 9:1682-1697.

Juli C, Sippel M, Jäger J, Thiele A, Weiwad M, Schweimer K, Rosch P, Steinert M, Sotriffer CA, Holzgrabe U. (2011) Pipecolic acid derivatives as small-molecule inhibitors of the *Legionella* MIP protein, *Journal of Medicinal Chemistry* 54:277-283.

Schurigt U, Schad C, Glowa C, Baum U, Thomale K, Schnitzer JK, Schultheis M, Schaschke N, Schirmeister T, Moll H. (2010) Aziridine-2,3-dicarboxylate-based cysteine cathepsin inhibitors induce cell death in *Leishmania major* associated with accumulation of debris in autophagy-related lysosome-like vacuoles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54:5028-5041.

5.3.5 Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt
(Sprecher)

Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin
Universitätsklinikum und
Rudolf-Virchow-Zentrum / D15
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-80406
Fax: 0931/31-61652
E-mail: sfb688@klinik.uni-wuerzburg.de
www.sfb688.de

Prof. Dr. med. Georg Ertl
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-39001

Prof. Dr. med. Michaela Kuhn
(stellv. Sprecherin)
Tel.: 0931/31-82720

Prof. Dr. med. Christoph Kleinschnitz
(wiss. Sekretär)
Tel. 0931/201-23755

Anita Melber
(Sekretariat)
Tel. 0931/31-81457

Aufgabe und Struktur

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und daraus resultierende akut-ischämische Komplikationen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sind weltweit für die meisten Todesfälle verantwortlich. Die Behandlung dieser Volkskrankheiten ist jedoch nach wie vor unbefriedigend. Der 2006 begründete und 2010 für eine zweite Förderperiode bis 2013 bewilligte SFB 688 ist ein Zusammenschluss von Würzburger Wissenschaftlern aus 11 Instituten und Kliniken von 4 Fakultäten der Universität. Er hat zum Ziel, zentrale pathophysiologische Prozesse wie z.B. die Thrombenbildung im Gefäßsystem und nachgeschaltete Schädigungskaskaden an Herz, Gefäßsystem und Gehirn besser zu verstehen. Neue Signalmoleküle für Zell-Zell-Interaktionen sollen identifiziert werden, um daraus innovative Behandlungs- und Präventionskonzepte bei Herz-Kreislauferkrankungen abzuleiten. Ein besonderes Gewicht liegt darüber hinaus auf der Entwicklung innovativer Bildgebungsverfahren (Magnetresonanztomographie [MRT], Positronen-Emissions-Tomographie [PET], *in vivo* Mikroskopie), um Krankheitsprozesse an experimentellen Modellen und Patienten nicht-invasiv im Längsschnitt verfolgen zu können.

Forschungsschwerpunkte

Der interdisziplinäre SFB 688 vereint Arbeitsgruppen aus der Physik, Biochemie, Biomedizin, Physiologie, Zellbiologie und der Klinischen Medizin. Innerhalb des SFB werden molekulare und pharmakologische Krankheitsmodelle (überwiegend an der Maus) generiert, die es den klinisch orientierten Arbeitsgruppen erlauben, neue Erkenntnisse zur Entstehung von Thrombosen, Herzinfarkten und Schlaganfällen zu gewinnen. Weitere Schwerpunkte sind Sekundärkomplikationen wie Atherosklerose, Ödem- und Narbenbildung, die die Organfunktion von Herz und Gehirn nachhaltig beeinträchtigen können. Unter Einsatz der Ultrahochfeld-MRT (bis 17,6 Tesla), neuen Fluor-basierten MRT Kontrastmitteln und PET Tracern soll erreicht werden, dass in der Zukunft die Herz- und Gefäßfunktion am lebenden Organismus in Echtzeit analysiert 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 (Konzept der „Thrombo-Inflammation“). Diese Zellen spielen nicht nur eine zentrale Rolle bei der primären Blutstillung und Immunabwehr, sondern auch bei der zur Organfehlfunkti-

on führenden Gefäßthrombose und Inflammation. Der SFB hat auch in den vergangenen 2 Jahren einige herausragende neue Erkenntnisse zu den diesen Pathologien zu Grunde liegenden Mechanismen gewinnen können:

Durch die Generierung von Mauslinien mit definierten Gendefekten konnte die zentrale Bedeutung des Enzyms Phospholipase D1 (PLD1) für die Plättchenfunktion und intravasale Thrombenbildung erstmalig beschrieben werden. PLD1-defiziente Mäuse waren entsprechend vor Schlaganfällen geschützt (Elvers et al., 2010). Weiterhin wurde aufbauend auf dem systematischen Ansatz einer funktionellen Proteom- und Phosphoproteomanalyse eine Thrombozyten-Wissensdatenbank als eine Internet zugängliche Informationsressource aller beschriebenen Proteine des humanen Thrombozyten erstellt, einschließlich ihrer Interaktionen, Modifikationen und weiterer Daten gemäß Literatur, Datenbanken oder Vorhersagealgorithmen (Boyanova et al., 2012).

In einem weiteren Projekt wurde das Zusammenspiel von T Zellen mit Bestandteilen der Blutgerinnung (z. B. Blutplättchen) beim ischämischen Schlaganfall untersucht. Es zeigte sich völlig überraschend, dass Mäuse ohne T Zellen vor Schlaganfällen geschützt sind, dieser Effekt jedoch nicht von der immunologischen Funktion der T Zellen abhängt, sondern vermutlich über eine pathologische Interaktion von T Zellen, Blutplättchen und dem Hirnendothel vermittelt wird (Kleinschnitz et al., 2010). Die kardialen natriuretischen Peptide ANP und BNP haben wichtige endokrine Blut-

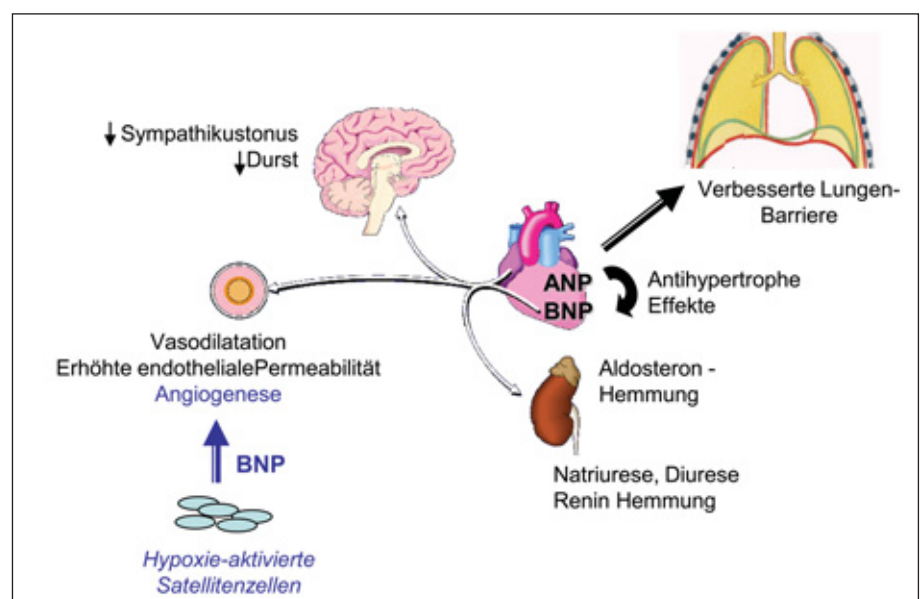


Abb. 1: Endokrine und parakrine Effekte der natriuretischen Peptide.

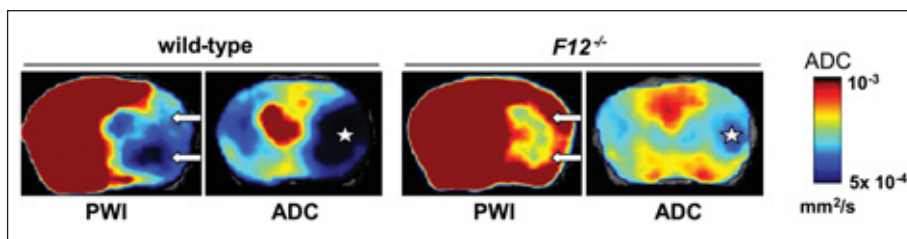


Abb. 2: Multimodales Schlaganfallimaging in $FXII^{-/-}$ Mäusen mittels 17.6 Tesla Ultrahochfeld-MRT. 24 h nach Schlaganfall ist in Kontrolltieren (Wildtypen) das gesamte Areal der mittleren Gehirnarterie in das Perfusionsdefizit (PWI) einbezogen, während der Cortex $FXII$ -defizienter Mäuse eine weitgehend normale Durchblutung aufweist (Pfeile). Infolgedessen entwickeln $FXII^{-/-}$ Mäuse kleinere Schlaganfälle (Stern), was die Messung des Diffusionskoeffizienten (ADC) belegt. Aus: Pham et al. *NeuroImage* 49:2907-14, 2010.

druck- und Blutvolumen-regulierende Funktionen. Ihr Guanylyl Cyclase-A Rezeptor (GC-A-R) wird im mikrovaskulären Endothel experimentiert (Abb. 1). Durch Generierung von transgenen Mauslinien mit konditionaler, endothelialer Deletion des GC-A-R konnte erstmals die Bedeutung dieser Hormone zur Stimulation der Angiogenese nach Gewebischämie gezeigt werden. GC-A-R-defiziente Mäuse zeigen entsprechend eine verminderte postischämische Angiogenese. Auch konnte erstmalig gezeigt werden, dass BNP durch Hypoxie in Satellitenzellen des Skelettmuskels induziert wird, um in lokaler, parakriner Weise Wachstum und Migration benachbarter Endothelzellen zu aktivieren. Eine weitere wichtige Beobachtung zu diesem Hormon-Rezeptor-System betrifft die Entdeckung einer bislang unbekannten intrazellulären Signalkaskade. Die blutdruckregulierenden Funktionen des GC-A-R werden durch zyklisches GMP (cGMP) als intrazellulärem Signalträger vermittelt. Die Zellwachstum-stimulierenden Eigenschaften des NP/GC-A-R dagegen werden möglicherweise durch einen Proteinkomplex des GC-A-R mit Calcium-permeablen TRPC3/C6 Kanälen und durch Anstiege des intrazellulären Calciums mediert (Klaiber et al., 2011). Interessanterweise ist dieser zuvor völlig unbekannte „nicht-kanonische“ Signalweg des GC-A-R unter pathologischen Bedingungen für pro-hypertrophe Effekte der natriuretischen Peptide im Herzen verantwortlich.

Auch die extrazellulär regulierten Kinasen (ERK1/2) sind bei pathologischen Wachstumsprozessen von Herzmuskelzellen und vaskulären Endothel- und Muskelzellen maßgeblich beteiligt, schützen die Zellen aber auch vor programmiertem Zelltod. Es konnte gezeigt werden, dass eine bestimmte Phosphorylierungsstelle an ERK1/2 für die Regulation dieser verschiedenen ERK-Funktionen verantwortlich ist. Die Inhibition dieser Phosphorylierungsstelle in transgenen Mäusen verhindert das pathologische

Herzwachstum, ohne jedoch zellapoptotische Prozesse zu verstärken. Laufende Untersuchungen weisen darauf hin, dass diese Phosphorylierung die nukleäre Translokation und daher die nukleären ERK-Funktionen verstärkt. Dieser regulatorische Mechanismus könnte daher einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt bei pathologischen Wachstumsprozessen im kardiovaskulären System darstellen.

Das Herz ist maßgeblich von vaskulärer Dysfunktion und den chronischen Folgen einer kardialen Ischämie betroffen. Deshalb ist ein weiteres wichtiges Ziel im SFB 688, die Pathomechanismen der kardialen Schädigung zu klären. Hier konnte gezeigt werden, dass Komplement nach kardialer Ischämie aktiviert wird und sich diese Aktivierung nachteilig für die Herzfunktion nach Myokardinfarkt auswirkt. Dies wird über eine Komplementrezeptor C3a getriggerte Akkumulation von entzündlichen Zellen vermittelt.

Fernziel dieser Verbundforschung sind verbesserte Therapieoptionen für Patienten mit Arteriosklerose, Thrombose, Herzinfarkt und Schlaganfall, sowie eine effektivere und sicherere Prävention von thromboembolischen Ereignissen.

Projektbereich B und Z02: Molekulare und funktionelle Bildgebung des kardiovaskulären Systems und seiner Zell-Zell-Wechselwirkungen

Der Projektbereich umfasst Bildgebungsprojekte, deren langfristiges Ziel es ist, die Dynamik von Krankheitsprozessen an vaskulären murinen Modellerkrankungen *in vivo* sichtbar zu machen. Hierzu werden neue MRT- und PET-Techniken zur Darstellung des Gefäßsystems, zur Erfassung von Zellinfiltration und der Expression von Signalmolekülen entwickelt und an Krankheitsmodellen erprobt. Durch Perfusions- und Diffusionsbildgebung am Ultrahochfeld-

MRT ist der *in vivo* Nachweis gelungen, dass die Blockade von $FXII$ bzw. des Thrombozytenrezeptors GPIb tatsächlich zu einem verbesserten Blutfluss in der Mikrozirkulation nach zerebraler Ischämie führt (Pham et al., 2010) (Abb. 2). Mithilfe einer neuen Methodik, der „cardiovascular magnetic resonance transit time“ konnten Pulswellengeschwindigkeiten von gesunden und arteriosklerotisch veränderten Gefäßwänden der Aorta an transgenen Mausmodellen diskriminiert und so Frühphasen der Erkrankung erstmalig nicht-invasiv in der MRT detektiert werden. Im Bereich der zellulären MR-Bildgebung konnte die $^1H/^19F$ MR-Spektroskopie als vielversprechende neue Methodik zur hintergrundfreien Darstellung von Makrophagen-dominierten Entzündungsprozessen etabliert und in den Krankheitsmodellen des SFB angewandt werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Klaiber M, Dankworth B, Kruse M, Hartmann M, Nikolaev VO, Yang RB, Völker K, Gassner B, Oberwinkler H, Feil R, Freichel M, Groschner K, Skryabin BV, Frantz S, Birnbaumer L, Pongs O, Kuhn M. (2011) A cardiac pathway of cyclic GMP-independent signaling of guanylyl cyclase A, the receptor for atrial natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:18500-5.

Weber C, Meiler S, Döring Y, Koch M, Drechsler M, Megens RT, Rowinska Z, Bidzhekov K, Fecher C, Ribechini E, van Zandvoort MA, Binder CJ, Jelinek I, Hristov M, Boon L, Jung S, Korn T, Lutz MB, Förster I, Zenke M, Hieronymus T, Junt T, Zernecke A. (2011) CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice. *J Clin Invest*. 121:2898-910.

Kleinschnitz C, Schwab N, Kraft P, Hagedorn I, Dreykluft A, Schwarz T, Austinat M, Nieswandt B, Wiendl H, Stoll G. (2010) Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation. *Blood*. 115:3835-42.

Boyanova D, Nilla S, Birschmann I, Dandekar T, Dittrich M. (2012) PlateletWeb: a systems biological analysis of signaling networks in human platelets. *Blood*. 119(3):e22-24.

Elvers M, Stegner D, Hagedorn I, Kleinschnitz C, Braun A, Kuijpers M.E.J., Heemskerk J.W.M. Stoll G, Frohman M.A., Nieswandt B. (2010) Impaired integrin $\alpha IIb\beta 3$ activation and shear-dependent thrombus formation in mice lacking phospholipase D1. *Sci Signal*. 5;3(103):ra1.

5.3.6 Transregio-Sonderforschungsbereich 17, Ras-abhängige Signalwege beim humanen Krebs



Prof. Dr. phil. Martin Eilers
(Sprecher Standort Würzburg)

Lehrstuhl für Molekularbiologie und Biochemie
Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften
Universität Würzburg
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/

Prof. Dr. Dr. Andreas Neubauer
(Sprecher Standort Marburg)

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie
Zentrum Innere Medizin,
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg

Aufgaben und Struktur

Der Transregio 17 setzt sich aus Forschern der Universitäten Würzburg und Marburg zusammen und wird von Martin Eilers und Andreas Neubauer koordiniert. Der Transregio nahm im Jahr 2004 seine Arbeit auf und ist nach dem erfolgreichen Abschluss der Begutachtung im Februar 2008 in eine zweite Phase gegangen. Insgesamt arbeiten im Transregio ca. 20 Projektleiter und ihrer Arbeitsgruppen. Diese sind in drei Projektgruppen zusammengefasst, die sich auf die beiden beteiligten Universitäten aufteilen. In jedem Teilprojekt arbeiten auch Bachelor- und Masterstudenten 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 Schlüs-

seleigenschaften von Tumorzellen, wie z. B. deregulierte Proliferation, Apoptose, Therapieresistenz und Metastasierung, aus der Interaktion zwischen deregulierten Signalwegen und dem genetischen Status der Tumorzelle entstehen. Ein wesentliches Element der Entstehung aller humaner Tumoren ist die Störung von Signaltransduktionswegen. Entsprechend sind die Gene, die für die an diesen Übertragungsmechanismen beteiligten Proteine kodieren, sehr häufig bei der Krebsentstehung mutiert. 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 Tumorentstehung durch eine einzelne Mutation eines Proto-Onkogens wie Ras verhindern. Dies bezieht sich nicht nur auf zelluläre Phänotypen, sondern auch auf klinische Phä-



Abb. 1: Ankündigungen der zwei Konferenzen des Transregio in den Jahren 2010 und 2011.

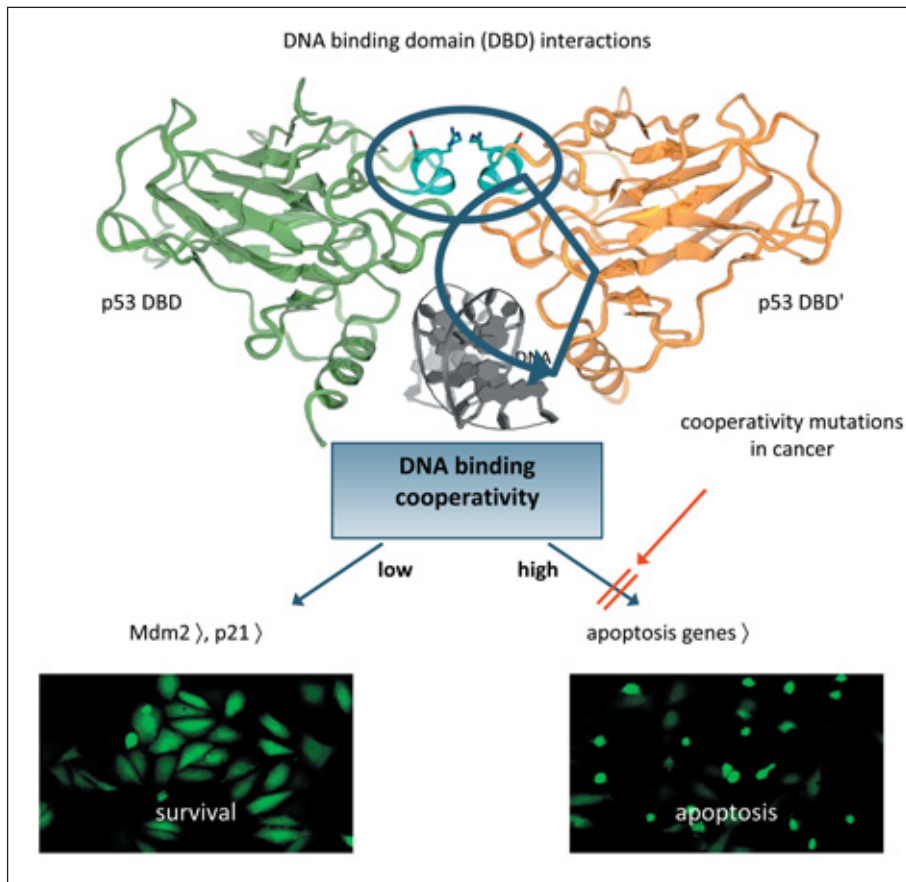


Abb. 2: Struktur des p53 Tumorsuppressorproteins. Die Figur zeigt, dass das p53-Protein Zellen je nach dem auf eine Zelle ausgeübten Stress entweder Gene, die zu Zellzyklusarrest und Überleben führen, aktiviert oder Gene, die zu Zelltod (Apoptose) führen. Forscher des Transregio haben zu dieser für die Tumorentstehung fundamentalen Entscheidung einen wichtigen Beitrag geliefert (Schlereth K, Beinoraviciute-Kellner R, Zeitlinger MK, Bretz AC, Sauer M, Charles JP, Vogiatzi F, Leich E, Samans B, Eilers M, Kisker C, Rosenwald A, Stiewe T (2010) DNA binding cooperativity of p53 modulates the decision between cell-cycle arrest and apoptosis. *Mol Cell* 38: 356-368).

nomene, wie Invasion, Metastasierung und die individuellen Reaktionen auf Therapien, die wir letztlich verstehen müssen.

Um diese Fragen zu beantworten konzentriert sich das Forschungsprogramm im Transregio auf die Aufklärung der Signaltransduktion über den Ras-Signalweg (Projektbereich A), die Analyse der zellulären Antworten auf den Ras-Signalweg und deren genetischer Kontrolle (Projektbereich B) und die Untersuchung der Ras-abhängigen Signalgebung in humanen Tumoren (Projektbereich C).

Die Mitglieder des Transregio stellen mehrere Schlüsseltechnologien zur Verfügung und arbeiten an der Entwicklung von Tiermodellen für die Untersuchung von Ras-abhängigen Signalwegen in menschlichen Tumoren, Erstellung von Genexpressionsprofilen, RNAi Screening mittels automatisierter Hoch-Durchsatz-Mikroskopie, gewebsba-

sierte Pathologie und massenspektrometrischer Proteinanalytik.

Von der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg sind folgende Institutionen beteiligt: Physiologische Chemie I (Stefan Gaubatz, Svenja Meierjohann, Manfred Scharl), Physiologische Chemie II (Martin Eilers, Peter Gallant) und Medizinische Klinik und Poliklinik II (Ralf Bargou). Der Transregio 17 ist zugleich zentraler Bestandteil des Forschungsprogramms des Comprehensive Cancer Center Mainfranken.

Symposien des TR17

The Puzzling World of Cancer

Ort: Würzburg Residenz

Datum: 06.10.2010 - 08.10.2010

Organisatoren: Studenten des Graduiertenkollegs

Transregio Meeting: Cancer, Inflammation and Metabolism.

Ort: Rothenburg ob der Tauber

Datum: 10.04.2011 - 13.04.2011

Organisatoren: Martin Eilers und Andreas Neubauer

5.3.7 Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära

KONTAKTDATEN

PD Dr. rer. nat. Knut Ohlsen
(Sprecher Würzburg)

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Josef-Schneider-Str. 2, Bau D15
97080 Würzburg
Tel.: 0931 31-82155
Fax: 0931 31-82578
E-mail: knut.ohlsen@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Rudel
(Sprecher Würzburg)

Lehrstuhl für Mikrobiologie, Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931 31-84401
Fax: 0931 888-4402
E-mail: Thomas.rudel@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Michael Hecker
(Verantwortlicher Sprecher)

Institut für Mikrobiologie und Molekularbiologie
Friedrich-Ludwig-Jahn-Straße 15
17487 Greifswald
www.uni-greifswald.de/forschen/sonderforschungsbereiche/staphylokokken.html

Aufgaben und Struktur

In dem SFB/Transregio 34 arbeiten Gruppen aus vier Universitäten zusammen, deren Forschungsschwerpunkte auf den Gebieten der funktionellen Genomforschung und Proteomanalyse von Mikroorganismen (Universität Greifswald), der Physiologie (Universität Tübingen), der Infektionsbiologie von Staphylokokken (Universität Würzburg) und der Analyse der Beziehung zwischen Wirt und Pathogen (Universität Münster) liegen. Die zentrale Fragestellung, die alle Arbeitsgruppen miteinander verbindet, ist der bisher wenig beachtete Zusammenhang zwischen der Physiologie des Erregers und dem Pathogenitätsgeschehen. Um hier zu neuen Einsichten zu gelangen, sollen mit Hilfe der funktionellen Genomforschung Erkenntnisse über die Zellphysiologie und Infektionsbiologie des pathogenen Bakteriums *Staphylococcus aureus* gewonnen werden und damit die Grundlage geschaffen werden, um Staphylokokken-Infektionen in Zukunft erfolgreicher beherrschen und bekämpfen zu können. Dabei werden vorrangig drei Forschungsschwerpunkte verfolgt: Während der Projektteil A die allgemeine Zellphysiologie von *S. aureus* behandelt, stehen im Teil B die Virulenzfaktoren, ihre Funktion und Regulation im Mittelpunkt. Im Projektteil C werden ausgewählte Aspekte der Erreger-Wirt-Interaktion behandelt.

Teilprojektleiter Würzburg:

PD Dr. K. Ohlsen (A2, Z3)
Prof. Dr. T. Dandekar (A8, Z1)
PD Dr. W. Ziebuhr (B4)
Prof. Dr. J. Vogel (B4)
Prof. Dr. Dr. B. Sinha (C6, C11)
Prof. Dr. T. Rudel (C11)

Forschungsschwerpunkte

Staphylococcus aureus besiedelt als Kommensale die Haut und Schleimhäute bei 20 bis 30 % der Bevölkerung. Ursprünglich war der Keim vor allem als Erreger von Wundinfektionen gefürchtet. Daneben verursacht *S. aureus* verschiedene, z. T. lebensbedrohliche Erkrankungen wie z. B. Sepsis, Entzündungen der Herzhinnenhaut und der Knochen, Lungenentzündungen bei Intensivpatienten oder Toxisches Schocksyndrom. Somit gehört der Keim zu den häufigsten Erregern von Nosokomialinfektionen. Die pathogene Mannigfaltigkeit des Bakteriums wird durch eine Vielzahl ganz unterschiedlicher

Virulenzfaktoren bedingt, die einerseits an der Zelloberfläche gebunden vorliegen bzw. im extrazellulären Kompartiment lokalisiert sind. Besonders besorgniserregend ist die in den vergangenen Jahren zunehmende Antibiotikaresistenz, die Staphylokokken-Infektionen nicht selten an die Grenze der Therapierbarkeit bringen.

Das Anliegen des SFB/Transregio 34 ist es nun, mit Hilfe der funktionellen Genomforschung zu fundamentalen Aussagen über die Zellphysiologie und Infektionsbiologie des pathogenen Bakteriums *S. aureus* zu gelangen. Die Arbeiten sollen eine biologische Basis schaffen, um in der Zukunft neue Therapiestrategien gegen Staphylokokken-Infektionen zu entwickeln. Dabei soll durch die Nutzung der Techniken der funktionellen Genomforschung zunächst ein neues Verständnis der Zellphysiologie von *S. aureus* erreicht werden, um im Folgenden zu neuen Erkenntnissen in der Infektionsbiologie zu gelangen. Eingeschlossen sind ebenfalls Untersuchungen zum Grundverständnis des Zellstoffwechsels und der Stressantwort. Weiterhin sollen Prozesse der Regulation von Virulenzfaktoren als Komponenten eines komplexen Genexpressionsnetzwerkes analysiert werden. Es wird erwartet, dass die Nutzung gelbasierter und gelfreier Proteomicstechniken neue Erkenntnisse zur Zellphysiologie des Erregers erlauben. Die Daten werden eine wichtige Grundlage für das bessere Verständnis der Wirt-Pathogen-Interaktion bilden. Die unter definierten experimentellen Bedingungen generierten quantitativen Daten der funktionellen Genomanalyse ebnen auch den Weg für eine systembiologische Betrachtung von *S. aureus*.

Die bearbeiteten Projekte sind in vier Bereiche gegliedert: Projektbereich A (5 Projekte) beschäftigt sich mit generellen physiologischen Fragestellungen von *S. aureus*. Im Mittelpunkt der Arbeiten stehen Untersuchungen zur Steuerung metabolischer

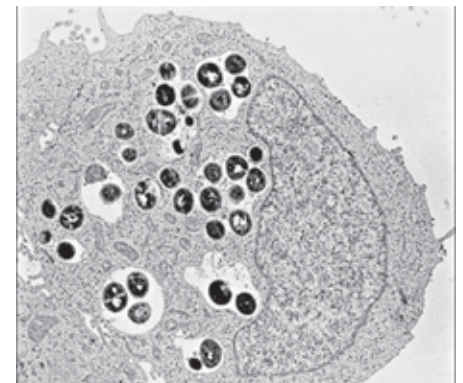


Abb. 1: Nierenepithelzellen nach Invasion durch *S. aureus*.

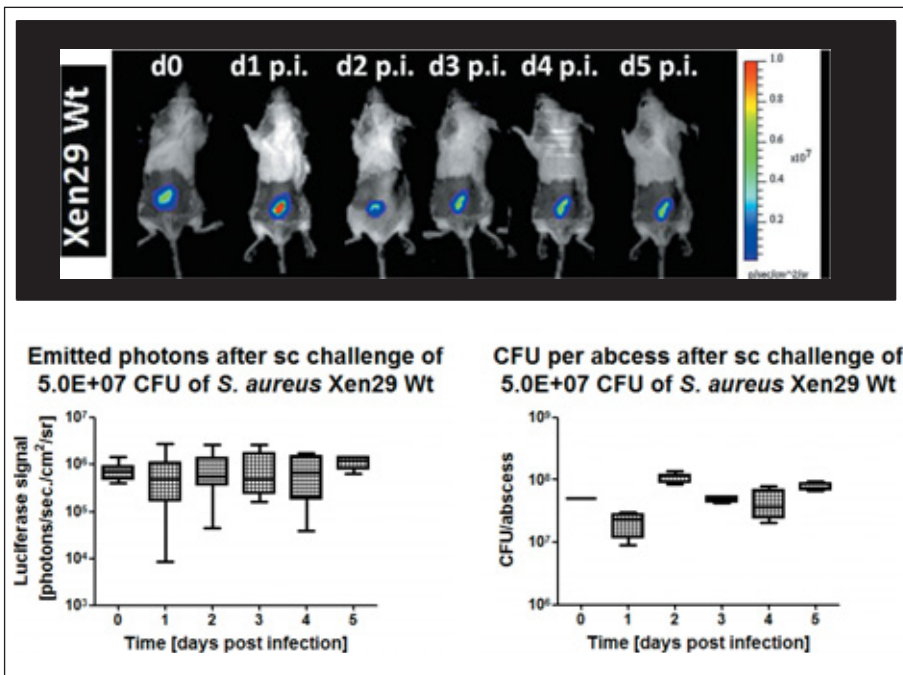


Abb. 2. Biolumineszente *S. aureus* Xen29 in einem Abszessmodell (oben) sowie Quantifizierung der Biolumineszenz und Bestimmung der Bakterienlast (unten).

Vorgänge und Stressantwort in Zusammenhang mit pathophysiologischen Prozessen. Die Regulation von Oberflächenfaktoren und extrazellulären Virulenzdeterminanten steht im Zentrum des Projektbereichs B (3 Projekte). Projektbereich C (7 Projekte) beschäftigt sich mit dem Verhalten des Pathogens im Wirt und mit Wirtsabwehrmechanismen. Es werden dadurch neue Informationen zur Wirt-Pathogen-Beziehung erwartet. Im Projektbereich Z (4 Projekte) werden neueste technologische Plattformen zur Daten-, Proteom- und Metabolomanalyse sowie zur Darstellung des Infektionsgeschehens entwickelt.

Die Würzburger Arbeitsgruppen widmen sich vor allem Fragestellungen der Interaktion des Pathogens mit dem Wirt. Im Teilprojekt A2 wird die Funktion von Ser/Thr(Tyr)-Kinasen von *S. aureus* studiert. Während dieser Kinasentyp ursprünglich bei Eukaryonten gefunden wurde (eukaryotic-type serine/threonine protein kinases=ESTPKs) gibt es inzwischen eine Reihe von Untersuchungen die eine regulatorische Funktion von ESTPKs in Bakterien belegen. In *S. aureus* ist bislang das ESTPK-homologe Protein PknB nachgewiesen worden, deren Funktion unbekannt ist. Es ist geplant die Gesamtheit der Ser/Thr/Tyr phosphorylierten Proteine in einem Phosphoproteomansatz zu identifizieren und somit PknB-regulierte Signalwege zu erkennen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen dann Rückschlüsse über die Funktion von PknB in *S. aureus* zu. Darüber hinaus wird die regulatorische Rolle kleiner RNAs

in Staphylokokken studiert (TPB4). Es gibt vermehrt Hinweise, dass kleine RNA-Moleküle an der Regulation von Virulenzmechanismen in Staphylokokken beteiligt sind. Dabei wird zunächst die Funktion einer spezifischen Biofilmbildung regulierenden RNA untersucht. Im Weiteren sollen dann bislang unbekannte regulatorische RNAs aufgespürt werden. Hierzu sollen mittels effizienter Hochdurchsatzmethoden sRNA-Expressionsprofile erstellt werden, die insbesondere für den Krankheitsprozess und die metabolische Anpassung der Bakterien relevant sind. Eine spezifische Inaktivierung regulatorischer RNA-Moleküle könnte ein neuartiger Therapieansatz werden, um multiresistente Staphylokokken zu bekämpfen. Das Projekt C6 beschäftigt sich mit Post-Invasionsvorgängen bei *S. aureus*-infizierten Wirtszellen (Abb. 1). Es wird die Entwicklung des Phagosoms nach *S. aureus*-Invasion untersucht und Virulenzfaktoren identifiziert, die an Phagosomen-Modulation und Phagosomen-Ausbruch beteiligt sind. Im Teilprojekt C11 werden Signalwege analysiert, die nach der Infektion von Wirtszellen zu zytotoxischen Effekten führen. Insbesondere die bakteriellen Effektoren alpha-Toxin und PVL sollen funktionell charakterisiert werden. Begleitet werden die molekularbiologischen und infektionsbiologischen Arbeiten von bioinformatischen Analysen und Vorhersagen. Mittels moderner Techniken des Modellierens metabolischer und zellulärer Netzwerke sollen bislang unbekannte Aspekte der Physiologie der Staphylokokken erkannt werden (TPA8). Da-

bei 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 (TPZ1). Die Entwicklung neuer Infektionsmodelle mit Hilfe von In-vivo-Imaging-Technologien steht im Mittelpunkt der Arbeiten im Teilprojekt Z3. Durch die zeitliche und örtliche Visualisierung des Infektionsgeschehens sollen Krankheitsprozesse in der Zukunft besser verstanden werden (Abb. 2). 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.

Symposien

Internationales Symposium "Pathophysiology of Staphylococci", Greifswald, 1. – 3. Juni 2010

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Liang C, Liebeke M, Schwarz R, Zühlke D, Fuchs S, Menschner L, Engelmann S, Wolz C, Jaglitz S, Bernhardt J, Hecker M, Lalk M, Dandekar T. (2011) *Staphylococcus aureus* physiological growth limitations: insights from flux calculations built on proteomics and external metabolite data. *Proteomics*. 11:1915-1935.

Ziebandt AK, Kusch H, Degner M, Jaglitz S, Sibbald MJ, Arends JP, Chlebowski MA, Albrecht D, Pantucek R, Doskar J, Ziebuhr W, Broker BM, Hecker M, van Dijk JM, Engelmann S. (2010) Proteomics uncovers extreme heterogeneity in the *Staphylococcus aureus* exoproteome due to genomic plasticity and variant gene regulation. *Proteomics* 10:1634-1644.

Miller M, Donat S, Rakette S, Stehle T, Kouwen TR, Diks SH, Dreisbach A, Reilman E, Gronau K, Becher D, Peppelenbosch MP, van Dijk JM, Ohlson K. (2010) *Staphylococcus aureus* PknB as the first prokaryotic representative of the proline-directed kinases. *PLoS One* 5:e9057.

Rudel T, Kepp O, Kozjak-Pavlovic V. (2010) Interactions between bacterial pathogens and mitochondrial cell death pathways. *Nat Rev Microbiol*. 8:693-705.

Lâm TT, Giese B, Chikkaballi D, Kühn A, Wolber W, Pané-Farré J, Schäfer D, Engelmann S, Fraunholz M, Sinha B. (2010) Phagolysosomal integrity is generally maintained after *Staphylococcus aureus* invasion of nonprofessional phagocytes but is modulated by strain 6850. *Infect Immun*. 78:3392-3403.

5.3.8 Transregio-Sonderforschungsbereich 52, Transkriptionelle Programmierung Individueller T-Zell-Populationen

Prof. Dr. sci. Dr. rer. nat. Edgar Serfling
(Sprecher)

Pathologisches Institut
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31 81207
Fax: 0931/31 81135
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
Langenbeckstr. 1, Bd. 708
55101 Mainz
Tel.: 06131/17 6195

Prof. Dr. Richard Krocze
(Sprecher Standort Berlin)
Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin
Tel.: 030/18754 2450

Aufgaben und 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:

Z1: Kreiierung genetisch modifizierter Mäuse

Z2: *In vivo* Bildgebung

Der Transregio TR52 Würzburg/Mainz/Berlin wurde im Jahre 2008 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) etabliert und begann seine Forschungstätigkeit am 01.07. 2008. 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 gezielte 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 Erkrankungen des Immunsystems führen.

Forschungs- schwerpunkte

Naive CD4⁺ T-Lymphozyten durchlaufen eine Reihe von Differenzierungsschritten, bevor sie als Effektor-T-Zellen ein ganzes Repertoire 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 Umweltantigenen und Strukturen des eigenen Körpers zu sein. Die zentrale Toleranz wird im Fall von T-Lymphozyten vor allem durch die positive und negative Selektion der Thymozyten erreicht. Dabei werden im Thymus auf dem Stadium doppel-positiver Thymozyten Zellen mit „richtigen“ T-Zell-Rezeptoren propagiert, dagegen solche mit funktionsunfähigen bzw. auto-aggressiven Rezeptoren durch Apoptose deletiert. Neben der zentralen Toleranz, die u.a. durch Calcineurin/NFAT-Signale und AIRE, einem Transkriptionsfaktor (TF), geprägt wird, unterscheidet man die periphere Toleranz. Dazu zählt man die Anergie-Induktion peripherer T-Zellen, ihre Inaktivierung durch regulatorische T-Zellen und Deletion peripherer T-Zellen durch Apoptose. Störungen der peripheren Toleranz können gleichfalls zu Autoimmunerkrankungen führen. Mehrere TFs, wie Foxp3 als Kennzeichen natürlich vorkommender Tregs, und NFATs als Mediatoren von T-Zell-Anergie (NFATc2: Foxp3-Partner und Mediatoren des AICD) spielen eine wichtige Rolle bei der Etablierung und Erhaltung peripherer Toleranz.

Bei Autoimmunerkrankungen attackiert das Immunsystem fälschlicherweise körpereigenes Gewebe. Verlieren wir die Fähigkeit, harmlose Antigene von gefährlichen Pathogenen zu unterscheiden, kann es zur Entstehung von Allergien kommen, die „überzogene“ Reaktionen auf ansonsten harmlose Stoffe der Umwelt darstellen. Allergien, wie Asthma, Rhinitis und allergische Hauterkrankungen, gehören wie Autoimmunerkrankungen

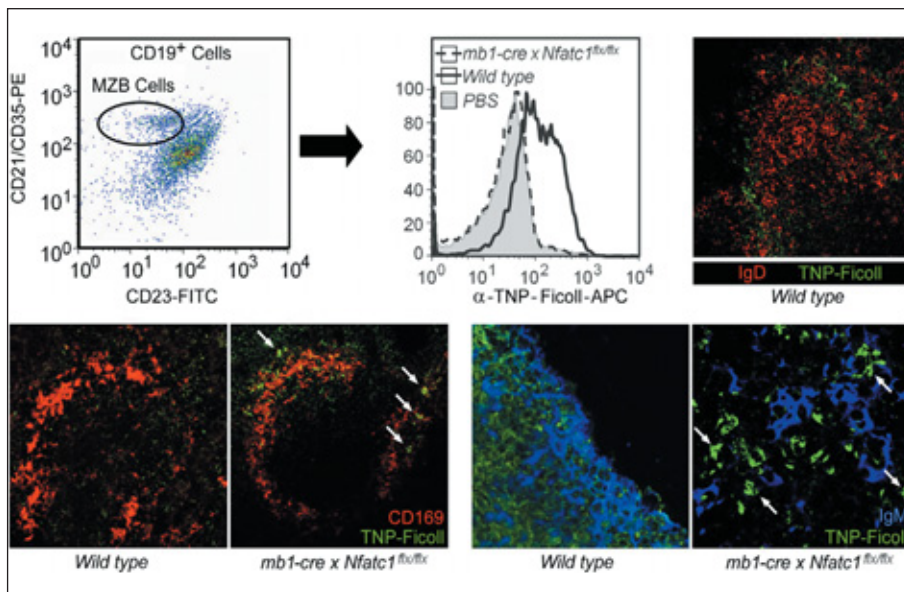


Abb. 1: Marginalzonen-B-Zellen benötigen den Transkriptionsfaktor NFATc1 für ihre volle Funktion (aus Bhattacharyya et al., J. Exp. Med. 2008, 2011, 823-839). Marginalzonen-B (MZB)-Zellen stellen eine besondere Fraktion von B-Zellen dar, die rasch auf Antigene reagieren, die durch das Blut in die Milz gelangen. Oben links ist eine sog. FACS- (Durchfluss-Zytometrie-) Färbung dargestellt, in der die MZB-Zellen markiert sind. Wenn Mäusen in die Schwanz-Vene ein Antigen (wie TNP-Ficoll) injiziert wird, so wird das – wie die Abb. oben Mitte zeigt – rasch an MZB-Zellen aus Wildtyp-Mäusen gebunden (gezeigt durch die durchgehende Linie), nicht jedoch an die MZB-Zellen aus Mäusen, denen NFATc1 fehlt (gestrichelte Linie). Die histochemischen Färbungen der Schnitte von Maus-Milzen zeigen die Bindung des Antigens TNP-Ficoll an MZB-Zellen von Wildtyp-B-Zellen, nicht jedoch an NFATc1-defiziente MZB-Zellen (aus *mb1-cre x Nfatc1^{flx/flx}*-Mäusen).

heiten 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.

In Würzburg sind am Pathologischen Institut vier Teilprojekte (TPA3, Berberich-Siebelt, Jonuleit und Sickmann; TPA8, Gattenlöhner und Schmitt; TPB2, Serfling und Avots; TPC5, Avots und Serfling), am Institut für Virologie und Immunbiologie zwei Teilprojekte (TPA5, Hünig; TPB7, Lutz) sowie an der Medizinische Klinik und Poliklinik II das Z-Projekt Z2 (Beilhack) des TR52 angesiedelt.

Symposien

Neben den halbjährigen Retreats des TR, die abwechselnd in einem der drei Standorte stattfanden, war ein Höhepunkt der wis-

senschaftlichen Tätigkeit des TR52 sicherlich der Internationale Workshop zum Thema „Transcriptional Programming in the Immune System“. Er fand vom 17. bis 20. Oktober 2010 in Würzburg statt und versammelte ca. 200 Wissenschaftler. Der Workshop wurde durch die Verleihung der Virchow-Medaille an Meinrad Busslinger (IMP Wien) und den damit verbundenem Festvortrag zum Thema 'Lineage commitment and plasticity in the hematopoietic system' eingeleitet. In seinem Virchow-Festvortrag schilderte Meinrad Busslinger detailliert seine molekular- und zellbiologischen Arbeiten zur fundamentalen Rolle des Transkriptionsfaktors Pax5 bei der Differenzierung und Funktion von B-Zellen, die durch die Antikörperproduktion zu den wichtigsten Zellen des Immunsystems zählen. Das dreitägige Symposium gliederte sich in Beiträge zur Signalgebung in Lymphozyten, zur Differenzierung und Funktion von T- und B-Zellen sowie regulatorischer T-Zellen bis hin zur Anwendung neuester Erkenntnisse zur Entwicklung kausaler Therapien zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Immunsystems. Die Beiträge einer großen Zahl internationaler Gäste – wie z.B. von Oreste Acuto (Oxford, UK), Harald von Bo-

ehmer (Boston), Michael Neuberger (Cambridge, UK), William Paul (Bethesda), Klaus Rajewsky (Boston), Alexander Rudensky (New York) und Ranjan Sen (Baltimore) – trugen ganz wesentlich zum guten Gelingen des Workshops bei.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

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 IL2 repression by HDAC. J. Biol. Chem. 284:10935-10946.

Azukizawa H, Döhler A, Kanazawa N, Nayak A, Lipp M, Malissen B, Autenrieth I, Katayama I, Riemann M, Weih F, Berberich-Siebelt F, Lutz MB. (2011) Steady state migratory RelB+ langerin+ dermal dendritic cells mediate peripheral induction of antigen-specific CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. Eur J Immunol. 41:1420 -1434.

Vaeth M, Gogishvili T, Bopp T, Klein M, Berberich-Siebelt F, Gattenloehner S, Avots A, Sparwasser T, Grebe N, Schmitt E, Huenig T, Serfling E, Bodor J. (2011) Regulatory T Cells Induce the Nuclear Accumulation of ICER/CREM and Suppress the Induction of NFATc1 in Conventional CD4+ T Cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108:2480-2485.

Bhattacharyya S, Deb J, Patra AK, Pham DAT, Chen W, Vaeth M, Berberich-Siebelt F, Klein-Hessling S, Lamperti ED, Reifemberg K, Jellusova J, Schweizer A, Nitschke L, Leich E, Rosenwald A, Brunner C, Engelmann S, Bommhardt U, Avots A, Müller MR, Kondo E, Serfling E. (2011) NFATc1 affects the function of mouse splenic B cells by controlling the Ca++/calcineurin network. J. Exp. Med. 208:823-839.

Römer PS, Berr S, Avota A, Na SY, Battaglia M, Ten Berge I, Einsele H, Hünig T. (2011) Preculture of PBMCs at high cell density increases sensitivity of T-cell responses, revealing cytokine release by CD28 superagonist TGN1412. Blood 118:6772-6782.

5.3.9 Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
(Sprecher Standort Würzburg)

Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie
Füchslainstrasse 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 GK1253.

Furcht und Angst, die beiden stammesgeschichtlich ältesten Emotionen stehen im Mittelpunkt der Forschung. Diese Emotionen können beim Menschen in Form von krankhaften Angstzuständen auftreten und können als Angsterkrankungen den Depressionserkrankungen vorangehen, wobei beide Erkrankungsgruppen die häufigsten psychischen Erkrankungen überhaupt darstellen. Gemeinsam mit den Kollegen an den anderen Standorten untersuchen die Würzburger Forscher die Entstehung von Angst und ihrer krankhaften Entgleisungen auf einer breiten und übergreifenden Basis vom Gen über die einzelne Zelle und komplexe Zellnetze bis hin zum Verhalten beim Menschen. Auf der Grundlage eines besseren Verständnisses der zugrunde liegenden komplexen molekularen und psychologischen Mechanismen sollen langfristig innovative und individuell zugeschnittene Therapieformen entwickelt werden.

Forschungs- schwerpunkte

Ziel des Transregio-SFB ist es, in einem translationalen Ansatz die Pathogenese normaler und pathologischer Angst vom Gen bis zum an Panikstörung 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 Befun-

de 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 Prozesses 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 Furchtkonditionierung und -extinktion und ihre Modulation durch transkranielle Magnetstimulation untersucht (Junghöfer, Pantev und Zwanz-

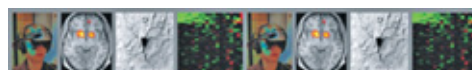


Abb. 1: Beispiel für den interdisziplinären Ansatz des SFB TR 58 (<http://sfbtrr58.uni-muenster.de/>).

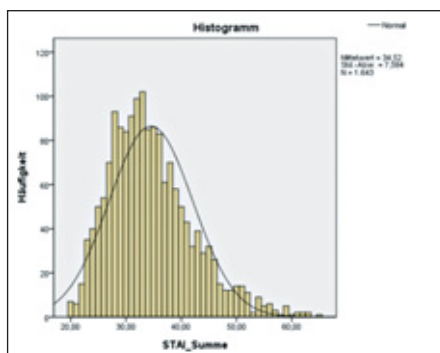


Abb. 2: Verteilung einer Angstdimension in der zentralen Kohorte des SFB (zur Verfügung gestellt von C.Baumann).

ger). 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 mittels fMRI und fNIRS wird im dritten Projekt (Fallgatter, Ehli) untersucht. In allen drei Projekten wird ebenfalls die Rolle von genetischen Varianten berücksichtigt.

Die Bereitstellung einer großen (n=1643) Kohorte phänotypisch gut charakterisierter und vorab genotypisierter Kontrollprobanden (Abbildung 2) für die Studien der Bereiche B und C übernahm 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.

Ein Beispiel für die interdisziplinäre und synergistische Forschung im Rahmen des SFB ist die Forschung zu Neuropeptid S und seinem Rezeptor. Seine Rolle für Furcht und Angst wurde in Tiermodellen, experimentellen Humanstudien und klinischen Studien mit Methoden des funktionalen Imaging und der Molekulargenetik umfassend untersucht. Die Ergebnisse wurden bisher in 8 Publikationen veröffentlicht.

Von der Universität Würzburg sind aktuell folgende Institutionen beteiligt:

Medizinische Fakultät, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Projektleiter: J.Deckert, K.P.Lesch, M.J.Herrmann, A.Reif, A.Schmitt); Institut für Physiologie (assoziiertes Mitglied E. Wischmeyer) Philosophische Fakultät, Institut für Psychologie I (Projektleiter: A.Mühlberger, P.Pauli); A.Fallgatter und B.Gerber haben Würzburg

für W3 Lehrstühle in Tübingen (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie) und Leipzig (Institut für Biologie, Genetik) verlassen, sind aber immer noch mit dem SFB assoziiert.

Symposia:

1. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Münster, 10.-12.12.2009
2. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Würzburg, 15.-17.9.2011

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Dannlowski U, Kugel H, Franke F, Hohoff C, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, Suslow T, Arolt V, Heindel W, Domschke K. (2011) Neuropeptide S (NPS) receptor genotype modulates basolateral amygdala responsiveness to aversive stimuli. *Neuropsychopharmacology* 36: 1879-1885.

Domschke K, Reif A, Weber H, Richter J, Hohoff C, Ohrmann P, Pedersen A, Bauer J, Suslow T, Kugel H, Heindel W, Baumann C, Klauke B, Jacob C, Maier W, Fritze J, Bandelow B, Krakowicz P, Rothermundt M, Erhardt A, Binder E, Holsboer F, Gerlach A, Kircher T, Lang T, Alpers G, Ströhle A, Fehm L, Gloster A, Wittchen HU, Arolt V, Pauli P, Hamm A, Deckert J. (2011) Neuropeptide S receptor (NPSR) gene – converging evidence for a role in panic disorder. *Mol Psychiatry* 16:938-948.

Erhardt A, Czibere L, Roeske D, Lucae S, Unschuld PG, Ripke S, Specht M, Kohli MA, Kloiber S, Ising M, Heck A, Pfister H, Zimmermann P, Lieb R, Puetz B, Uhr M, Weber P, Deussing JM, Gonic M, Bunck M, Keßler MS, Frank E, Hohoff C, Domschke K, Krakowicz P, Maier W, Bandelow B, Jacob C, Deckert J, Schreiber S, Strohmaier J, Noethen M, Cichon S, Riettschel M, Bettecken T, Keck ME, Landgraf R, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB. (2011) TMEM132D a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry* 16:647-663.

Raczka K, Gartmann N, Mechias ML, Reif A, Büchel C, Deckert J, Kalisch R. (2010) A neuropeptide S receptor variant that leads to over-interpretation of fear reactions: a potential neurogenetic basis for catastrophizing. *Mol Psychiatry* 15, 1045 (Image), 1067 – 1074.

Van den Hove DLA, Jakob SB, Schraut KG, Kenis G, Schmitt AG, Kneitz S, Scholz CJ, Wiescholleck V, Ortega G, Prickaerts J, Steinbusch HWM, Lesch KP. (2011) Differential effects of prenatal stress in 5-Htt deficient mice: towards molecular mechanisms of gene x environment interactions. *PLoS One* 6:e22715.

5.4

5.4.1

Klinische Forschergruppen

Klinische Forschergruppe 125, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS): Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
(Sprecher und Koordinator)

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Füchslinstraße 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77600
Fax: 0931/201-77620
E-mail: kplesch@mail.uni-wuerzburg.de
www.molecularpsychiatry.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 ungeklärtes 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 Nervenzellaktivität 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 Arbeitsgrup-

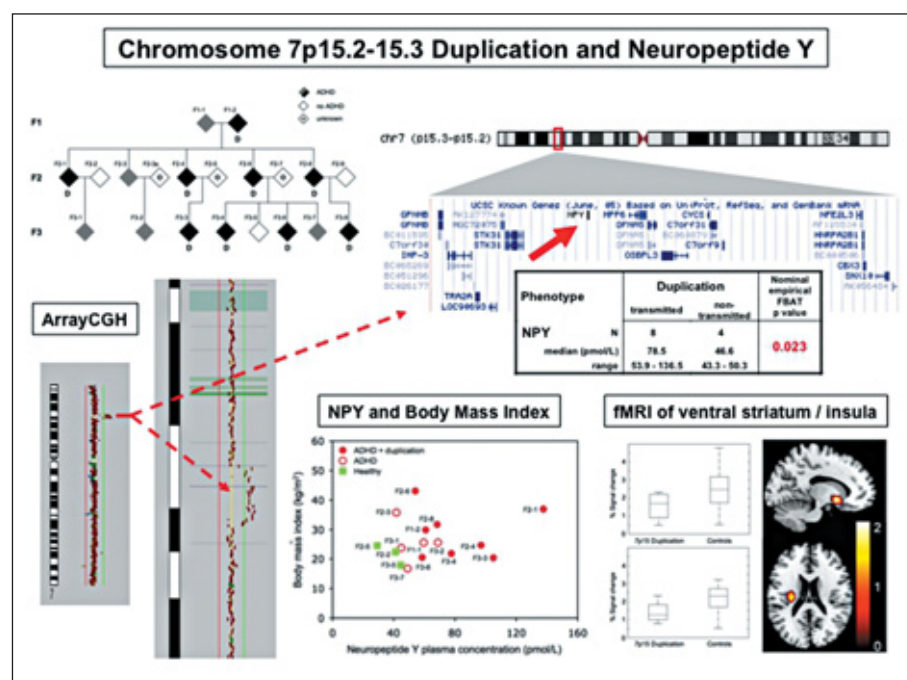


Abb. 1: Chromosom 7p15.2-15.3 Duplikation und Neuropeptid Y. Dargestellt ist die Segregation der Chromosom 7p15.2-15.3 Duplikation (D) in einer Mehrgenerationenfamilie mit ADHS. Betroffene Familienmitglieder mit Duplikation sind durch schwarze Rauten gekennzeichnet. Betroffene Familienmitglieder, die keine Duplikation aufweisen, und gesunde Mitglieder sind durch graue bzw. offene Symbole gekennzeichnet. Weiterhin zeigt die Abbildung eine Korrelation zwischen Neuropeptid Y- (NPY-) Plasmakonzentrationen und Body Mass-Index (BMI) in 7p15.2-15.3 Duplikationsträgern mit ADHS, Nichtträgern 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. 2011).

Activation of the Reward System in ADHD

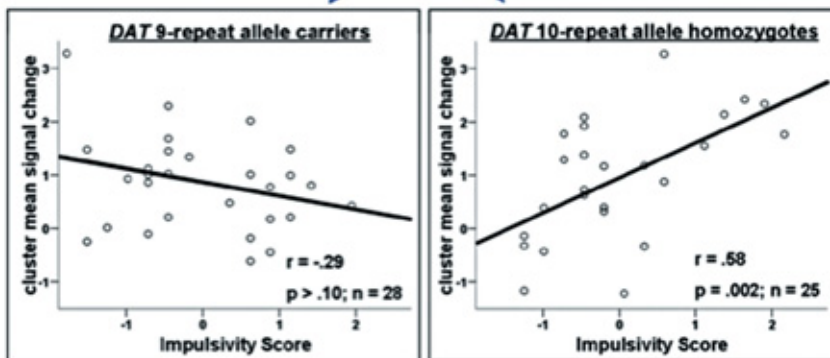
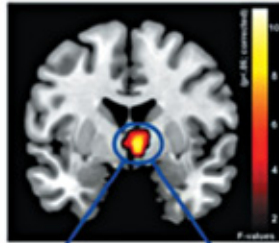


Abb. 2: Aktivierung des Belohnungssystems bei ADHS: Interaktion des Dopamintransportergen (DAT) 3' VNTR-Polymorphismus und der Sensitivität für Belohnung mit Auswirkung auf belohnungs-abhängige Aktivierung des ventralen Striatums (VS, $P < 0.05$, korrigiert; top panel). Die beiden unteren Abbildungen zeigen die Assoziation zwischen z-standardisierten SR-Werten und der Aktivierung des VS (gemittelt über die Aktivierungsscluster zeigt sich eine signifikante Interaktion des DAT-Polymorphismus mit den SR-Werten). Die Korrelation zwischen VS-Aktivierung und SR-Werten zeigt sich bei Trägern des DAT 10-Repeat-Allels, jedoch nicht bei DAT 9-Repeat-Allelträgern (Hahn et al. 2011).

pen 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 substantiellen Heritabilität. Die hohe Erbllichkeit 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 erhöh-

te 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 Einschränkung der schulischen und professionellen Leistungsfähigkeit. Insbesondere kann ein gestörtes familiäres Umfeld die Entwicklung der Kinder und Jugendlichen beeinträchtigen.

Die psychiatrische Verhaltensbiologie hat in den letzten Jahren durch Einbeziehung von Konzepten und Vorstellungen der molekularen Genetik und Neurobiologie wesentliche Fortschritte im Verständnis der Beziehungen zwischen Nervenzellfunktion, entwicklungsbiologischen Grundlagen der Funktion des Gehirns und ADHS-spezifischem Verhalten erzielt. Dabei haben insbesondere Tiermodelle wie genetisch modifizierte Mäuse oder nicht-menschliche Primaten wichtige Erkenntnisse beigetragen. Auf der anderen Seite wurden die methodischen Möglichkeiten der Fächer Psychologie und Psychiatrie

verbessert und so neue Erkenntnisse zu den psycho- und neurobiologischen Grundlagen des Verhaltens und seiner Veränderungen bei ADHS gewonnen. Das Humangenom-Projekt und der Abschluss der Sequenzierung des Maus-Genoms führen dazu, dass auch in der Psychiatrie das Augenmerk stärker auf die Funktion von Genen gelenkt wird. Diese Entwicklung wird es gestatten, nicht nur die molekularen und zellulären Grundlagen psychischer Störungen besser zu verstehen, sondern auch die Bedeutung genetischer Varianten für krankheits-assoziiertes Verhalten, wie Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit und kognitive Störungen, emotionale Instabilität, Substanzgebrauch besser einzuschätzen. Schliesslich erfordert die Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren translationale Ansätze mit interdisziplinärer Zusammenarbeit von Grundlagenwissenschaften und klinischer Medizin.

The KFO 125 ist in zehn eng vernetzte Teilprojekte unterteilt: Zwei Teilprojekte (TP1 und 2) konzentrieren sich auf klinische Gesichtspunkte einschliesslich diagnostischer Evaluation des ADHS und komorbider Erkrankungen über den Lebenszyklus sowie die Rekrutierung von Patienten und ihren Familien für genetische Studien. Zusätzlich erheben diese beiden Teilprojekte die ätiologische Heterogenität, klinische Symptome der Subtypen und Verlauf, wie auch den psychosozialen Einfluss von ADHS innerhalb des Rahmens einer Familienambulanz. Im Gegensatz zu früheren longitudinalen Studien erleichtert eine Mehrebenenanalyse einen neuen Ansatz der Nachsorgeforschung, der die Wahrscheinlichkeit für ein vertieftes Verständnis der Interaktion von genetischer Disposition und umweltbedingten Einflüssen über den Verlauf des juvenilen und adulten ADHS erhöht. In Synergie zu TP 1 und 2 fokussiert eine BMBF-geförderte Studie mit dem Titel "Effekte und Mechanismen der Psychotherapie in der Behandlung des ADHS bei Kindern und Erwachsenen – Die erste randomisierte multizentrische Studie" ausschliesslich auf die Behandlung von ADHS über den Lebenszyklus.

Drei Teilprojekte (TP 3-5) repräsentieren einen integrierten Ansatz zur Aufklärung spezifischer molekulargenetischer und neurobiologischer Mechanismen komplexen Verhaltens in Zusammenhang mit ADHS. Genomweite Kopplungsanalysen werden in ausgedehnten Stammbäumen von Familien mit hoher Dichte von ADHS und einer Stichprobe von betroffenen Geschwisterpaaren durchgeführt. Zusätzlich legt die Identifizierung von SNP-Varianten und Copy Number Variation (CNVs) in genomweiten Assoziati-

onsstudien (GWA) eine Basis für Nachfolgeuntersuchungen in genetisch modifizierten Mausmodellen des ADHS (Abb. 1) (Lesch et al. 2011; Weber et al. 2011; Reif et al. 2011). 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) (Dresler et al. 2010; Hahn et al. 2011). 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 1253, GSLS, IZKF, CHFC) 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, NIMH, NHGRI, NIDA, NIAAA, Maastricht University, University of Tartu). 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.- und 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

Dresler T, Ehli AC, Heinzel S, Renner TJ, Reif A, Baehne CG, Heine M, Boreatti-Hümmer A, Jacob JP, Lesch KP, Fallgatter AJ. (2010) Dopamine transporter (DAT) genotype impacts neurophysiological correlates of cognitive response control in an adult sample of patients with ADHD. *Neuropsychopharmacol* 35:2193-202.

Hahn T, Heinzel S, Dresler T, Plichta MM, Renner TJ, Markulin F, Jakob PM, Lesch KP, Fallgatter AJ. (2011) Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype. *Hum Brain Mapp* 32:1557-1565.

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, Wulsch T, Schäfer H, Warnke A, Reif A, Ropers HH, Ullmann R. (2011) Genome-wide copy number variation analysis in ADHD: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Mol Psychiatry* 16:491-503.

Weber H, Kittel-Schneider S, Gessner A, Domschke K, Neuner M, Jacob CP, Butterschön HN, Boreatti-Hümmer A, Volkert J, Herterich S, Baune BT, Gross-Lesch S, Kopf J, Kreiker S, Nguyen TT, Weissflog L, Arolt V, Mors O, Deckert J, Lesch KP, Reif A. (2011) Cross-disorder analysis of bipolar risk genes: further evidence of DGKH as a risk gene for bipolar disorder, but also unipolar depression and adult ADHD. *Neuropsychopharmacol* 36:2076-2085.

Reif A, Nguyen TT, Weißflog L, Jacob CP, Romanos M, Renner TJ, Butterschön HN, Kittel-Schneider S, Gessner A, Weber H, Neuner M, Gross-Lesch S, Zamzow K, Kreiker S, Walitza S, Meyer J, Freitag CM, Bosch R, Casas M, Gómez N, Ribasès M, Bayès M, Buitelaar JK, Kiemeneys LA, Kooij JJ, Kan CC, Hoogman M, Johansson S, Jacobsen KK, Knappskog PM, Fasmer OB, Asherson P, Warnke A, Grabe HJ, Mahler J, Teumer A, Völzke H, Mors ON, Schäfer H, Ramos-Quiroga JA, Cormand B, Haavik J, Franke B, Lesch KP. (2011) DIRAS2 is associated with adult ADHD, related traits, and co-morbid disorders. *Neuropsychopharmacol* 36:2318-2327.

5.4.2 Klinische Forschergruppe 216, Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze

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/forscherguppen/klinische-forschergruppe-216.html

Prof. Dr. med. Ralf Bargou
(Leiter)
Tel.: 0931/201-44014

Heidi Eiselein
(Sekretariat)
Tel.: 0931-201-45141

Aufgaben und Struktur

Die Klinische Forschergruppe 216 wird seit 2009 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Medizinische Fakultät der Universität Würzburg gefördert. Die federführende Einrichtung ist die Medizinische Klinik II. Der wissenschaftliche Leiter der Forschergruppe ist Prof. Dr. med. Ralf Bargou, der Sprecher ist Prof. Dr. med. Hermann Einsele. Die KFO 216 bearbeitet zentrale Aspekte der molekularen Pathogenese des Multiplen Myeloms. Diese Arbeiten sollen zur Identifizierung therapeutisch nutzbarer Zielstrukturen führen. 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 Forschung im Bereich Onkologie am Standort Würzburg nachhaltig zu stärken. Die KFO

216 ist somit auch ein wichtiger Bestandteil des Comprehensive Cancer Center Mainfranken, das als eines von 11 deutschen Interdisziplinären Onkologischen Spitzenzentren seit 2011 von der Deutschen Krebshilfe gefördert wird. Durch die enge Anbindung der KFO 216 an die Early Clinical Trial Unit des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken sind die Voraussetzungen geschaffen, die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung im Rahmen klinischer Studien rasch in die klinische Praxis umzusetzen.

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 Netzwerkes zu Grunde liegen und welche Folgen dies für die Tumorentstehung und den malignen Phänotyp hat. Wichtige Bestandteile des Signaling-Netzwerkes konnten bereits in Vorarbeiten identifiziert werden (Abb. 1). So zeigt sich durch Vorarbeiten der Forschergruppe, dass in Myelomzellen regelmäßig Ras-abhängige Signalwege, der NF- κ B-Signalweg und vor allem 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 Fragestel-

lungen 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 Ras-abhängiger Signalwege sowie die Analyse der Wechselwirkung dieser Signalwege mit anderen Signalwegen des Signaling-Netzwerkes in Myelomzellen. Diese Arbeiten sollen u.a. die Frage klären, ob Ras-abhängige Signalwege geeignete therapeutische Zielstrukturen darstellen.

TP Berberich/Hünig

CD28 ist ein zentrales ko-stimulatorisches Molekül der T-Zell-Aktivierung. 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.

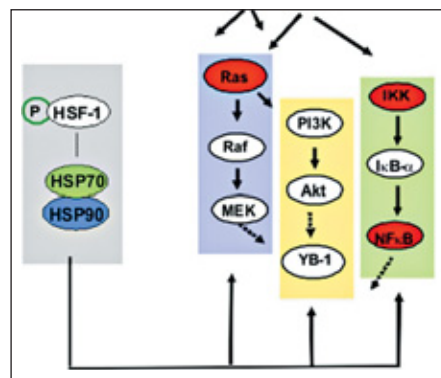


Abb. 1: Bislang identifizierte Pathways des onkogenen Signaling-Netzwerkes beim Multiplen Myelom.

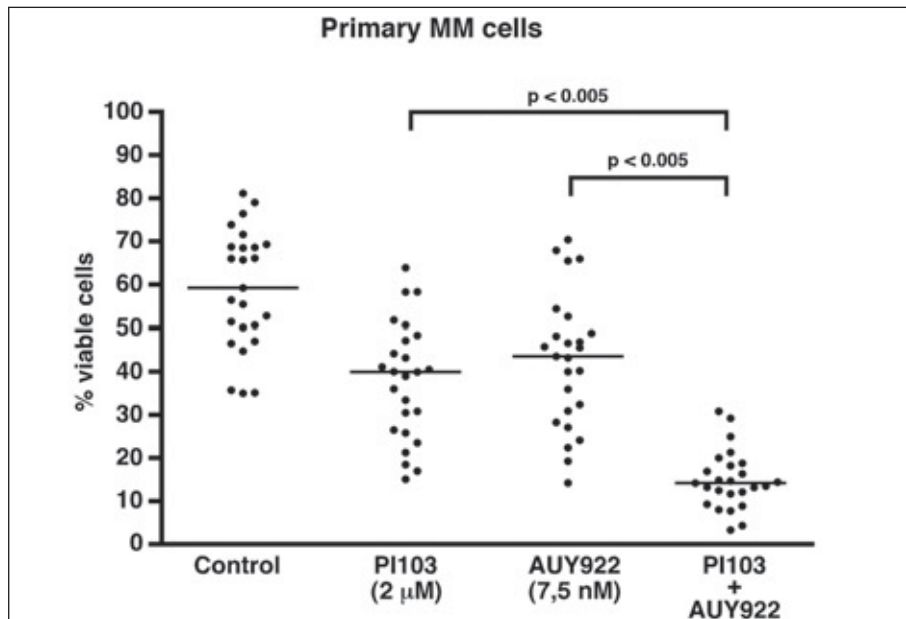


Abb. 2: Die kombinierte pharmakologische Blockade des Heat Shock Proteins HSP90 (AUY922) und der PI3K (PI103) induziert effektiv Apoptose in primären humanen MM Zellen (ex vivo Zellkultur).

TP Holzgrabe/Sottriffer/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- κ B Systems, das wahrscheinlich eine zentrale Schaltstelle des onkogenen Signaling-Netzwerkes in Myelomzellen darstellt. Schwerpunkt ist daher die Analyse der Wechselwirkung von NF- κ B mit Ras-abhängigen Signalwegen und Stress Response Pathways.

Z Rosenwald/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.

Wesentliche Forschungsergebnisse in 2010 und 2011

Die Funktion des Ras/MAPK- und des PI3K/Akt-Signalweges für den malignen Phänotyp des Multiplen Myeloms (MM) konnte in präklinischen Modellen zum ersten Mal genau beschrieben werden. So zeigt sich, dass die kombinierte Blockade beider Signalwege in einer MM Subgruppe effizient Apoptose induziert. Damit sind die Grundlagen für eine zielgerichtete molekulare Therapie gelegt worden.

Neben Ras abhängigen Signalwegen, konnte die Rolle von Stress-Response Proteinen als therapeutische Zielstrukturen zum ersten Mal in MM Tiermodellen *in vivo* charakterisiert werden. Die Erkenntnisse aus diesen Arbeiten hat zur Initiierung einer ersten Phase-I/II Studie mit einem HSP90 Inhibitor bei Patienten mit rezidiertem MM geführt (*ClinicalTrials.gov* NCT00708292). Des Weiteren wurden neue pharmakologische Inhibitoren des Heat-Shock-Protein-Pathways entwickelt und bereits präklinisch getestet. Hierbei zeigte sich, dass die kombinierte Blockade des Heat-Shock-Protein-Pathways und Ras-abhängiger Signalwege zu verstärkten Anti-Tumoreffekten führt (Abb. 2).

Ein weiteres Stress Response Protein, das zum malignen Phänotyp des Multiplen Myeloms entscheidend beiträgt, ist das Cold Shock Domain Protein YB-1. Es konnte gezeigt werden, dass beim MM YB-1 wesentlich an der Regulation der Expression des Onkogens c-myc beteiligt ist und hierüber zum malignen Phänotyp beiträgt. Schließlich konnten Forscher der KFO 216 finden, dass nur bestimmte Bestandteile des NF- κ B Signalnetzwerkes für die Tumorbologie des MM von Bedeutung sind, während andere Bestandteile keine Rolle für das maligne Wachstum zu haben scheinen. Somit konnten potentielle neue therapeutische Zielstrukturen präziser beschrieben werden. Durch die Z-Projekte konnten wichtige neue genetische Hochdurchsatzverfahren etabliert werden. So wurden von den ersten MM Tumorproben *whole exome sequencing* Analysen durchgeführt und gleichzeitig an MM Zelllinien das funktionelle shRNA Screening etabliert. Die Analyse der ersten Daten lassen erwarten, dass über die Implementierung dieser neuen Technologien weitere neue therapeutische Zielstrukturen identifiziert werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Steinbrunn T, Stühmer T, Gattenlöhner S, Rosenwald A, Mottok A, Unzicker C, Einsele H, Chatterjee M, Bargou RC. (2011) Mutated RAS and constitutively activated Akt delineate distinct oncogenic pathways, which independently contribute to multiple myeloma cell survival. *Blood* 117:1998-2004.

Fagerli UM, Ullrich K, Stühmer T, Holien T, Köchert K, Holt RU, Bruland O, Chatterjee M, Nogai H, Lenz G, Shaughnessy JD Jr, Mathas S, Sundan A, Bargou RC, Dörken B, Børset M, Janz M. (2011) Serum/glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) is a prominent target gene of the transcriptional response to cytokines in multiple myeloma and supports the growth of myeloma cells. *Oncogene* 30:3198-206.

Rauert H, Stühmer T, Bargou R, Wajant H, Siegmund D. (2011) TNFR1 and TNFR2 regulate the extrinsic apoptotic pathway in myeloma cells by multiple mechanisms. *Cell Death Dis.* Aug 18;2:e194.

Bringmann G, Zhang G, Hager A, Moos M, Irmer A, Bargou R, Chatterjee M. (2011) Anti-tumoral activities of dioncoquinones B and C and related naphthoquinones gained from total synthesis or isolation from plants. *Eur J Med Chem* 46:5778-89.

Stühmer T, Arts J, Chatterjee M, Borawski J, Wolff A, King P, Einsele H, Leo E, Bargou RC. (2010) Preclinical anti-myeloma activity of the novel HDAC-inhibitor JNU-26481585. *Br J Haematol* 149:529-36.

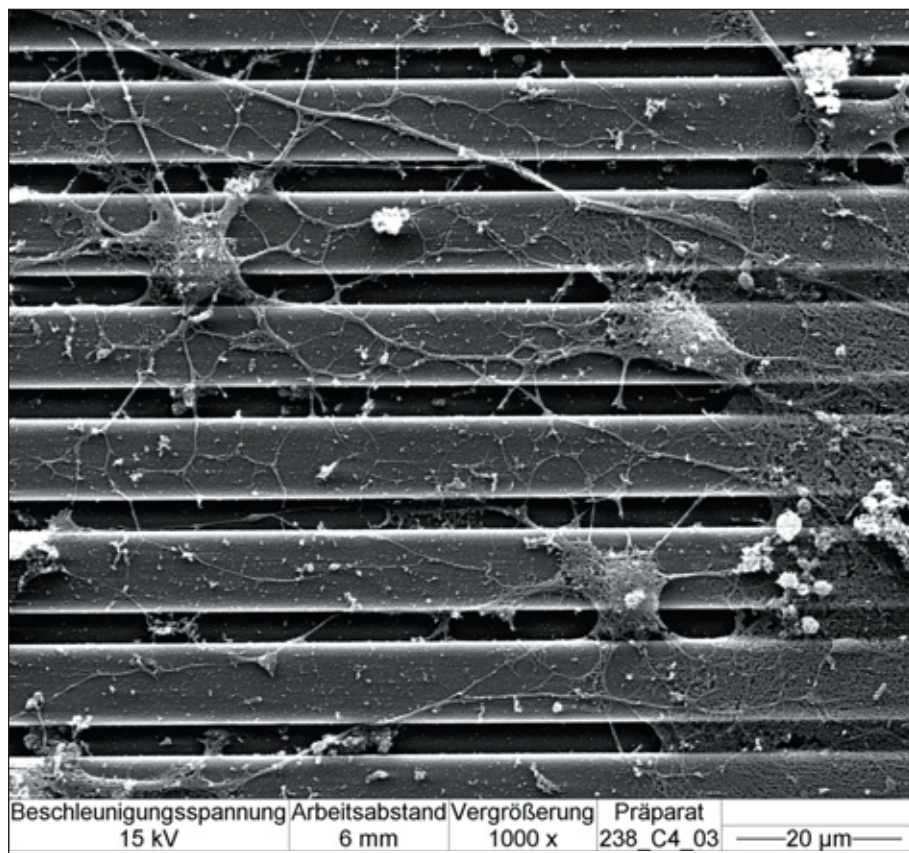


Abb. 4: Aussprossen von neuronalen Zellen auf Halbleiter-Materialien.

plantaten und Transplantaten. Intraoperatives Monitoring zur Übertragungsfunktion aktiver Mittelohrprothesen.

Innenohrbiologie

(R. Mlynski, K. Rak, S. Frenz in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Neurobiologie, M. Sendtner)

Wirkung von neurotrophen Substanzen auf das Überleben und Wachstum von Haarzellen und Spiralganglienzellen der Säugtierkoklea 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. 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 frequenzspezifischen Testung Neugeborener. Untersuchung vorsprachlicher Lautentwicklung bei Säuglingen als neues objektives Verfahren in der Pädaudiologie.

Cochlear- und Hirnstammimplantate

(R. Mlynski, W. Shehata-Dieler, A. Radeloff, S. Brill, S. Kaulitz in Zusammenarbeit mit der 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)

Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung. Objektivierung des binauralen Hörvermögens bei Normalhörenden und Hörgeschädigten

Hörforschung

(M. Vollmer, A. Wiegner in Zusammenarbeit mit der University of California San Francisco, R. Beitel, der Ludwig-Maximilians Universität München, B. Grothe, dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg, M. Heckmann, dem Rudolf Virchow Zentrum der Universität Würzburg, G. Harms und dem Institut für Anatomie der Universität Würzburg, 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.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rak K, Wasielewski N, Radeloff A, Scherzed A, Jablonka S, Hagen R, Mlynski R. (2011) Growth behavior of cochlear nucleus neuronal cells on semiconductor substrates. *J Biomed Mater Res A* 97:158-66.

Vollmer M, Beitel RE. (2011) Behavioral training restores temporal processing in auditory cortex of long-deaf cats. *J Neurophysiol* 106:2423-243.5

Radeloff A, Shehata-Dieler W, Rak K, Scherzed A, Tolsdorff B, Hagen R, Mueller J, Mlynski R. (2011) Intraoperative monitoring of active middle ear implant function in patients with normal and pathologic middle ears. *Otol Neurotol* 32:104-107.

Rak K, Wasielewski NV, Radeloff A, Völkers J, Scherzed A, Jablonka S, Hagen R, Mlynski R. (2011) Isolation and characterization of neural stem cells from the neonatal rat cochlear nucleus. *Cell Tissue Res* 343:499-508.

Cebulla M, Elberling C. (2010) Auditory brain stem responses evoked by different chirps based on different delay models. *J Am Acad Audiol* 21:452-460.

PD Dr. med. Christian Jacob
(Vorsitzender)

Füchslleinstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77811
E-mail: Jacob_C@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Andrea Kübler
(2. Vorsitzende)

Lehrstuhl für Psychologie I
Interventionspsychologie, Verhaltensanalyse
und Verhaltensregulation
E-mail: Andrea.Kuebler@uni-wuerzburg.de
Tel.: 0931/31-80179

Aufgaben und Struktur

Das IZSW entwickelte sich 2000 aus dem „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 zu stoff- und zunehmend auch nicht stoffgebundenen Süchten bei. Lehre, Fort- und Weiterbildung in allen suchtassoziierten Feldern sowie ambulante und stationäre Therapieinterventionen und gesundheitspolitische Entscheidungshilfen sollen optimiert werden.

Forschungs- schwerpunkte

Biopsychologische Mechanismen des Rauchverlangens

(P. Pauli, R. Mucha, M. Winkler, L. Wu, Lehrstuhl für Psychologie)

Generell wird davon ausgegangen, dass rauchassoziierte Reize für abhängige Raucher starke Anreizeigenschaften besitzen und zu exzessivem Konsum motivieren. Im Rahmen zweier Projekte wird mittels biopsychologischer Methoden (startle-Modulation, EMG, EDA, EEG, fMRI) die emotionale Verankerung suchtspezifischer Lernprozesse (FOR 605) sowie die emotionale Regulationsfähigkeit (GRK 1253/1) von Rauchern untersucht. Insbesondere interessieren uns die präzisen Wirkmechanismen von Reizen aus der Anfangs- und Endphase des Zigarettenkonsums sowie die Auswirkungen unterschiedlicher Appraisalprozesse auf die neuronale Verarbeitung emotionaler und rauchassoziiertter Reize.

AADHS als Risikofaktor für Suchtentwicklung

(C. Jacob, K.P. Lesch, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Psychobiologie)

Komorbide Suchtentwicklungen sind häufig Resultat eines fehlgeschlagenen „Selbstbehandlungsversuches“. Andererseits wirken Behandlungen mit Stimulantien nachweislich suchtprotektiv. Die an der Entstehung 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, oder Stimmungs labilität sind direkt oder indirekt am Erkrankungsrisiko beteiligt.

Süchte und psychische Erkrankungen

(J. Deckert, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)

Die Bedeutung von stoff- und nicht stoffgebundenen Süchten und ihrer neurobiologischen Grundlagen für 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 Suchterkrankungen 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)

Parallelen zwischen Substanzabhängigkeiten und exzessivem, 'süchtigen' Essverhalten zeigen sich im Verhalten und in der kardial-autonomen Regulation. Weitere Überschneidungen in kognitiven, behavioralen und physiologischen Aspekten werden untersucht.

Defizite im Belohnungslernen durch alternative Verstärker fanden wir bei Rauchern und Alkoholabhängigen. Wir untersuchen, ob diese Defizite auch bei sozialen Trinkern, Menschen mit kompensatorischem Kaufverhalten und Frauen mit auffälligem Essverhalten festzustellen sind.

Chromosomale Effekte von Stimulantien und Stress bei adulten ADHS Patienten

(C. Jacob, S. Kittel-Schneider, S. Spiegel, T. Renner, A. Reif, H. Stopper)

Toxische Umwelteinflüsse und Stress sind Risikofaktor für die Entstehung von Erkrankungen und vermutlich auch chromosomalen Schädigungen. Chromosomale Schädigungen als putative Folge chronischer Gabe von Methylphenidat (MPH) wurde bei Patienten mit adultem ADHS bisher noch nicht untersucht., Weiterhin wurde die Hypothese aufgestellt, ob MPH zu einer Reduktion

des psychischen Distress führt und damit medizierte ADHS Patienten möglicherweise eine geringere Anzahl an Mikrokernfrequenzen haben als unmedizierte.

Lehre

Das Seminar „Neurobiologie der Sucht“ bietet Weiterbildungsmöglichkeiten für Nachwuchswissenschaftler und Studierende aus Medizin, Psychologie und Biologie. Suchtmedizinische Fort- und Weiterbildungsstagen und Präsentationen der aktuellen wissenschaftlichen Forschungsprojekte des IZSW finden jährlich statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bodenmann S, Hohoff C, Freitag C, Deckert J, Rétey JV, Bachmann V, Landolt HP. (2012) Polymorphisms of ADORA2A modulate psychomotor vigilance and the effects of caffeine on neurobehavioral performance and sleep EEG after sleep deprivation. *Br J Pharmacol.* 165:1904-13.

Jacob C, Nguyen TT, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Baumann K, Jacob F, Precht J, Wittlich A, Herrmann MJ, Gross-Lesch S, Lesch KP, Reif A. (2010) A gene-environment investigation on personality traits in two independent clinical sets of adult patients with personality disorder and attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 260:317-26.

Meule, A., Vögele, C., & Kübler, A. Deutsche Übersetzung und Validierung der Yale Food Addiction Scale [German translation and validation of the Yale Food Addiction Scale]. *Diagnostica*, 58, xx-xx. in Druck).

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.* 184:38-43.

Winkler, M. H., Weyers, P., Mucha, R. F., Stippekohl, B., Stark, R., Pauli, P. (2011). Conditioned cues for smoking elicit preparatory responses in healthy smokers. *Psychopharmacology*, 213:781-789.

5.5.3 Interdisziplinäres Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm
(Sprecher)

Abteilung für Medizinische Genetik
Verfügungsgebäude am Theodor-Boveri-Weg
97074 Würzburg
Tel.: 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/brustzent-
rum/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

Fünfzehn interdisziplinäre Zentren für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ (Deutsche Krebshilfe) bieten Frauen aus Familien mit Brust- und/oder Eierstockkrebs ein strukturiertes Konzept an, in dessen Rahmen diesen Ratsuchenden 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). Im Würzburger Zentrum wurden bisher über 1100 Familien mit Brust- und/oder Eierstockkrebs betreut und in fast 900 Familien eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt. In 139 Familien wurde eine Mutation im BRCA1-Gen und in 70 Familien eine Mutation im BRCA2-Gen gefunden.

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, BRCA2 und RAD51C sowie der Gene p53, CHEK2 und PTEN bei speziellen Indikationen und eine intensivier- te 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 der Frauen findet sich die Ursache in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2. In Familien, in denen neben dem Brustkrebs auch Eierstockkrebs vorliegt, können auch Mutationen im RAD51C-Gen Ursache der Krebserkrankung sein. An der Entdeckung dieses neuen Risikogens war die AG von Prof. Schindler, Ins-

titut für Humangenetik Würzburg, beteiligt. In Würzburg sind bisher über 1100 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 Brustkrebskrankungen 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 müssen also sehr früh beginnen. Ein besonderes Augenmerk liegt daher auf der primären und sekundären Prävention. 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 fünfzehn 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 bei nachgewiesener BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation 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-/Eierstockkrebskrankungen 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 nied-

rig-penetranter Suszeptibilitätsgene 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 Tumor-entitäten in BRCA1-/BRCA2-Familien werden neben Umweltfaktoren auch auf sog. „Modifier-Gene“ zurückgeführt. Wichtig ist es auch optimale Computer-Programme zu finden, um die Heterozygoten- und Erkrankungsrisiken in den Familien möglichst gut zu schätzen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Häusler SF, Keller A, Chandran PA, Ziegler K, Zipp K, Heuer S, Krockenberger M, Engel JB, Hönig A, Scheffler M, Dietl J, Wischhusen J. (2010) Whole blood-derived miRNA profiles as potential new tools for ovarian cancer screening. *Br J Cancer*. 103:693-700.

Honig A, Weidler C, Häusler S, Krockenberger M, Buchholz S, Köster F, Seegerer SE, Dietl J, Engel JB. (2010) Overexpression of polycomb protein BMI-1 in human specimens of breast, ovarian, endometrial and cervical cancer. *Anticancer Res*. 30:1559-64.

Djakovic A, Engel JB, Geisinger E, Honig A, Tschammler A, Dietl J. (2011) Pleomorphic adenoma of the breast initially misdiagnosed as metaplastic carcinoma in preoperative stereotactic biopsy: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 32:427-30.

Focken T, Steinemann D, Skawran B, Hofmann W, Ahrens P, Arnold N, Kroll P, Kreipe H, Schlegelberger B, Gadzicki D. (2011) Human BRCA1-associated breast cancer: no increase in numerical chromosomal instability compared to sporadic tumors. *Cytogenet Genome Res*. 135:84-92.

Fischer C, Engel C, Sutter C, Zachariae S, Schmutzler R, Meindl A, Heidemann S, Grimm T, Goecke T, Debatin I, Horn D, Wieacker P, Gadzicki D, Becker K, Schäfer D, Stock F, Voigtländer T; on behalf of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. (2011) BRCA1/2 testing: uptake, phenocopies, and strategies to improve detection rates in initially negative families. *Clin Genet*. [Epub ahead of print]

5.5.4 Transplantationszentrum (TPZ)

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 Discrepanz 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 Lebendnieren Spenden 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 Herzwar- teliste.

Vom 1992 bis 2011 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, davon 2 in den letzten 4 Monaten. Das klinische Lebertransplan- tationsprogramm soll ab 2012 weiter aus- gebaut werden. Dazu wurden eine W2-Pro- fessur für Lebertransplantation an der Chi- rurgischen Klinik I und eine W2-Professur für Hepatologie an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II eingerichtet.

Die Nachbetreuung der transplantierten Pa- tienten erfolgt in enger Kooperation der be- teiligten Kliniken sowie mit den meist nie- dergelassenen Zuweisern. Daneben betei- ligt sich auch die Universitäts- Hautklinik mit einer Hautsprechstunde für transplan- tierte Patienten.

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation betreibt aktiv und effizient die Aufklärungs- arbeit zu den Themenkreisen Hirntod und Organentnahme bei Ärzten, Pflegeperso- nal und der Bevölkerung. Mit der Unterstüt- zung der wichtigsten Spenderkrankenhäu- ser Aschaffenburg, Schweinfurt und Coburg sowie weiterer umliegender Krankenhäu- ser ist es gelungen, die Meldung potentieller Organspender zu optimieren und die Or- ganspendebereitschaft im Raum Unterfran- ken insgesamt auf einem überdurchschnitt- lichen Niveau zu halten.

Klinische und experimentelle Transplan- tationsforschung

Alle vorgenannten Abteilungen nahmen im Berichtszeitraum an diversen multizentri- schen Studien (Untersucher- sowie Indus- trie-initiiert) teil. Zahlreiche Dissertationen und Publikationen sind aus den klinischen und experimentellen Arbeitsgruppen er- schienen.

Würzburg unterhält, die Xenotransplantation eingeschlossen, einen der wenigen Schwer- punkte in Deutschland zur experimentellen Transplantationsforschung. Dazu zählt eine W2-Professur für experimentelle Transplan- tations-Immunologie und ein hochmoder- ner mikrochirurgischer Operationsraum für

die Übertragung nahezu aller vaskularisier- ten Organe in den Experimentalmodellen Ratte und Maus. Es bestehen enge Koo- perationen 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-Work- shop mit Schwerpunkt auf den operativen und konservativen Aspekten der Nieren- transplantation, dieses wird 2010 zum elf- ten Mal im Festsaal des Knauf-Museums in Iphofen durchgeführt werden. In jährlichen Intervallen richtet das Nierentransplantati- onsprogramm Arzt-Patienten-Seminare un- ter 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, Ar- bogast H, Margreiter R, Fricke L, Voicule- scu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C. (2008) Prospective age-matching in elder- ly kidney transplant recipients – a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Pro- gram. *Am J Transplant* 8:50-57.

Matuschek A, Ulbrich M, Timm S, Schnei- der M, Germer C, Ulrichs K, Otto C. (2009) Analysis of parathyroid graft re- jection suggests alloantigen-specific pro- duction of nitric oxide by iNOS-positive in- tragraft macrophages. *Transpl Immunol* 21:183-191.

Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Bo- esebeck D, Lauchart W, Weiss C, Fische- reder M, Jauch KW, Heemann U, Zeier M, Hugo C, Pisarski P, Kraemer B, Lopau K, Rahmel A, Benck U, Birk R, Yard BA. (2009) Effects of Donor Pretreatment With Dopamine on Graft Function After Kidney Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 302:1067-1075.

Steger U, Denecke C, Sawitzki B, Karim M, Jones ND, Wood KJ. (2008) Exhaust- ive differentiation of alloreactive CD8+ T cells: critical for determination of graft acceptance or rejection. *Transplantation* 85:1339-1347.

Steger U, Ensminger S, Bushell A, Wood KJ. (2008) Investigation into the onset and progression of transplant arterioscl- erosis in a mice aortic retransplantation model. *Microsurgery* 28:182-186.

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 seine Organisationsstruktur, die alle wichtigen Hauptbehandlungspartner innerhalb des Klinikums mit einbezieht. 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 Darm-

zentrum 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.



Prof. Dr. med. Hans-Peter Tony
(Sprecher)

Medizinischen Klinik und Poliklinik II
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.

module für die Facharztweiterbildung sowie auch für die Spezialistenweiterbildung durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte

Das Rheumazentrum selbst koordiniert keine eigene Forschungstätigkeit. Es fördert jedoch 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 Fortbildungs-

5.5.7 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 und Poliklinik)
Tel.: 0931/201-27640**

**Prof. Dr. med. Matthias Eyrich
(Kinderklinik und Poliklinik)
Tel.: 0931/201-27640**

**Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel
(Kinderklinik und Poliklinik)
Tel.: 0931/201-27888**

**PD Dr. med. Stefan Mielke
(Medizinische Klinik und Poliklinik II)
Tel.: 0931/201-44945**

**Dr. med. Götz-Ulrich Grigoleit
(Medizinische Klinik und Poliklinik II)
Tel.: 0931/201-40042**

**PD Dr. med. Gernot Stuhler
(Medizinische Klinik und Poliklinik II)
Tel.: 0931/201-40052**

Aktivitäten des Stammzell-Therapie Zentrums

Im Stammzelltransplantationsprogramm des Universitätsklinikums Würzburg wurden im Jahr 2011 mehr als 100 Patienten allogene und mehr als 160 Patienten autolog transplantiert. Grundlegend für die Infrastruktur des Transplantationsprogramms 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 Tumorstimuli 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.



Abb. 1: Das Gebäude D30 beherbergt das Stammzellzentrum.

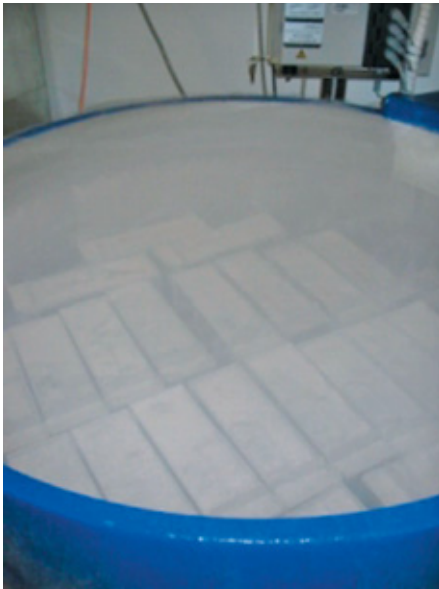


Abb. 2: Die Stammzellen werden in flüssigem Stickstoff bei minus 196 °C gelagert.

Spezifische Immunisierungstherapie der chronischen CMV-Infektion

Die Vakzinierung mit Peptid beladenen dendritischen Zellen (DC) ist in der Lage, eine Antigen-spezifische T-Zellantwort in vivo zu induzieren oder zu expandieren. Nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) treten häufig Infektionen durch das humane Cytomegalievirus (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 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 pe-

ripherer 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 wurde daher untersucht, wie sich das Hämatopoetische und das immunologische System nach Nabelschnurblut Transplantation entwickelt. Hierzu wurde eine nicht-interventionelle Phase I/II Studie initiiert und wissenschaftliche Fragestellungen in Zusammenarbeit mit dem DKFZ in Heidelberg, der Universität Hannover und der Jose Carreras Nabelschnurbank in Düsseldorf bearbeitet.

Haploidentische Transplantation mit Depletion alloreaktiver T Zellen

Das haploidentische Transplantationsprogramm des Stammzelltherapiezentrum basiert auf einer in Würzburg initiierten, internationalen Multicenterstudie (Studienleitung Würzburg S. Mielke; Sponsor Kiadis Pharma, The Netherlands), bei der die hohe Rate an transplantationsassoziierten Mortalität (50% nach einem Jahr) durch den adoptiven Transfer von selektiv alodepletierten Donorlymphozyten überwunden werden soll. Hier werden Spenderlymphozyten mit Patientenzellen ex vivo kultiviert und gegen den Patienten gerichtete Lymphozyten mittels einer speziellen Photodepletion-Methode entfernt. Die Studie wird von einem umfassenden, translationalen Forschungsprogramm zur Immunrekonstitution begleitet.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Khanna N, Stuehler C, Conrad B, Lurati S, Krappmann S, Einsele H, Berges C, Topp MS. (2011) Generation of a multipathogen-specific T-cell product for adoptive immunotherapy based on activation-dependent expression of CD154. *Blood*. 118(4):1121-31.

Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Pérez-Simon JA, Kröger N, Moreau P, Gahrton G, Gasparetto C, Giral S, Bensinger W. (2010) International Myeloma Working Group Consensus Statement Regarding the Current Status of Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*.

Stuehler C, Khanna N, Bozza S, Zelante T, Moretti S, Kruhm M, Lurati S, Conrad B, Worschech E, Stevanovi S, Krappmann S, Einsele H, Latgé JP, Loeffler J, Romani L, Topp MS. (2011) Cross-protective TH1 immunity against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *Blood*. 117(22):5881-91.

Feuchtinger T, Opher K, Bethge WA, Topp MS, Schuster FR, Weissinger EM, Mohty M, Or R, Maschan M, Schumm M, Hamprecht K, Handgretinger R, Lang P, Einsele H. (2010) Adoptive transfer of pp-65 specific T-cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood*.

Wilhelm K, Ganesan J, Müller T, Dürr C, Grimm M, Beilhack A, Krempel CD, Sorichter S, Gerlach UV, Jüttner E, Zerweck A, Gärtner F, Pellegatti P, Di Virgilio F, Ferrari D, Kambham N, Fisch P, Finke J, Idzko M, Zeiser R. (2010) Graft-versus-host disease is enhanced by extracellular ATP activating P2X7R. *Nat Med*. 16(12):1434-8.

5.5.8 Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten

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, F. Strnad, M. Staufer, A. Stellzig-Eisenhauer)

Im Rahmen dieses multizentrischen Forschungsprojektes werden dreidimensionale Daten der Gesichtsweichteile von Säuglingen und Kleinkindern mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (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

(J. Kochel, F. Strnad, M. Staufer, A. Stellzig-Eisenhauer in Kooperation mit der Kinderklinik)

Identifizierung von Frühindikatoren späterer Sprech- und Sprachstörungen bei Säuglingen mit LKG-Spalten

(K. Wermke, D. Eiband in Kooperation mit der Abteilung Pädaudiologie, der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operati-



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.

onen und dem Lehrstuhl für Sonderpädagogik III – Sprachheilpädagogik der Universität Würzburg)

Der frühzeitige Erwerb von Melodie und Rhythmus der Muttersprache als wesentliche prosodische Merkmale sind für einen regulären Spracherwerb essentiell. Die Grundbausteine dafür werden bereits in der frühen vokalen Entwicklung bereitgestellt und trainiert. Die Melodieentwicklung beruht prinzipiell auf angeborenen, universalen Mechanismen, die aber von epigenetischen Faktoren beeinflusst werden. Ein wesentlicher Einflussfaktor ist dabei die Umgebungssprache, die bereits die Melodie des Weinens Neugeborener modifiziert, wie unsere Forschungen gezeigt haben. Im Gegensatz zum früher allgemein angenommenen „Hirnstamm-Modell“ für die Schreiproduktion gilt die Beteiligung kortikaler Strukturen bei der frühen vokalen Produktion inzwischen als belegt. Dies zeigen auch unsere Untersuchungen und muss daher bei der *vorsprachlichen Diagnostik* bei Säuglingen mit oro-fazialen Spaltbildungen berücksichtigt werden. So unterscheidet sich zum Beispiel die rein laryngeal erzeugte Schreimelodie von Säuglingen mit und ohne oro-faziale Spaltbildungen bereits im Alter von 2 Monaten deutlich (Wermke et al. 2011). Die von uns erarbeiteten akustischen ‘Risikomarker’ unterscheiden sich dabei in diesem Alter noch nicht in Abhängigkeit vom Spalttyp. Die entwickelten Risikomarker der *vorsprachlichen Diagnostik* werden seit 2010 auch bei für die Evaluierung des vokalen

Entwicklungsstandes bei Säuglingen mit Plagiocephalus eingesetzt (in Kooperation mit den Craniofazialen Centrum Würzburg - cfcw).

Neues Model der Vokalen Entwicklung: Von emotionsgeladenen Melodien zu Wörtern

(K. Wermke, S. Pachtnner, A. Prochnow, V. Voit in Kooperation mit W. Mende, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin)

Das von uns mit Hilfe von Längsschnittuntersuchungen im Alter von 2 bis 12 Monaten erarbeitete Model der vokalen Entwicklung beschreibt die frühen Phasen des Spracherwerbs auf neue Art. Umfangreiche Erkenntnisse der Hirnforschung und Säuglingsforschung haben eine Modifikation alter Entwicklungsmodelle erzwungen. Unsere Forschungen belegen, dass die biologischen Architekturprinzipien bei der Bildung von Weinlauten, Komfortvokalisationen, Babbelsequenzen und Wörtern identisch sind. Sie wurden aus allgemeinen Prinzipien der Symsternorganisation bei der Schaffung von Komplexität abgeleitet, ein Ansatz der bestehenden linguistischen Entwicklungsmodellen ein biologisches Modell gegenüberstellt. Diese neue Perspektive bei der Analyse frühkindlicher sprachrelevanter Vokalisationen hat es auch ermöglicht, neue Wege bei der vorsprachlichen Diagnostik und Behandlung von Säuglingen mit oro-fazialen Spaltbildungen oder angeborenen Hörstörungen zu gehen, Wege, die die

individuellen kindlichen Bedingungen berücksichtigen und Behandlungserfolge damit optimieren helfen.

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, Thomas W, Bareis U, Hebestreit H, Speer C, Stellzig-Eisenhauer A. (2011) Treatment modalities of infants with upper airway obstruction-review of the literature and presentation of novel orthopedic appliances. *Cleft Palate Craniofac J.* 48:44-55.

Meyer-Marcotty P, Alpers GW, Gerdes AB, Stellzig-Eisenhauer A. (2010) Impact of facial asymmetry in visual perception: a 3-dimensional data analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 137:168.e1-8; discussion 168-9.

Meyer-Marcotty P, Gerdes AB, Reuther T, Stellzig-Eisenhauer A, Alpers GW. (2010) Persons with cleft lip and palate are looked at differently. *J Dent Res.* 89:400-4.

Wermke, K., Birr, M., Voelter, Ch., Shehata-Dieler, W., Jurkutat, A., Wermke, P., & Stellzig-Eisenhauer, A. (2011) Cry Melody in 2-Month-Old Infants With and Without Clefts. *Cleft Palate–Craniofacial Journal*, 48:321-330.

Wermke, K., Mende, W. (2011) From emotion to notion. The importance of melody. In J. Decety & J. Cacioppo (Eds.), *The Oxford Handbook of Social Neuroscience*. Oxford University Press, 624 - 648.

5.5.9 Interdisziplinäres Zentrum Palliativmedizin

KONTAKTDATEN

Dr. med. Birgitt van Oorschot
Prof. Dr. med. Michael Flentje

Interdisziplinäres Zentrum Palliativmedizin
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-28857
Fax: 0931/201-28873
E-mail: oorschot_b@klinik.uni-wuerzburg.de
<http://palliativmedizin.uk-wuerzburg.de/>

Aufgaben und Struktur

Seit Oktober 2009 gibt es am Universitätsklinikum eine Palliativstation mit angeschlossenem Konsildienst. Das Interdisziplinäre Zentrum Palliativmedizin ist im Gebäude D20 untergebracht (ehemalige Station Heilmeyer) und verfügt über 10 Betten in Einzelzimmern, Übernachtungsmöglichkeiten für Angehörige, ein Wohnzimmer, ein Patientencafé, einen Raum der Stille und einen Physiotherapieraum (vgl. Abb. 1 und 2). Auf der Palliativstation werden volljährige Patienten mit nichtheilbaren Grunderkrankungen und begrenzter Lebenserwartung betreut, deren komplexe Symptome eine stationäre Krankenhausbehandlung erfordern. Das Ziel der Behandlung ist die Linderung der Beschwerden und die Verbesserung der Lebensqualität. Bis Ende 2011 wurden insgesamt 651 Patienten betreut, davon 86% Tumorkrankheiten. 281 Patienten verstarben auf der Palliativstation (43,1%) und 370 Patienten konnten stabilisiert entlassen werden (66,9%). Das Interdisziplinäre Zentrum für Palliativmedizin ist an die Klinik für Strahlentherapie gekoppelt. In dem multiprofessionellen Team sind 3 Ärztinnen, 13 Krankenschwestern und -pfleger, eine Sozialarbeiterin, eine Psychoonkologin, 2 Physiotherapeutinnen und 2 Seelsorger tätig. Kunst- und Musiktherapie werden auf Honorarbasis angeboten. Es besteht die Weiterbildungsbefugnis für die Zusatzweiterbildung Palliativmedizin.

Forschungs- schwerpunkte

Ein Schwerpunkt ist die palliative Strahlentherapie und die Strahlentherapie in der Palliativmedizin. In der multizentrischen Pattern-of-Care-Studie wurde gezeigt, dass eine palliative Strahlentherapie zu einer signifikanten Minderung von Schmerzen, Luftnot und neurologischen Defiziten führt. Das Allgemeinbefinden der Patienten besserte sich ebenfalls signifikant (vgl. Abb. 2).

Die Studie „Patientenverfügungen bei Strahlentherapiepatienten“ wurde im Jahr 2010 abgeschlossen. Eine aktuelle Dissertation befasste sich mit der Entwicklung eines Instruments für ein geriatrisches Risikoassessment vor Beginn einer Tumorthherapie. Basierend auf den Ergebnissen unserer multizentrischen Studie zur Lebensqualität von Patienten mit multiplen Hirnmetastasen (Steinmann 2009) startete im Dezember 2011 eine prospektive randomisierte Studie, in der die Auswirkungen der palliativmedizinischen Mitbetreuung von Strahlentherapiepatienten mit multiplen Hirnmetastasen untersucht wird.

Auf der Palliativstation wird seit August 2010 eine Studie zur Ernährung durchgeführt. Seit November 2010 wird im Rahmen einer Dissertation eine Studie zum Lebenssinn und der individuellen Belastung von stationären Palliativpatienten durchgeführt.



Abb. 1: Palliativstation, Flur und Raum der Stille.



Abb 2: Physiotherapieraum.

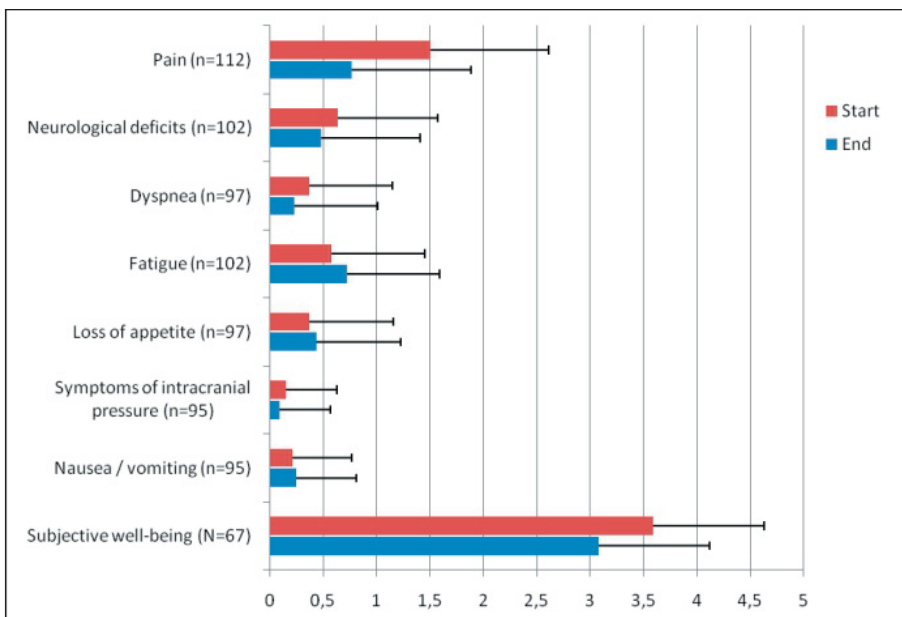


Abb. 3: Klinische Symptome zu Beginn und beim Abschluss der Strahlentherapie, Skalenwerte zwischen 0 (keine Beschwerden) und 3 (starke Beschwerden) bzw. zwischen sehr gutem Befinden (=0) und sehr schlechtem Befinden (=3). Signifikante Besserungen im Symptomverlauf bei Schmerzen, Luftnot, neurologischen Ausfällen und im Befinden ($p < 0.01$, Mittelwertvergleich, t-Test für abhängige Stichproben). Aus: van Oorscot B et al., 2011.

Lehre

Die Ärztinnen, die Psychoonkologin und die Seelsorger beteiligen sich mit palliativmedizinischen Lehrinhalten verschiedenen Vorlesungen und Seminaren (Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin; Medizinischen Psychologie und Soziologie; Medizin des Alterns und Interdisziplinäre Onkologie). Seit 2007 ist das Kommunikationstraining mit standardisierten Patienten (Laienschauspieler) ein Pflichtseminar im Rahmen der Interdisziplinären Onkologie (7. Semester). Für den Aufbau der Lehre mit standardisierten Patienten wurden Frau Dr. van Oorscot und Frau Dr. Neuderth (Medizinische Psychologie) im Frühjahr 2011 mit dem Albert-Kölliker-Lehrpreis der Medizinischen Fakultät Würzburg ausgezeichnet. Das Wahlfach Palliativmedizin wird gemeinsam mit Dozenten der Palliativstation der Stiftung Julius-Spital und der Missionsärztlichen Klinik angeboten. Das Pflichtcurriculum Palliativmedizin soll ab dem Wintersemester 2012 für das 9. Semester angeboten werden. Darüber hinaus sind Dozenten des Interdisziplinären Zentrums Palliativmedizin in die Fortbildungsangebote für Pflegenden, Seminare und Vorträge der Palliativakademie der Stiftung Julius-Spital und weitere überregionale Fort- und Weiterbildungen eingebunden. Anlässlich des Besuchs der japanischen Delegation der Partneruniversität Nagasaki fand am 13.12.2011 ein erstes internationales Symposium zum Thema „Psychosocial and spiritual issues in palliative care – a transcultural perspective“ statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Steinmann D, Schäfer C, van Oorscot B, Wypior HJ, Bruns F, Bölling T, Sehlen S, Hagg J, Bayerl A, Geinitz H, Hipp M, Vordermark D. (2009) Effects of radiotherapy for brain metastases on quality of life (QoL). Prospective pilot study of the DE-GRO QoL working party. *Strahlenther Onkol.* 185:190-197.

van Oorscot B. (2011) Wo beginnt eigentlich Palliativmedizin und wo endet sie? *Atemw-Lungenkrkh* 36:477-478.

van Oorscot B, Beckmann G, Schulze W, Rades D, Feyer P. (2011) Radiotherapeutic Options for Symptom Control in Breast Cancer. *Breast Care* 6:14-19.

van Oorscot B, Rades D, Schulze W, Beckmann G, Feyer P. (2011) Palliative Radiotherapy: New Approaches, Seminars in Oncology 38:443-449

van Oorscot B, Schuler M, Simon A, Schleicher U, Geinitz H. (2011) Patterns of Care and Course of Symptoms in Palliative Radiotherapy: A Multicenter Pilot Study Analysis. *Strahlenther Onkol.* 187:461-466

Prof. Dr. med. Franz Jakob
(Sprecher)

Lehrstuhl Orthopädie
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg
Tel.: 0931/803-15822
Fax: 0931/803-1599
E-mail: mcw.klh@mail.uni-wuerzburg.de
www.mcw.medizin.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Das Muskuloskelettales Centrum Würzburg MCW ist ein Zusammenschluss von 20 Kliniken und Lehrstühlen zur Versorgung Muskuloskelettaler Erkrankungen und Verletzungen. Muskuloskelettale Erkrankungen erlangen mit zunehmender Lebenserwartung und mit der Alterung der Gesellschaft eine immer größere Bedeutung. Derzeit verbrauchen Muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen 16 % unserer gesamten Aufwendungen für die Gesundheit, sie sind die häufigste Ursache von Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung und bedingen in höherem Alter oft Institutionalisierung und Pflegebedürftigkeit. Erkrankungen von Knochen, Muskel und Gelenken beinhalten die Volkskrankheiten Osteoporose, Arthrose und das sich zur Volkskrankheit entwickelnde Problem des Muskelschwunds im Alter (Sarkopenie). Die Kerneinrichtungen für die interdisziplinäre klinische Versorgung der Patienten sind der Lehrstuhl für Orthopädie mit der Orthopädischen Klinik im König-Ludwig-Haus, die Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand, Plastische und Wiederherstellungschirurgie und die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie. Problembezogen besteht eine intensive Interaktion mit den anderen Kliniken und Einrichtungen der Medizinischen Fakultät. Die interdisziplinäre Grundlagenforschung und die translationale Forschung wird getragen von den Lehrstühlen für Tissue Engineering und

Regenerative Medizin und Fraunhofer IGB, Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde, Technologie der Materialsynthese und Fraunhofer ISC, Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, sowie von den Forschungseinheiten der Kernkliniken. Unterstützung in der Netzwerkforschung erfährt der Verbund durch die Kooperation mit der Biologie, Biophysik, der Bioinformatik, sowie mit der Theologie und den Rechtswissenschaften für rechtliche und ethische Fragen. Die zentralen Anliegen des Verbunds im MCW sind die interdisziplinäre und fakultätsübergreifende Grundlagenforschung mit starker translationaler Ausrichtung, die interdisziplinäre Versorgung von Patienten nach dem allerneuesten Stand, und die Ausbildung und Weiterbildung in der Medizin und Medizintechnologie.

Forschungs- schwerpunkte

Die aktuellen Forschungsschwerpunkte sind die Erforschung der Prinzipien der Gewebe-Regeneration bei Muskuloskelettalen Erkrankungen und Verletzungen. Besondere Kompetenzen liegen in der Biologie und Alterung Mesenchymaler Stammzellen, in der Entwicklung und Translation zellbasierter Therapieverfahren, des Tissue Engineering, der Entwicklung neuer Materialien, der Anwendung Pharmazeutischer Prinzipien und Entwicklung pharmazeutischer Arzneifreigabesysteme und der Synthese neuer Oberflächen. Wichtige Arbeitsgebiete



Abb. 1: Reinraumkonzept für zellbasierte Therapie und Tissue Engineering. (Quelle Fraunhofer)

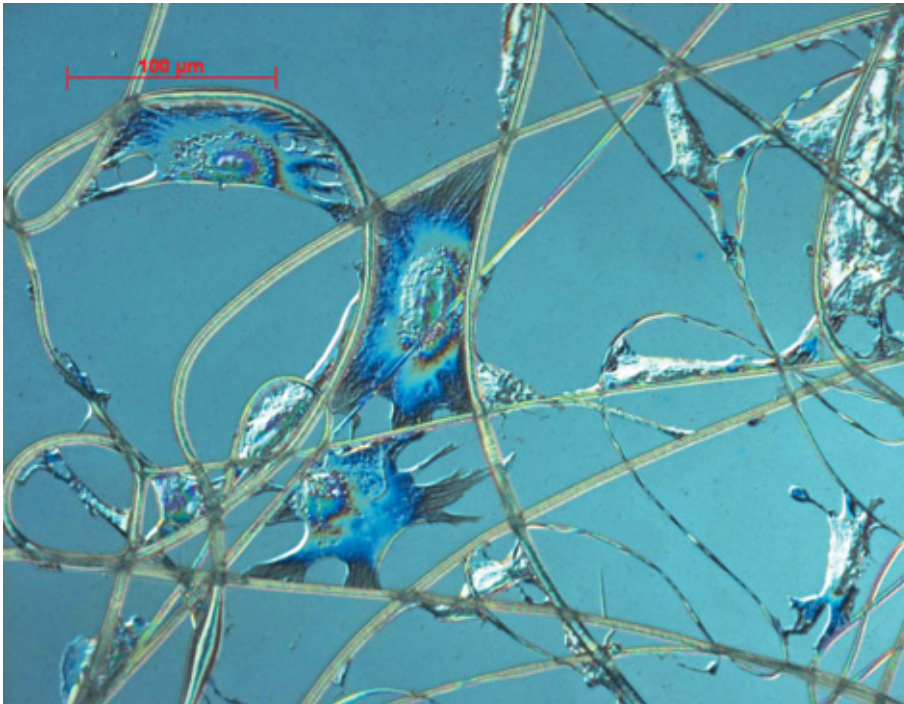


Abb. 2: Fibroblasten auf PLGA/sP(EO-stat-PO)-Fasern, die durch Elektrospinning hergestellt und mit GRGDS funktionalisiert wurden.

sind die Regeneration von Knochen, Knorpel, Muskulatur, Fettgewebe, Sehnen und Bändern, die Translation neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Verletzungen und degenerativen Erkrankungen im Bereich Muskuloskelettaler Systeme inklusive der Mund- Kiefer- und Gesichtsregion. WissenschaftlerInnen des MCW sind beteiligt an lokalen, überregionalen und internationalen Forschungsverbünden: DFG-Forschergruppen FOR 793 und 1586, SFB630, BMBF-Konsortium Osteopath, BMBF-Verbundprojekt Präeklampsie, EU-Konsortien ADIPOA und VASCUBONE.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Jakob F, Ebert R, Rudert M, Nöth U, Walles H, Docheva D, Schieker M, Meinel L, Groll J. (2011) In situ guided tissue regeneration in musculoskeletal diseases and aging : Implementing pathology into tailored tissue engineering strategies. *Cell Tissue Res.* 2011 Oct 20. [Epub ahead of print]

Grafahrend D, Heffels KH, Beer MV, Gasteyer P, Möller M, Boehm G, Dalton PD, Groll J. (2011) Degradable polyester scaffolds with controlled surface chemistry combining minimal protein adsorption with specific bioactivation. *Nat Mater.* 2011 Jan;10(1):67-73.

Reuther T, Kochel M, Mueller-Richter U, Klammert U, Meyer-Marcotty P, Linz C, Kuebler AC. (2010) Cryopreservation of autologous bone grafts: an experimental study on a sheep animal model. *Cells Tissues Organs.* 2010;191(5):394-400. Epub 2009 Dec 30.

Schanz J, Pusch J, Hansmann J, Walles H. (2010) Vascularised human tissue models: a new approach for the refinement of biomedical research. *J Biotechnol.* 2010 Jul 1;148(1):56-63. Epub 2010 Apr 23.

Ochman S, Frey S, Raschke MJ, Deventer JN, Meffert RH. (2011) Local application of VEGF compensates callus deficiency after acute soft tissue trauma--results using a limb-shortening distraction procedure in rabbit tibia. *J Orthop Res.* 2011 Jul;29(7):1093-8.

5.6 Graduiertenkollegs

5.6.1 Graduiertenkolleg 1048, Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten

KONTAKTDATEN



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

Biozentrum, Lehrstuhl für Physiologische
Chemie
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

Um einen Beitrag zur Erklärung von Mechanismen, die zur Fehlentwicklung von Organen und Geweben und zu Erkrankungen des Menschen führen zu leisten, ist die umfassende Kenntnis der normalen Entwicklungsprozesse eine unabdingbare Voraussetzung. Unter dem Paradigma, dass normale und pathologische Entwicklungsprozesse sich oft derselben Moleküle und Signalwege bedienen, ist das Thema des Graduiertenkollegs somit von unmittelbarer Relevanz für die Medizin. Mehrere Teilprojekte beschäftigen sich außerdem direkt mit Krankheitsprozessen, welche die Entwicklung von Stammzellen, die in der regenerativen Medizin Einsatz finden sollen, betreffen. Ziel des Graduiertenkollegs 1048 ist es ein besseres Verständnis der

molekularen Mechanismen für die Ausbildung eines vollständigen, gesunden Organismus zu erreichen und ein strukturiertes Forschungs- und Ausbildungsprogramm für Doktoranden im Bereich der Entwicklungsbiologie zur Verfügung zu stellen. Nach einer sehr erfolgreichen ersten Bewilligungsphase (4/04-9/08) befindet sich das Graduiertenkolleg 1048 nun in der 2. Förderperiode durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).

Forschungs- schwerpunkte

Die Forschungsprojekte des Graduiertenkollegs 1048 fokussieren sich auf Fragen aus dem Bereich der Organentwicklung von Wirbeltieren. Diese Begrenzung fördert den Austausch von Ideen, Reagenzien und technischen Protokollen in den thematisch eng verwandten Forschungsprojekten. Die analytischen Möglichkeiten haben sich durch neue transgene Technologien bei der Maus enorm erweitert. In gleicher Weise bieten Zebrafisch und Medaka einzigartige Modelle für die Entwicklungsbiologie und Biomedizin.

Das Forschungsprogramm beschäftigt sich mit Molekülen oder molekularen Komplexen (Signalmoleküle, Transkriptionsfaktoren, Splicing Faktoren und Mikro-RNAs), die für die Organentstehung bei Wirbeltieren eine zentrale Bedeutung haben. Wichtige Arbeitsfelder sind Neurogenese, kardiovaskuläre Entwicklung und Geschlechtsdifferenzierung. Die Experimente werden an vier Modellorganismen durchgeführt (Maus, Frosch, Zebrafisch, Medaka) und umfassen eine breite Palette von Techniken.

Das GRK bietet den Doktoranden eine breite interdisziplinäre und forschungsorientierte Ausbildung mit direktem Bezug zu den jeweiligen Dissertationsthemen.

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

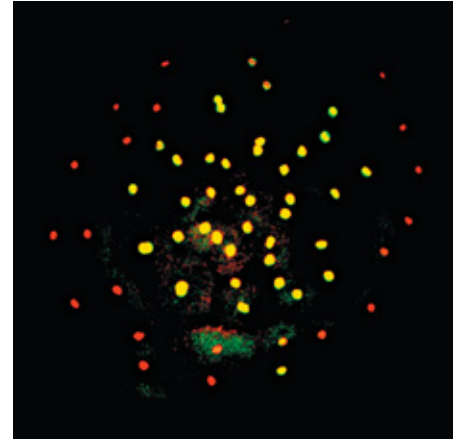


Abb. 1: Phosphorylierte RNA Polymerase II in Embryonen von *Medaka medaka* (*Oryzias latipes*) zeigt transkriptionelle Aktivität vor der Aktivierung des Genomes während der Midblastula Transition (MBT). Die Abbildung zeigt einen Embryo während des embryonalen Stadiums mit 64 Zellen; Zellkerne wurden mit Hoechst gefärbt (rot), Zellkerne die Phosphorylierung aufweisen erscheinen in Gelb.

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 das aktuelle Methoden genauso wie auch neue Konzepte der aktuellen biomedizinischen Forschung in der Entwicklungsbiologie beinhaltet. 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 in der Biomedizin gerüstet sind.

5.6.2 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

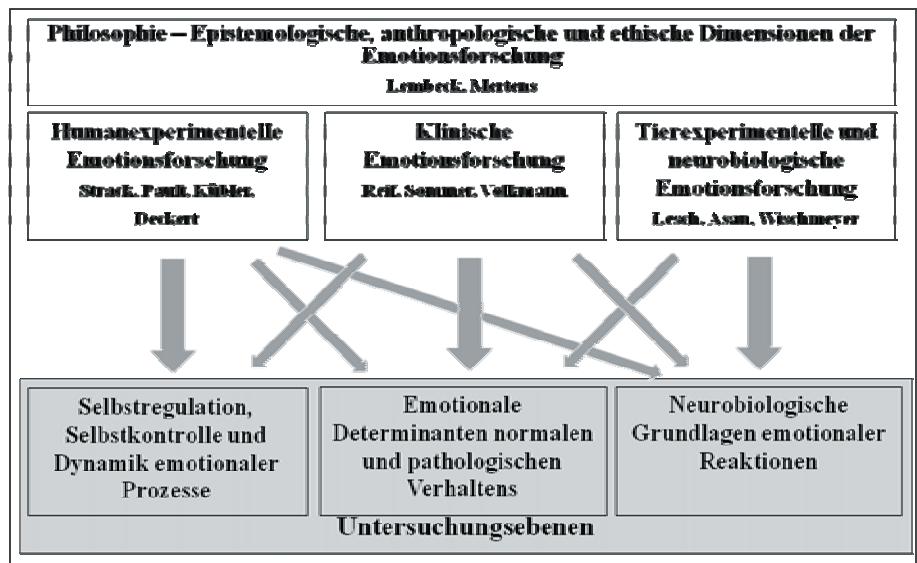


Abb. 1: Principal Investigators und Struktur des Graduiertenkollegs.

Aufgaben und Struktur

Die intensive und interdisziplinäre Betreuung der Doktoranden wird durch individuelle Promotionskomitees gewährleistet, die durch drei Mitglieder verschiedener Arbeitsgruppen besetzt werden. Die Ausbildung besteht aus einem 3-jährigen Curriculum, das die Vermittlung von theoretischem und methodischem Wissen überprüft, durch regelmäßige Erfolgskontrollen, sowie praktische Forschungstätigkeit in verschiedenen Labors beinhaltet. Die Selbstständigkeit der Doktoranden und die akademischen Professionalisierung wird durch akademische Workshops gefördert, die Einbindung in internationale Netzwerke durch regelmäßige Gastwissenschaftler, Summer Schools mit internationalen Dozenten sowie durch die verpflichtende Teilnahme an internationalen Kongressen. Die Promotion erfolgt entsprechend der Promotionsordnung der University of Würzburg Graduate Schools, normalerweise innerhalb der Graduate School of Life Sciences. Für besonders ausgewiesene Bachelor Absolventen ist eine „Fast Track“ Promotion möglich.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsfragen des Graduiertenkollegs „Verarbeitung emotional relevanter Reize: Von den molekularen Grundlagen zur Empfindung“ („GK-Emotions“) zielen auf wichtige Mediator- und Moderatorvariablen, die die Verarbeitung emotional relevanter Reize beeinflussen. Durch den Zusammenschluss von ausgewiesenen Arbeitsgruppen

aus der Philosophie, Psychologie, Psychiatrie, Neurologie, Anatomie und Physiologie wird den Doktoranden des GK eine exzellente und international sichtbare interdisziplinäre Promotionsarbeit innerhalb der „Affective Sciences“ ermöglicht. Basierend auf unserem interdisziplinären Ansatz und der Expertise der beteiligten Wissenschaftler fokussieren die vorgeschlagenen Promotionsprojekte auf drei Untersuchungsebenen, jeweils mit humanexperimentellen, klinischen und tierexperimentellen bzw. neurobiologischen Ansätzen: (1) Selbstregulation, Selbstkontrolle und Dynamik emotionaler Prozesse, (2) emotionale Determinanten normalen und pathologischen Verhaltens und (3) neurobiologischen Grundlagen

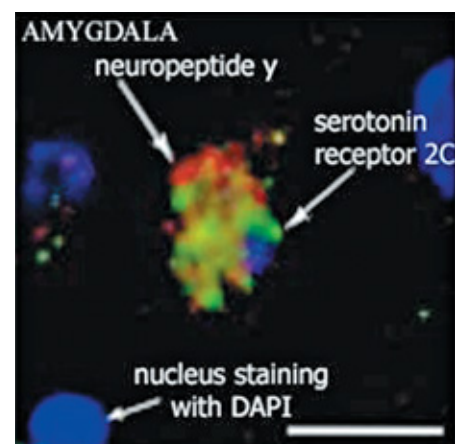


Abb. 2: Laterale Amygdala (LA). Doppelte Fluoreszenz in situ Hybridisierung in dem lateralen Nukleus der Amygdala der Ratte. Rot: Neuropeptide y mRNA; Grün: Serotonin Rezeptor 2C mRNA; Gelb: Colocalization; Blau: nukleare Staining mit DAPI; Magnification: 20x; Skala: 20µm.

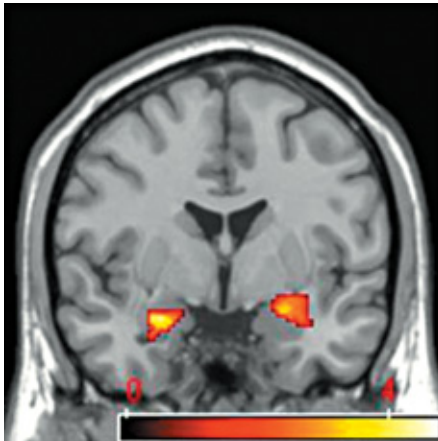


Abb. 3: Sagittale Sicht eines Menschengehirns. Rot-gelbe Flächen zeigen Aktivierung in der Amygdala bei der Anwesenheit eines bedrohlichen Stimulus.

emotionaler Reaktionen (insb. serotonerge und dopaminerge Systeme). Besonderes Interesse besteht hierbei darin, Wechselwirkungen zwischen diesen Untersuchungsebenen aufzuzeigen. Das Teilprojekt der Philosophie steckt den Forschungsrahmen der empirisch-experimentellen Subprojekte ab und bearbeitet die epistemologischen, anthropologischen und ethischen Dimensionen der Emotionsforschung.

Lehre

Internet: <http://www.gk-emotions.uni-wuerzburg.de/teaching/>

Im wöchentlichen Jour Fixe (Journal Club) am Freitag werden die neuesten Forschungsergebnisse und der Verlauf der Forschungsarbeit der Doktoranden diskutiert. Zu den Seminaren werden 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.

5.6.3 Internationales Graduiertenkolleg 1522, HIV/AIDS und damit assoziierte Infektionskrankheiten im südlichen Afrika

Prof. Dr. med. Axel Rethwilm
(Sprecher)

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-49554
Fax: 0931/201-47505
E-mail: irtg1522@uni-wuerzburg.de
www.gk-1522.uni-wuerzburg.de

te Land auf dem afrikanischen Kontinent, mit exzellenten Forschungsbedingungen und -einrichtungen gestattet, hochkarätige biomedizinische Forschung durchzuführen, die sich auf Augenhöhe mit Forschung in Deutschland befindet, so daß beträchtliche Synergien freigesetzt werden können. Ein wesentlicher Bestandteil der Ausbildung ist ein Austauschprogramm, das Studenten in Würzburg den Aufenthalt in Kapstadt und vice versa erlaubt. Das IRTG steht im Frühsommer 2012 zur Begutachtung für eine Verlängerung an.

Im Bereich I wird klinische und grundlagenorientierte Forschung zu HIV/AIDS und zur virusinduzierten Immunsuppression betrieben. Der Bereich II deckt verschiedene mit AIDS assoziierte opportunistische Infektionserkrankungen ab, während im Bereich III immunologische Fragestellungen zu Infektionserregern angegangen werden. Zwischen diesen Teilbereichen gibt es zahlreiche inhaltliche Verbindungen, die ein kohärentes Forschungsprogramm deutlich werden lassen. Der Sprecher dieses Graduiertenkollegs auf südafrikanischer Seite ist Prof. Dr. Wolfgang Preiser (Virologie) von der Universität Stellenbosch.

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. Bhanu Sinha

Projekt 9: Generation and characterization of candidates for malaria/HIV combination therapy

Betreuer: Dr. Gabriele Pradel

Bereich III:

Projekt 10: Characterization of the role of C-type lectins in dendritic cell interactions with *Leishmania* parasites

Betreuer: Prof. Dr. Heidrun Moll

Projekt 11: Protective and productive inflammatory responses induced by microbial products studied at the level of dendritic cells

Betreuer: Prof. Dr. Manfred Lutz

Projekt 12: The role of CD28 mediated co-stimulation in the control of secondary immune responses to infectious agents

Betreuer: Prof. Dr. Thomas Hünig (WÜ)

Allgemeines

Das internationale Graduiertenkolleg 1522 (IRTG1522) über "HIV/AIDS und assoziierte Erkrankungen im südlichen Afrika" zwischen Würzburg und Kapstadt ist das einzige zwischen Deutschland und dem afrikanischen Kontinent. Sein übergeordnetes Ziel besteht in der gezielten Verstärkung des wissenschaftlichen Austauschs mit Südafrika. Durch das 2008/2009 gegründete IRTG werden an der Würzburger Universität 11 PhD-Stipendien und 2 MD-Stipendien von der DFG und komplementär 12 PhD-Stipendien vom NRF an den Universitäten von Stellenbosch und Kapstadt finanziert. Inhaltlich wird in 3 Bereichen an Infektionserkrankungen geforscht, wobei sich zu Nutzen gemacht wird, daß in Südafrika Patientenmaterial zur Hand ist, welches in dieser Form in Deutschland nicht zur Verfügung steht, und in Würzburg Methoden zur Analyse dieser Erkrankungen etabliert wurden, die in Südafrika zumindest nicht routinemäßig zum Einsatz kommen, wobei die Republik Südafrika, als das am meisten entwickel-

Forschungsprojekte

Bereich I:

Projekt 1: The impact of therapeutic drug monitoring on antiretroviral therapy

Betreuer: Prof. Dr. Hartwig Klinker und Prof. Dr. August Stich (Missio)

Projekt 2: Study of drug-resistant HIV

Betreuer: Dr. Jochen Bodem

Projekt 3: Molecular Epidemiology of HIV

Betreuer: Prof. Dr. Axel Rethwilm

Projekt 4: Influence of different HIV subtypes on HIV dementia

Betreuer: Prof. Dr. Eleni Koutsilieri und PD Dr. Carsten Scheller

Projekt 5: Targets, mechanisms and consequences of regulated T cell pre-mRNA splicing and their relevance as genetic markers of virally induced or general T cell suppression.

Betreuer: Prof. Dr. Sibylle Schneider-Schaulies und Dr. Susanne Kneitz

Bereich II:

Projekt 6: Epidemiology, diagnosis, and molecular mechanisms of multidrug resistance in *Candida albicans* and its impact on host-fungus interactions

Betreuer: Prof. Dr. Joachim Morschhäuser

Projekt 7: Characterization of the influence of excretory/secretory products from *Echinococcus multilocularis* larvae on dendritic

Kasang C, Kalluvya S, Majinge C, Stich A, Bodem J, Kongola G, Jacobs GB, Mllewa M, Mildner M, Hensel I, Horn A, Preiser W, van Zyl G, Klinker H, Koutsilieri E, Rethwilm A, Scheller C, Weissbrich B. (2011) The prevalence of drug resistant HIV in therapy-naïve patients in Tanzania is significantly higher than estimated by WHO surveillance criteria. *PLoS One* 6:e23091.

Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. (2011) The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit.* 33:265-274.

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

Aminake MN, Schoof S, Sologub L, Leubner M, Kirschner M, Arndt HD, Pradel G. (2010) Thiostrepton and derivatives exhibit antimalarial and gametocytocidal activity by dually targeting parasite proteasome and apicoplast. *Antimicrob Agents Chemother.* 55:1338-1348

Kleynhans L, Du Plessis N, Black GF, Loxton AG, Kidd M, van Helden PD, Walzl G, Ronacher K. (2011) Medroxyprogesterone acetate alters *Mycobacterium bovis* BCG-induced cytokine production in peripheral blood mononuclear cells of contraceptive users. *PLoS One* 6:e24639.

5.7 Forschungsverbünde

5.7.1 BMBF-Netzwerk: Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Erwachsenenalter

Prof. Dr. med. Andreas Warnke
(Koordinator)

Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie
Füchsrainstr.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/ein-
richtungen/kliniken/kjp/forschung/ADHD/
ForschungsverbundPsychotherapieADHS/con-
tent.html

Aufgaben und Struktur

Die nationale Netzwerkstudie ist Teil eines erstmalig in der Bundesrepublik aus-
geschriebenen Netzwerkschwerpunktpro-
gramms zur Psychotherapie psychischer
Erkrankungen. Es ist Resultat einer Initia-
tive des „Beirats Psychotherapie der Bun-
desärztekammer“. Die Aufmerksamkeits-
defizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei
Erwachsenen wurde bis vor wenigen Jah-
ren klinisch und wissenschaftlich unzuläng-
lich oder gar nicht wahrgenommen. Studi-
en mit randomisiertem blindem multizentri-
schen Design mit Kontrolle von zerebralen
morphologischen und genetischen Variab-
len fehlen bislang weltweit.

Hauptziele des multizentrischen Schwer-
punktprogramms sind:

- Die Evaluation der Wirksamkeit eines
für ADHS störungsspezifischen struktu-
rierten Psychotherapieverfahrens (Grup-
pensetting) für Erwachsene mit ADHS
über den Vergleich mit psychopharma-
kologischer Therapie (Stimulanzienme-
dikation) und Kombinationsbehandlung
(randomisierte placebokontrollierte Stu-
die).
- 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 neurobiolo-
gischer Marker (striatale Morphologie,
neurochemische Parameter und gene-
tische Varianten), die eine differenzielle
prognostische Bedeutung für die Wirk-
samkeit von Psychotherapie, Psycho-
pharmakotherapie und ihrer Kombina-
tion haben.

Die Struktur ist interdisziplinär multizent-
risch national vernetzt. Vier Unterprojekte
werden von 13 Zentren koordiniert getra-
gen: die Rekrutierung und manualisierte
Therapie findet in den erwachsenenpsy-
chiatrischen (EPP) bzw. kinder- und ju-
gendpsychiatrischen (KJPP) Kliniken in
Würzburg (EPP, KJPP), in Freiburg (EPP,
KJPP), Mannheim Zentralinstitut (EPP,
KJPP), Homburg (Forensische Psychia-
trie und KJPP), Berlin (EPP, KJPP), Essen
(EPP), Mainz (EPP) und Rostock (EPP).
Die cerebrale Bildgebung zu morpholo-
gischen Endophänotypen wird durch die
EPP Freiburg, zu den genetischen Korre-
laten durch die EPP Würzburg geleistet.

Datenmonitoring und Datenverarbeitung
sind vom Zentrum für Klinische Studien
und LabConsult in Freiburg übernommen.
Ein Advisory Board überwacht durch exter-
nes Mentoring die Manualtreue der The-
rapien in der Durchführung u.a. mittels
randomisierter Videoaufzeichnungen und
ein Data Monitoring Committee kontrol-
liert die Einhaltung der inhaltlichen, for-
malen und ethischen Studienkriterien ge-
mäß des Studienprotokolls (nach den Kri-
terien des GCP-Dokuments der Internati-
onal Conference of Harmonisation, ICH).
Das Forschungsprogramm ist erweitert
und gestärkt durch die universitätsinterne
Kooperation mit der Klinischen Forscher-
gruppe 125 ADHS der DFG in Würzburg
sowie internationalen Kooperationen.

Forschungs- schwerpunkte

Der Schwerpunkt der spezifisch kinder- und
jugendpsychiatrischen Arbeitsgruppen (Lei-
ter: A. Warnke) liegt im Projekt „**Hat die Be-
handlung der ADHS der Mutter eine ver-
stärkende Auswirkung auf die Effektivität
eines Müttertrainings zur Behand-
lung der ADHS des Kindes?**“ Die Thera-
pie der Mütter beinhaltet ein strukturiertes
manualisiertes Therapieprogramm im Grup-
pensetting kombiniert mit Stimulantienthe-
rapie. Der Psychotherapie/Pharmakothera-
pie 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 Kin-
der mit ADHS im Alter zwischen 6-12 Jah-
ren und deren Mütter zu rekrutieren. Hypo-
thesengenerierende Zusatzfragen des Pro-
jekts richten sich auf die Generalisierung,
Stabilität und Prognose des Therapieerfol-
ges.

Das Teilprojekt „**Evaluation der Wirksam-
keit einer strukturierten störungsspezi-
fischen Psychotherapie der ADHS bei
Erwachsenen**“ (Leiter: A. Philipsen, EPP
Freiburg) beinhaltet einen Kontrollgruppen-
vergleich „Psychotherapie + Placebo“ mit
„Psychotherapie + Medikation (Methylphe-
nidat)“ und „Medikation + Beratung“ sowie
„Placebo + Beratung“.

Beide Therapieprojekte sind verknüpft mit
den anderen Teilprojekten. **Die Teilstu-
die „Molekulare cerebrale Bildgebung
könnte die Therapieresponse bei er-
wachsenen Patienten mit ADHS prog-
nostizieren. Eine multizentrische Pilot-
studie cerebraler Bildgebung.“** (Leiter: L.

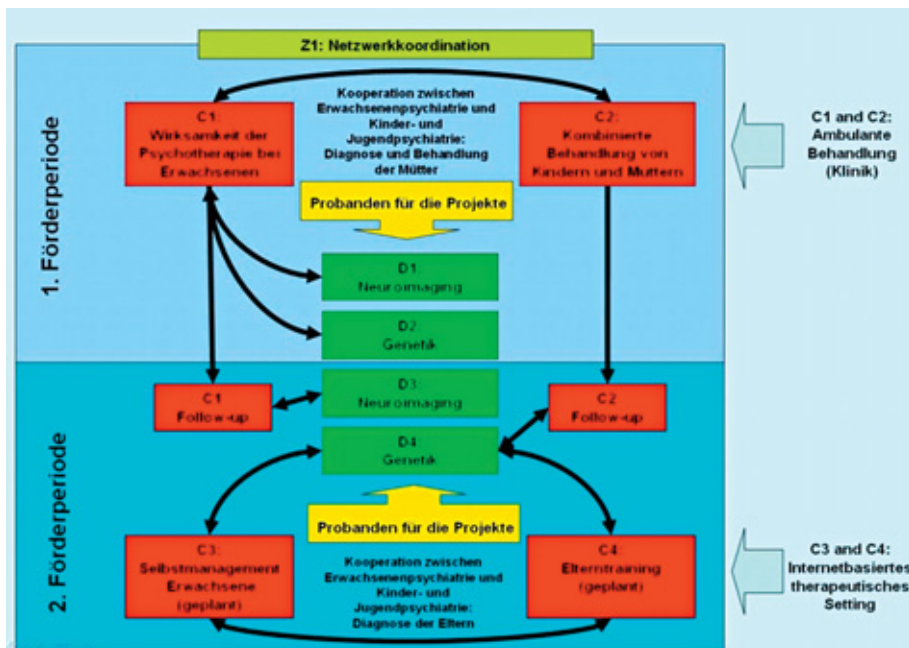


Abb. 1: Übersicht über die Struktur des Forschungsverbundes.

Tebartz van Elst, EPP Freiburg) zielt mittels MRT auf morphologische Korrelate, die für Therapieprognosen relevant sein könnten.

Das Projekt ist verbunden mit der genetischen Teilstudie „**Der Zusammenhang genetischer Varianten mit Ergebnissen molekularer Bildgebung und der Wirksamkeit von Verhaltenstherapie bei Erwachsenen mit ADHS**“ (Leiter: K.-P. Lesch, EPP Würzburg). Im Vordergrund stehen Fragestellungen zur Vorhersage von Therapieeffekten und zu Zusammenhängen zwischen morphologischen oder neurochemischen Besonderheiten und spezifischen genetischen Varianten. Genotypisierung und statistische Analysen werden in nationaler (Institut für Humangenetik Würzburg, Institut für Epidemiologie und Biometrie Marburg) und internationaler Kooperation (u.a. National Human Genome Research Institute, NIH, Bethesda) ausgeführt.

Die zweite Förderperiode des Verbundes wird es ermöglichen, die klinischen Studien um Follow-up Untersuchungen und eine gesundheitsökonomische Analyse zu ergänzen sowie die Fragestellungen der beiden grundlagenwissenschaftlichen Studien zur Bildgebung und Genetik auszuweiten.

Die beiden Therapiestudien wurden in 2011 abgeschlossen. Letzte Follow-up-Untersuchungen werden in 2012 stattfinden. Ergebnisse zum Therapieverlauf und assoziierte neurobiologische Befunde werden sukzessiv ab 2012 veröffentlicht.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ahrendts J, Rüsç N, Glauche V, Wilke M, Philipsen A, Eickhoff E, Perlov E, Hennig J, Tebartz van Elst L: Abnormal Visual Cortex in Adults with ADHD (2010). A Structural MRI Study. *World J Biol Psychiatry*. [Epub ahead of print].

Philipsen A, Graf E, Tebartz van Elst L, Jans T, Warnke A, Hesslinger B, Lesch KP, Gerlach M, Matthies S, Colla M, Jacob C, Sobanski E, Alm B, Rösler M, Kis B, Huss M, Lieb K, Schlander M, Berger B. (2010). Evaluation of the Efficacy and Effectiveness of a Structured Disorder Tailored Psychotherapy in ADHD in Adults – Study Protocol of a Randomized Controlled Multicentre Trial. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2:203–212.

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, Wulsch 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. *Molecular Psychiatry*, 16:491–503.

Christiansen H, Kis B, Hirsch O, Matthies S, Hebebrand J, Uekermann J, Abdel-Hamid M, Kraemer M, Wiltfang J, Graf E, Colla M, Sobanski E, Alm B, Rösler M, Jacob C, Jans T, Huss M, Schimmelmann BG, Philipsen A. (2011) German validation of the Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS) II: Reliability, validity, diagnostic sensitivity and specificity. *European Psychiatry* [Epub ahead of print].

De Zwaan M, Größ B, Müller A, Graap H, Martin A, Glaesmer H, Hilbert A, Philipsen A. (2011) The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. [Epub ahead of print].

5.7.2 BMBF-Netzwerk, SARA: System Biologie der PGI2 und ADP P2Y12 Rezeptor Signalwege

Prof. Dr. med. Ulrich Walter
(Sprecher Standort Würzburg)

Institut für Klinische Biochemie und Pathobi-
ochemie

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

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 adhären und spielen eine zentrale Rol-

le 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, Adenosin-

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, Würzburg

Nollau P., Department of Clinical Chemistry/Central Laboratories, Hamburg

Timmer J., Freiburg Center for Data Analysis and Modeling, Freiburg

Kohlbacher O., Center for Bioinformatics, Tübingen

Blankenberg S., Center for cardiovascular prevention, Mainz

Schinzl R., vasopharm GmbH, Würzburg

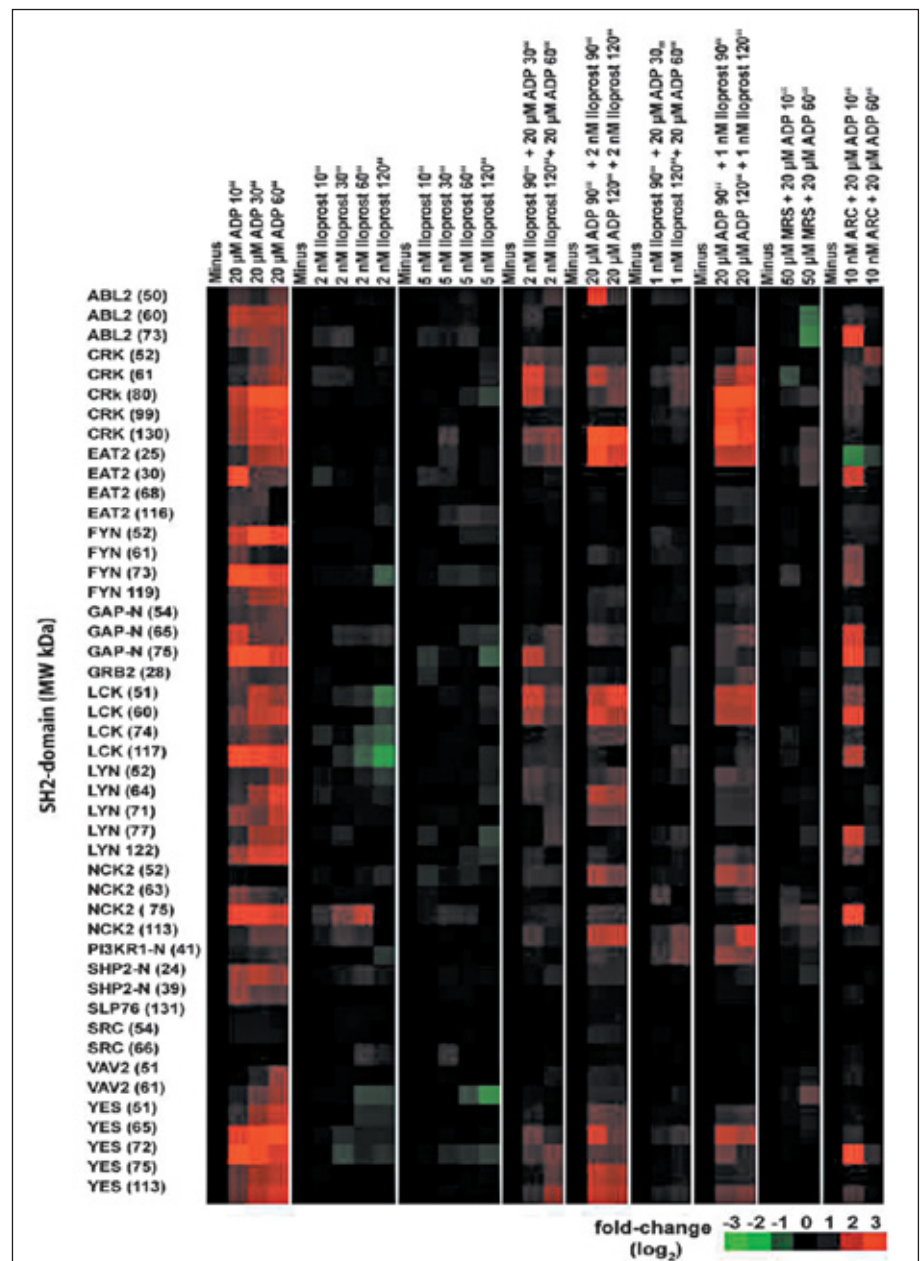


Abb. 1: Zeitverlauf der Änderung der Protein-Tyrosin Phosphorylierung in stimulierten Thrombozyten; dargestellt mit SH2-Profiling.

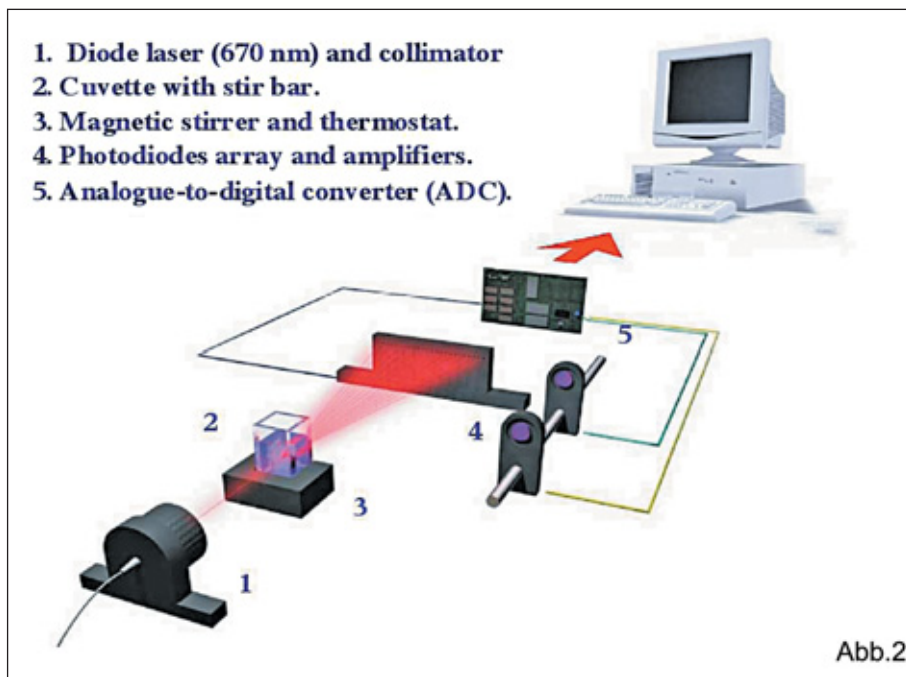


Abb. 2: LASCA (low angle light scatter analysis) setup.

diphosphat (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 Gefäßendothel 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 Pro-

teinphosphorylierung wird mit innovativen Techniken zur Identifizierung der Phosphorylierungsstellen („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.

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 zeit aufgelöste Beschreibung der Zellantworten, Einfluss der regulatorischen Komponenten
- Prädiktion: Überprüfung der Vorhersagen der bioinformatischen Modelle

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Gambaryan S, Kobsar A, Rukoyatkina N, Herterich S, Geiger J, Smolenski A, Lohmann SM, Walter U. (2010) Thrombin and collagen induce a feedback inhibitory signaling pathway in platelets involving dissociation of the catalytic subunit of protein kinase A from an $\text{NF}\kappa\text{B}$ - $\text{I}\kappa\text{B}$ complex. *J Biol Chem.* 285:18352-63.

Geiger J, Brandmann T, Hubertus K, Tjahjedi B, Schinzel R, Walter U. (2010) A protein phosphorylation-based assay for screening and monitoring of drugs modulating cyclic nucleotide pathways. *Anal Biochem.* 407:261-9.

Mindukshev I, Gambaryan S, Kehrler L, Schuetz C, Kobsar A, Rukoyatkina N, Nikolaev VO, Krivchenko A, Watson SP, Walter U, Geiger J. (2012) Low angle light scattering analysis: a novel quantitative method for functional characterization of human and murine platelet receptors. *Clin Chem Lab Med.* 2012, [Epub ahead of print].

5.7.3 BMBF-Netzwerk, Medizinische Infektionsgenomik – Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Matthias Frosch
(Sprecher)

Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Josef Schneider Str. 2, Bau E1
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-46160
Fax: 0931/31-46445
E-mail: mfrosch@hygiene.uni-wuerzburg.de
www.medizinische-infektionsgenomik.de/de

Dr. rer. nat. Gabriele Gerlach
(Geschäftsführung)
Tel.: 0931/31-46901

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Netzwerk „**Medizinische Infektionsgenomik**“ ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördertes Forschungsprogramm, das der angewandten Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen gewidmet ist. Im Rahmen dieses Förderprogramms werden im Zeitraum von 2010 bis 2013 humanpathogene Bakterien untersucht, die in Deutschland aufgrund ihres hohen pathogenen Potentials oder ihrer hohen Resistenzrate besondere Gesundheitsprobleme darstellen sowie solche Keime, die durch ihre weite Verbreitung eine herausragende gesundheitsökonomische Bedeutung haben.

Das gemeinsame Ziel der elf bundesweiten Verbünde ist es, zu einem vertieften Verständnis bakterieller Infektionserreger und ihrer Veränderungen während des Infektionsprozesses zu gelangen. Die beteiligten Wissenschaftler wollen dabei mehr über das vielfältige und oftmals noch unverstandene Wechselspiel zwischen Infektionserreger und Wirt herausbekommen und so die Grundlagen schaffen, um die Diagnose, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten zu verbessern.

Das „Medizinische Infektionsgenomik“-Netzwerk wird von Prof. Dr. Matthias Frosch, Leiter des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität für Würzburg, koordiniert. Neben Arbeitsgruppen der Universität Würzburg sind bundesweit weitere Forschungsgruppen aus universitären und außeruniversitären Einrichtungen, Kliniken und der Industrie an dem Forschungsnetzwerk beteiligt.

Forschungsschwerpunkte

Vier Arbeitsgruppen der Universität Würzburg sind an dem Förderprogramm beteiligt:

In dem von Prof. Dr. Jörg Vogel, Leiter des Instituts für molekulare Infektionsbiologie

koordinierten Projekt „Next generation transcriptomics bei bakteriellen Infektionen“ soll ein neues Sequenzierverfahren zur gleichzeitigen Erfassung der Genexpression des bakteriellen Erregers und der Wirtszelle während des Infektionsverlaufs etabliert werden.

Prof. Dr. Ulrich Vogel vom Institut für Hygiene und Mikrobiologie ist an dem von Prof. Dr. Sven Hammerschmidt von der Universität Greifswald koordinierten Verbund „Proteomanalyse der Meningokokken und Pneumokokken - vom *in vitro* Biofilm zur *in vivo* Infektion“ beteiligt. Ziel dieses Vorhabens ist eine zeitaufgelöste Proteomanalyse von *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* unter physiologisch relevanten Bedingungen.

PD Dr. Knut Ohlsen vom Institut für molekulare Infektionsbiologie ist an dem von Dr. Susanne Engelmann von der Universität Greifswald koordinierten Verbund „Wirt-Pathogen-Interaktion: Effekte von sekretierten Proteinen von *Staphylococcus aureus* auf Zellen und Komponenten des Immunsystems“ beteiligt. Die Arbeitsgruppen wollen neue Erkenntnisse erlangen, wie dieser bedeutsame Infektionserreger die Abwehrmechanismen des menschlichen Immunsystems überwindet.

Der um Prof. Dr. Thomas Rudel vom Lehrstuhl für Mikrobiologie gebildete Forschungsverbund „Pathogen-Wirt Interaktom und Signalkomplexe in bakteriellen Infektionen“ hat sich als Ziel die Untersuchung der Pathogen-Wirt-Interaktome gesetzt. Hierbei stehen Erreger wichtiger Infektionskrankheiten im Mittelpunkt wie Typhus, Tuberkulose, Trachom, Legionellose, Gastritis und Magen-Darm-Geschwüre.



5.7.4 BMBF-Netzwerk, CB-HERMES: Expansion von Nabelschnurblut-Stammzellen

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 Multiliniempotenzial besitzen. Die Bedeutung von HSC aus dem Nabelschnurblut (CB-HSC) nimmt, aufgrund der besonderen Eigenschaften von CB-HSC, wie dem großen Selbsterneuerungspotenzial und der Möglichkeit auch über HLA-Grenzen hinweg transplantierbar zu sein, kontinuierlich zu. Jedoch kann aus einer Nabelschnur nur einmalig eine begrenzte Anzahl von CB-HSC gewonnen werden. Aus diesem Grund sind effiziente Methoden der CB-HSC Vermehrung weltweit von besonderem Interesse. Ziel des CB-HERMES Konsortiums ist es, neue Strategien zur effizienten Vermehrung von CB-HSC zu entwickeln. Im Einzelnen soll dieses Ziel durch den Einsatz innovativer Ansätze wie der Verwendung neuer Wachstumsfaktor-Kombinationen und nano-strukturierter Oberflächen, der Modifikation von Inhibitor-Signalwegen und des Epigenotypes so-

wie 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.

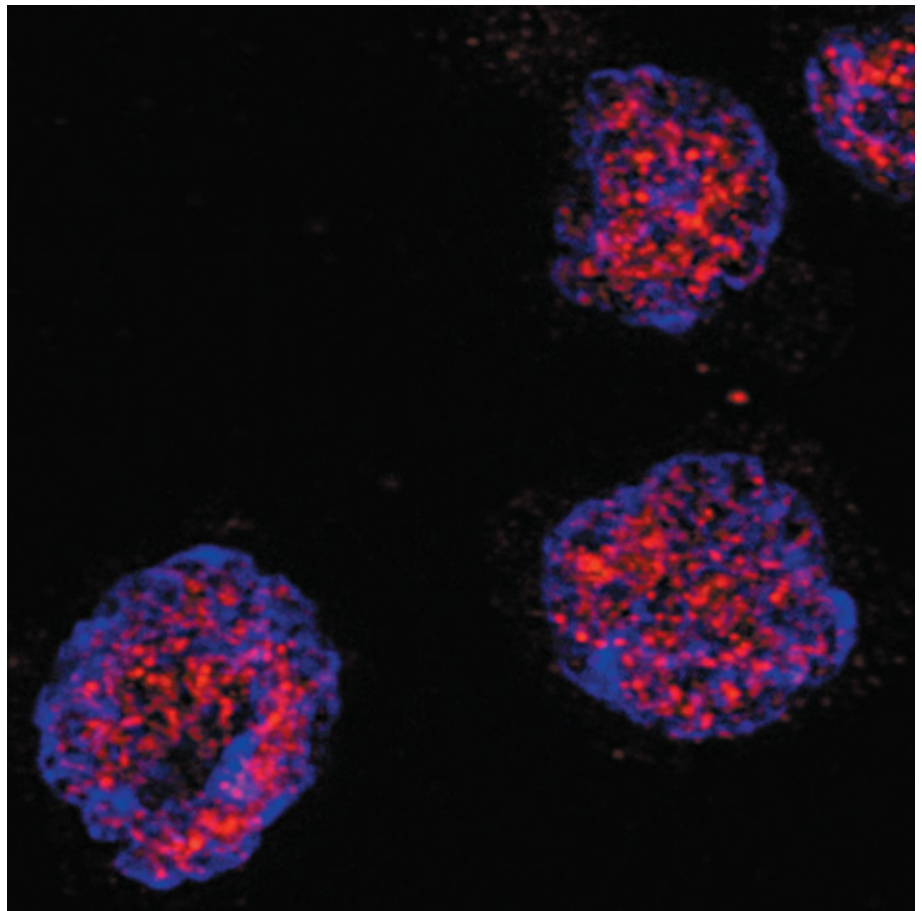


Abb. 1: Histon H3K4me3 – spezifische Immunfärbung von Blutstammzellen aus dem Nabelschnurblut.

No.	Projektleiter	Einrichtung	Titel des Subprojektes
1	Dr. Bernd Schiedlmeier, Prof. Dr. Christopher Baum	Hannover Medical School, Dept. Experimental Hematology Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover Phone: +49 511 532 6067, Fax: +49 511 532 6068 Email: experimental.hematology@mh-hannover.de	Pathway discovery and protocol development
2	Dr. Sabine Neuß-Stein, Dr. Thomas Hieronymus, Prof. Dr. Martin Zenke	RWTH Aachen University, Institute of Pathology Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Phone: +49 241 8080622, Fax: +49 421 8082439 Email: sneuss-stein@ukaachen.de RWTH Aachen University, Helmholtz Institute for Biomedical Engineering – Cell Biology – Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Phone: +49 241 8085249 (T.H.), Phone: +49 241 8080760 (M.Z.) Fax: +49 241 8082008 Email: Thomas.hieronymus@ewth-aachen.de Email: martin.zenke@rwth-aachen.de	Biomaterial scaffolds for CB-HSC expansion
3	Prof. Dr. Albrecht Müller	University Würzburg, Institute of Medical Radiation and Cell Research Versbacher Straße 5, 97078 Würzburg Phone: +49 931 - 201 45848 (office) Phone: +49 931 - 201 45478 / 45146 (secr.) Fax: +49 931 - 201 45147, Email: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de	Epigenetic characterisation of CB-HSCs
4	Prof. Dr. Wolfgang Wagner	RWTH Aachen University, Helmholtz Institute for Biomedical Engineering – Cell Biology – Pauwelsstraße 20, 52074 Aachen Phone: +49 241 80-88611, Fax: +49 241 80-3388611 Email: wwagner@ukaachen.de http: www.ukaachen.de/sites/lfg/stammzellbiologie	Expansion of CB-HSCs with human MSCs
5	Prof. Dr. Arnold Ganser, Prof. Dr. Eva Mischak-Weissinger	Hannover Medical School, Dept. Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation KMT-Ambulant/ TPFZ OE 6863 Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover Phone: +49-511/532-9518, Fax: +49-511/532-6843 Email: mischak-weissinger.eva@mh-hannover.de Email: Ganser.Arnold@mh-hannover.de	Clinical Application of CB-HSCs

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 für die Forschung der ex vivo CB-HSC Expansion sowie für den klinischen Einsatz von CB-HSC. So sind Mitglieder von CB-HERMES ausgewiesene Experten in der genetischen Modifikation von HSC, in der Analyse des Epigenotypes von Stammzellen, der Konstruktion 3-dimensionaler Nischenstrukturen für Stammzellen mittels Biomaterialien und dem Einsatz von stromalen Kokulturen. Neben kritischen Grundlagen-orientierten Expertisen umfasst CB-HERMES im Hinblick auf den klinischen Einsatz von HSC Expertise auf dem translati-
onalen Feld.

5.7.5 DFG-Schwerpunktprogramm 1356, Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung



Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller
(Koordinator)

Zinklesweg 10
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-45848
Fax: 0931/201-45148
E-mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de
www.spp1356.de

Allgemeine Angaben und Struktur

Pluripotente ES-Zellen von Maus und Mensch können in der Gewebekultur zu vielen klinisch relevanten Zelltypen differenzieren. Im Mausmodell gliedern sich murine ES-Zellen nach Injektion in Blastozysten wieder in den Zellverband des Embryos ein und nehmen an der normalen Embryogenese teil. Sie sind hierdurch ein wertvolles Handwerkzeug für die biomedizinische Grundlagenforschung als auch für zukünftige regenerative Strategien. Daneben können pluripotente IPS (induced pluripotent stem) Zellen durch ektope Expression von Reprogrammierungsfaktoren aus somatischen Zellen erzeugt werden.

Die molekularen Mechanismen, die den pluripotenten Zustand erzeugen und erhalten sind auch in Zeiten der direkten Reprogrammierung durch ektope Expression ESC-spezifischer Transkriptionsfaktoren wenig verstanden. Im DFG geförderten Schwerpunktprogramm 1356 *Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung* werden zell- und molekularbiologische sowie genetische und epigenetische Expertisen gebündelt, um den pluripotenten Zustand durch rationale Ansätze auf der molekularen Ebene zu analysieren.

Übergeordnete Ziele sind:

- a) Die Identifikation und Charakterisierung von genetischen und epigenetischen Netzwerken, die Pluripotenz kontrollieren

- b) Analyse molekularer Mechanismen, die eine Wiederherstellung von Pluripotenz in differenzierten Zellen regulieren

Forschungsschwerpunkte

Das Arbeitsprogramm des interdisziplinären Schwerpunktprogramms beinhaltet: (1) die Identifikation und Charakterisierung neuer Gene und Faktoren der Pluripotenzregulation; (2) die Analysen von Wechselwirkungen zwischen genetischen und epigenetischen Signalwegen; (3) die Aufklärung von Zusammenhängen zwischen globalen und lokalen Chromatinstrukturen; (4) die Identifikation von praktikablen und effektiven Strategien zur Induktion und Regulation von Pluripotenz durch Kern-Reproprogrammierung, Zellfusion und externe Faktoren.

Die folgenden Fragen sind Kerninhalt der zweiten Finanzierungsperiode des SPP 1356:

- Welche molekularen Prozesse sind für die Entstehung und Aufrechterhaltung von natürlicher Pluripotenz entscheidend?
- Wie lässt sich Pluripotenz molekular definieren?
- Welcher Crosstalk und Korrelation bestehen zwischen Genotyp und Epigenotyp in pluripotenten Zellen?
- Was bestimmt die globale und lokale Chromatinorganisation in pluripotenten Zellen?

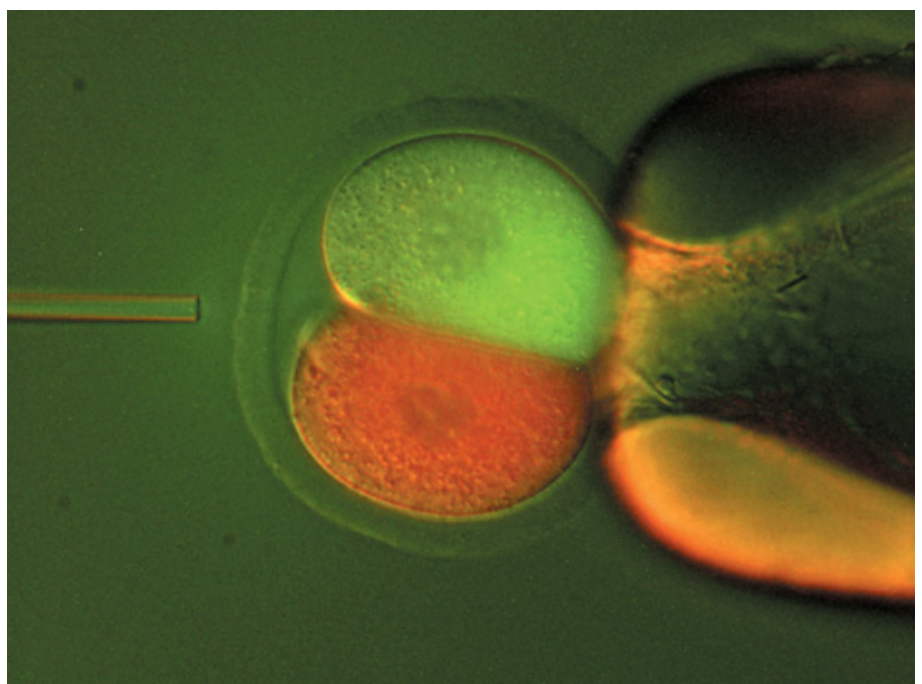


Abb. 1: Mausembryo im Zweizellstadium (Oct4, rot; eGFP, grün). Bild: M. Boiani, MPI Münster.

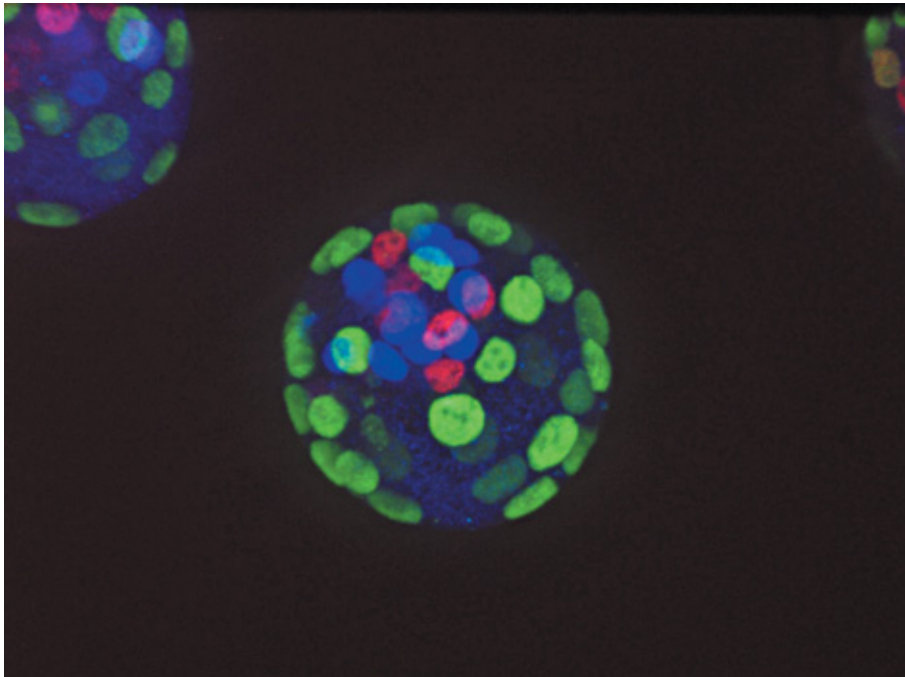


Abb 2: Murine Blastozyste (grün, Trophektoderm (Cdx2); blau, primitives Ektoderm (N-nog); rot, primitives Endoderm (Sox17). Bild: M. Boiani, MPI Münster.

- Welche molekularen und epigenetischen Mechanismen führen zu einer induzierten Pluripotenz?
- Was sind die regulatorischen Prozesse, die zur Pluripotenz bei Säugetieren und Nichtsäugern führen?

Arbeitspaket 1:

Genetische und epigenetische Netzwerke zur Kontrolle pluripotenter Zellen

- Genetische und epigenetische Signaturen von pluripotenten Zellen
- Identifikation und Funktionalität von Pluripotenzfaktoren
- Chromatin-Remodelling und nukleare Struktur

Arbeitspaket 2:

Induktion von Pluripotenz durch nukleare Reprogrammierung

- Analyse von natürlichen Reprogrammierungsmechanismen
- Reprogrammierung induziert durch SCNT, Zellfusion und Expression von Pluripotenzfaktoren
- Mathematische Modellierung der Pluripotenz

Das SPP 1356 umfasst deutschlandweit 26 Gruppen, die sich auf die molekulare Analyse von Pluripotenz, Chromatin und zelluläre Reprogrammierung spezialisiert haben.

5.7.6 Bayerisches Immuntherapie Netzwerks (BayImmuNet): Generierung antigen-spezifischer T-Zellen mit geringer Ausdifferenzierung für den adoptiven T-Zell-Transfer als Immuntherapie im klinischen Maßstab



PD Dr. med. Matthias Wölfl
(Projektleiter)

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-27753
Fax: 0931/201-27887
E-mail: Woelfl_M@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/KinderklinikundPoliklinik/content.html

Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel
(stellv. Projektleiter)

Allgemeines

Das Glioblastom ist ein bösartiger Hirntumor, der sowohl im Erwachsenen-, wie auch im Kindesalter vorkommt. Trotz einer Kombinationstherapie aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie haben diese Patienten leider immer noch eine sehr schlechte Prognose. Deshalb werden dringend neue Therapieansätze gesucht.

Die Immuntherapie unter Verwendung körpereigener tumor-spezifischer T-Zellen stellt eine zusätzliche Therapieoption für diese Patienten dar. Ziel dieses Projektes ist, die wenigen im Blut der Patienten vorhandenen tumor-spezifischen T-Zellen so in vitro zu expandieren, daß sie mit guter Funktion und in großer Zahl zur T-Zell-Therapie zur Verfügung stehen. Das Ziel des aktuellen Projektes ist die translationelle Umsetzung der präklinischen Methoden in Vorbereitung auf eine klinische Studie.

Forschungsschwerpunkte

- Validierung eines präklinisch bereits etablierten Protokolls für die klinische Anwendung kurzzeit-kultivierter T-Zellen nach GMP-Richtlinien und ein Arzneimittelgesetz. Dabei wird die Übertragung des Protokolls auf Reinraumbedingungen im klinikseigenen GMP-Labor angestrebt.
- „Up-scaling“ des Kulturansatzes zur Verarbeitung von für den therapeutischen Ansatz relevanten T-Zell-Zahlen.
- Identifizierung geeigneter Antigene, die als Zielstrukturen für T-Zellen beim Glioblastom dienen können.
- Evaluierung der Kulturbedingungen hinsichtlich Qualität und Quantität der resultierenden T-Zell-Antwort.

Wölfl M, Merker K, Mörbach H, Van Gool SW, Eyrich M, Greenberg PD, Schlegel PG. (2011) Primed tumor-reactive multifunctional CD62L+ human CD8+ T-cells for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 60:173-86.

Pufnack JS, Cigal M, Rolczynski LS, Andersen-Nissen E, Wölfl M, McElrath MJ, Greenberg PD. (2011) Priming CD8+ T-cells with dendritic cells matured using TLR4 and TLR7/8 ligands together enhances generation of CD8+ T cells retaining CD28. *Blood* 117:6542-51.

Kuball J, Hauptrock B, Makina V, Antunes E, Voss RH, Wölfl M, Strong R, Theobald M, Greenberg PD. (2009) 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.

Wölfl M, Rutebemberwa A, Mosbrugger 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. (2008) Hepatitis C virus Immune escape via Exploitation of a Hole in the T cell Repertoire. *Journal of Immunology* 181:6435-46.

Wölfl M, Kuball J, Ho WY, Nguyen HN, Manley T, Bleakley M, Greenberg PD. (2007) 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* 110:201-10.

Prof. Dr. med. Martin Lohse
(Direktor, UWGS; stellv. Dekan, GSLS)

Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
Lehrstuhl für Pharmakologie
Versbacher Str. 9
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-48400
Fax: 0931/201-48702
E-mail: lohse@toxi.uni-wuerzburg.de
www.graduateschools.uni-wuerzburg.de/uwgs/

Prof. Dr. rer. nat. Caroline Kisker
(Dekanin, GSLS)

DFG-Forschungszentrum für Experimentelle
Biomedizin
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-80381
E-mail: caroline.kisker@virchow.uni-wuerzburg.de
www.graduateschools.uni-wuerzburg.de/life_sciences

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil Heidrun Moll
(stellv. Dekanin, GSLS)

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82627
E-mail: heidrun.moll@uni-wuerzburg.de

Dr. rer. nat. Gabriele Blum-Oehler
(GSLS-Geschäftsstelle)
Tel.: 0931/31-81474
E-mail: gabriele.blum@uni-wuerzburg.de

Allgemeine Angaben und Struktur

Bereits seit vielen Jahren bieten die Medizinische und Biologische Fakultät eine strukturierte Doktorandenausbildung an. Erste Erfahrungen mit einer strukturierten Form der Doktorandenausbildung sammelte die Universität in verschiedenen DFG-geförderten Graduiertenkollegs. Ein gutes Beispiel hierfür ist das MD/PhD Programm, das von der Medizinischen und Biologischen Fakultät 1996/7 als erstes Programm dieser Art initiiert wurde. Gesamtuniversitäre Diskussionen darüber, wie eine moderne Doktorandenausbildung aussehen könnte, führten schließlich zur Gründung der „International Graduate School“ (IGS) durch den Universitätssensat im Dezember 2003. Die IGS wurde eingeführt, um das gesamte Fächerspektrum der Universität mit jeweils separaten Graduiertenschulen zu umfassen. Diese Schulen sollen die eigene Wissenschaftskultur der jeweiligen Disziplin, aber auch die spezifischen Bedürfnisse hinsichtlich Wissenschaft und Ausbildung ihrer Promovenden widerspiegeln.

Sektion Biomedizin

In einem ersten Schritt schlossen sich im Jahr 2003 verschiedene Programme zusammen und gründeten die Sektion Biomedizin in der International Graduate School (IGS).

- Das Doktorandenprogramm „Target Proteins“ des Rudolf-Virchow-Zentrums
- Das Doktorandenprogramm des Zentrums für Infektionsforschung
- Das MD/PhD Programm des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung
- Zwei DFG geförderte Graduiertenkollegs (GK1048 „Molecular Basis of Organ Development in Vertebrates“, IGC des SFB-TR 17 „Ras-Dependent Cancer“)

Ziel dieses Zusammenschlusses war es gemeinsame Strukturen und Curricula zu identi-

fizieren und weiter zu entwickeln. Darüber hinaus wollten sie gemeinsame Veranstaltungen organisieren und gleiche Standards aufstellen (siehe Box). Die ersten Doktoranden dieses gemeinsamen Programms promovierten 2006. Mittlerweile haben mehrere Generationen grundlagenorientierter und klinischer Forscher dieses Programm absolviert.

Die Sektion Biomedizin hat seitdem nicht nur völlig neue Strukturen aufgebaut und verschiedene Schwerpunkte entwickelt, sondern war auch Ausgangspunkt für die Gründung der „Graduate School of Life Sciences“ (GSLS). Die GSLS konnte sich in der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder erfolgreich behaupten (2006). Zusätzlich zur Sektion Biomedizin und dem MD/PhD Programm wurden drei weitere Sektionen - Infektion und Immunität, Neurowissenschaften und Integrative Biologie – in der GSLS eingeführt.

Die wachsende Graduiertenschule

Mit der Einbindung weiterer Programme wuchs die Graduiertenschule. Ein solches Wachstum und die Fragen, die sich hinsichtlich der Bewerbung in der Exzellenzinitiative stellten, führten im Jahr 2006 zu einer Reihe von Veränderungen innerhalb der IGS. Sie betrafen sowohl die interne Struktur als auch den formalen Status der Schule. Die IGS wurde 2006 zu einer Dachgesellschaft der unabhängigen Graduiertenschulen und wurde in UWGS (University of Würzburg Graduate Schools) umbenannt. In den Bereichen Geisteswissenschaften, Naturwissenschaften und Technologie sowie Rechts- und Wirtschaftswissenschaften wurden drei weitere Graduiertenschulen - die GSH, die GSST und die GSLES - gegründet. Diese Graduiertenschulen berücksichtigen die Wissenschaftskulturen der unterschiedlichen Disziplinen und sorgen für eine stärkere Integration in den Lebens-, Geistes-, Natur- und Sozialwissenschaften (siehe Abb. 1).

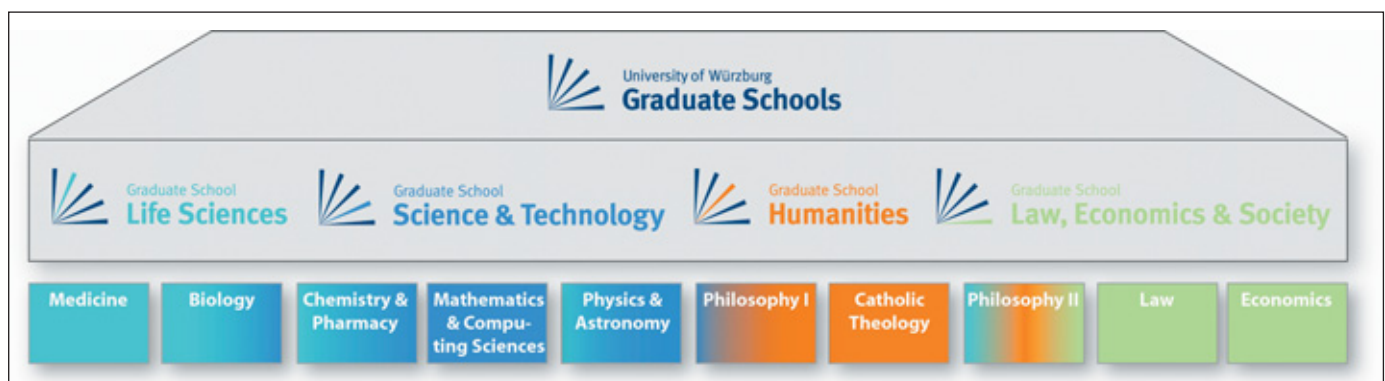


Abb. 1: Struktur der University of Würzburg Graduate Schools.

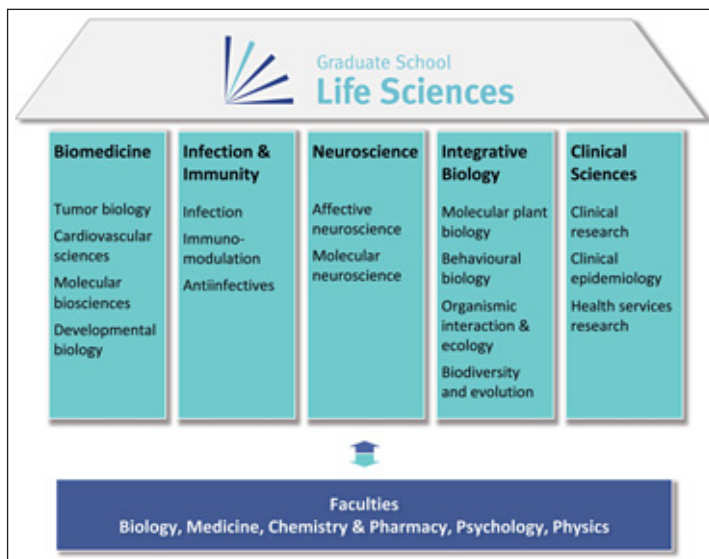


Abb. 2: Struktur der Graduate School of Life Sciences.

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 Universitätssensat verabschiedet. Diese Promotionsordnung enthält einen Satz gemeinsamer Artikel mit spezifischen Richtlinien für die einzelnen Schulen. Die grundlegenden Richtlinien der Promotionsordnung entsprechen noch den Richtlinien, die für die Sektion Biomedizin etabliert wurden. Diese schließen ein Mentoring-Programm sowie Richtlinien für die Einschreibung und formelle Anforderungen ein (siehe Box). Eine gemeinsame Satzung der UWGS und aller individuellen Graduiertenschulen, welche die Mitgliedschaft und das Antragsverfahren regelt, wurde im August 2007 durch den Senat verabschiedet. Die UWGS hat somit Eckpfeiler für eine strukturierte Doktorandenausbildung entwickelt, die trotz der unterschiedlichen disziplinären Kulturen auf alle Graduiertenschulen übertragbar sind. Die Studienprogramme der „Graduate School of Life Sciences“ und der „Humanities“ wurden Ende 2007 vom Bayerischen Wissenschaftsministerium genehmigt.

Jüngste Entwicklungen in der Graduate School of Life Sciences

Die „Graduate School of Life Sciences“ (GSLS) ist die derzeit größte und in ihrer Entwicklung am weitesten fortgeschrittene Graduiertenschule in Würzburg. Sie setzt die Pläne in die Tat um, die in der erfolgreichen Antragstellung im Zuge der Exzellenzinitiative ausgearbeitet wurden.

In der GSLS sind 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 Sektionen gegliedert. Zusätz-

lich zu den Sektionen „Biomedizin“, „Infektion und Immunität“, „Neurowissenschaften“, und „Integrative Biologie“ wurde die Sektion „Klinische Wissenschaften“ etabliert. Die Doktoranden des MD/PhD Programms sind in die jeweiligen Sektionen integriert. Eine Sektion umfasst üblicherweise verschiedene Programme mit jeweils 15 bis 25 Doktoranden.

Diese Programme sind sowohl die wissenschaftliche als auch die soziale „Heimat“ der Doktoranden (siehe Abb. 2).

Ein spezielles Stipendiatenprogramm der GSLS stellt das Kernelement der Förderung im Rahmen der Exzellenzinitiative dar. Im Herbst 2011 begann die sechste internationale Rekrutierungsrunde für das Stipendiatenprogramm. Mehr als 1500 standardisierte Bewerbungen in schriftlicher Form wurden bislang evaluiert und mehr als 250 Kandidateninterviews von der Auswahlkommission durchgeführt – in Würzburg, mittels Videokonferenzen und im Ausland. Die aktuell 67 Stipendiaten stammen aus 19 verschiedenen Ländern. Dies unterstreicht den internationalen Charakter der GSLS. Im Jahre 2011 stieg die Zahl der Mitglieder aller beteiligten Fakultäten der GSLS auf über 180 an. Derzeit sind mehr als 300 Doktoranden für den Promotionsstudiengang „Life Sciences“ eingeschrieben. Im August 2011 stellte die GSLS im Rahmen der zweiten Phase der Exzellenzinitiative ihren Fortsetzungsantrag. Neben dem Aufbau eines internationalen MSc-Programms und der Aufnahme von Postdoktoranden zur Förderung ihrer Selbstständigkeit, ist die Einführung eines Exzellenzprogramms für medizinische Dissertationen geplant.

Schwerpunkte der Ausbildung in den Graduiertenschulen

- Der traditionelle „Doktorvater“ wird durch ein Promotionskomitee bestehend aus drei Personen ersetzt.
- Verschiedene Kurse werden angeboten, aus denen die Promovenden zusammen mit ihrem Komitee ein individuelles Programm zusammenstellen („individual prescription“).
- Promovenden nehmen aktiv an dem Programm teil, indem sie selbst Kurse und Symposien anbieten und organisieren.
- Transparente Anforderungen garantieren vergleichbare Qualitätsstandards.

Mentoring-System

Jeder Promovend hat ein individuell zusammen gesetztes, beratendes Komitee, das sich regelmäßig mit dem Doktoranden trifft, um den Fortschritt und den Stand der Dissertation zu diskutieren und die Forschungsaktivitäten und Kurse daran anzupassen. Darüber hinaus berichtet der Doktorand über sein wissenschaftliches Projekt innerhalb der Forschungsgruppe und innerhalb der Forschungsprogramme, um Ideen innerhalb dieser Gruppe auszutauschen und Feedback zu erhalten.

Ausbildung

Lehrveranstaltungen umfassen ca. 4-6 Stunden pro Woche (je nach Graduiertenschule). Sie umfassen Seminare, Journal Clubs, Methodenkurse, Workshops, Retreats und den Besuch internationaler Konferenzen.

Gemeinsame Promotionskommission

Die teilnehmenden Fakultäten sind innerhalb der jeweiligen Graduiertenschule durch eine gemeinsame Promotionskommission vertreten, die für die Promotion aller Doktoranden an der Graduiertenschule verantwortlich ist. Dies setzt gemeinsame Standards über die Disziplinen hinweg durch und fördert interdisziplinäre Kooperationen innerhalb der Doktorandenausbildung.

6. Kerndaten der Fakultät

1. Sonderforschungsbereiche, Klinische Forschergruppen, Graduiertenkollegs

Sonderforschungsbereiche:

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

Klinische Forschergruppen:

KFO 125: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADSH): Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf

KFO 216: Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze

Graduiertenkollegs:

Graduiertenkolleg 1048: Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten

Graduiertenkolleg 1253: Verarbeitung emotional relevanter Reize: Von den molekularen Grundlagen zur Empfindung

Graduiertenkolleg 1522: HIV/AIDS und assoziierte Infektionserkrankungen im südlichen Afrika

2. Ehrenpromotionen durch die Medizinische Fakultät

1948 Dr. Albert Knoll
Ludwigshafen

1952 Prof. Dr. med. Georg Hohmann
München

1956 Dr. G. Wahl
Würzburg

1961 Prof. Dr. Ernst Freudenberger
Basel, Schweiz

1982 Dr. Johannes von Elmenau
München

1982 Prof. Dr. Wilhelm Feldberg
London, England

1991 Prof. Dr. Arno G. Motulsky
Seattle, USA

1995 Prof. Dr. Peter Vogt
La Jolla, USA

1995 Prof. Alan E.H. Emery
Budleigh Salterton, England

1997 Prof. Dr. Hans Thoenen
München

2000 Prof. Dr. Hermann Bujard
Heidelberg

2001 Prof. Dr. Hermann Wagner
München

2005 Prof. Dr. Volkmar Braun
Tübingen

2007 Prof. Dr. G. Fritz Melchers
Basel/Berlin

2008 Prof. Dr. Harald zur Hausen*
Heidelberg

2010 Prof. Dr. Ernst-Theodor Rietschel
Borstel

2011 Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker
München

(*Nobelpreisträger)

3. Verleihung der Rinecker-Medaille

1890 Prof. Dr. Robert Koch* Berlin	1917 Prof. Dr. Heinrich Albers-Schönberg Hamburg	1973 Prof. Dr. Dr. Viktor Emil Freiherr v. Gebtsattel Würzburg/Bamberg
1891 Prof. Dr. Camillo Golgi* Pavia, Italien	1922 Prof. Dr. Franz Hofmeister Würzburg	1977 Prof. Dr. Georges Schaltenbrand Würzburg
1994 Prof. Dr. Emil von Behring* Marburg	1929 Prof. Dr. Ludolf von Krehl Heidelberg	1982 Prof. Dr. Loris Premuda Padua, Italien
1897 Prof. Dr. Johannes von Kries Freiburg i. B.	1936 Prof. Dr. Adolf Butenandt* Danzig	1986 Prof. Dr. Shaul G. Massry Los Angeles, USA
1900 Prof. Dr. Karl Schleich Charlottenburg	1943 Prof. Dr. Bernhard Bavink Bielefeld	1993 Prof. Dr. Miklos Palkovits Budapest, Ungarn
1903 Dr. Ernst Overton Würzburg	1950 Prof. Dr. Georg Sticker Zell a. Main	1995 Prof. Dr. Ernst J.M. Helmreich Würzburg
1909 Prof. Dr. Clemens von Pirquet Breslau	1956 Prof. Dr. Erich Grafe Garmisch-Partenkirchen	2009 Prof. Dr. Volker ter Meulen Würzburg (*Nobelpreisträger)
1912 Geheimrat Dr. Max Rubner Berlin	1965 Prof. Dr. Hans Rietschel Würzburg	

4. Verleihung der Carl Caspar von Siebold-Medaille

2009 Prof. Dr. Walter Eykmann Würzburg	2009 Manfred Ach Margethshöchheim	2011 Renate Schülke-Schmitt Würzburg
---	--------------------------------------	---

5. Virchow-Lectures

1997 Prof. Dr. Melitta Schachner Hamburg	2001 Prof. Dr. Manfred Eigen* Göttingen	2006 Prof. Dr. Günter Blobel* New York, USA
1997 Prof. Dr. Donald Metcalf Melbourne, Australien	2002 Prof. Dr. Axel Ullrich Martinsried	2007 Prof. Dr. Oliver Smithies* Chapel Hill, USA
1997 Prof. Dr. Carlo Croce Philadelphia, USA	2002 Prof. Dr. Alfred Wittinghofer Dortmund	2007 Prof. Dr. Klaus Rajewsky Boston, USA
1997 Prof. Dr. Ralph Steinmann New York, USA	2002 Prof. Dr. Dieter Gallwitz Göttingen	2008 Prof. Dr. Hans C. Clevers Utrecht, Niederlande
1998 Prof. Dr. Salvador Moncada London, England	2003 Prof. Dr. Peter Gruss München	2010 Prof. Dr. Meinrad Busslinger Wien, Österreich
1998 Prof. Dr. Max Perutz* Maryland, USA	2004 Prof. Dr. Kai Simons Dresden	2011 Prof. Dr. Roger Tsien* San Diego, USA
1999 Prof. Dr. Heiner Westphal Cambridge, USA	2004 Prof. Dr. Peter Walter San Francisco, USA	
2000 Prof. Dr. Harald zur Hausen Heidelberg	2005 Prof. Dr. Hartmut Michel* Frankfurt	
2000 Prof. Dr. Rudolf Jänisch Cambridge, USA	2005 Prof. Dr. Svante Pääbo Leipzig	(*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. Koerd
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
Frühjahr 2010	Prof. Dr. E.-B. Bröcker, Prof. Dr. H. Hamm, Prof. Dr. J. C. Becker, Prof. Dr. A. Trautmann, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Herbst 2010	Prof. Dr. R. Jahns, Medizinische Klinik und Poliklinik I
Frühjahr 2011	Dr. B. van Oorschot, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Palliativmedizin Dr. S. Neuderth, Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie Herr Prof. Dr. Dr. A. Kübler, Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Plastische Gesichtschirurgie
Herbst 2011	Prof. Dr. R. Meffert, Direktor der Chirurgischen Klinik II (Unfall-, Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie)

7. Preise und Auszeichnungen

Frau Dr. Susanne Brenner, Medizinische Klinik und Poliklinik I, erhielt zusammen mit einem Heidelberger Kollegen von der Deutschen Herzstiftung den Wilhelm-P.-Winterstein-Preis für Forschungsarbeiten zur besseren Diagnostik schwerwiegender Herzerkrankungen.

Herr Prof. Dr. Martin Eilers, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie, wurde durch das Kuratorium des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin ab 01.09.2011 zum Mitglied des Wissenschaftlichen Ausschusses berufen.

Herr Prof. Dr. Hermann Einsele, Medizinische Klinik und Poliklinik II, wurde als 3. Deutscher zum Honorary Fellow des altherwürdigen Royal College of Pathologists (London) berufen.

Herr Prof. Dr. Michael Flentje, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, wurde durch den Bundesminister für Umwelt in den Medizinausschuss der Strahlenschutzkommission ab Juli 2011 berufen.

Herr Prof. Dr. Franz Grehn, Augenklinik und Poliklinik, wurde zum Präsidenten der World Glaucoma Association, dem Dachverband der nationalen und internationalen Glaukomagesellschaften, berufen.

Herrn Prof. Dr. Tiemo Grimm, Institut für Humangenetik, wurde zusammen mit John Griffin (Baltimore) zu gleichen Teilen den Duchenne-Erb-Preis in Anerkennung und Würdigung der Arbeiten auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen verliehen.

Herr PD Dr. M. Guckenberger, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, wurde anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie 2011 mit dem Preis der Dr.-Hans-und-Hildegard-Koester-Stiftung für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Adaptiven Strahlentherapie ausgezeichnet.

Frau Ina Hagedorn, Rudolf-Virchow-Zentrum, hat den erstmals vergebenen Preis der Hentschel-Stiftung für exzellente Leistungen in der Schlaganfallsforschung erhalten.

Frau Dr. Stefanie Hahner, Medizinischen Klinik und Poliklinik I, erhält ein Exzellenz-Stipendium der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung für ihre Forschungen über Tumore und Nebennieren.

Herr Prof. Dr. August Heidland, ehemals Medizinische Klinik und Poliklinik I, hat die

Ehrendoktorwürde der Universität Warschau erhalten.

Herr Prof. Dr. Ernst Helmreich, ehemals Lehrstuhl für Physiologische Chemie, erhielt während des Stiftungsfestes den Ehrentorenstitel der Universität Würzburg.

Herr Prof. Dr. Thomas Hünig, Institut für Virologie und Immunbiologie, ist zur Betreuung des Schwerpunktes Molekulare Grundlagen der Krankheitsentstehung in den wissenschaftlichen Beirat der Fritz-Thyssen-Stiftung berufen worden.

Frau Prof. Dr. Caroline Kisker, Rudolf-Virchow-Zentrum, wurde zum Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina für die Teilsektion Biophysik gewählt.

Herr Dr. Stefan Kleinert, Medizinische Klinik und Poliklinik II, wurde für seinen Weiterbildungsbeitrag in der Zeitschrift Der Internist mit dem Springer-CME-Award Der Internist 2010 ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz, Neurologische Klinik und Poliklinik, hat den pro-Scientia-Förderpreis der Eckhart-Buddecke-Stiftung für die Gewinnung neuer Erkenntnisse über den Tod von Nervenzellen nach einem Schlaganfall erhalten.

Herr Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz, Neurologische Klinik und Poliklinik, hat den Heinrich-Pette-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für seine Arbeiten zu molekularen und zellulären Mechanismen bei der Entstehung des Schlaganfalls erhalten.

Frau Dr. Theresia Kress, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie, wurde für ihre herausragende Dissertation mit dem Hans-Heinrich-Niemann Preis 2011 der Medizinischen Hochschule Hannover ausgezeichnet.

Herrn Prof. Dr. Johannes Liese und Kollegen, Kinderklinik und Poliklinik, wurde im Rahmen der 2. Nationalen Impfkongferenz der Förderpreis 2011 der Stiftung Präventive Pädiatrie für den Abstract / das Poster „Surveillance von schweren Influenza-assoziierten Erkrankungen auf Intensivstationen in bayerischen Kinderkliniken“ verliehen.

Herr Prof. Dr. Martin Lohse, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, erhält die Jacob-Henle-Medaille 2010 der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen für

seine außerordentlichen Leistungen in der Molekular- und Zellbiologie.

Herr Dr. Udo Lorenz, Chirurgische Klinik I und **Herr PD Dr. Knut Ohlsen**, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, erhielten mit ihrem Firmengründungsprojekt „Smart m Ab“ den 2. Platz im Businessplan-Wettbewerb Nordbayern.

Herr PD Dr. Meyer-Marcotty (Poliklinik für Kieferorthopädie), **Herr Dr. Böhm** (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Plastische Gesichtschirurgie) und **Herr Dr. Schweitzer** (Neurochirurgische Klinik und Poliklinik) wurden mit dem Wissenschaftspreis 2011 der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Christoph Reiners, ehemals Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, wurde durch den Bundesminister des Inneren zum Mitglied der Schutzkommission beim Bundesministerium des Inneren berufen.

Herr Prof. Dr. Christoph Reiners, ehemals Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, erhielt im die Ehrendoktorwürde der Weißrussischen Medizinischen Akademie für Post-Diplom-Weiterbildung.

Herr Prof. Dr. Oliver Ritter und **Herr Dr. Martin Czolbe**, Medizinische Klinik und Poliklinik I, wurden als Gewinner eines Wettbewerbs im Bereich der personalisierten Medizin „Create the Future of Medicine“ ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Norbert Roewer, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, erhielt von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin die DGAI-Ehrennadel in Gold. Die Auszeichnung wurde für sein vielfältiges Engagement in dieser Fachgesellschaft verliehen.

Herrn Prof. Dr. Norbert Roewer, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, wurde durch unsere Partneruniversität Maribor / Slowenien die Ehrendoktorwürde verliehen.

Herr Prof. Dr. Manfred Scharl, Lehrstuhl für Physiologische Chemie, wurde zum Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina für die Teilsektion Molekularbiologie / Genetik gewählt.

Frau Dr. Stephanie Schielke, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, wurde für ihre hervorragende Dissertation mit dem Promotionspreis der Deutschen Gesellschaft

für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Michael Sendtner, Institut für Klinische Neurobiologie, wurde von der Mitgliederversammlung der Deutschen Forschungsgemeinschaft in den Senat gewählt, um den Bereich der Neurowissenschaften zu vertreten.

Frau Dr. Cynthia Sharma, Zentrum für Infektionsforschung, wurde für ihre hervorragende Dissertation mit dem Preis für Naturwissenschaften 2011 der Ingrid-zu-Solms-Stiftung ausgezeichnet.

Frau Dr. Cynthia Sharma, Zentrum für Infektionsforschung, wurde mit dem Postdoktorandenpreis 2011 der Robert-Koch-Stiftung ausgezeichnet.

Herr Dr. Martin Spahn, Urologische Klinik und Poliklinik, hat von der European Association of Urology den International Urology Oncology Award 2011 erhalten.

Herr Dr. Jan Stumpner, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, wurde während der Jahrestagung der International Anesthesia Research Society für sein Forschungsprojekt zur Funktionalen Rolle der Calcium-Calmodulin-Kinase-II mit einem Starter-Grant ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Volker ter Meulen, ehemals Lehrstuhl für Virologie, wurde am 15.12.2011 durch den Oberbürgermeister der Stadt Würzburg mit der Silbernen Stadtplakette ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Klaus-Viktor Toyka, ehemals Neurologische Klinik und Poliklinik, wurde zum Adjunct Professor am Brain Science Institut der John Hopkins University (Baltimore/USA) ernannt.

Herr Prof. Dr. Klaus Viktor Toyka, ehemals Neurologische Klinik und Poliklinik, hat die Wilhelm-Erb-Gedenkmünze, die wichtigste Auszeichnung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, für seine herausragenden Entdeckungen und wissenschaftlichen Leistungen auf dem Gebiet der Neurologie erhalten.

Frau Prof. Dr. Karin Ulrichs, ehemals Chirurgische Klinik I, und **Herr Prof. Dr. Klaus Wilms**, ehemals Medizinische Poliklinik, erhielten während des Stiftungsfestes die Verdienstmedaille Bene Merenti in Gold der Universität Würzburg.

Herr Prof. Dr. Jörg Vogel, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, wurde zum Mitglied in die European Molecular Biology Organization (EMBO) gewählt.

Herr Prof. Dr. Jörg Vogel, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, erhielt den Hauptpreis 2011 der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM).

Herr Prof. Dr. Ulrich Walter, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, wurde zum Vizepräsidenten der Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (GTH) gewählt.

Herr Dr. Matthias Wöfl, Kinderklinik und Poliklinik, gehört zu den Gewinnern des Translational Research Training Award 2011, der von der „European Hematology Association gemeinsam mit der American Association of Hematology von einer international besetzten Jury vergeben wird.

Herr Prof. Dr. Karl-Heinrich Wulf, ehemals Frauenklinik und Poliklinik, wurde für seine entscheidende Prägung des Forschungsgebiets zur Plazenta-Physiologie mit der Carl-Kaufmann-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ausgezeichnet.

Herr Juxiang Ye, Mitarbeiter von Herrn Prof. Wolfgang Bauer, Medizinische Klinik und Poliklinik I, hat den hochangesehenen Melvin-Judkins-Preis der American Heart Association für seine Forschungsarbeiten erhalten.

8. Habilitationen

2010

Klinische Fächer

Dr. med. Julian Widder
Dr. med. Marcel Romanos

Dr. med. Matthias Guckenberger
Dr. med. dent. Philipp Meyer-Marcotty

Dr. med. Melanie Schmdit

Dr. med. Vera Krane
Dr. med. Stefan Knop
Dr. med. Jens-Albert Broscheit
Dr. med. Andreas Thalheimer
Dr. rer. nat. Klaus Bratengeier

Dr. med. Georg Jochen Schneider

Dr. med. Ruth Seggewiss
Dr. med. Nurcan Üceyler
Dr. med. Frederik Verburg
Dr. med. Rainer Guthoff

Innere Medizin
Kinder- und Jugend-
psychiatrie,
Psychosomatik und
Psychotherapie
Strahlentherapie
Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde,
insbesondere Kiefer-
orthopädie
Gynäkologie und
Geburtshilfe
Innere Medizin
Innere Medizin
Anästhesiologie
Chirurgie
Medizinische Physik /
Schwerpunkt
Strahlentherapie
Klinische Biochemie,
Schwerpunkt Mole-
kulare Endokrinologie
Innere Medizin
Neurologie
Nuklearmedizin
Augenheilkunde

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. med. Eva Geissinger

Dr. med. Andre Steinert
Dr. phil. Karen Nolte

Dr. med. Dennis Tappe

Dr. med. Hans-Ullrich Völker

Allgemeine Patho-
logie und Pathologi-
sche Anatomie
Orthopädie
Geschichte, Theorie
und Ethik der Medi-
zin
Medizinische Mikro-
biologie
Allgemeine Patho-
logie und Pathologi-
sche Anatomie

2011

Klinische Fächer

Dr. med. Stefanie Hahner
Dr. med. Andreas Radeloff

Dr. med. Thomas Westermaier
Dr. med. Johannes Wirbelauer

Dr. med. Martin Spahn
Dr. med. Detlev Krieter,
Dr. med. Nicolas Schlegel

Dr. med. dent. Stefan Fickl

Dr. med. Roland Houben
Dr. med. Udo Lorenz
Dr. med. Matthias Wölfl

Dr. med. Tobias Renner

Innere Medizin
Hals-, Nasen- und
Ohrenheilkunde
Neurochirurgie
Kinderheilkunde und
Jugendmedizin
Urologie
Innere Medizin
Experimentelle
Chirurgie
Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde
Tumorbologie
Chirurgie
Kinder- und
Jugendmedizin
Kinder- und Jugend-
psychiatrie, Psycho-
somatik und
Psychotherapie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. med. Joachim Paul Schmitt

Dr. rer. nat. Nicole Schupp

Dr. rer. nat. Carsten Hoffmann

Dr. med. Dr. rer. soc. MA phil.
Stefan Brunnhuber

Dr. rer. nat. Dr. med. Christoph Schoen

Dr. rer. nat. Svenja Meierjohann

Pharmakologie und
Toxikologie
Toxikologie und
Pharmakologie
Pharmakologie und
Toxikologie
Med. Psychologie,
Psychotherapie und
Med. Soziologie
Medizinische
Mikrobiologie
Biochemie und
Molekularbiologie

9. Statistische Angaben

Zulassungszahlen

Jahr	Humanmedizin / davon weiblich	Zahnmedizin / davon weiblich	Biomedizin Bc. / davon weiblich	Biomedizin Ma. / davon weiblich
WS 2009/10	151 / 92	61 / 39	31 / 25	07 / 07
SS 2010	149 / 77	60 / 41	0	0
WS 2010/11	155 / 85	53 / 36	30 / 22	17 / 12
SS 2011	149 / 91	57 / 33	0	0
WS 2011/12	167 / 108	61 / 38	30 / 27	13 / 11

Abschlüsse

Jahr	Humanmedizin / davon weiblich	Zahnmedizin / davon weiblich	Biomedizin Bc. / davon weiblich	Biomedizin Ma. / davon weiblich
Herbst 2009	123 / 73	61 / 35	13 / 13	09 / 04
Frühjahr 2010	127 / 71	31 / 19	01 / -	02 / 02
Herbst 2010	165 / 101	59 / 35	24 / 19	14 / 13
Frühjahr 2011	121 / 71	53 / 30	0	01 / 01
Herbst 2011	116 / 67	44 / 24	23 / 15	06 / 06

Promotionen (ohne naturwissenschaftliche Promotionen)

Jahr	Nicht-klinisch	Klinisch	Gesamt
2010	59	182	241
2011	40	178	218

Habilitationen

Jahr	Nicht-klinisch	Klinisch	Gesamt
2010	5	15	20
2011	6	12	18

10. Die Dekane der Medizinischen Fakultät seit 1945

1945 bis 1947	Prof. Dr. med. Dankwart ACKEMANN
1947 bis 1948	Prof. Dr. med. Jürg ZUTT
1948 bis 1949	Prof. Dr. med. Max MEYER
1949 bis 1951	Prof. Dr. med. Curt SONNENSCHNEN
1951 bis 1952	Prof. Dr. med. Werner WACHSMUTH
1952 bis 1953	Prof. Dr. med. Hans SCHEUERMANN
1953 bis 1954	Prof. Dr. med. Hermann WOLF
1954 bis 1955	Prof. Dr. med. Dr. phil. Wilhelm NEUMANN
1955 bis 1957	Prof. Dr. med. Heinrich SAAR
1957 bis 1958	Prof. Dr. med. Georges SCHALTENBRAND
1958 bis 1959	Prof. Dr. med. Kurt NEUBERT
1959 bis 1960	Prof. Dr. med. Hans FRANKE
1960 bis 1961	Prof. Dr. med. Erich BAUEREISEN
1961 bis 1962	Prof. Dr. med. Ernst WOLLHEIM
1962 bis 1963	Prof. Dr. med. Horst WULLSTEIN
1963 bis 1964	Prof. Dr. med. Hans-Werner ALTMANN
1964 bis 1965	Prof. Dr. med. Horst SCHWALM
1965 bis 1966	Prof. Dr. med. dent. Rudolf NAUJOKS
1966 bis 1967	Prof. Dr. med. Wolfgang SCHWERD
1967 bis 1968	Prof. Dr. med. August RÜTT
1968 bis 1969	Prof. Dr. med. Erich BAUEREISEN
1969 bis 1970	Prof. Dr. med. Helmut RÖCKL
1970 bis 1971	Prof. Dr. med. Theodor Heinrich SCHIEBLER
1971 bis 1973	Prof. Dr. med. Karl Heinz WEIS
1973 bis 1975	Prof. Dr. med. Johannes LANG
1975 bis 1977	Prof. Dr. med. Erich BAUEREISEN
1977 bis 1979	Prof. Dr. med. Otto SCHRAPPE
1979 bis 1981	Prof. Dr. med. Karl-Heinrich WULF
1981 bis 1983	Prof. Dr. med. Karl-August BUSHE
1983 bis 1985	Prof. Dr. med. Volker ter MEULEN
1985 bis 1987	Prof. Dr. med. Gerhardt NISSEN
1987 bis 1989	Prof. Dr. med. Stefan SILBERNAGL
1989 bis 1991	Prof. Dr. med. Kurt KOCHSIEK
1991 bis 1994	Prof. Dr. med. Hans Konrad MÜLLER-HERMELINK
1994 bis 1996	Prof. Dr. med. Klaus WILMS
1996 bis 1998	Prof. Dr. med. Klaus TOYKA
1998 bis 2002	Prof. Dr. med. Volker ter MEULEN
2002 bis 2004	Prof. Dr. med. Stefan SILBERNAGL
2004 bis 2006	Prof. Dr. med. Georg ERTL
seit 2006	Prof. Dr. med. Matthias FROSCH

Impressum:

Herausgeber:

Medizinische Fakultät der Universität Würzburg

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

<http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/startseite/>

Redaktion:

Michael Kuhn

Matthias Frosch

Bildquellen:

Umschlag: Medizinische Fakultät / Institute und Kliniken

Seite 6: Neurologische Klinik und Poliklinik

Seite 7: Universitätsklinikum Würzburg

Layout und Druck:

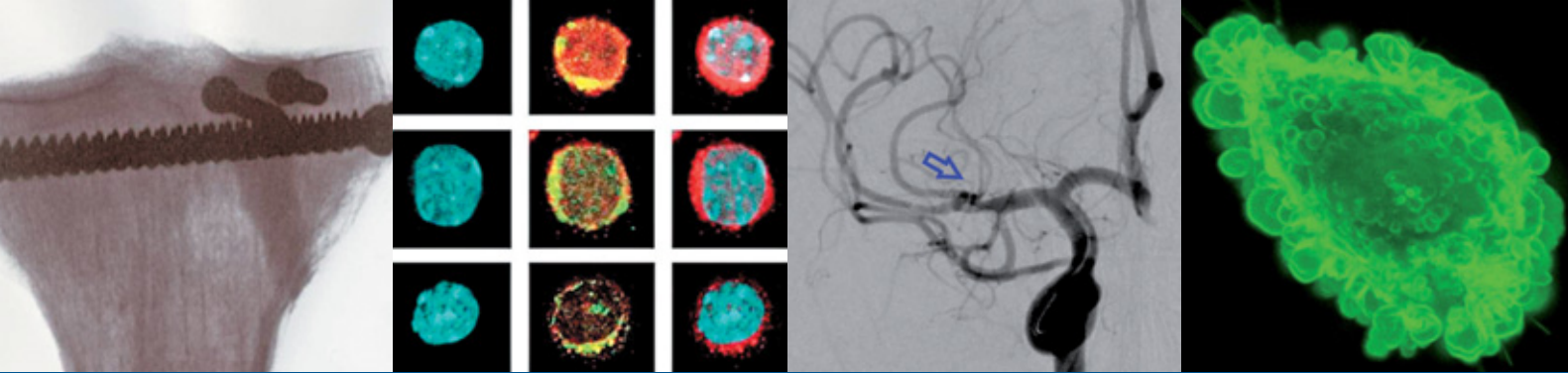
Schimmel Satz & Graphik GmbH

Im Kreuz 9

97076 Würzburg

Dieser Forschungsbericht ist in deutscher und in englischer Sprache auch als PDF-File unter

<http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/dekant/abrufbar>.



Medizinische Fakultät

Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg
<http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/startseite/>

