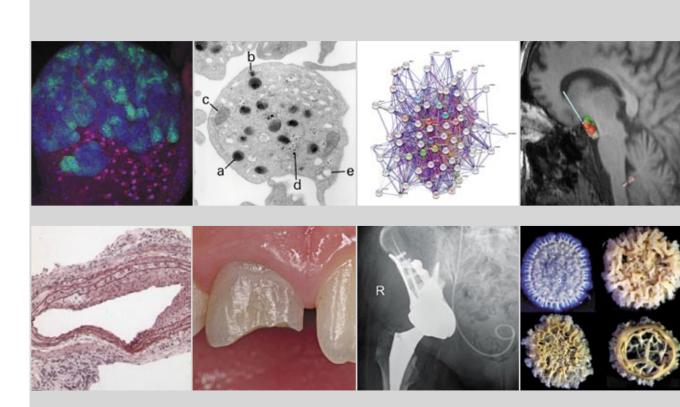


FORSCHUNGS-BERICHT 2017







Inhaltsverzeichnis

| Vorwort | 2 |
|--|-----|
| Die Geschichte der Würzburger Medizinischen Fakultät | 6 |
| Institute und Kliniken | 8 |
| Forschungszentren und Forschungsschwerpunkte | 122 |
| Sonderforschungsbereiche und Transregios | 140 |
| Wissenschaftliche Infrastruktur | 152 |
| Lehre und Nachwuchsförderung | 166 |
| Die Fachschaftsvertretung | 179 |
| Kerndaten der Fakultät | 180 |



Vorwort

Verehrte Leserinnen und Leser,

exzellente Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie eine moderne Infrastruktur garantieren ausgezeichnete Forschung, Lehre und Krankenversorgung auf höchstem Niveau. Auf den folgenden Seiten präsentiert Ihnen unser Forschungsbericht die Leistungen und Aktivitäten der Institute, Kliniken und wissenschaftlichen Einrichtungen in Forschung und Lehre. Dadurch wollen wir zu einer breiten öffentlichen Wahrnehmung unserer Arbeit und unserer Einrichtungen beitragen.

Zunächst ist es mir eine besondere Freude, Kolleginnen und Kollegen vorzustellen, die neu an unsere Fakultät berufen wurden. Der bald abgeschlossene Generationswechsel, vor allem in den klinischen Einrichtungen, hat unsere Fakultät in den vergangenen Jahren maßgeblich geprägt. Lassen Sie mich Ihr Augenmerk auf die folgenden Seiten lenken, auf denen sich die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie unter der neuen Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Krastl, die Frauenklinik und Poliklinik unter der neuen Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Wöckel sowie die Augenklinik und Poliklinik unter der neuen Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Hillenkamp vorstellen. Frau Prof. Dr. S. König wurde an den neu gegründeten Lehrstuhl für "Medizinische Lehre und Ausbildungsforschung" berufen. Frau Prof. Dr. L. Schreiber übernahm mit dem neu geschaffenen Lehrstuhl für Molekulare und Zelluläre Bildgebung eine der insgesamt vier am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) angesiedelten Forschungsprofessuren. Prof. M. Pham wurde auf den neu geschaffenen Lehrstuhl für Neuroradiologie berufen. Prof. M. Schmitter übernahm den Lehrstuhl für zahnärztliche Prothetik. Neu an unsere Fakultät berufen wurde auch Herr Prof. Dr. L. Dölken. Er übernahm den Lehrstuhl für Virologie am Institut für Virologie und Immunbiologie vom kurz vor dem Eintritt in den Ruhestand viel zu früh verstorbenen Kollegen Prof. Dr. A. Rethwilm. Insgesamt wurden in den lahren 2014 bis 2016 im klinischen und vorklinisch-theoretischen Bereich 24 W2-Professuren und zwei W1-Professuren neu besetzt.

Die Medizinische Fakultät hat ihr strategisches Ziel – die Ansiedelung außeruniversitärer Forschungseinrichtungen – weiter erfolgreich vorangetrieben. Die laufende Rekrutierungsphase zur Besetzung der Max-Planck-Forschergruppen für Systemimmunologie und die durch den Freistaat Bayern finanzierte Gründung eines "Fraunhofer-Translationszentrums für Regenerative Therapien für Krebs- und Muskuloskelettale Erkrankungen"

sind von zentraler Bedeutung für die biomedizinische Forschung in Würzburg.

Auf ein besonders wichtiges und zukunftsträchtiges Feld innerhalb der translationalen Infektionsforschung fokussiert sich das im Herbst 2016 gegründete "Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI)", dessen Aufbauphase vom Freistaat Bayern mit 46 Millionen Euro gefördert wurde. Das Forschungsprogramm wird durch ein hochkarätig besetztes internationales Gutachtergremium als "outstanding" eingeschätzt. Eine herausragende Position bei Antragstellung und Begutachtung nahm der designierte Gründungsdirektor Prof. Dr. Jörg Vogel ein. Für seine international sehr anerkannten Arbeiten zum Verständnis regulatorischer RNA-Moleküle in der Infektionsbiologie wird er im März 2017 mit dem Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG - dem wichtigsten Forschungsförderpreis in Deutschland - ausgezeichnet.

Viele weitere erfolgreiche Antragstellungen und Auszeichnungen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern prägen das Bild der Medizinischen Fakultät. Gebündelt spiegelt sich dieses im aktuellen Forschungsatlas der DFG wider, in dem Würzburg – bezogen auf das DFG-Bewilligungsvolumen – unter allen medizinischen Fakultäten in Deutschland den dritten Platz einnimmt; bei einer größen-

relativierten Betrachtung, mit durchschnittlich 800.000 € pro Professor, sogar den Spitzenplatz.

Die Qualität medizinischer Promotionen war in den vergangenen Jahren Gegenstand intensiver öffentlicher Debatten. Für unsere Medizinische Fakultät war dieses Anlass, die hiesige Promotionspraxis zu hinterfragen und neue Strukturen zu schaffen, die in Zukunft die Qualität medizinischer Promotionen garantieren sollen. Ein wesentlicher Aspekt dieser Anstrengungen war es, die nun bereits seit 10 Jahren bestehende und durch die Exzellenzinitiative geförderte Würzburger Graduate School of Life Sciences (GSLS) für medizinische Promotionen zu öffnen und die dort etablierten hohen Qualitätsstandards auch auf die medizinischen Promotionen anzuwenden.

Herausragende medizinische Forschung basiert nicht zuletzt auf adäquater Infrastruktur. Um auch hier zukünftig Maßstäbe zu setzen, haben Universität, Klinikum und Fakultät das Projekt "Masterplan" gestartet. Dieses Vorhaben legt erstmals ein Konzept für die weitere Nutzung des Grombühl-Campus und die Erweiterung auf dem "Nordgelände" vor und bietet Lösungen für die drängendsten Fragen bezüglich der Standorte verschiedener klinischer, universitärer und außeruniversitärer Neubauten. Den Höhepunkt der bau-



Abb. 1: Ein Meilenstein wurde gesetzt! Die erfolgreiche Begutachtung des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) sorgt für zufriedene Gesichter bei den Teilnehmern der Gutachtersitzung am 1. Juni 2016. (v.l.n.r.) Prof. Dr. Alfred Forchel (Präsident, JMU), Prof. Dr. Otmar Wiestler (Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft), Prof. Dr. Lars Dölken (Lehrstuhl für Virologie, JMU), Prof. Dr. Jörg Vogel (HIRI Gründungsdirektor), Prof. Dr. Hermann Einsele (Direktor Medizinische Klinik und Poliklinik II, UKW), Prof. Dr. Matthias Frosch (Dekan der Medizinischen Fakultät, JMU), Prof. Dr. Dirk Heinz (Wissenschaftlicher Geschäftsführer, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung). Foto: Hilde Merkert.

lichen Entwicklung der Medizinischen Fakultät im Berichtszeitraum stellt die Errichtung des rund 5.500 qm großen Forschungsbaus für das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz zum Jahresende 2016 mit der feierlichen Schlüsselübergabe und Einweihung im Januar 2017 dar.

Die Umsetzung dieser baulichen Maßnahmen und die Einrichtung der außeruniversitären Forschungseinrichtungen war nur mit Hilfe und Unterstützung durch die Politik möglich. Mein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle stellvertretend für die vielen Unterstützer und Förderer Frau Landtagspräsidentin Barbara Stamm, Herrn MdL Oliver Jörg und Frau Staatsministerin Ilse Aigner, ohne deren Einsatz die Gründung des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung nicht hätte realisiert werden können. Ich möchte mich vor allem aber bei den Angehörigen der Medizinischen Fakultät bedanken, die mit ihrer Kreativität und unermüdlichem Engagement für Forschung und Lehre die Grundlage für das Ansehen unserer Fakultät bilden.

Würzburg, im Februar 2017

Prof. Dr. Matthias Frosch Dekan



Abb. 2: Das neue Gebäude für das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI). Foto: Staatliches Bauamt Würzburg.

Ehrungen durch die Medizinische Fakultät



Verleihung der Ehrendoktorwürde an **Prof. Dr. med. Dr. h.c.** Hartmut Wekerle, München, im Rahmen der Promotionsfeier am 24. Mai 2014 in der Neubaukirche durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (I.). Prof. H. Wekerle war von 1982 bis 1987 Leiter einer von der Hermann- und Lilly-Schilling Stiftung geförderten klinischen Max-Planck-Forschungsgruppe für Multiple Sklerose in Würzburg tätig. Ab 1988 war er Direktor der Abteilung für Neuroimmunologie am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried. Seit seiner Emeritierung im Jahr 2011 führt er seine wissenschaftlichen Arbeiten im Rahmen einer Seniorprofessur der Hertiestiftung am Max-Planck-Institut fort. Die Fakultät ehrte ihn für seine herausragenden wissenschaftlichen Leistungen insbesondere über die Rolle von T-Lymphozyten und des Thymusstroma bei der Selbst-Fremddiskriminierung des Immunsystems, seiner Beobachtungen zur Interaktion von autoimmunen CD4 T-Zelllymphozyten mit zellulären Komponenten des zentralen Nervensystems, mit denen er ganz entscheidend das aufstrebende Gebiet der Neuroimmunologie prägte, sowie für seine grundlegenden Arbeiten zur Multiplen Sklerose. Prof. H. Wekerle hat sich auch um die Einrichtung von Max Planck-Forschergruppen für Systemimmunologie in Würzburg in hervorragender Weise verdient gemacht.



Verleihung der Ehrendoktorwürde an Prof. Dr. med. Dr. phil. Helmut Remschmidt, Marburg, im Rahmen der Promotionsfeier am 13. Juni 2015 in der Neubaukirche durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (l.). Prof. H. Remschmidt nahm 1975 zunächst den Ruf auf eine ordentliche Professur für Psychiatrie und Neurologie des Kindes- und Jugendalters an der Freien Universität Berlin an. 1980 wechselte er auf die ordentliche Professur für Kinder- und Jugendpsychiatrie, verbunden mit der Leitung der gleichnamigen Klinik an der Philipps-Universität Marburg. Diesen Lehrstuhl hatte er bis zu seiner Emeritierung im Jahr 2006 inne. Prof. Remschmidt war und ist gefragtes Mitglied vieler Gremien u.a. der Weltgesundheitsorganisation, der Bundesregierung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, des Wissenschaftsrats und der Bundesärztekammer. Von 2000 bis 2008 unterstützte er das Universitätsklinikum Würzburg durch seine Tätigkeit im Aufsichtsrat. Die Medizinische Fakultät und das Klinikum der Universität Würzburg ehrten mit Prof. Dr. Dr. Helmut Remschmidt einen international renommierten Arzt und Wissenschaftler, der die Kinder- und Jugendpsychiatrie in vielfältiger Weise geprägt und der sich große Verdienste um die Würzburger Universitätsmedizin erworben hat.

Für seine langjährigen Verdienste um die Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, wurde am 4. Juni 2016 in der Neubaukirche im Rahmen der Promotionsfeier der Medizinischen Fakultät die Rinecker-Medaille in Gold an Prof. Dr. med. Dr. h.c. (Univ. Minsk) Christoph Reiners (*1946 in Mönchengladbach) verliehen. Die Medaille und die Urkunde wurden durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (L.) und den Präsidenten der Universität Würzburg Prof. Dr. A. Forchel (R.) überreicht. In seiner Laudatio würdigte Prof. Dr. H. Einsele (2. v.R.) neben den wissenschaftlichen Leistungen des Nuklearmediziners insbesondere dessen Verdienste um das Universitätsklinikum Würzburg, dessen Geschicke er von 2001 bis 2015 als Ärztlicher Direktor prägte. Christoph Reiners hat für die Würzburger Universitätsmedizin als Arzt, Wissenschaftler und Ärztlicher Direktor Außerordentliches geleistet und sich große Verdienste erworben.



Die Interessengemeinschaft zur Förderung der Kinder der Würzburger Intensivstation (KIWI e.V.) wurde am 12. Oktober 2015 von der Medizinischen Fakultät und dem Universitätsklinikum Würzburg mit der Siebold-Medaille ausgezeichnet. Fakultät und Universitätsklinikum ehren mit der Siebold-Medaille Persönlichkeiten und Organisationen, die sich besonders um diese Einrichtungen verdient gemacht haben. Die Medizinische Fakultät der Universität Würzburg und das Klinikum nahmen das 25-jährige Jubiläum von KIWI e.V. zum Anlass, dem Verein für seine herausragenden Verdienste bei der Unterstützung der Versorgung für Frühgeborene, schwer kranke Neugeborene und lebensbedrohlich erkrankte Kinder zu danken. Als Ausdruck dieses Dankes verliehen der Ärztliche Direktor Prof. Dr. C. Reiners (4. v.L.) und der Dekan Prof. Dr. M. Frosch (nicht im Bild) der Interessengemeinschaft zur Förderung der Kinder der Würzburger Intensivstation die Carl Caspar von Siebold-Medaille. Geehrte und Gratulanten: KIWI-Schatzmeisterin Susanne Mott, Ina Schmolke und Oskar Hehn, beide Vorsitzende des KIWI e.V., Prof. Christoph Reiners, Prof. Dr. Christian Speer, Direktor der Würzburger Universitäts-Kinderklinik, Landtagpräsidentin Barbara Stamm, PD Dr. Johannes Wirbelauer, Leitender Oberarzt der pädiatrischen Intensivstationen sowie Landtagsabgeordneter Volkmar Halbleib. (von links). Foto: KIWI e.V.



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. Falls es ihn je gab, 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 "arzet in Wirzeburc" firmierte. Es war eine Summa der gelehrten mittelalterlichen Medizin, zusammengeschrieben, wie es in einem späteren Druck hieß, "aus allen artztpüchern, die ich in latein je vernam". Aus der Mitte des 14. Jahrhunderts ist die hirntopographische Karte des Würzburger Kanonikers Berthold von Blumentrost überliefert, welche die Lokalisation der Verstandesfunktionen - Einbildungskraft (imaginatio), Urteilsvermögen (cogitatio, aestimatio) und Gedächtnis (memoria) - in den Hirnkammern veranschaulichte. Blumentrost bewegte sich damit auf der Höhe der zeitgenössischen Wissenschaft, welche die Verstandesfunktionen eng mit dem Wirken beweglicher Seelengeister in den Hirnventrikeln verband.

Neubeginn: Universität und Julius-Spital

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 erneut 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, initiierte binnen weniger Jahre eine blühende Disputationskultur und führte eine ganze Reihe von Medizinstudenten zur Promotion. Auch für die praktische Ausbildung am Krankenbett bot Würzburg nunmehr dank des neu gegründeten Juliusspitals außergewöhnlich gute Voraussetzungen. Im Gegensatz zu anderen Spitälern der Zeit, die fast ausschließlich Alte und Pflegebedürftige versorgten, war das Juliusspital nämlich von Anfang an auch ein "hospitale in aegrorum curationem", also zur Behandlung von Kranken bestimmt. Damit bot das Spital für angehende Mediziner eine willkommene Gelegenheit, vielfältige Krankheiten und Krankheitsformen zu sehen und die Wirkung unterschiedlicher Behandlungsverfahren zu verfolgen. Solches "bedside teaching" erfreute sich damals unter den Medizinstudenten großer Beliebtheit und war ein Hauptgrund, warum so mancher Medizinstudent 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?"

Auf dem Weg in die Moderne: Die Siebold-Dynastie

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

Der rasche Aufstieg der Medizinischen Fakultät unter der Sieboldschen Ägide war ein entscheidender Grund, warum nicht die Würzburger, sondern die Bamberger Universität geschlossen wurde, als beide Städte 1803 an Bayern kamen. So blieb die Universität Würzburg erhalten und wurde durch die Übernahme führender Bamberger Professoren noch zusätzlich verstärkt. Mit Ignaz Döllinger gewann sie einen der führenden deutschen Anatomen, Physiologen und Embryologen der Zeit. Auch Wilhelm von Hoven, ein früherer Mitschüler Friedrich Schillers, kam aus Bamberg nach Würzburg. Er war später für Jahrzehnte die prägende Gestalt des Nürnberger Gesundheitswesens und war wahrscheinlich auch der spiritus rector hinter dem ersten Doppelblindversuch der Medizingeschichte, der 1835 in Nürnberg durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit homöopathischer Mittel zu widerlegen. Die stärkste Ausstrahlung auf die deutsche Medizinstudentenschaft hatte freilich über einige Jahre der Philosoph Schelling mit seinem Versuch, die Medizin auf ganz neue, philosophische Grundlagen zu stellen. Auf dem Höhepunkt seines medizinischen Ruhms schrieben sich bis zu 270 Studenten jährlich in Würzburg ein. In kurzer Zeit machte sich allerdings Ernüchterung breit und die Hörerzahlen sanken rasch wieder ab.

Schönlein - Virchow - Röntgen

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



Abb. 1: Universitäts-Kliniken in Grombühl (Luftaufnahme, 1950er Jahre).

durch Wilhelm Conrad Röntgen und die biologischen Forschungsarbeiten von Julius Sachs und Theodor Boveri sind hier vor allem zu nennen.

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

Die Zeit des Nationalsozialismus

Die Zeit des Nationalsozialismus hat auch an der Würzburger Medizinischen Fakultät tiefe Spuren hinterlassen. Das Institut für Vererbungswissenschaft und Rasseforschung führte im Sinne der nationalsozialistischen Rasseideologie unter anderem in der Rhön groß angelegte erbbiologische Untersuchungen durch. Der Psychiater Werner Heyde war leitender ärztlicher Gutachter in der "Aktion T4", dem organisierten Massenmord an Zehntausenden von Geisteskranken und Behinderten zwischen 1939 und 1941. An der Würzburger Frauenklinik wurden unter 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 - vermutlich 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.

Nach 1945

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 schon zehn Jahre nach Kriegsende wieder international führende Koryphäen zu ihren Mitgliedern. Wullstein machte sich nicht nur mit seinem Verfahren der Tympanoplastik und seinem auch kommerziell sehr erfolgreichen Operationsmikroskop einen Namen. Mit seiner Initiative zur Gründung einer Kopfklinik war er auch wegweisend für die weitere Entwicklung hin zu interdisziplinären Zentren, die heute zunehmend das Gesicht der Medizinischen Fakultät prägen und zu entscheidenden Motoren der biomedizinischen Forschung geworden sind. 1992 wurde auf dem Hubland das neue Biozentrum eröffnet, an dem 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



Institute und Kliniken



| Vorklinische Institute und Lehrstühle | | Zentrum für Radiologie (ZRAD) | |
|--|------|---|-------|
| Institut für Anatomie und Zellbiologie, | | Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie | 68 |
| Lehrstuhl für Anatomie I | .10 | Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie | |
| Institut für Anatomie und Zellbiologie, | | Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin | |
| Lehrstuhl für Anatomie II | . 12 | Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie | 74 |
| Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Vegetative Physiologie | | ' | |
| Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiologie | | Frauen-, Kinder- und Hautklinik | |
| Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Physiologische Chemie | | Frauenklinik und Poliklinik | 76 |
| Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Biochemie | | Kinderklinik und Kinderpoliklinik | |
| und Molekularbiologie | 20 | Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie | , 0 |
| Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Entwicklungsbiochemie | | und Allergologie | 80 |
| Institut für Geschichte der Medizin | | 4.147.1101.0010.010 | |
| Institut für Medizinische Strahlenkunde | • | Kopfkliniken | |
| und Zellforschung (MSZ) | 26 | Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten, | |
| Institut für Molekulare Infektionsbiologie | | plastische und ästhetische Operationen | 82 |
| motitut fur motekulare miektionobiologie | .20 | Augenklinik und Poliklinik | |
| Klinisch-theoretische Institute | | Neurochirurgische Klinik und Poliklinik | |
| Institut für Hygiene und Mikrobiologie | 30 | | |
| Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) | | Neurologische Klinik und Poliklinik | 00 |
| | | Zantrum für Pavahisaha Casundhait (ZED) | |
| Institut für Rechtsmedizin | | Zentrum für Psychische Gesundheit (ZEP) | |
| Pathologisches Institut | .30 | Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und | 0.0 |
| Institut für Pharmakologie und Toxikologie, | 0.0 | Psychotherapie mit Abteilung für Forensische Psychiatrie | |
| Lehrstuhl für Pharmakologie | .38 | Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie | 92 |
| Institut für Pharmakologie und Toxikologie, | | Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, | |
| Lehrstuhl für Toxikologie | .40 | Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) | 94 |
| Institut für Virologie und Immunbiologie, | | Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, | |
| Lehrstuhl für Immunologie | .42 | Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften | 96 |
| Institut für Virologie und Immunbiologie, | | | |
| Lehrstuhl für Virologie | | Klinische Institute und Lehrstühle | |
| Institut für Humangenetik | .46 | Institut für Experimentelle Biomedizin, | |
| | | Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin I | 98 |
| Zentrum für Operative Medizin (ZOM) | | Institut für Experimentelle Biomedizin, | |
| Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie | .48 | Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin II | .100 |
| Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- | | Institut für Klinische Neurobiologie | .102 |
| und Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I) | .50 | Lehrstuhl für Tissue Engineering und | |
| Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische | | Regenerative Medizin (TERM) | .104 |
| und Wiederherstellungschirurgie | .52 | Lehrstuhl für Orthopädie | 106 |
| Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale | | Institut für Medizinische Lehre und Ausbildungsforschung | .108 |
| Gefäßchirurgie | .54 | | |
| Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie | .56 | Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit (ZM | KG) |
| | | Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und | |
| Zentrum für Innere Medizin (ZIM) | | der Zahnheilkunde | . 110 |
| Medizinische Klinik und Poliklinik I | .58 | Poliklinik für Kieferorthopädie | . 112 |
| Medizinische Klinik und Poliklinik II | | Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische | |
| Abteilung Molekulare Innere Medizin | | Gesichtschirurgie | . 114 |
| Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie | | Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik | |
| | | Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie | |
| | | Abteilung für Parodontologie | |
| | | | |

Institut für Anatomie und Zellbiologie Lehrstuhl für Anatomie I

KONTAKTDATEN



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

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

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

den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Neben der Produktion von Autoantikörpern und der Präsentation von Autoantigenen können B-Zellen auch durch die Bildung von tertiären lymphatischen Organen im zentralen Nervensystem in die Erkrankung involviert sein. Ziel der Arbeitsgruppe ist es, die Mechanismen der B-Zell-Beteiligung durch die Analyse von Tiermodellen näher zu beleuchten. Insbesondere wird dazu die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis verwendet, die durch aktive Immunisierung mit einem Fusionsprotein, bestehend aus dem Myelin-Basischen-Protein und dem Proteolipid-Protein, in Mäusen ausgelöst werden kann und B-Zell abhängig verläuft. In diesem Modell sollen Schlüsselmoleküle identifiziert werden, die für die Bildung von tertiären lymphatischen Organen wichtig sind. Diese Schlüsselmoleküle sollen dann auch in Patienten mit MS untersucht werden und in Bezug zum Verlauf und der Schwere der Erkrankung gesetzt werden. Ebenfalls könnten durch diesen Forschungsansatz neue Therapien entwickelt werden. Eines dieser Schlüsselmoleküle wurde bereits von uns identifiziert, das Zelladhäsionsmolekül CEACAM1. Die therapeutische Blockade von CEACAM1 im Mausmodell der MS führte zu einer signifikanten Reduktion der klinischen Symptomatik sowie der Histopathologie im zentralen Nervensystem. Mechanistisch lag diesen Effekten eine Hemmung der CEACAM1-vermittelten B-Zell-Aggregation zugrunde. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt bildet die Entwicklung von B-Zell-basierten Biomarkern für Patienten mit MS. Diese sollen nicht nur diagnostisch genutzt werden, sondern auch die Therapieentscheidung für eine gezielte immunmodulatorische Therapie erleichtern.

Entwicklung neuroprotektiver Therapiestrategien für die Multiple Sklerose

(S. Kürten, A. Schampel)

Die derzeit verfügbaren Therapien für die MS zielen vor allem auf die entzündliche Komponente der Erkrankung ab. Es ist jedoch bekannt, dass es bei Patienten bereits mit Beginn der Erkrankung auch zur Neurodegeneration kommt, die im Verlauf weiter fort-

Aufgaben und Struktur

Am Lehrstuhl I des Instituts für Anatomie und Zellbiologie befasst sich die Arbeitsgruppe Neuroimmunologie (Leiterin: Prof. Dr. med. Stefanie Kürten) mit der B-Zell-abhängigen Immunpathologie der Multiplen Sklerose (MS), der Rolle der Mikrogliazellen und der Entwicklung neuroprotektiver Therapiestrategien. Die Arbeitsgruppe Tumorangiogenese verfolgt das Ziel, den Einfluss der Tumorextrazellularmatrix (Tumormatrisome) auf das Wachstum, die Vaskularisierung, die Resistenz gegenüber Therapeutika und somit den Krankheitsverlauf zu untersuchen.

Die Forschungen am Lehrstuhl I werden durch 3 promovierte Wissenschaftlern/-innen, 5 Doktoranden/-innen und 3 technischen Assistentinnen durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte

Die B-Zell-abhängige Immunpathogenese der Multiplen Sklerose

(S. Kürten, G. Pommerschein, D. M. Rovituso)

Die MS ist eine chronische Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Die Rolle der B-Zellen in der Immunpathogenese der MS ist in den letzten Jahren stark in

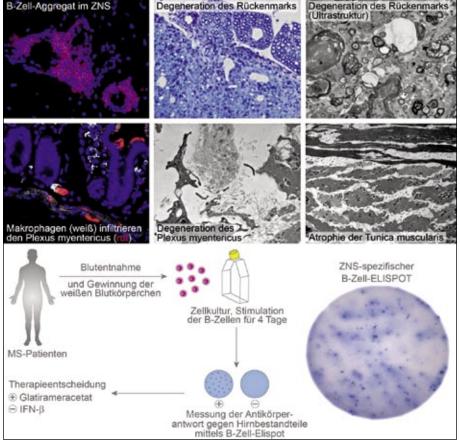


Abb. 1: Forschungsprofil der AG Neuroimmunologie (Prof. Kürten). Zu den Forschungsschwerpunkten gehören die Analyse von Infiltration, Demyelinisierung und axonaler Schädigung im zentralen und enterischen Nervensystems (ZNS vs. ENS) bei Multipler Sklerose (MS). Ebenfalls werden Biomarkerstudien durchgeführt, die sich insbesondere mit der Rolle der B-Zellen bei der MS befassen.

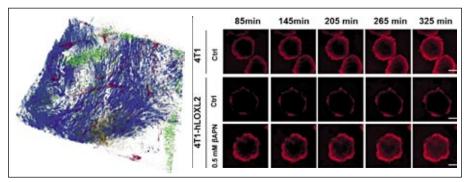


Abb. 2: (A) 3D-Rekonstruktion eines Tumorareals nach fluoreszenz-immunhistochemischer Darstellung verschiedener Zellpopulation: Fibroblasten (blau), Blutgefäße (rot), CD44+ Tumorzellen (grün) und Makrophagen (gelb). (B) Zeitabhängige Darstellung der Diffusion von Medikamenten in das Innere von Tumor-Sphäroiden. Überexpression des Enzyms LOXL2 (mittlere Bildreihe), das die Steifigkeit der Extrazellularmatrix steigert, reduziert die Durchlässigkeit der Sphäroide für Tumor-Therapeutika. Dieser Effekt wird nach einer Hemmung des Enzyms durch Zugabe von βAPN (untere Bildreihe) aufgehoben.

schreitet und den zunehmenden und irreversiblen Untergang von Nervenfasern umfasst. In Analysen anhand des Tiermodells der Multiplen Sklerose konnten wir zeigen, dass eine Behandlung mit dem Calciumkanalantagonisten Nimodipin zur Abnahme der axonalen Schädigung und Demyelinisierung bei gleichzeitiger Zunahme der Remyelinisierung führt. In diesem Projekt sollen die Mechanismen der beobachteten Effekte näher studiert werden. Unsere Ergebnisse sprechen hier für eine entscheidende Rolle der Mikrogliazellen, die spezifisch über eine Behandlung mit Nimodipin in ihrer Produktion von toxischen Effektormolekülen gehemmt werden könnten.

Entstehung von Mikrogliazellen aus der Gefäßwand im zentralen Nervensystem (S. Kürten, T. Königer, S. Ergün)

Neben der Beteiligung des adaptiven Immunsystems an der Pathogenese der MS ist eine kritische Rolle von Makrophagen und Mikrogliazellen unbestritten. Mit diesem Projekt soll erstmalig untersucht werden, ob Mikrogliazellen direkt aus der Stammzellnische der Wand von Gefäßen im zentralen Nervensystem im Rahmen von Entzündungsprozessen entstehen können. Ob diese Mikrogliazellen dann eine eher schädliche oder schützende Rolle übernehmen, soll in einem weiteren Schritt näher charakterisiert werden. Eine lokale Neubildung von Mikrogliazellen bei Patienten mit MS würde die Notwendigkeit für Therapien, die im zentralen Nervensystem wirksam sind und nicht nur auf eine Modulation des Immunsystems abzielen, unterstreichen. Sie wäre jedoch auch für das Verständnis und die Behandlung vieler weiterer Erkrankungen, wie beispielsweise Hirntumoren oder Morbus Alzheimer, von Bedeutung, bei denen Mikroglia ebenfalls eine wichtige Rolle spielen.

Das enterische Nervensystem in der Multiplen Sklerose

(S. Kürten, M. Wunsch)

Unsere Vorarbeiten zeigen erstmals, dass auch das enterische Nervensystem im Tiermodell der MS Ziel des Autoimmunprozesses ist. In diesem Projekt sollen morphologische und funktionelle Analysen einen detaillierten Einblick in die degenerativen Prozesse im Darm im Rahmen der MS geben. Ebenfalls ist es unser Ziel, mögliche Zielantigene der Autoimmunantwort im Darm zu identifizieren. Uns interessiert außerdem, ob die Degeneration des enterischen Nervensystems zu Beginn oder in der chronischen Phase der Erkrankung eintritt, um zu differenzieren, ob es sich um einen ursächlichen Prozess oder eher ein Epiphänomen handelt. Die Ergebnisse aus diesem Projekt könnten langfristig von erheblicher klinischer Relevanz für die Therapie der MS sein.

Anti-angiogene Wirkstoffe und Tumormatrisom-Modulierung in der Krebstherapie

(E. Henke, S. Ergün)

Tumorstroma besteht aus einer Vielzahl anderer Zelltypen mit verschiedensten Funktionen (Abb. 2A). Die Stromazellen ermöglichen über Vaskularisierung die Versorgung der Tumore mit Sauerstoff und Nährstoffen. Die Zusammensetzung dieser Tumormikroumgebung beeinflusst das biologische Verhalten des Tumors. Unter Verwendung transgener

Mausmodelle untersuchen wir den Einfluss der Tumorgefäße und ihrer Durchlässigkeit auf die Therapieeffizienz. Des Weiteren bilden die Matrixproteine einen essentiellen Teil der Tumormikroumgebung. Die von Tumoren sekretierten Enzyme beeinflussen die Steifigkeit der extrazellulären Matrix (ECM), des Tumormatrisoms durch Quervernetzung. Die höhere Steifigkeit des Tumormatrisoms geht mit einer verringerten Durchlässigkeit für Medikamente einher (Abb. 2B). Die schlecht durchlässige ECM schützt als physikalische Barriere die Tumorzellen vor den Krebstherapeutika. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in Erforschung der Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Bestandteilen der Tumormikroumgebung. Das Forschungsinteresse gilt daher nicht nur den direkten Effekten, die eine Veränderung der ECM auf die Tumorversorgung hat, sondern auch sekundären Effekten auf die Infiltration des Tumorgewebes mit Stroma- und Immunzellen.

Lehre

Unterricht von Studierenden der Humanmedizin und Zahnmedizin in mikroskopischer und makroskopischer Anatomie, Neuroanatomie und Zellbiologie. Ausbildung von Doktoranden/-innen der Human- und Zahnmedizin sowie Biologie. Ausbildung von Bachelor- und Masterstudierenden der Neurowissenschaften und Biomedizin.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rovituso DM, Duffy E, Schroeter M, Kaiser CC, Kleinschnitz C, Bayas A, Elsner R, Kuerten S. (2015) The brain antigen-specific B cell response correlates with glatiramer acetate responsiveness in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Sci Rep 5:14265.

Rovituso DM, Scheffler L, Wunsch M, Kleinschnitz C, Dörck S, Ulzheimer J, Bayas A, Steinman L, Ergün S, Kuerten S. (2016) CEACAM1 mediates B cell aggregation in central nervous system autoimmunity. Sci Rep 6:29847.

Koser DE, Moeendarbary E, Hanne J, Kuerten S, Franze K. (2015) CNS cell distribution and axon orientation determine local spinal cord mechanical properties. Biophys J 108:2137-2147.

Batoulis H, Wunsch M, Birkenheier J, Rottlaender A, Gorboulev V, Kuerten S. (2015) Central nervous system infiltrates are characterized by features of ongoing B cell-related immune activity in MP4-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. Clin Immunol 158:47-58.

Schütze F, Röhrig F, Vorlova S, Gätzner S, Kuhn A, Ergün S, and Henke E. (2015) Inhibition of Lysyl Oxidases Improves Drug Diffusion and Increases Efficacy of Cytotoxic Treatment in 3D Tumor Models. Sci Rep 5:17576.

Institut für Anatomie und Zellbiologie Lehrstuhl für Anatomie II

KONTAKTDATEN



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. rer. nat. Frank Edenhofer

(bis 2/2016)

Prof. Dr. Gabriela Krasteva-Christ (bis 10/2016)

Aufgaben und Struktur

Am Lehrstuhl II finden Forschungsarbeiten auf folgenden Gebieten statt: Die kardiovaskuläre Arbeitsgruppe (AG) (Leitung: Prof. S. Ergün) beschäftigt sich a) mit der Rolle des Zelladhäsionsmoleküls CEACAM1 bei der Regulation der endothelialen Barriere und der Atherosklerose, und b) mit den Gefäßwand-residenten Stammzellen im Rahmen des Herzinfarktes. Die AG Tumorangiogenese (Leitung: Prof. S. Ergün und Dr. E. Henke) untersucht a) die Rolle von CEACAM1 bei der Tumorvaskularisierung und Metastasierung und b) die Rolle Gefäßwand-residenter Stammzellen bei diesen Prozessen anhand von in vivo-Tumormodellen sowie c) den Einfluss der Extrazellularmatrix auf die Tumorangiogenese. Die AG Stammzellen und Regenerative Medizin (Leitung: Prof. S. Ergün, Prof. F. Edenhofer bis November 2015) beschäftigt sich mit der Herstellung von iPS (induced pluripotent stem cells) und der endogenen Reprogrammierungsmechanismen von Stammzellen aus der "vaskulogenen Zone" in der Adventitia adulter Blutgefäße. Die AG Neuromorphologie (Leitung: Prof. E. Asan) untersucht den Einfluss monoaminerger und peptiderger Systeme auf Verarbeitungsprozesse in der Amygdala (Mandelkernkomplex). Die AG Pulmonale Neurobiologie (Leitung: Prof. G. Krasteva-Christ) beschäftigt sich mit der Bedeutung der angeborenen Immunität bei der Regulation der Atemwege und der Wirkung des nicht-neuronalen Azetylcholins im kardiopulmonalen System.

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

Forschungsschwerpunkte

Stammzellen und regenerative Medizin (S. Ergün, F. Edenhofer, P. Wörsdörfer, S. R. Mekala, J. Bauer)

Kürzlich entwickelte Verfahren ermöglichen die Herstellung Patienten-eigener induzierter pluripotenter Stamm-(iPS-)-Zellen, die eine vielversprechende Grundlage für die Modellierung von Krankheiten und Entwicklung von Zell- und Gewebeersatztherapien darstellen. Unserer AG ist erstmalig die künstliche Herstellung von neuralen Stammzellen (iNS-Zellen) aus Bindegewebezellen der Maus gelungen. Ebenso identifizierte unsere AG in der Adventitia adulter menschlicher Blutgefäße eine Stammzellnische, die nicht nur vaskuläre, sondern auch nicht-vaskuläre Stammund Progenitorzellen beherbergt und von uns als "Vaskulogene Zone" benannt wurde. Unsere Forschungen zielen auf die Reprogrammierung bzw. endogene Rekrutierung adulter Stammzellen des Zentralnervensystems und des kardiovaskulären Systems für die Zellersatztherapie (Abb. 1).

Endotheliale Barriere, vaskuläre Inflammation und Atherosklerose

(S. Ergün, N. Wagner, H. Bömmel, A. Hübner, J. Bauer)

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen in der Statistik der zum Tode führenden Krankheiten an 1. Stelle. Der Spruch "man wird so alt wie die eigenen Gefäße" ist nach wie vor aktuell. Ziel unserer Untersuchungen ist es, anhand verschiedener in vitro- (endotheliale Migration, Proliferation und Tubenbildung), ex vivo- und in vivo-Modelle herauszufinden, wie die endotheliale Barriere geschützt, die Neointimabildung blockiert und die strukturelle Erneuerung geschädigter Blutgefäße therapeutisch gesteuert werden kann. Hierbei wird der Beitrag Gefäßwand-residenter Vorläufer- oder Stammzellen zur Entstehung der Atherosklerose, die mechanistische Rolle von CEACAM1 und der CEACAM1-Isoprostaninteraktion bei diesen Prozessen in vitro und in vivo unter Verwendung der Mausmodelle wie Ceacam 1-KO. Ceacam1-Transgen (Endothel) und Thromboxan-Rezeptor-KO studiert. Des Weiteren werden die Aktivierungsprozesse Gefäßwand-residenter Stammzellen aus den Herzkranzgefäßen studiert (Abb. 2).

Tumorangiogenese, Lymphangiogenese und Tumormetastasierung

(S. Ergün, E. Henke S. Hübner, M. Veyhl-Wichmann, V. Pfeiffer)

Tumore bilden die zweithäufigste Todesursache weltweit. Für Wachstum und Metastasierung brauchen sie neue Gefäße. "Tumor aushungern", d. h. dem Tumor das eigene Gefäßbett zu entziehen, ist eines der wesentlichen Ziele in der weltweiten Tumorforschung. Wir versuchen mittels der in vitro-, ex vivo- und in vivo-Modelle die molekularen Mechanismen der Angiogenese und postnatalen Vaskulogenese zu charakterisieren, neue Zellnischen und Faktoren zu identifizieren, die zur Gefäßneubildung bei Tumoren beitragen. Einen besonderen Schwerpunkt unserer Forschungsarbeiten bildet die Rolle des Zell-Zell-Adhäsionsmoleküls CEACAM1 bei der Tumorvaskularisierung. Im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes untersuchen wir zudem die Rolle dieses Moleküls bei der Lymphangiogenese und der lymphogenen Metastasierung des Prostatakarzinoms. Des Weiteren konnten wir kürzlich zeigen, dass Gefäßremodeling unter anti-angiogenetischer Therapie einen wesentlichen Einfluss auf die

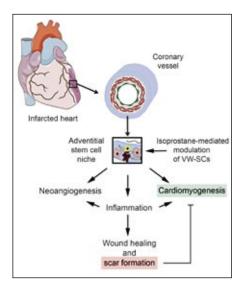


Abb. 1: Stamm- und Vorläuferzellen aus der vaskulären Adventitia, beispielsweise aus der Adventitia der Herzkranzgefäße, werden nach einem Herzinfarkt aktiviert. Sie sind vermutlich in Gefäßneubildung (Neoangiogenesis), Entzündung (Inflammation), Wundheilung und Generierung des Herzmuskelgewebes (Cardiomyogenesis) involviert. Die steuernden Mechanismen sind noch nicht ausreichend verstanden.

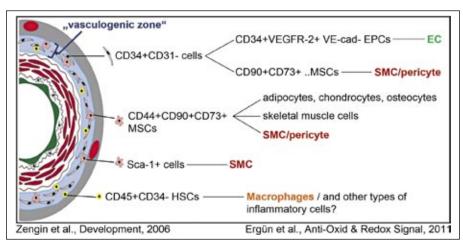


Abb. 2: Gefäßwand-residente Stamm- und Vorläuferzellen mit ihren bisher beschriebenen Immunphäneotypen sowie Differenzierungswege in die reifen vaskulären und nicht-vaskulären Zellen.

BAPT CHAT Lectin TUSEP

Abb. 3: Konfokale Fluoreszenzmikroskopie. (A) Neugebildetes Mikrogefäß aus einem Aortenring: blau = Zellkerne, grün = Endothelzellen, rot = Perizyten. Maßstab = 10 μm. (B) Trachea, Maus, Whole-mount Immunhistochemie mit 3D-Rekonstruktion. Intraepitheliale Nervenfaser (rot) enthalten Neuropeptiden (gelb) und stehen in Kontakt (Pfeilköpfe) zu cholinergen Epithelzellen (grün = Bürstenzellen). Maßstab = 20 μm.

Effizienz der Tumortherapie hat. Insbesondere wird die Rolle der Gefäßwand-residenten Stammzellen bei diesen Prozessen studiert.

Neuromorphologie

(E. Asan)

Die Erforschung struktureller Grundlagen für komplexe Funktionen des Nervensystems ist das übergeordnete Thema der neuromorphologischen Arbeitsgruppe. Schwerpunkt der Untersuchungen ist dabei die Bedeutung monoaminerger und peptiderger Systeme sowie ihrer Wechselbeziehungen für die Verarbeitung von und Reaktion auf emotionale Stimuli im telenzephalen Kernkomplex der Amygdala (Mandelkern). Darüber hinaus werden in Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen der Fakultät licht- und elektronenmikroskopische Analysen verschiedener Regionen des zentralen und peripheren Nervensystems sowie verschiedener neuraler Zelltypen in situ und in vitro durchgeführt. Diese Arbeiten liefern u. a. funktionell relevante Informationen zu strukturellen Veränderungen spezifischer, identifizierter Neuralzellen bei genetisch veränderten Individuen und Tiermodellen für Erkrankungen des Nervensystems, und tragen zur Klärung der (sub)zellulären Lokalisation verschiedener Moleküle bei (z. B. Neurotrophe Faktoren, Neurotransmitter- und -modulator-Rezeptoren, Adhäsionsproteine), die von zentraler Bedeutung für Entwicklungsprozesse bzw. für Informationsverarbeitung im erwachsenen Nervensystem sind.

Pulmonale Neurobiologie

(G. Krasteva-Christ)

In den letzten Jahren gelang uns die Identifizierung der Funktion eines Zelltypen des

respiratorischen Epithels, die so genannten Bürstenzellen. Obwohl sehr lange bekannt, blieb ihre Funktion über Jahrzehnte mysteriös. In den Atemwegen dienen Bürstenzellen u. a. der Wahrnehmung von potentiell schädlichen Substanzen und führen zu einer reflektorischen Änderung der Atmung. Vor kurzem haben wir Bürstenzellen in unbekannten Lokalisationen identifiziert, wie z. B. in der Urethra, im Thymus, in der Konjunktiva und in den Atemwegsdrüsen. Diese Zellen sind cholinerg und nutzen Komponenten der klassi-Geschmackstransduktionskaskade, um Bakterien in der Urethra zu detektieren. Unsere Arbeitshypothese ist, dass diese chemosensorischen Zellen Wächterzellen der Atemwege sind, und sie vor dem Eindringen von schädlichen Substanzen und Bakterien schützen. Das stellt ein neues Konzept für die Pathogenerkennung in den Atemwegen und in der Lunge dar. Im Rahmen von zwei durch die DFG geförderten Projekten erfolgt die Charakterisierung dieses Zelltyps. Insbesondere liegt unser Fokus auf der Aufklärung der Rolle von Bürstenzellen für die angeborene Immunität im Rahmen von Atemwegsinfektionen. Des Weiteren interessieren wir uns für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei Hyperreagibilität und Entzündung der Atemwege sowie für die Rolle vom nonneuronalen Azetylcholin im kardiopulmonalen System.

Lehre

Unterricht von Studierenden der Humanmedizin, Zahnmedizin und Biomedizin in mikroskopischer und makroskopischer Anatomie, Neuroanatomie und Zellbiologie (insgesamt ca. 420 Studierende im Jahr). Ausbildung von Bachelor- und Masterstudierenden der Neurowissenschaften und Biomedizin. Der

Lehrstuhl II organisiert alle zwei Jahre die Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft (nächste Veranstaltung in der letzten Septemberwoche 2017).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ghanem SS, Heinrich G, Lester SG, Pfeiffer V, Bhattacharya S, Patel PR, DeAngelis AM, Dai T, Ramakrishnan SK, Smiley ZN, Jung DY, Lee Y, Kitamura T, Ergün S, Kulkarni RN, Kim JK, Giovannucci DR, Najjar SM. (2016) Increased Glucose-induced Secretion of Glucagon-like Peptide-1 in Mice Lacking the Carcinoembryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 2 (CEACAM2). J Biol Chem 291:980-8.

Schmid E, Neef S, Berlin C, Tomasovic A, Kahlert K, Nordbeck P, Deiss K, Denzinger S, Herrmann S, Wettwer E, Weidendorfer M, Becker D, Schäfer F, Wagner N, Ergün S, Schmitt JP, Katus HA, Weidemann F, Ravens U, Maack C, Hein L, Ertl G, Müller OJ, Maier LS, Lohse MJ, Lorenz K. (2015) Cardiac RKIP induces a beneficial β-adrenoceptor-dependent positive inotropy. Nat Med 21:1298-306.

Kadari A, Mekala S, Wagner N, Malan D, Köth J, Doll K, Stappert L, Eckert D, Peitz M, Matthes J, Sasse P, Herzig S, Brüstle O, Ergün S, Edenhofer F. (2015) Robust Generation of Cardiomyocytes from Human iPS Cells Requires Precise Modulation of BMP and WNT Signaling. Stem Cell Rev 11:560-9.

Krasteva-Christ G, Soultanova A, Schütz B, Papadakis T, Weiss C, Deckmann K, Chubanov V, Gudermann T, Voigt A, Meyerhof W, Boehm U, Weihe E, Kummer W. (2015) Identification of cholinergic chemosensory cells in mouse tracheal and laryngeal glandular ducts. Int Immunopharmacol 29:158-65.

Wagner N, Laugks U, Heckmann M, Asan E, Neuser K. (2015) Aging Drosophila melanogaster display altered pre- and postsynaptic ultrastructure at adult neuromuscular junctions. J Comp Neurol 523:2457-2475.

Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Vegetative Physiologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Michaela Kuhn (Vorstand)

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

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

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

Aufgaben und Struktur

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

Forschungsschwerpunkte

Im Fokus unserer Forschungsarbeiten steht die Regulation und Funktion von Guanylyl Cyklase (GC) Rezeptoren und ihrem intrazellulären Botenstoff cGMP. Zu dieser Familie gehören die membranständigen Rezeptoren für natriuretische Peptide: GC-A, Rezeptor für die kardialen Hormone atriales (ANP) und B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und GC-B, Rezeptor für das endotheliale C-Typ natriuretisches Peptid (CNP). Intrazellulär lokalisiert sind die GC-Rezeptoren für endotheliales Stickstoff-Monoxid (NO-GC). Durch Generierung und Charakterisierung neuer genetischer Mausmodelle mit zellspezifischer Inaktivierung dieser Rezeptoren oder nachgeschalteter dritter Signalträger untersuchen wir die pleiotropen Funktionen dieser Hormon-Rezeptor-Systeme, ihre Signalwege und die Bedeutung für Krankheitsprozesse. Weiterhin charakterisieren wir die Funktion der EVH1-Domänen enthaltenden, Zytoskelett-assoziierten Proteine SPRED (Sproutyrelated protein with an EVH1 domain), MENA und VASP, und der spannungsabhängigen Calcium-Kanäle. Unsere Forschungsarbeiten werden unterstützt durch die DFG (SFB 688 u. a.), das IZKF und das CHFC Würzburg. Die Aufgaben in der Lehre werden durch die Universität Würzburg finanziert.

Kardiovaskuläre Funktionen und zelluläre Signalwege der natriuretischen Peptide

(M. Kuhn, K. Völker, K. Spiranec, W. Chen, F. Werner, E. Prentki, L. Krebes, S. Tauscher, K. Michel, T. Naruke und Mitarbeiter)

Das Herzhormon ANP steht seit vielen Jahren im Fokus unserer Forschungsarbeiten (Kuhn, 2016). Diese zeigen, dass ANP neben den endokrinen, blutdruckregulierenden Effekten auch lokale, kardiale Effekte ausübt und einer pathologischen Herzhypertrophie entgegenwirkt (Nakagawa et al. 2014). Diese

kardialen Effekte werden durch CNP ergänzt, einem kleinen Peptid, welches im Herzen von koronaren Endothelzellen freigesetzt wird und parakrine antifibrotische Effekte ausübt. Die zellspezifischen protektiven Effekte dieser beiden Hormone werden durch den intrazellulären Botenstoff cGMP und nachgeschaltete cGMP-modulierte Protein-Kinasen und Phosphodiesterasen vermittelt (Kuhn, 2016). Bei Erkrankungen des Herzens, beispielsweise bei einer hypertensiven Herzhypertrophie, ist die Freisetzung und Wirkung dieser Hormone stark vermindert: Es werden vor allem inaktive Vorstufen (Prohormone) freigesetzt, und die Rezeptoren und intrazellulären Signalwege sind abgeschwächt (Kuhn, 2015). Da dies möglicherweise zur Progredienz von Herzerkrankungen beiträgt, sind diese Hormon-Rezeptor-Systeme in den letzten Jahren zu Zielstrukturen für die Entwicklung neuer Therapien der Herzinsuffzienz geworden (Kuhn, 2016).

Weitere Projekte in unserer Arbeitsgruppe beschäftigen sich mit den blutdrucksenkenden und metabolischen Effekten und Wirkmechanismen der natriuretischen Peptide. Bislang in ihren Aufgaben sehr unterschätzte und auch sehr wenig bekannte Zielzellen von ANP und CNP sind die Perizyten. Diese spinnenförmigen, kontraktilen Zellen "umarmen" alle kapillären Endothelzellen unseres Körpers. Sie modulieren den Durchmesser der Kapillaren und dadurch die Gewebeperfusion, und sie setzen Faktoren frei, welche die endotheliale Barriere und Regeneration modulieren. Wir beobachten, dass diese Aufgaben der Perizyten durch endokrine und lokale natriuretische Peptide moduliert werden und dass eine Fehlfunktion zu arterieller Hypertonie führt (Abbildung).

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

(A. Friebe, D. Groneberg, B. Voußen, K. Beck, A. Aue, S. Dünnes, L. Kehrer)

Auch die Stickstoffmonoxid (NO)-sensitive Guanylyl-Cyclase (NO-GC) katalysiert die Bildung des intrazellulären Signalmoleküls cGMP. Als wichtigster Rezeptor für NO ist das Enzym an vielen physiologischen Regulationsprozessen beteiligt. Um die physiologischen Effekte von NO zu charakterisieren, haben wir zunächst Mäuse mit ubiquitärer Deletion der NO-GC generiert. Diese Tiere zeigen einen erhöhten Blutdruck, gastrointestinale Dysmotiliät, 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 Gastrointesti-

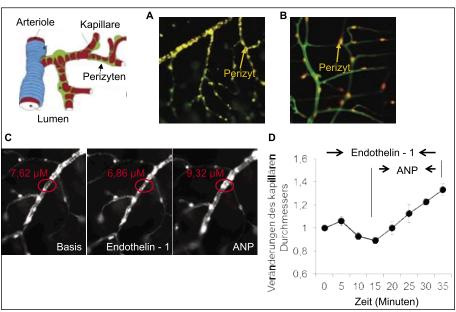


Abb. 1: Perizyten umgeben alle kapillären Endothelzellen unseres Körpers. Sie sind besonders dicht in der Mikrozirkulation des zentralen Nervensystems und der Retina zu finden (A) und mit geringerer Dichte beispielsweise im Skelettmuskel (B). C) und D) Das endotheliale Peptid Endothelin führt zu einer Kontraktion der Perizyten und dadurch zu einer Verengung der Kapillaren. Diese Kontraktion wird durch ANP aufgehoben. Dadurch wird die kapilläre Perfusion verbessert und der arterielle Blutdruck gesenkt.

naltrakt und im unteren Harntrakt zu untersuchen, haben wir transgene Mäuse generiert, in welchen dieser Rezeptor selektiv in glatten Muskelzellen, in interstitiellen Zellen von Cajal sowie in beiden Zelltypen gleichzeitig ausgeschaltet ist. Mit diesen Mäusen konnten wir zeigen, dass die nitrerge Relaxation im Gastrointestinaltrakt und die Motoraktivität des murinen Colon sowohl durch glatte Muskelzellen als auch interstitielle Zellen von Cajal vermittelt wird. Außerdem ist es uns gelungen, eine wichtige Rolle der NO-GC bei Angiogenese und Arteriogenese zu identifizieren.

Charakterisierung physiologischer Funktionen von SPRED-Proteinen mittels Genausschaltung

(K. Schuh, M. Ullrich, M. Abeßer, B. Aßmus)

Wir kombinieren moderne Strategien der Mausgenetik und biochemische Techniken, um die Bedeutung verschiedener EVH1-Domänen enthaltender Proteine *in vivo* zu erfassen. Aktuell untersuchen wir Auswirkungen der Defizienz von SPRED2 und SPRED3 auf das kardiovaskuläre System und Neuronen und inwieweit intrazelluläre Signal- und Transportwege durch die Gendefizienzen fehlreguliert werden. So führt z. B. der Mangel an SPRED2-Protein im Herzen zu einer Fehlorganisation des intrazellulären Vesikeltransports mit schwerwiegenden Folgen für die kardiale

Reizweiterleitung und die kontraktile Funktion des Herzens, was schließlich in einer Herzinsuffizienz und einem verfrühten Tod resultiert (Bundschu & Schuh, 2014).

Kardiale Bedeutung der Beta-Untereinheit von L-Typ Calcium Kanälen (LTCC)

(E. Miranda Laferte, C. Heindl, S. Pickel)

Die Beta-Untereinheit reguliert die Aktivität der LTCC Kanäle und darüber die Calcium-Homöostase der Kardiomyozyten. Darüber hinaus ist dieses Protein aber auch außerhalb des LTCC-Komplexes zu finden, interessanterweise sogar im Kern der Myozyten, mit unbekannten Funktionen. Dieses erst kürzlich in der Physiologie angesiedelte Projekt widmet sich der Bedeutung von Beta 2-Spleißvarianten. Hier werden moderne Proteomik und hochauflösende Mikroskopie kombiniert, um die differentielle subzelluläre Lokalisation in Mikro-/Nanodomänen der Kardiomyozyten und funktionell relevante Interaktionspartner zu identifizieren.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bundschu K, Schuh K. (2014) Cardiovascular ATIP expression in mouse development. Dev Dyn 243:699-711.

Lies B, Beck K, Keppler J, Saur D, Groneberg D, Friebe A. (2015) Nitrergic signalling via interstitial cells of Cajal regulates motor activity in murine colon. J Physiol 593:4589-4601.

Kuhn M. (2015) A big-hearted molecule. Nature 519:416-417.

Kuhn M. (2016) Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. Physiol Rev 96:751-803.

Nakagawa H, Oberwinkler H, Nikolaev VO, Gaßner B, Umbenhauer S, Wagner H, Saito Y, Baba HA, Frantz S, Kuhn M. (2014) Atrial Natriuretic Peptide Locally Counteracts the Deleterious Effects of Cardiomyocyte Mineralcorticoid Receptor Activation. Circ Heart Fail 7:814-821.

Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Manfred Heckmann (Vorstand)

Röntgenring 9 97070 Würzburg Tel.: 0931/31-82730 Fax: 0931/31-82741

E-mail: heckmann@uni-wuerzburg.de www.physiologie.uni-wuerzburg.de/neurophysiologie/home/

Prof. Dr. med. Tobias Langenhan (von 5/2016 bis 10/2016)

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

Rolle präsynaptischer Proteine beim räumlichen Arbeitsgedächtnis von Drosophila melanogaster

(K. Neuser, M. Heckmann)

Lernen und die Anwendung gemerkter Inhalte machen intelligentes Verhalten aus. Auch Taufliegen zeigen intelligentes Verhalten. So besitzen sie u.a. ein räumliches Arbeitsgedächtnis, d.h. sie sind in der Lage sich die Position von Objekten zu merken, wenn diese nicht mehr sichtbar sind und ihre Orientierung danach auszurichten. Im Zuge dieses Projektes wird die Fragestellung bearbeitet, ob das dem Arbeitsgedächtnis zugrunde liegende neuronale Korrelat direkt mit der molekularen Organisation präsynaptischer Proteine verknüpft ist. Des Weiteren wurden ultrastrukturelle Veränderungen von Synapsen alternder Taufliegen mittels licht- und elektronenmikroskopischer Verfahren analysiert.

Nanoskopie Aktiver Zonen

(M. Paul, S. Proppert, M. Pauli, M. Heckmann)

An Synapsen findet die Weiterleitung von Information von einer Nervenzelle auf die nachgeschaltete Zelle durch chemische Übertragung statt. Erreichen Aktionspotentiale eine präsynaptische Endigung initiieren diese die Fusion von synaptischen Vesikeln mit der präsynaptischen Zellmembran und somit die Freisetzung der in Ihnen gespeicherten Neurotransmitter. Die Fusionsereignisse geschehen allerdings nicht an beliebigen Stellen der Zellmembran sondern beschränken sich auf spezialisierte Abschnitte, sogenannten Aktiven Zonen. Aktive Zonen weisen eine komplexe, molekulare Architektur auf und obwohl zahlreiche molekulare Komponenten wie Bassoon, RIM und Calciumkanäle bereits indentifiziert wurden, sind die ultrastrukturelle Anordnung dieser Komponenten und die grundlegende Funktionsweise Aktiver Zonen weitestgehend unbekannt. Präsynaptische Aktive Zonen sind zu klein, um mit gewöhnlicher Lichtmikroskopie aufgelöst zu werden. Wir nutzen höchstauflösende Lichtmikroskopie im dSTORM-Verfahren mit der Gruppe von Prof. M. Sauer (Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik) um in Präparationen vom Hippocampus, Cerebellum und neuromuskulären Kontakten den molekularen Aufbau und und Dynamik Aktiver Zonen zu beschreiben.

Adhäsions-GPCRs – Eine Klasse metabotroper Mechanosensoren

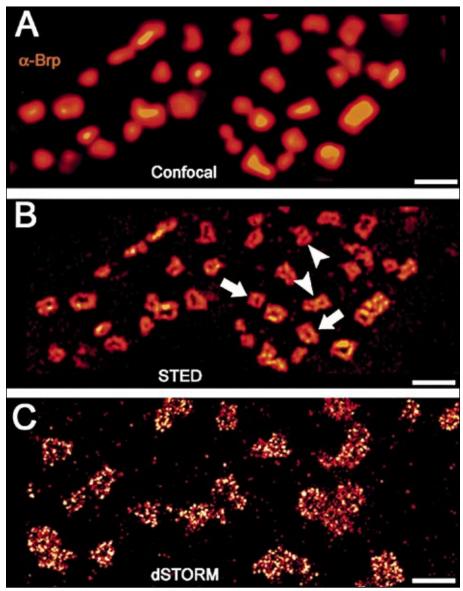
(T. Langenhan, N. Scholz)

Adhäsions-G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (Adhäsions-GPCRs) sind evolutionär hoch konservierte Rezeptoren, die von frühesten embryonalen Entwicklungsstadien bis zum erwachsenen Organismus auf der Membran aller Gewebetypen zu finden sind. Zu den nachgewiesenen Aufgaben von Adhäsions-GPCRs gehören die Weitergabe von Polaritätsinformationen zwischen Zellen innerhalb eines Gewebes und die Induktion von Zellschicksalen. Zudem wurden Adhäsions-GP-CRs kürzlich von uns als umfangreiche Kandidatenklasse metabotroper Mechanozeptoren definiert. Wir untersuchen an verschiedenen Tier- und Zellkulturmodellen, welche molekularen Eigenschaften Adhäsions-GP-CRs diese große funktionelle Vielfalt ermöglichen, wie Adhäsions-GPCRs Signale perzipieren und diese Information über die Membran ins Zellinnere leiten, und welche Bedeutung diese Abläufe in physiologischem und pathophysiologischem Kontext haben.

Steuerung zellulärer Erregbarkeit durch Kalium-Hintergrundströme

(E. Wischmeyer, F. Döring)

Tandem-Poren K^+ (K_{2p}) Kanäle generieren zeit- und spannungsunabhängige Hintergrundströme, so dass sie ganz wesentlich an der Steuerung der zellulären Erregbarkeit und der K⁺ Homöostase beteiligt sind. Die Aktivität der K_{2P} Kanäle wird durch eine Vielzahl physikalischer und chemischer Stimuli, sowie durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren reguliert. Aufgrund der Expression einiger Vertreter der K_{2P}-Kanäle (TREK und TRESK) in peripheren Nozizeptoren wird ihnen eine wesentliche Rolle bei der Schmerzrezeption zugesprochen. Unter Entzündungsbedingungen verstärkt sich durch die Freisetzung von inflammatorischen Signalstoffen die Schmerzwahrnehmung aufgrund einer verstärkten Erregung nozizeptiver Neurone. Dieselben Entzündungssubstanzen aktivieren in diesen Neuronen gleichzeitig TRESK-Kaliumströ-



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

Abb. 1: Molekulare Struktur Aktiver Zonen. Untersuchungen der Arbeitsgruppe Kittel in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. M. Sauer (Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik) zur Anordnung des Bruchpilot (Brp) Proteins an Aktiven Zonen. Die Anwendung von "Super-Resolution" Licht-Mikroskopietechniken (STED und dSTORM) ermöglicht die Identifizierung ultrastruktureller Details, die bei konventioneller konfokaler Bildgebung verborgen bleiben. A und B aus Kittel et al., 2006, C aus Ehmann et al., 2014. Skalierungsbalken: 1 µm (A, B), 500 nm (C).

me und hemmen deren Erregung. Periphere Schmerzneurone haben folglich ein ausbalanciertes System von Erregung und Hemmung, um eine Übererregung bei einer Entzündung zu verhindern.

Molekulare Mechanismen synaptischer Plastizität

(R. J. Kittel)

Durch eine Kombination von neurogenetischen Ansätzen, Elektrophysiologie, hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie und Optogenetik erforschen wir grundlegende mole-

kulare Mechanismen synaptischer Plastizität und sensorischer Physiologie. Folgende Projekte werden bearbeitet: Funktionelle Nanoskopie der präsynaptischen aktiven Zone, aktivitätsabhängige Glutamatrezeptordynamik, circadiane synaptische Plastizität und die physiologische Bedeutung der Autoproteolyse von Adhäsions-GPCR.

Lehre

Physiologie- und Pathophysiologie-Ausbildung von Studierenden der Medizin, Zahnmedizin, Biomedizin, Pharmazie, Psychologie

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Scholz N, Gehring J, Guan C, Ljaschenko D, Fischer R, Lakshmanan V, Kittel RJ, Langenhan T. (2015) The Adhesion GPCR Latrophilin/CIRL shapes mechanosensation. Cell Rep 11:866-874.

Kollert S, Dombert B, Döring F, Wischmeyer E. (2015). Activation of TRESK channels by the inflammatory mediator lysophosphatidic acid balances nociceptive signalling. Sci Rep 5:12548.

Wagner N, Laugks U, Heckmann M, Asan E, Neuser K. (2015) Aging Drosophila melanogaster display altered pre- and postsynaptic ultrastructure at adult neuromuscular junctions. J Comp Neurol 16:2457-2475.

Paul MM, Pauli M, Ehmann N, Hallermann S, Sauer M, Kittel RJ, Heckmann M (2015) Bruchpilot and Synaptotagmin collaborate to drive rapid glutamate release and active zone differentiation. Front Cell Neurosci 9:29.

Langenhan T, Piao X, Monk KR. (2016) Adhesion G protein-coupled receptors in nervous system development and disease. Nat Rev Neurosci 17:550-61.

Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Physiologische Chemie

KONTAKTDATEN



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

http://pch1.biozentrum.uni-wuerzburg.de

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

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

Prof. Dr. rer. nat. Svenja Meierjohann (ab 6/2016) Tel.: 0931/31-81348

Allgemeine Angaben und Struktur

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

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. Unsere Abteilung befasst sich intensiv mit Prozessen der Melanomentstehung, die in verschiedenen komplexen Modellsystemen, wie Laborfischen und Labormäusen, an Zellkulturen und an Patientenmaterial untersucht wird. Ein Schwerpunkt liegt traditionell auf den Laborfischen Xiphophorus und Medaka, die beide gut etablierte und aussagekräftige Melanom-Modelle sind. In den letzten zwei Jahren haben wir insbesondere RNA-Hochdurchsatzseguenzierungs-Transkriptomanalysen verschiedener Melanomtypen des Xmrk-induzierten Melanoms in beiden Modellsystemen durchgeführt und dabei viele Gemeinsamkeiten in der Expressions-Regulierung von Fisch-Melanomen und humanen Melanomen entdeckt. die nun funktional untersucht werden. Dabei wurden auch neue "Melanommoleküle" identifiziert. Diese Analysen umfassen neben den Protein-codierenden mRNAs auch die miRNA-Population und andere nicht-codierender RNA-Spezies, deren Bedeutung für die Tumorentwicklung vermutet wird, deren Funktion aber bisher weitgehend unverstanden ist. Funktionelle Analysen führen wir vor allem an transgenen Fischen durch, wobei auch die CRISPR/Cas9 Technologie zum Finsatz kommt.

Da Laborfische besonders gut für Hochdurchsatzmethoden geeignet sind, führen wir umfangreiche Vorversuche für einen Screen von Molekülbibliotheken zur Auffinden neuer Substanzen, die einen Einfluss auf die Melanomentwicklung haben, durch. Dabei gehen wir von der Hypothese aus, dass therapeutische Effekte auf der Genexpressionsebene weit vor dem Sichtbarwerden von Effekten auf das Tumorwachstum festzustellen sind. Dies erlaubt ein wesentliche effektiveres Screeningverfahren, das auch eine Reduzierung von Tierversuchen in Zukunft ermöglichen wird.

Seneszenz Escape und reaktiver Sauerstoffstress im Melanom

(S. Meierjohann)

Die prämature Seneszenz ist ein Tumorsuppressormechanismus, der durch die aberrante Aktivierung von Onkogenen ausgelöst werden kann. Man ging bisher davon aus, dass Seneszenz auf zellulärer Ebene einen irreversiblen Vorgang darstellt, so dass eine weitere Tumorprogression effizient gestoppt wird. Somit waren die Vorgänge, die zur Progression einer prämalignen Läsion führten, für lange Zeit rätselhaft, und man wusste nicht, ob die Tumoren aus prämalignen Zellen, die noch nicht in die Seneszenz eingetreten wa-

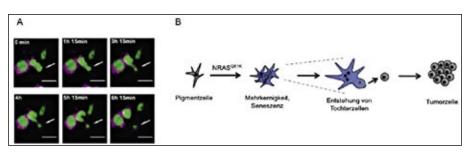


Abb. 1: Entstehung von malignen Melanomzellen aus mehrkernigen seneszenten Zellen. A: Time lapse Aufnahme der De-Polyploidisierung einer mehrkernigen Zelle. grün: Kern; purpur: Membran. B: Schema des Vorgangs.

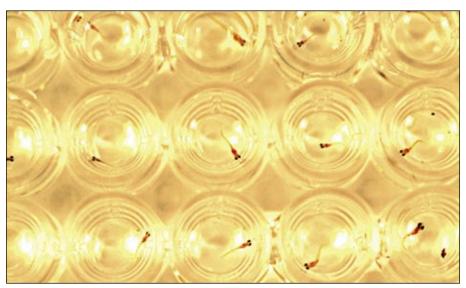


Abb. 2: Medaka-Larven in einer 48-well Mikrotiterplatte. Solche Platten können für Hochdurchsatz-Substanzscreenings eingesetzt werden.

ren oder aus tatsächlich seneszenten Zellen stammen.

Wir konnten nun zeigen, dass Melanozyten, die das Melanoma-Onkogen NRASQABIK exprimieren, einen Zustand der mehrkernigen Seneszenz erreichen. Dieser ist durch hohe p53-Aktivität gekennzeichnet, stellt aber dennoch einen starken Risikofaktor für Tumorentstehung dar. Unsere Arbeiten zeigten, dass mehrkernige seneszente Zellen eine De-Polyploidisierung vornehmen können, wodurch stark dedifferenzierte Tochterzellen mit stammzellartigen Eigenschaften und voll ausgeprägtem Tumorpotenzial entstehen.

Zusätzlich zu diesen frühen Ereignissen der Melanomentstehung ist unsere Arbeitsgruppe an essenziellen Signalprozessen interessiert, die für die Tumortherapie von Nutzen sein können.

Da die klassischen Signalwege wie der MAPK oder der PI3K-Weg einen hohen Grad an Plastizität aufweisen und sich gegenseitig nach pharmakologischer Hemmung kompensieren können, verfolgen wir alternative Strategien wie die Hemmung antioxidativer Signalwege. Man weiß, dass Melanomzellen durch zahlreiche Mechanismen reaktive Sauerstoffspezies (ROS) produzieren. Um diese unter Kontrolle zu behalten, brauchen sie ebenfalls effiziente antioxidative Strategien. Wir konnten zeigen, dass Melanomzellen auf den Transsulfurierungsweg angewiesen sind. Dieser ist verantwortlich für die de novo Synthese von Cystein und garantiert somit eine gute Versorgung mit diesem zellulären Antioxidans. Zur Zeit untersuchen wir die therapeutische Nutzbarkeit der Komponenten des Transsulfurierungs-Weges und anderer antioxidativer Enzyme in verschiedenen in vitro und in vivo Melanommodellen.

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schartl M, Shen Y, Maurus K, Walter R, Wilson RK, Postlethewait J, Warren WC. (2015) Whole body melanoma transcriptome response in medaka. Plos One 10: e0143057.

Leikam C, Hufnagel AL, Otto C, Murphy DJ, Mühling B, Kneitz S, Nanda I, Schmid M, Wagner TU, Haferkamp S, Bröcker EB, Schartl M, Meierjohann S. (2015) In vitro evidence for senescent multinucleated melanocytes as a source for tumor-initiating cells. Cell Death Dis 6:e1711.

Haydn JM, Hufnagel A, Grimm J, Maurus K, Schartl M, Meierjohann S. (2014) The MAPK pathway as an apoptosis enhancer in melanoma. Oncotarget 5:5040-53.

Iltzsche F, Simon K, Stopp S, Pattschull G, Francke S, Wolter P, Hauser S, Murphy DJ, García P, Rosenwald A, Gaubatz S. (2016) An important role for Myb-MuvB and its target gene KIF23 in a mouse model of lung adenocarcinoma. Oncogene 10.1038/onc.2016.181.

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

Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. phil. Martin Eilers

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

Prof. Dr. rer. nat. Almut Schulze Tel.: 0931/318-3290

Prof. Dr. rer. nat. Peter Gallant Tel.: 0931/318-8814

Allgemeine Angaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie (BMB) ist Teil des 1990 gegründeten Biozentrums, in dem unter der Verantwortung der Fachbereiche Biologie, Chemie und Medizin 10 Abteilungen in Forschung und Lehre zusammenarbeiten. Der Lehrstuhl führt in der Vorklinik den Biochemie-Unterricht für Mediziner und Zahnmediziner durch und koordiniert den Schwerpunkt "Molecular Oncology" im Studiengang Biochemie.

Neben den etablierten Gruppen von Prof. Martin Eilers, Prof. Peter Gallant und Prof. Ernst Conzelmann wurde in der letzten Berichtsaison Prof. Almut Schulze auf eine Professur des Leuchtturmprogramms neu berufen. Weiterhin wurden neben der Nachwuchsgruppe von Dr. Armin Wiegering zwei weitere Nachwuchsgruppen neu etabliert – Dr. Markus E. Diefenbacher wurde vom Francis Crick London Research Institute rekrutiert und Dr. Elmar Wolf hat eine Emmy-Noether Nachwuchsgruppe bei der DFG eingeworben.

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 Mausmodellen und Methoden der funktionalen Genomik, um neue Zielstrukturen für eine molekulare Tumortherapie zu finden.

Forschungsschwerpunkte

Funktion und Regulation von Onkogenen der Myc Familie

(M. Eilers)

Mitglieder der Myc-Genfamilie sind kausal an der Entstehung der Mehrzahl humaner Tumoren beteiligt. Die Gene kodieren für Transkriptionsfaktoren, die zentrale Regulatoren des Zellwachstums und der Zellproliferation sind. Myc Proteine binden an spezifische Sequenzen auf der DNA und üben ihre biologische Wirkungen dadurch aus, dass sie die Transkription einer Vielzahl von Genen sowohl aktivieren als auch reprimieren können. Zu den Zielgenen von Myc gehören viele Gene, deren Produkte eine Rolle in der Proteinsynthese, im Metabolismus und im Zellzyklus haben.

Viele zentrale Fragen über die Funktion von Myc und seine Regulation sind bis heute unbeantwortet. Unsere Forschung zielt darauf ab, grundlegende Fragen über die Biologie von Myc zu beantworten und das wachsende Wissen über Myc für eine gezielte Therapie Myc-abhängiger Tumoren auszunutzen.

Metabolische Reprogrammierung in Krebszellen

(A. Schulze)

Metabolische Veränderungen in Tumoren unterstützen die Synthese von Makromolekülen und erlauben rapides Zellwachstum und Zellproliferation. Metabolische Anpassung ist für das Überleben von Krebszellen unter den Bedingungen des Tumor-Mikromilieus, die durch geringe Verfügbarkeit von Nährstoffen und Sauerstoff gekennzeichnet sind, von entscheidender Bedeutung. Das Ziel unserer Arbeit ist es den Beitrag metabolischer Prozesse in der Krebsentstehung zu erforschen um mögliche Angriffspunkte für die therapeutische Intervention zu finden. Dabei haben wir wichtige Interaktionen zwischen onkogenen Signalwegen und metabolischen Prozessen in Krebszellen aufgezeigt.

Kontrolle des Wachstums in Drosophila (P. Gallant)

Wir verwenden die Taufliege *Drosophila melanogaster* als Modellsystem, um die molekularen Mechanismen des zellulären und organismischen Wachstums zu untersuchen. Dabei bestimmen wir einerseits die Wirkungsweise des Krebsgens und Transkriptionsfaktors Myc (die von Myc aktivierten Zielgene sowie den molekularen Mechanismus dieser Genaktivierung), andererseits identifizieren wir neue systemische Wachstumssignale.

Peroxisomale Stoffwechselwege: alpha-Methylacyl-CoA-Racemase

(E. Conzelmann, bis Ende 2015)

Wir analysieren die Struktur und die Funktionsweise der alpha-Methylacyl-CoA-Racemase. Um die Funktion dieses Enzyms im Lipidstoffwechsel zu verstehen untersuchen wir die Effekte eines "Gen-Knockout" im Mausmodell. Weiterhin interessiert uns die Rolle dieses Stoffwechselenzyms als Markerprotein in vielen Tumoren, insbesondere im Prostatakrebs.

Stammzellen, Protein Stabilität und Krebs

(M. E. Diefenbacher)

Die Tumor-Sequenzierung von Krebspatienten hat nicht nur Mutationen in Proto-Onko-

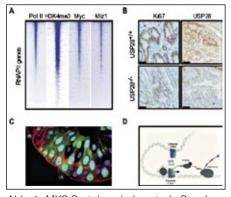


Abb. 1: MYC Proteine sind zentrale Regulatoren in der Entwicklung und Aufrechterhaltung gesunder Gewebe und der Entstehung von bösartigen Tumoren. (A) Darstellung globaler Bindestudien (ChIP-Sequenzierung) als "heat-map" aller Gene. Unsere Experimente zeigen, dass MYC und das Myc-interagierende Protein Miz1 globale Transkriptionfaktoren sind, deren Bindeverhalten sich nicht von dem der RNA Polymerase (RNAPII) und von dem Muster offenen Chromatins (H3K4me3) unterscheidet. Modifiziert aus Walz et al, Nature, 2014. (B) Histologische Darstellung von Darmtumoren aus der Maus. Mit USP28 konnte ein Protein identifiziert werden, dass die Stabilität von MYC reguliert. Hier ist gezeigt, dass der Darm-spezifische Gen-Knockout von USP28 (USP28-/-) die Entwicklung von hochproliferativen Darmtumoren (Ki67) hemmt. Modifiziert aus Diefenbacher et al, Cancer Research, 2015. (C) Immunfluoreszenz einer Fliegenlarve. Zellen, die erhöhte Mengen des MYC Proteins herstellen (hier grün markiert) besitzen größere Zellkerne als normale Zellen, was zeigt, dass MYC die Verdoppelung der DNA (Replikation) stimuliert. Blau: Zellkerne, rot: Zellgrenzen. (D) Model der molekularen Wirkungsweise des MYC Proteins. MYC ist ein Transkriptionsfaktor, der an Promotoren und Enhancer bindet und so die Genexpression seiner Zielgene verändert. Modifiziert aus Wolf et al. Trends Cell Biol, 2015.

genen nachgewiesen, sondern auch gehäufte Veränderungen in der Ubiquitin-Maschinerie offengelegt. Diese treten besonders gehäuft in Lungen- und Darmkrebs auf. Zu den mutierten Genen gehören die E3-Ligasen *KEAP1*, *CUL3*, *FBXW7* und *APC*.

Durch die Verwendung von murinen Darmstammzellkulturen sowie primären Lungenkrebszelllinien versuchen wir die Bedeutung des Ubiquitin-Systems für diese Krankheiten aufzuklären sowie neue therapeutische Ansätze zu beschreiben. Die Inhibition von deubiquitinierenden Enzymen (z.B. Usp28) wirkt sich positiv auf kolorektale Karzinome in einem murinen Model aus, in denen Fbxw7 de-

letiert wurde. Dies erfolgt durch die Reduktion von akumulierten Proto-Onkogenen.

Das kolorektale Karzinom

(A. Wiegering)

Das Kolorektale Karzinom stellt mit 80.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland das häufigste Malignom des Gatrointestinaltraktes dar. Wachstum und Metastasierung sind von einer deutlichen Erhöhung des Onkogenes MYC abhängig. Wir beschäftigen uns mit den Möglichkeiten onkogene MYC Level im KRK zu reduzieren. Hierfür beschäftigten wir uns in den letzten Jahren mit zwei Ansätzen: A) eine Hemmung spezifischer Helikasen der Proteintranslation führt nur in Karzinomen, nicht jedoch in normaler Schleimhaut zu einer Reduktion von MYC und einem Wachstumsstillstand der Tumoren. B) Mittels eines shRNA Screens suchen wir nach Proteinen welche nur für das Wachstum von APC mutierten Tumoren nicht jedoch von nicht-mutierter Schleimhaut benötigt werden.

MYC-abhängige Koordinierung der RNA Polymerase Aktivitäten während der ribosomalen Biogenese und des Zellwachstums

(E. Wolf)

Wachstum ist eine grundlegende Eigenschaft des Lebens, jedoch führt fehlreguliertes Wachstum zur Entwicklung humaner Tumoren. Unsere Arbeitsgruppe untersucht, wie Zellwachstum durch das Onkoprotein Myc kontrolliert wird. Es ist gut untersucht, dass auf der einen Seite Myc die Produktion von wachstumsrelevanten zellulären Bausteinen fördert, und dass auf der anderen Seite unkoordiniertes Wachstum die Aktivität von Mvc beeinflusst. Allerdings sind sie mechanistischen Details dieser Prozesse weitgehend unbekannt. Wir benutzen genomweite Methoden wie Hochdurchsatzseguenzierungen um zu untersuchen, wie die Aktivität von Myc und das Zellwachstum im Prozess der Tumorentstehung zusammenhängen.

Lehre

Der Lehrstuhl BMB übernimmt zusammen mit den Lehrstühlen Physiologische Chemie und Entwicklungsbiochemie die Lehre im Fach Biochemie und Molekularbiologie der jährlich über 400 Studenten der Human- und Zahnmedizin. Er koordiniert den Schwerpunkt "Molekulare Onkologie" im Masterstudiengang Biochemie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Vo BT, Wolf E, Kawauchi D, Gebhardt A, Rehg JE, Finkelstein D, Walz S, Murphy BL, Youn YH, Han YG, Eilers M, Roussel MF. (2016) The interaction of Myc with Miz1 defines medulloblastoma subgroup identity. Cancer Cell 29:5-16.

von Eyss B, Jaenicke LA, Kortlever RM, Royla N, Wiese KE, Letschert L, McDuffus LA, Sauer M, Rosenwald A, Evan Gl, Kempa S, Eilers M. (2015) A MYC-driven change in mitochondrial dynamics limits YAP/TAZ function in mammary epithelial cells and breast cancer. Cancer Cell 14:743-57.

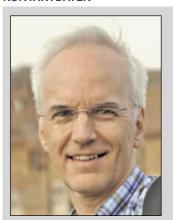
Schug ZT, Peck B, Jones DT, Zhang Q, Grosskurth S, Alam IS, Goodwin LM, Smethurst E, Mason S, Blyth K, McGarry L, James D, Shanks E, Kalna G, Saunders RE, Jiang M, Howell M, Lassailly F, Thin MZ, Spencer-Dene B, Stamp G, van den Broek NJ, Mackay G, Bulusu V, Kamphorst JJ, Tardito S, Strachan D, Harris AL, Aboagye EO, Critchlow SE, Wakelam MJ, Schulze A, Gottlieb E. (2015) Acetyl-CoA Synthetase 2 Promotes Acetate Utilization and Maintains Cancer Cell Growth under Metabolic Stress. Cancer Cell 27:57-71.

Walz S, Lorenzin F, Morton J, Wiese KE, von Eyss B, Herold S, Rycak L, Dumay-Odelot H, Karim S, Bartkuhn M, Roels F, Wustefeld T, Fischer, M, Teichmann M, Zender L, Wie CL, Sansom O, Wolf E, Eilers M. (2014) Activation and repression by oncogenic MYC shape tumour-specific gene expression profiles. Nature 511: 483-487.

Schülein-Völk C, Wolf E, Zhu J, Xu W, Taranets L, Hellmann A, Jänicke LA, Diefenbacher ME, Behrens A, Eilers M, Popov M. (2014) Dual regulation of Fbw7 function and oncogenic transformation by Usp28. Cell Reports 9:1099-109.

Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Entwicklungsbiochemie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Manfred Gessler (Vorstand)

Theodor-Boveri-Institut Am Hubland 97074 Würzburg Tel.: 0931/31-84159 Fax: 0931/31-87038

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

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. Hey1, Hey2 und HeyL üben hierbei ähnliche Funktionen aus und sind teilweise redundant. Vermutlich sind Hey1 und Hey2 im embryonalen Myokard auch an der Positionierung des atrioventrikulären Kanals als Organisationszentrum beteiligt.

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

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

die beteiligten Zielgene zu erfassen und modulieren zu können. Die ansonsten antagonistischen Faktoren Coup-TFII und Hey1/2 werden in der Differenzierung lymphatischer Endothelien gemeinsam aktiviert und wir untersuchen derzeit inwiefern deren Zielgene überlappen. Um die molekulare Wirkweise der Hey-Proteine besser zu verstehen, charakterisieren wir zudem Hey-interagierende Proteine und deren Funktion im Zellkern. Neben den kardiovaskulären Funktionen konnten Hinweise für eine Rolle von Hey-Genen bei der Entwicklung des Innenohrs, der Aktivierung von Makrophagen, der Knochenhomöostase und der Adipozytendifferenzierung gefunden werden. Dies zeigt, dass Hey-Gene in einer Vielzahl von Zelltypen auf unterschiedliche Stimuli hin aktiv werden und

ein breites Spektrum an physiologischen

Pädiatrische Nierentumoren / Wilms-Tumoren

Funktionen besitzen.

Wilms-Tumoren (Nephroblastome) sind frühkindliche Tumoren, die von fehldifferenzierten embryonalen Nieren-Vorläuferzellen ausgehen. Im Rahmen der deutschen Wilms-Tumor Studie betreibt der Lehrstuhl eine Tumorbank, die inzwischen über 1200 Tumoren mit Kontrollgeweben umfasst. Diese werden einer routinemäßigen Untersuchung auf chromosomale Veränderungen und Mutationen in bekannten Tumorgenen wie WT1, CTNNB1, DROSHA, DGCR8 oder SIX1/2 unterzogen und zur Identifizierung weiterer Biomarker und Zielstrukturen eingesetzt, um Diagnose und Therapie zu verbessern.

Ein großes Hemmnis für *in vitro* Untersuchungen zur Biologie von Wilms-Tumoren war bislang das Fehlen entsprechender Zellkultursysteme. Wir konnten inzwischen eine Reihe von Primärkulturen etablieren und funktionell charakterisieren. Die einzelnen Kulturen spiegeln wichtige Teile der Tumoren, nämlich die Stroma- und Epithelkomponente wieder,

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-Kreislaufsystem und der Nieren, sowie kindlichen Nierentumoren, den Nephroblastomen (Wilms-Tumor), die mittels Hochdurchsatzmethoden untersucht werden. Diese Arbeiten werden vor allem von der DFG, dem BMBF und der Wilhelm-Sander-Stiftung unterstützt. Der Lehrstuhl ist eingebunden in die Ausbildung der Medizinund Zahnmedizinstudenten, der Biologen, Chemiker und insbesondere in den Studiengängen Biomedizin und Biochemie.

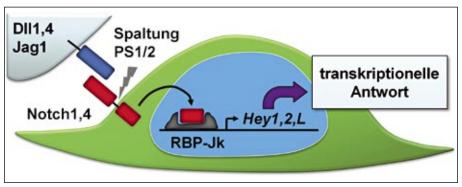


Abb. 1: Der Delta-Notch Signalweg aktiviert die Transkription der Hey Gene, die ihrerseits als Transkriptionsrepressoren wirken.

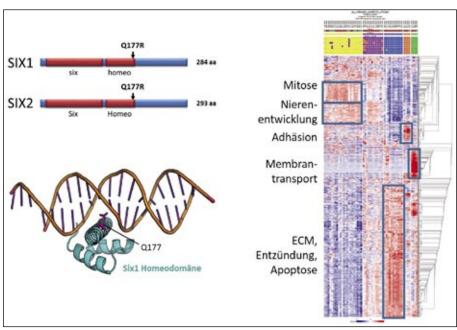


Abb. 2: Hochspezifische SIX1/2 Mutationen verändern die DNA-Erkennungsdomäne dieser Transkriptionsfaktoren (links). mRNA-Expressionsprofile definieren Untergruppen von Wilms-Tumoren mit Ansprechen auf Chemotherapie, bzw. ungehindertem weiteren Wachstum (rechts).

während sich Blastemzellen unter diesen Bedingungen nicht eindeutig nachweisen lassen. Mehrere Primärkulturen konnten durch Expression von Telomerase immortalisiert und als permanente, stabile Linien etabliert werden. Inzwischen gelang auch die Vermehrung von Blastemzellen als Sphäroidkulturen. Somit sind nun erstmals funktionelle *in vitro* Studien an standardisierten Zellen möglich, die alle Komponenten typischer 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. An einer Reihe von primären und etablierten Kulturen konnten wir zeigen, dass Retinsäure-Derivate das Wachstum der Tumorzellen verlangsamen und sie zur Ausdifferenzierung anregen. Aus ersten klinischen Anwendungen bei therapierefraktären Rezidiven gibt es bereits positive Ergebnisse.

In Kooperation mit der Heidelberger Initiative für Personalisierte Onkologie (hipo) konnten wir für die Hochrisikogruppe der blastemreichen Wilms-Tumoren Hochdurchsatzmethoden für das Mutations-Screening und die Expressionsanalysen einsetzen. Dabei identifizierten wir eine Reihe völlig neuer Kandidatengene, die derzeit umfassend validiert

werden. So scheinen die Beeinträchtigung der Prozessierung vom miRNAs durch den DROSHA/DGCR8 Mikroprozessorkomplex und die Deregulierung eines Netzwerks von Wachstumsgenen bestehend aus SIX1/2, MYCN, LIN28B u.a. als völlig neuer Auslöser dieser Tumoren zu fungieren. Schon jetzt ergeben sich daraus neue Einichten in die Entstehungsweise der Wilms-Tumoren, insbesondere da diese Gene offenbar zum Teil ausschließlich in diesem Tumortyp betroffen sind.

In einem weiteren pädiatrischen Nierentumor, dem Klarzellsarkom, konnten wir zeigen, dass etwa 85% dieser Tumoren kleine Duplikationen innerhalb des BCOR Gens aufweisen, deren funktionelle Auswirkung wir derzeit analysieren. Die übrigen Fälle scheinen leicht veränderte klinische Parameter aufzuweisen, so dass sich hierüber in Zukunft vermutlich diagnostisch und therapeutisch relevante Subgruppen definieren lassen.

Lehre

Gemeinsam mit den Lehrstühlen für Physiologische Chemie und Biochemie und Molekularbiologie übernehmen wir 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 der Graduate School of Life Sciences (GSLS) an der Ausbildung von Doktoranden beteiligt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Shang Y, Coppo M, He T, Ning F, Yu L, Kang L, Zhang B, Ju C, Qiao Y, Zhao B, Gessler M, Rogatsky I, Hu X. (2016) The transcriptional repressor Hes1 attenuates inflammation by regulating transcription elongation. Nat Immunol 17: 930-937.

Stefanovic S, Barnett P, van Duijvenboden K, Weber D, Gessler M, Christoffels VM. (2014) GATA-dependent regulatory switches establish atrioventricular canal specificity during heart development. Nat Commun 5: 3680.

Weber D, Heisig J, Kneitz S, Wolf E, Eilers M, Gessler M. (2015) Mechanisms of epigenetic and cell-type specific regulation of Hey target genes in ES cells and cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol 79: 79-88.

Wegert J, Ishaque N, Vardapour R, Georg C, Gu Z, Bieg M, Ziegler B, Bausenwein S, Nourkami N, Ludwig N, Keller A, Grimm C, Kneitz S, Williams RD, Chagtai T, Pritchard-Jones K, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R et al. (2015) Mutations in the SIX1/2 Pathway and the DRO-SHA/DGCR8 miRNA Microprocessor Complex Underlie High-Risk Blastemal Type Wilms Tumors. Cancer Cell 27: 298-311.

Williams RD, Chagtai T, Alcaide-German M, Apps J, Wegert J, Popov S, Vujanic G, van Tinteren H, van den Heuvel-Eibrink MM, Kool M, de Kraker J, Gisselsson D, Graf N, Gessler M, Pritchard-Jones K. (2015) Multiple mechanisms of MYCN dysregulation in Wilms tumour. Oncotarget 6: 7232-43.

Institut für Geschichte der Medizin

KONTAKTDATEN



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

Oberer Neubergweg 10a D-97074 Würzburg Tel.: 0931/31-83093

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

Aufgaben und Struktur

Die Ursprünge des Instituts für Geschichte der Medizin reichen weit zurück. Vorlesungen zur Medizingeschichte wurden bereits im 19. Jahrhundert abgehalten und in den 1920er Jahren gab es in Würzburg unter der Leitung von Georg Sticker eines der ersten medizinhistorischen Institute im deutschsprachigen Raum. Es wurde in der Zeit des NS-Regimes geschlossen, aber nach 1945 zu neuem Leben erweckt. Räumlich ist das Institut heute 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 sowie über eine wachsende Objektsammlung mit zahlreichen alten chirurgischen und geburtshilflichen Instrumenten und Moulagen.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschung der Institutsmitarbeiter/innen hat einen Schwerpunkt in der Medizin der Frühneuzeit, aber auch wichtige Aspekte der jüngeren Medizin- und Pflegegeschichte, wie die Entwicklung der Palliativmedizin, die Medizin im Nationalsozialismus und die Darstellung von Medizin, Ärzteschaft und Pflegekräften im Film, werden eingehend untersucht. Eine Reihe von drittmittelfinanzierten Projekten ist am Institut angesiedelt.

Frühneuzeitliche Ärztebriefe

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

Anfang 2009 hat am Institut das auf 15 Jahre konzipierte Langzeitprojekt "Frühneuzeitliche Ärztebriefe" als Arbeitsstelle der Bayerischen Akademie der Wissenschaften die Arbeit aufgenommen. In diesem Projekt werden die Briefe von Ärzten und an Ärzte des 16. und 17. Jahrhunderts im deutschsprachigen Raum erschlossen, die zu Tausenden in zahlreichen Bibliotheken und Archiven des In- und Auslands überliefert sind und vielerlei Aufschlüsse über wissenschaftliche Debatten, die medizinsche Praxis und den ärztlichen Alltag bergen. Die Briefe werden durch systematische Recherchen identifiziert, in deren Verlauf bereits Tausende von bislang unbekannten Briefen entdeckt wurden. Die

Basisdaten der Briefe und für einen Teil der Briefe auch ausführliche Zusammenfassungen werden der internationalen Forschung über einen OPAC frei zugänglich gemacht.

Ärztliche Praxis 1500-1850

(M. Stolberg, K. Nolte, S. Schlegelmilch, Stephanie Neuner)

In zwei Projekten, die ursprünglich Teil eines seit 2009 von der DFG geförderten deutschösterreichisch-schweizerischen Forschungsverbunds (Sprecher: M. Stolberg) waren, werden die Praxis und die Patienten eines Arztes um 1650 sowie die häusliche Versorgung von Patienten um 1800 durch die Würzburger und Göttinger Polikliniken untersucht. Daneben ist in jüngerer Zeit ein wachsende Interesse an der Geschichte vormoderner medizinischen Aufschreibepraktiken, der medizinischen Ausbildung und der ärztlichen Praxis in der Frühen Neuzeit getreten. Die Forschungen stützen sich hier insbesondere auf handschriftlich überlieferte Quellen wie Praxisjournale und ärztliche Notizbücher.

Geschichte der Beleibtheit 1500-1900

(M. Stolberg, A. Pyrges)

Die negative Bewertung der Beleibtheit in Medizin und Gesellschaft gilt gemeinhin als ein vergleichsweise junges Phänomen. Doch bereits im ausgehenden Mittelalter wurde die Beleibtheit als Ursache von Schlaganfällen, Faulfieber und anderen tödlichen Krankheiten beschrieben. In diesem seit 2015 von der DFG geförderten Projekt soll vor diesem Hintergrund zum einen die Entwicklung der medizinischen, ärztlichen Auffassungen über die Gefahren der Beleibtheit von der Renaissance bis ins beginnende 20. Jahrhundert mit ihren Kontinuitäten und Brüchen verfolgt werden. Zum anderen soll anhand eines breiten Spektrums von nicht-medizinischen Schriften - von Selbstzeugnissen bis zu Werbetexten - der ästhetischen, moralischen und ökonomischen Beurteilung von Korpulenz in der Bevölkerung und in den Medien nachgegangen und der Einfluß dieser - weitgehend negativen - Urteile auf die Wahrnehmung der Beleibtheit und den Umgang mit ihr in Medizin und Gesundheitsversorgung untersucht werden.

Lehre

Das Institut führt jedes Semester insgesamt rund 12 scheinpflichtige Kurse für Humanund Zahnmediziner in Berufsfelderkundung und Terminologie durch sowie zwei medizin-



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

historische Wahlfach-Seminare und ein medizinhistorisch-ethisches Wahlfach-Seminar für Humanmediziner nach der Approbationsordnung für Ärzte. Mit finanzieller Unterstützung der Virtuellen Hochschule Bayern wurden zudem für den bayernweiten Einsatz Online-Kurse in der Medizinischen Terminologie für Mediziner und Zahnmediziner entwickelt. Sie werden seit 2010 in der Lehre eingesetzt. Im zweiten Studienabschnitt ist das Institut für den Querschnittbereich "Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin" (GTE) verantwortlich, mit einer Vorlesungsreihe und ca. 15 Kleingruppen-Seminaren zur medizinischen Ethik. 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 Querschnittbereichs GTE an der Universität Regensburg. Mitarbeiter des Instituts veranstalten regelmäßig Filmreihen für die breite Öffentlichkeit in einem Würzburger Kino, mit ausgewählten Filmen zu unterschiedlichen Themen von medizinhistorischem und/oder medizinethischem Interesse, mit einer Einführung durch eingeladene Experten und einer anschließenden Diskussion.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schlegelmilch S. (2015) Ärztliche Praxistagebücher in praxeologischer Perspektive. In: A. Brendecke (Hrg.), Praktiken der Frühen Neuzeit, Wien/Köln/Weimar, S. 100-110.

Stolberg M. (2015) "You have no good blood in your body". Oral communication in sixteenth-century physicians' medical practice. In: Medical History 59:63-82.

Stolberg M. (2015) Uroscopy in early modern Europe. Farnham 2015.

Stolberg, M. (2014) Tödliche Menschenversuche im 16. Jahrhundert. In: Deutsches Ärzteblatt 111: 2060-2062.

Dinges M, Jankrift KP, Schlegelmilch S, Stolberg M. (Hrg.) Medical practice (1600-1900): Physicians and their patients. Leiden/Boston 2016.

Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ)

KONTAKTDATEN



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 kommissarisch geleiteten Lehrstuhl arbeiten insgesamt 18 Mitarbeiter. Das Institut setzt sich aus zwei Arbeitsgruppen zusammen, deren Fokus auf verschiedene Aspekte regenerativer Zellbiologie gerichtet ist. Die Arbeitsgruppe um Prof. Müller (im ZEMM, Gebäude E7, angesiedelt) erforscht die Regulation des globalen und lokalen Chromatinstatus in embryonalen und adulten Säugerstammzellen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Raabe (Gebäude E4) analysiert Signalwege in Vorläuferzellpopulationen während der Neuronalentwicklung in der Fruchtfliege Drosophila. Das MSZ arbeitet eng mit mehreren Instituten der Fakultäten für Medizin und Biologie zusammen und ist in zahlreiche lokale und nationale Forschungsverbünde integriert.

Biologie von Stammzellen

(A. Müller)

Stammzellen sind seltene aber für die Entwicklung und Geweberegeneration essentielle Zelltypen. Forschung an Stammzellen und zellulärer Pluripotenz sind viel versprechende Bereiche humanmedizinischer Forschung. Die Möglichkeit, adulte Stammzellen in beliebige Zellen zu reprogrammieren, ist von enormer Bedeutung für die Grundlagenforschung sowie für die Entwicklung 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 bisher nur unvollständig bekannt. Im Zuge des 2014 ausgelaufenen Schwerpunktprogramms 1356 (Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung) gelang es der AG Müller das Polycomb-Gruppen (PcG) Protein Pcgf6 als einen neuen Faktor zu identifizieren, dessen Expression in somatischen Zellen zusammen mit den klassischen Reprogrammierungsfaktoren Oct4, Klf4 und c-Myc die Reprogrammierung hin zu induziert pluripotenten Stammzellen (iPS) steuert. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Pcgf6 eine Rolle beim Aufrechterhalt der Pluripotenz von embryonalen Stammzellen (ESCs) spielt. Neben ESCs und iPS, stehen auch blutbildende Stammzellen im Fokus der Arbeitsgruppe. Von zentraler Bedeutung ist dabei die Frage, wie globale Chromatinzustände das Stammzell-Verhalten leiten. Hier zeigten Arbeiten, die im Rahmen des BMBF geförderten Verbundprojektes CB-HERMES (Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut: Verlässliche Methoden der ex-vivo Expansion) durchgeführt wurden, dass die Inhibition des Chromatin-Regulators EZH2, eines weiteren Proteins aus der PcG Familie, die Expansion funktioneller humaner hämatopoetischer Stammzellen ermöglicht. Einen weiteren Schwerpunkt der Arbeitsgruppe stellt das Entwicklungspotenzial von mesenchymalen und uniparentalen embryonalen Stammzellen dar.

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. Dabei machen wir uns den Befund zu Nutze, dass für mehr als 2/3 aller Krankheits-assoziierter Gene beim Menschen Homologe in Drosophila gefunden wurden. Wir untersuchen eine Reihe von Mutationen, die aufgrund eines gestörten Proliferationsverhaltens von neuralen Vorläuferzellen zu Hyper- oder Hy-

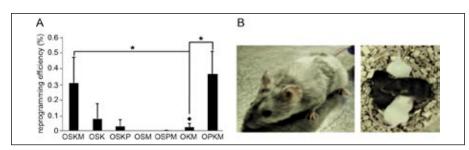
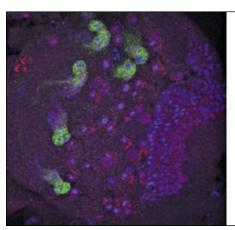


Abb. 1: Das PcG-Protein Pcgf6 kann Sox2 nicht aber c-Myc oder Klf4 bei der iPS-Reprogrammierung muriner somatischer Zellen ersetzen. A) iPS Reprogrammierungseffizienzen mit unterschiedlichen Faktorkombinationen. O = Oct4, S = Sox2, K = Klf4, M = c-Myc, P = Pcgf6. *, p < .0.5. n = 3. Fehlerbalken = Standardabweichung. B) Keimbahn-kompetente Maus (links) mit zugehöriger F1 Nachkommen-Generation (rechts), die aus der Blastozysten-Injektion einer OPKM iPS-Zelllinie hervorgegangen sind. Die Daten stammen aus Zdzieblo et al. 2014.



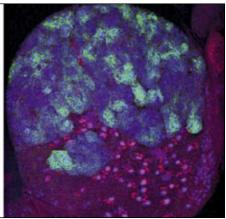


Abb. 2: Drosophila als Modell für neurale Stammzelltumore. Links: Markierung einer bestimmten Gruppe von neuralen Stammzellen und daraus abgeleiteten Zellen (grün) im larvalen wildtypischen Gehirn. Neurale Vorläuferzellen sind in pink/blau markiert. Rechts: Mutation des TRIM32 Orthologs Brain tumor (Brat) führt zu Rückdifferenzierung von Zellen in das Stammzellschicksal.

potrophien des adulten Nervensystems führen. Unsere Arbeiten konzentrieren sich dabei auf die Zellwachstumskontrolle als entscheidende Voraussetzung zur Aufrechterhaltung der Proliferationsaktivität von Vorläuferzellen über die gesamte Entwicklung. In Zusammenarbeit mit Prof. Gallant (LS Biochemie & Molekularbiologie) haben wir zum einen ein neues nukleoläres Protein charakterisiert, das unter der Kontrolle von Myc exprimiert wird und auf der Ebene der Ribosomenbiogenese das Wachstumsvermögen von neuralen Vorläuferzellen reguliert. Darüber hinaus haben wir Mutationen in einer bestimmten Klasse von kleinen nukleolären RNAs in einem Drosophila Modell für neurale Tumorstammzellen untersucht. Ein weiterer Arbeitsschwerpunkt liegt auf der neurophysiologischen Ebene. In Zusammenarbeit mit klinischen Arbeitsgruppen (Dr. Fischer, Klinik für Psychiatrie; Dr. Kittel, LS Physiologie II) wurden Funktionen der Proteinkinase RSK in der Organisation und Neurotransmission der neuromuskulären Synapse, im axonalen Transport und der Regulation des MAPK-Signalwegs aufgeklärt. Diese neuen Befunde könnten zu einem besseren Verständnis der molekularen Ursachen für mentale Retardierung beitragen, die durch Mutation des humanen RSK2-Gens verursacht wird. In dem seit 2013 eingerichteten SFB1047 ("Insect timing") versuchen wir, den Einfluss der inneren zirkadianen Uhr auf die synaptische Plastizität und den zellulären Metabolismus zu analysieren. Ein weiteres Projekt befasst sich am Beispiel der Augenentwicklung mit der Fragestellung, wie Proteine aus der Familie der p21-aktivierten Kinasen morphologische Umgestaltungsprozesse von Zellen in Gewebeverbänden durch Regulation der Cadherinvermittelten Zelladhäsion beeinflussen.

Lehre

Entsprechend den Forschungsschwerpunkten der MSZ Arbeitsgruppen werden praktische Lehrveranstaltungen für Studierende der Medizin, Biomedizin, Biochemie und Biologie angeboten. Schwerpunkt ist die Vermittlung von Grundlagen der Zellbiologie. Dabei werden die Inhalte kontinuierlich an die aktuellen Forschungsschwerpunkte angepasst. Studierende der Biomedizin und Biochemie werden in den Praktika "Zellbiologische Übungen" und "Modellorganismen" an moderne zellbiologische, biochemische und mikroskopische Arbeitstechniken herangeführt. Das Institut bietet weiterhin eine Vorlesung für fortgeschrittene Studierende der Biomedizin und Lebenswissenschaften zu dem Thema Neuroentwicklungsbiologie sowie ein Seminar über aktuelle Themen der Stammzellbiologie für Studierende der Experimentellen Medizin 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. Albrecht Müller ist Studienfachverantwortlicher für den Begleit- und Master-Studiengang "Experimentelle Medizin".

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Varagnolo L, Lin Q, Obier N, Plass C, Dietl J, Zenke M, Claus R, Müller AM. (2015) PRC2 inhibition counteracts the culture-associated loss of engraftment potential of human cord blood-derived hematopoietic stem and progenitor cells. Scientific Reports 22:12319.

Becker M, Potapenko T, Niklaus A, Bieback K, Ho AD, Müller AM. (2016) Polycomb Protein BMI1 Regulates Osteogenic Differentiation of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Downstream of GSK3. Stem Cells Dev. 25:922-33.

Herter EK, Strauch M, Gallant M, Wolf E, Raabe T, Gallant P. (2015) snoRNAs are a novel class of biologically relevant Myc targets. BMC Biol. 13:25.

Beck K, Ehmann N, Andlauer TFM, Ljaschenko D, Strecker K, Fischer M, Kittel RJ, Raabe T. (2015) Loss of the Coffin-Lowry syndrome-associated gene RSK2 alters ERK activity, synaptic function and axonal transport in Drosophila motoneurons. Dis Models Mech 8:1389-1400.

Hovhanyan A, Herter EK, Pfannstiel J, Gallant P, Raabe T. (2014) Drosophila Mbm is a nucleolar Myc and Casein kinase 2 target required for ribosome biogenesis and cell growth of central brain neuroblasts. Mol Cell Biol 34:1878-1891.

Institut für Molekulare Infektionsbiologie

KONTAKTDATEN



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

Josef-Schneider-Str. 2 / D15 97080 Würzburg Tel.: 0931/31-82575 Fax: 0931/31-82578

E-mail: joerg.vogel@uni-wuerzburg.de www.imib-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Cynthia Sharma Lehrstuhl für Molekulare Infektionsbiologie II (kommissarisch ab 3/2016)

Tel.: 0931/31-82560

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Heidrun Moll

Tel.: 0931/31-82627

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

Forschungsschwerpunkte

Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppen am IMIB gilt den molekularen Mechanismen von Infektionskrankheiten, und zwar sowohl auf der Erregerseite als auch auf der Wirtsseite. Die Gruppen kombinieren systembiologische Ansätze wie Hochdurchsatzsequenzierung von RNA, Genomanalysen und Bioinformatik mit klassischen Techniken wie funktioneller Genetik, biochemischen Analysen, FACS und Mikroskopie.

RNA-Biologie bakterieller Infektionen (J. Vogel)

Im Mittelpunkt unserer Forschung stehen nicht-kodierende RNAs (ncRNAs). Sie erfüllen wichtige regulatorische Funktionen bei allen essentiellen Prozessen der Zellbiologie von Pro- und Eukaryonten. Für uns ist besonders interessant, dass ncRNAs auch für die Virulenz von Pathogenen eine entscheidende Rolle spielen. So konnte unsere Gruppe zeigen, dass bakterielle sRNAs zusammen mit dem RNA-Chaperon Virulenzgene des Durchfallerregers Salmonella Typhimurium regulieren. In Abwesenheit von Hfg ist die Virulenz von S. Typhimurium attenuiert. Wenn wir jedoch nur einzelne RNAs ausschalten, können wir nur selten einen starken Effekt beobachten. Dies zeigt, dass die ncRNAs in ihrer Summe die Virulenz regulieren und unsere Techniken oft bisher nicht sensitiv genug sind, um die Funktion zu analysieren. Unsere Gruppe

nutzt daher systematische Ansätze wie Hochdurchsatz-Sequenzierung von RNA gepaart mit Bioinformatik und entwickelt neue, präzisere Methoden, um die RNA-Welt bakterieller Erreger besser zu verstehen. Kürzlich konnten wir mit dem von uns entwickelten "Dual RNA-seq"-Methode (gleichzeitiges Sequenzieren der RNA von Pathogen und Wirtszelle) zeigen, wie bestimmte ncRNAs in die Signalwege der Zelle eingreifen. Auf der Wirtsseite analysieren wir derzeit die Funktion der eukaryotischen IncRNAs, die im Wirt als Reaktion auf die Infektion induziert werden.

Pathogene Enterobakterien und probiotische Escherichia coli

(T. Ölschläger)

Während der Etablierung einer bakteriellen Infektion ist das Anheften an die Wirtszelle ein früher und oft essentieller Schritt. In unserer Arbeitsgruppe identifizieren und analysieren wir bakterielle Adhäsine und die entsprechenden eukaryontischen Rezeptoren. In einem kliniknahen Projekt suchen wir nach neuen Substanzen (inkl. Phytopharmazeutika mit unbekannter Wirkungsweise), die mit der bakteriellen Adhäsion oder Invasion der Wirtszelle interferieren. Weiterhin arbeiten wir mit einem probiotischen E.coli Stamm, Nissle 1917, der die Adhäsion und Invasion pathogener Bakterien verhindert und daher als Medikament zugelassen ist. Wir haben es uns als Ziel gesetzt, dass wir die zugrunde liegenden molekularen Wirkungsweisen dieses probiotischen Stammes aufklären wollen.

Aufgaben und Struktur

Die Arbeitsgruppen am Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) untersuchen die molekularen Grundlagen von Infektionen mit Bakterien, Parasiten und Pilzen, Wie entstehen diese Infektionen? Was sind die zellulären Mechanismen? Und wie können in Zukunft Infektionen besser behandelt werden? Ein Schwerpunkt der Forschung am Institut liegt auf nicht-kodierenden RNA-Molekülen und deren Rolle in der Genregulation bei Erregern und Wirten. Das IMIB ist ein interdisziplinäres Forschungsinstitut der Medizinischen Fakultät an der Universität Würzburg und gehört zum Zentrum für Infektionsforschung (ZINF). Beide wurden 1993 gegründet.Die ZINF-Nachwuchsgruppen sind im Gebäude des IMIB untergebracht und sowohl verwaltungstechnisch als auch wissenschaftlich eng an das Institut angebunden. Sehr gute Interaktionen über die Netzwerke des IZKF und des ZINF ergänzen die Grundlagenforschung am IMIB durch klinikrelevante Forschung.

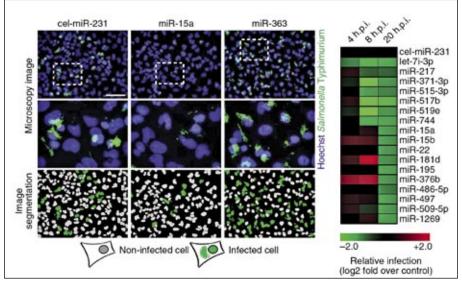


Abb. 1: A: Analyse von HeLa-Zellen nach Behandlung mit microRNAs und darauffolgender Infektion mit Salmonellen. B: microRNAs haben Einfluss auf das Ausmaß der Salmonelleninfektion (modifiziert Maudet et al. 2014), Nature Communications 22;5:4718).

Infektionsimmunologie

(H. Moll)

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

Biologie und Pathogenität von Candida albicans

(J. Morschhäuser)

Der Hefepilz Candida albicans ist ein harmloser Kommensale im Verdauungstrakt von gesunden Menschen. Allerdings kann C. albicans vor allem in immunsupprimierten Patienten auch oberflächliche Infektionen der Schleimhäute sowie lebensbedrohliche disseminierte Infektionen hervorrufen. Unsere Arbeitsgruppe untersucht wie C. albicans sich an unterschiedliche Nischen und Veränderungen in seiner Umgebung anpasst. Forschungsschwerpunkte sind die Aufklärung von Signaltransduktionswegen, die morphologische Veränderungen und die Expression von Virulenzgenen regulieren, sowie genetische Veränderungen, die zur Evolution von Varianten mit neuen Eigenschaften führen.

RNA Metabolismus in Wirtszellen

(A. Eulalio)

Pathogene haben vielfältige Mechanismen entwickelt, um ihren Wirt zu manipulieren, beispielswese um von der Wirtszelleaufgenommen und mit Nährstoffen versorgt zu werden. Nicht zuletzt muss der Erreger auch die Abwehrmechanismen des Wirtes außer Gefecht setzen. Der RNA-Mechanismus der Zelle ist für alle Funktionen in der Wirtszelle essentiell und so ist es nicht verwunderlich. dass er ein oft genutztes, obgleich bisher unterschätztes Ziel pathogener Manipulation ist. Wir untersuchen die Folgen der bakteriellen Infektion auf den zellulären RNA-Stoffwechsel des Wirts. Dabei interessieren wir uns vor allem für die microRNAs des Wirtes. Regulieren alle bakteriellen Infektionen die gleichen microRNAs oder hat jede Infektion eine spezielle microRNA-Signatur? Diese Frage wollen wir klären. Wir untersuchen außerdem, welche Funktion einzelne microRNAs für die bakterielle Infektion haben. Wir verwenden Hochdurchsatzscreening von RNA-Bibliotheken kombiniert mit automatisierter Mikroskopie und RNA-Sequenzierung.

Virulenz- und Resistenzmechanismen von Staphylococcus aureus

(K. Ohlsen)

Staphylococcus aureus gehört zu den wichtigsten Erregern von im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen. In unserer Arbeitsgruppe untersuchen wir molekulare Aspekte der Virulenz und Resistenz von Staphylokokken. Ein Schwerpunkt ist die Aufklärung der Funktion von Proteinkinasen und korrespondierenden Phosphatasen. Wir entwickeln neue Technologien um die Infektion in vivo zu beobachten (in vivo imaging) und untersuchen die Abwehrmechanismen des Wirtes. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung neuer Strategien zur Bekämpfung antibiotikaresistenter S. aureus. Dabei verfolgen wir sowohl den klassischen Ansatz einer Antibiotikatherapie als auch neue immuntherapeutische Ansätze.

Molekularbiologie pathogener Staphylokokken

(W. Ziebuhr)

Infektionen mit den nosokomialen Erregern Staphylococcus aureus und S. epidermidis treten meist im Zusammenhang mit der Verwendung von medizinischen Implantaten auf und gefährden besonders immunsupprimierte Patienten. Wir befassen uns mit den Faktoren und Prozessen, die für die Pathogenese von Infektionen mit Staphylokokken von Bedeutung sind und die zur Etablierung dieser Erreger im Hospitalmilieu beigetragen haben. Unser Forschungsinteresse gilt der Epidemiologie, Genetik und Molekularbiologie von Staphylokokken mit Schwerpunkt auf Verbindung zwischen Grundlagenforschung und Klinik.

Strukturbiologie von Mykobakterien

(S. Geibel)

Mykobakterien haben ausgeklügelte Mechanismen entwickelt, um sich der Immunabwehr zu entziehen. Einer der wichtigsten Mechanismen ist die Sekretion von Proteinen durch das sogenannte Typ VII-Sekretionssystem. Entscheidend für die Entwicklung neuer Strategien gegen Mykobakterien ist daher die Funktion dieser Sekretionsmaschinen auf molekularer Ebene zu verstehen. Es ist das Ziel unserer Arbeitsgruppe, erstmals die dreidimensionalen Strukturen von verschiedenen Typ VII-Sekretionssystemen zu bestimmten und ein Modell für den Sekretionsmechanismus zu generieren. Dafür nutzen wir modernste Methoden der Strukturbiologie (Elektronenmikroskopie und Röntgenstrukturanalyse). Die hoch aufgelösten 3D-Strukturen sollen als Grundlage zur Wirkstoffentwicklung dienen, um die unterschiedlichen Typ VII-Sekretionssysteme spezifisch blockieren zu können.

Lehre

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

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Papenfort K, Espinosa E, Casadesús J, Vogel J. (2015) Small RNA-based feed-forward loop with AND-gate logic regulates extrachromosomal DNA transfer in Salmonella. PNAS 112:E4772-81.

Westermann AJ, Förstner KU, Amman F, Barquist L, Chao Y, Schulte LN, Müller L, Reinhardt R, Stadler PF, Vogel J. (2016) Dual RNA-seq unveils noncoding RNA functions in host-pathogen interactions. Nature 529:496-501.

Maudet C, Mano M, Sunkavalli U, Sharan M, Giacca M, Förstner KU, Eulalio A. (2014) Functional high-throughput screening identifies the miR-15 microRNA family as cellular restriction factors for Salmonella infection. Nature Communications 5.4718

Gonzalez-Leal IJ, Roeger B, Schwarz A, Schirmeister T, Reinheckel T, Lutz MB, Moll H. (2014) Cathepsin B in antigen-presenting cells controls mediators of the Th1 immune response during Leishmania major infection. PLoS Neglected Tropical Diseases 8:e3194.

Schneider S, Morschhäuser J. (2015) Induction of Candida albicans drug resistance genes by hybrid zinc cluster transcription factors. Antimicrobial Agents & Chemotherapy 59:558-69.

Institut für Hygiene und Mikrobiologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Matthias Frosch (Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/31-46160 Fax: 0931/31-46445

E-mail: secretary@hygiene.uni-wuerzburg.de www.hygiene.uni-wuerzburg.de www.meningococcus.de

www.haemophilus.uni-wuerzburg.de www.echinococcus.de

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

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

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

Aufgaben in der Krankenversorgung gehören die Erarbeitung von Strategien zur Vermeidung von Krankenhausinfektionen und die Krankenhaushygiene. Jährlich werden ca. 80.000 mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Im Zentrum der Forschungsaktivitäten des Instituts stehen die molekularen Ursachen der Entstehung von Infektionskrankheiten. Mit Methoden der Molekulargenetik, Zellbiologie, Immunologie und Genomforschung werden Fragen der Pathogenität von Bakterien und Parasiten bearbeitet und Konzepte entwickelt, die neue Möglichkeiten zur Diagnostik, Therapie und Vorbeugung von Infektionskrankheiten eröffnen. Im Institut ist zudem die Stabsstelle Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Würzburg angesiedelt.

Am Institut wurde vom Robert-Koch-Institut das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken und *Haemophilus influenzae* (NRZM-Hi) eingerichtet. Zu den Aufgaben des NRZM-Hi gehört die molekularbiologische Charakterisierung von Krankheitskeimen, individuelle Beratung zum Fallmanagement und die Beratung von Gesundheitsämtern bei der epidemiologischen Untersuchung gehäuft auftretender Meningokokkenerkrankungen. Mit diesem Aufgabenkatalog ist das Institut in eine europaweite Gruppe von Referenzzentren, die "European Meningococcal and Haemophilus Disease Society" (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 ist am Institut das Konsiliarlaborator für 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)

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.

Aufgaben und Struktur

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

Im Bereich der Krankenversorgung verfügt das Institut zusätzlich zum vollen Spektrum der Routineuntersuchungen über ein breites Repertoire an molekularbiologischen und serologischen Spezialuntersuchungen. Zu den

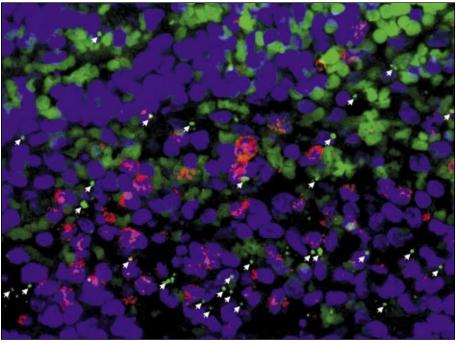


Abb. 1: Meningokokken induzieren die Bildung von Ceramid-reichen Membranplattformen auf Gehirnendothelzellen (HBMEC). HBMEC wurden mit GFP-exprimierenden Meningokokken (MC58) für 2 Stunden infiziert und mit einem anti-Ceramid-Antikörper sowie einem sekundären Cy3-gekoppelten anti-Maus IgM Antikörper gefärbt. Gezeigt wird die Ko-lokalisation von Bakterien und Ceramid-reichen Membranplattformen (doi:10.1371/journal.ppat.1004160.g001).

Klinisch-theoretische Institute

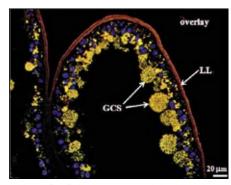


Abb. 2: Ein Echinococcus multilocularis Insulin-Rezeptor (EmIR1) wird in Glycogen-Speicherzellen des Metazestoden exprimiert. Immunhistochemie gegen E. multilocularis-Zytsen mit einem anti-EmIR1 Antikörper (gelb), Hoechst-Staining (blau, Kerne), anti-Echinococcus Oberlächenstrukturen. LL = Laminatschicht, GCS = Glycogenspeicherzellen. (Präparation: Andrew Hemphill).

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Analyse von rezeptortypischer Signaltransduktionskaskaden, die zur Umorganisation des Aktinzytoskeletts von infizierten Zellen führen und zur Aufnahme des Erregers in die Wirtszelle.

Wirtsinteraktion von Meningokokken bei Kolonisation und Sepsis (K. Johswich)

Obwohl sie lebensgefährliche Krankheitsbilder wie Sepsis oder Meningitis hervorrufen können, sind Meningokokken ein häufiger Bestandteil der menschlichen nasopharyngealen Flora. In einem humanisierten Mausmodell werden die Faktoren herausgearbeitet, welche N. meningitidis die Besiedelung der Mukosa im Nasopharynx ermöglichen. Zudem wird untersucht, inwieweit das Komplementsystem als der wichtigste Arm des Immunsystems gegenüber invasiven Meningokokkenerkrankungen einen Einfluss auf die mukosale Kolonisation ausübt. Das Komplementsystem wird während der Meningokokken-Sepsis stark aktiviert, wobei auch potente Entzündungsmediatoren (C3a und C5a) freigesetzt werden, die die überschießende, systemische Entzündungsreaktion verstärken können. Im experimentellen Sepsis-Modell wird die Beteiligung dieser sogenannten Anaphylatoxine auf die Pathophysiologie der Meningokokkensepsis untersucht.

Genomforschung an pathogenen Bakterien

(C. Schoen, M. Frosch)

Vergleichende Genomanalysen der letzten

Jahre haben gezeigt, dass Meningokokken mit 2 Mb zwar ein vergleichsweise kleines, dafür aber genetisch sehr dynamisches Genom besitzen. Die resultierende hohe Plastizität ihres Genoms verleiht den Meningokokken ein hohes Maß an evolutionärer Anpassungsfähigkeit und sichert ihnen damit eine langfristig stabile Koexistenz mit ihrem Wirt. Gleichzeitig sind die Mechanismen der Genomvariabilität und -stabilität von zentraler Bedeutung für ihr gelegentlich invasives und damit pathogenes Verhalten. Die Untersuchung dieser Mechanismen mit den Methoden der evolutionären und funktionellen Genomforschung bildet daher einen weiteren Forschungsschwerpunkt des Instituts.

Populationsbiologie invasiver Pathogene (U. Vogel, H. Claus)

Ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung der molekularen Epidemiologie von *N. meningitidis* und *H. influenzae* mit Hilfe der bakteriellen Feintypisierung und unter Zuhilfenahme der am Nationalen Referenzzentrum kontinuierlich aufgebauten Stammsammlung. Zur Laborsurveillance im Auftrag des Robert Koch-Instituts gehört auch die Überwachung der Resistenzentwicklungen gegenüber Antibiotika. Darüber hinaus wird in der Arbeitsgruppe die Kapselbiosynthese bei Meningokokken untersucht.

Fuchsbandwurm und alveoläre Echinokokkose

(K. Brehm)

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

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

Hemer S, Konrad C, Spiliotis M, Koziol U, Schaack D, Förster S, Gelmedin V, Stadelmann B, Dandekar T, Hemphill A, Brehm K. (2014) Host insulin stimulates Echinococcus multilocularis insulin signalling pathways and larval development. BMC Biol 12:5.

Johswich KO, McCaw SE, Strobel L, Frosch M, Gray-Owen SD. (2015) Sterilizing immunity elicited by Neisseria meningitidis carriage shows broader protection than predicted by serum antibody cross-reactivity in CEACAM1-humanized mice. Infect Immun 83:354-363.

Koziol U, Radio S, Smircich P, Zarowiecki M, Fernández C, Brehm K. (2015) A novel terminalrepeat retrotransposon in miniature (TRIM) is massively expressed in Echinococcus multilocularis stem cells. Genome Biol Evol 7:2136-2153.

Lâm TT, Claus H, Frosch M, Vogel U. (2016) Analysis of non-typeable Haemophilus influenzae in invasive disease reveals lack of the capsule. Clin Microbiol Infect 22:63.e7-8.

Simonis A, Hebling S, Gulbins E, Schneider-Schaulies S, Schubert-Unkmeir A. (2014) Differential activation of acid sphingomyelinase and ceramide release determines invasiveness of Neisseria meningitidis into brain endothelial cells. PLoS Pathog 10:e1004160.

Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B)

KONTAKTDATEN



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

Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-47308 Fax: 0931/201-647310

E-mail: peter.heuschmann@uni-wuerzburg.de www.epidemiologie.uni-wuerzburg.de

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

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B, Vorstand: Univ.-Prof. Dr. P. U. Heuschmann) wurde im Oktober 2011 an der Universität Würzburg neu eingerichtet. Das IKE-B vertritt die Fächer Epidemiologie und Biometrie an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg in Forschung und Lehre. Den wissenschaftlichen Schwerpunkt des Instituts bildet die klinische Epidemiologie. Hierzu zählen insbesondere Studien zu Krankheitsursachen und Risikofaktoren, Therapie und Prävention, Prognose und Outcome, Diagnostik und Screening sowie Angemessenheit und Qualität der medizinischen Versorgung. Hierbei steht im Mittelpunkt der methodischen Forschung, klinisch relevante, patienten-orientierte Fragestellungen mittels geeigneter Studiendesigns zu beantworten. Weiterhin hat sich das IKE-B zum Ziel gesetzt, die Ausbildungssituation von Medizinstudierenden, iungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie Ärztinnen und Ärzten in den Bereichen Epidemiologie und Biometrie auf unterschiedlichen Stufen ihrer Karriere am Standort Würzburg zu verbessern.

Forschungsschwerpunkte

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

Klinische Forschung

Schwerpunkt des Themenbereichs klinische Forschung ist die Entwicklung neuer Methoden für die Planung und Auswertung klinischer Studien. Hierzu zählt auch die Unterstützung von klinischen Studien, die von Einrichtungen des Universitätsklinikums Würzburg, der Universität Würzburg sowie externer Partner geplant oder durchgeführt werden. Es existiert eine enge Kooperation mit der Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg, insbesondere im Bereich Biometrie. Der Themenschwerpunkt Biometrie wird durch Prof. Dr. Gelbrich verfreten.

Zu den Projekten des IKE-B im Bereich klinische Forschung zählen z.B. die biometrische Betreuung im Rahmen von nationalen multizentrischen Studien zur verbesserten Diagnose von Vorhofflimmern nach Schlaganfall (z.B. FIND AF randomized, MONDAFIS).

Prognosestudien

Der Themenbereich Prognosestudien beinhaltet Aufbau, Durchführung und Auswertung von Kohortenstudien, die mit Hochrisikopersonen aus der Allgemeinbevölkerung oder Patienten mit definierten Erkrankungen durchgeführt werden.

Ein Schwerpunkt des IKE-B liegt in der Untersuchung des natürlichen Verlaufes von Erkrankungen sowie der Identifikation von Hochrisikogruppen für klinisch relevante Endpunkte, wie z.B. Komplikationen, Komorbiditäten oder Überleben bei Patientenkollektiven des klinischen Alltags. Hierbei seien exemplarisch Prognosestudien bei Schlaganfallpatienten erwähnt, in deren Rahmen Einflussfaktoren auf die Langzeitbehinderung

von Betroffenen identifiziert sowie Risikomodelle für die Vorhersage relevanter Komplikationen entwickelt werden. So wurde kürzlich die SICFAIL Studie als Kooperationsprojekt zwischen IKE-B, Neurologischer Klinik des UKW (Prof. Dr. C. Kleinschnitz) sowie DZHI (Prof. Dr. S. Störk) initiiert, in deren Rahmen der natürliche Verlauf der Herzinsuffizienz bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall untersucht werden soll.

Seit 2013 wird die STAAB Kohortenstudie als gemeinsames Projekt des DZHI (Prof. Dr. S. Störk) und des IKE-B durchgeführt. Im Rahmen der STAAB Studie sollen die Häufigkeit von frühen Formen der Herzinsuffizienz (Stadien A und B) sowie deren Einflussfaktoren in der Allgemeinbevölkerung untersucht werden. Hierzu wird eine repräsentative Bevölkerungsstichprobe von 5000 Männern und Frauen im Alter zwischen 30 und 79 Jahren aus der Region Würzburg rekrutiert. Die Teilnehmer werden über eine Einwohnermeldeamtsstichprobe zufällig ausgewählt und umfassend zu Lebensweise, gesundheitlichen Faktoren und Vorerkrankungen befragt. Weiterhin wird eine standardisierte Herz- und Gefäßdiagnostik (u.a. Echokardiographie, EKG), anthropometrische Untersuchungen, Bioimpedanzmessung, neuropsychologische Testungen sowie eine umfassende Labordiagnostik (inkl. Asservierung von Bioproben) durchgeführt. Die Erhebung dieser Informationen findet in der kürzlich in Kooperation mit dem DZHI etablierten epidemiologischen Untersuchungsstraße statt (siehe Abb. 1). Alle Teilnehmer sollen drei Jahre nach der Basisuntersuchung bezüglich der Veränderung der Herzfunktion nachuntersucht werden. Die STAAB Studie wurde 2015 durch ein internationales Gutachtergremium positiv zwischenbegutachtet und wird bis 2020 im Rahmen des DZHI durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Versorgungsforschung

Der Themenbereich Versorgungsforschung beschäftigt sich mit Untersuchungen zu Qualität und Angemessenheit der medizinischen Versorgung in der Bevölkerung. Hierzu zählen u.a. die Entwicklung von Methoden zur Beurteilung der Qualität der Behandlung von Patienten im klinischen Alltag sowie die Evaluation von Maßnahmen zur Verbesserung der Umsetzung von Ergebnissen klinischer Studien in die klinische Versorgung. In diesem Themenbereich werden eine Reihe von Register- und Kohortenstudien hauptsächlich im Bereich Herzkreislauferkrankungen (z.B. EUROASPIRE Studien) sowie Schlaganfall (z.B. EIS Collaboration).

Klinisch-theoretische Institute

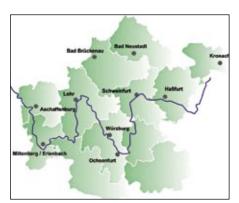


Abb. 1: TRANSIT-Stroke Netzwerk (Stand Januar 2016).

Exemplarisch aus diesem Themenbereich sei das kürzlich eingerichtete Transregionale Netzwerk für Schlaganfallintervention mit Telemedizin (TRANSIT-Stroke) genannt. TRANSIT-Stroke ist ein gemeinsames Telemedizinnetzwerk verschiedener Kliniken in Nordwestbayern unter der Projektleitung der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg (Geschäftsführer TRAN-SIT-Stroke: PD Dr. Kraft) mit dem Ziel, die Akutversorgung von Schlaganfallpatienten in Nordwestbayern zu verbessern. Die teilnehmenden Kliniken sind in einem dreistufigen System gegliedert und umfassen drei Stufen: Stufe I (Krankenhäuser ohne zertifizierte SU, die über die Netzwerkzentren jederzeit eine teleneurologische Konsultation zu allen Schlaganfallpatienten in Anspruch nehmen können); Stufe II (Kliniken mit regionalen Stroke Units); sowie Stufe III (Kliniken mit überregionalen Stroke Units). Drei der teilnehmenden Kliniken mit überregionaler Stroke Unit (Universitätsklinikum Würzburg, Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt, Neurologische Klinik Bad Neustadt/Saale) stellen in TRANSIT-Stroke den kontinuierlichen teleneurologischen Dienst für die Kooperationskliniken der Stufe I und II sicher und fungieren als Netzwerkzentren.

Im TRANSIT-Stroke Netzwerk soll zudem die Sekundärprävention, d.h. alle Maßnahmen, die einen weiteren Schlaganfall verhindern sollen, optimiert werden. Die Investitionskosten des TRANSIT-Stroke Netzwerks werden vom Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege gefördert, der Regelbetrieb des Netzwerks wird durch die gesetzlichen Krankenkassen Bayerns finanziert. Die Implementierung des Netzwerks wird durch das IKE-B wissenschaftlich begleitet. Hierbei soll die Einführung der telemedizinischen Versorgung unter Koordination des IKE-B als Methodenzentrum evaluiert und insbesondere die Qualität der akutstationären Versorgung sowie die regionale Versorgungssituation der Betroffenen bis zu drei Monate nach Schlaganfall analysiert werden. Das Netzwerk kann zukünftig auch als Plattform für Projekte zur Verbesserung der Versorgung in der Region genutzt werden. TRANSIT-Stroke wurde 2014 mit dem Preis "Kampf dem Schlaganfall" der Hentschel-Stiftung geehrt.

Lehre

In der Lehre legt das IKE-B besonderen Wert auf die Verbesserung der Ausbildungssituation von Medizinstudierenden, jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie Ärztinnen und Ärzten in den Fachgebieten Epidemiologie und Biometrie an der Universität Würzburg.

Hierzu zählen im Bereich der Ausbildung der Medizinstudierenden z.B. die semesterbegleitenden Vorlesungen sowie praktischen Übungen in Kleingruppen in Epidemiologie und Biometrie. Im Rahmen der Übungen soll anhand praktischer Beispiele aus dem klinischen Alltag die Relevanz der Epidemiologie und Biometrie für die klinische Praxis aufgezeigt werden. Zudem werden für interessierte Medizinstudierende vertiefende Kurse zu epidemiologischen und biometrischen Themen angeboten, wie z.B. zur kritischen Interpretation wissenschaftlicher Studien oder zu statistischen Auswertungen mit SPSS für Anfänger und für Fortgeschrittene.

Seit Oktober 2014 bietet das IKE-B für Promovierende der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg eine statistische studentische Beratung für Promotionsarbeiten an. Die Statistische Beratung dient als "Hilfe zur Selbsthilfe" um hinsichtlich der Planung, Durchführung, Auswertung und Ergebnisinterpretation ihres Vorhabens zu unterstützen. Innerhalb der ersten zwölf Monate wurden bereits über 210 Beratungen durchgeführt.

Das IKE-B ist aktiv am Aufbau weiterer Ausbildungsmöglichkeiten im Bereich klinischer Forschung, klinischer Epidemiologie und Versorgungsforschung in Zusammenarbeit mit einer Vielzahl von bestehenden Forschungseinrichtungen in Würzburg (wie z.B. dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz) beteiligt. Hierzu zählt z.B. die Etablierung eines Begleitstudiums "Klinische Forschung und Epidemiologie" für Medizinstudierende im WS 2012/2013, in dessen Rahmen ausgewählte Teilnehmer grundlegende Kenntnisse in der klinischen Forschung sowie in epidemiologischen und biometrischen Methoden in Theorie und Praxis erlangen und an die praktische wissenschaftliche Arbeit im Forschungsalltag herangeführt werden. Bis zum Wintersemester 2015/2016 haben sich 23 Studierende in dieses Begleitsstudium eingeschrieben; vier davon haben das Studienprogramm bereits erfolgreich abgeschlossen. Aus dem Curriculum des Begleitstudiums wurde außerdem ein Masterstudiengang entwickelt, der seit 2015 zum Studienangebot der Medizinischen Fakultät gehört.

Für die Weiterqualifikation junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Bereich der patientenorientierten Forschung ist das IKE-B zusammen mit weiteren Einrichtungen der Universität Würzburg und des UKW an der Etablierung der neuen Sektion "Clinical Sciences" in der "Graduate School of Life Sciences" im Jahr 2013 beteiligt. Im Rahmen dieser neuen Sektion wird z.B. ein "Curriculum Clinical Research" als Qualifikationsmaßnahme im Bereich der klinischen Forschung für junge Ärztinnen und Ärzte angeboten. Zudem findet 2016 bereits die vierte jährliche "Winterschool in Clinical Epidemiology" statt, in der praktische und theoretische Übungen zu aktuellen patientenorientierten Forschungsthemen unter Beteiligung nationaler und internationaler Experten angeboten werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Chung SC, Gedeborg R, Nicholas O, James S, Jeppsson A, Wolfe C, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, Jernberg T, Hemingway H. (2014) Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. Lancet pii: S0140-6736(13)62070

Weber-Krüger M, Gelbrich G, Stahrenberg R, Liman J, Kermer P, Hamann GF, Seegers J, Gröschel K, Wachter R (2014) Find-AF(RANDOMISED) investigators. Finding atrial fibrillation in stroke patients: Randomized evaluation of enhanced and prolonged Holter monitoring—Find-AF(RANDOMISED)—rationale and design. Am Heart J 168:438-445.

Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, Poli S, Kleinschnitz C, Steiner T, Heuschmann PU, Veltkamp R. (2016) Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. JAMA Neurol. 73:169-77.

Rizos T, Quilitzsch A, Busse O, Haeusler KG, Endres M, Heuschmann PU, Veltkamp R. (2015) Diagnostic work-up for detection of paroxysmal atrial fibrillation after acute ischemic stroke: cross-sectional survey on german stroke units. Stroke 46:1693-5.

Wiedmann S, Hillmann S, Abilleira S, Dennis M, Hermanek P, Niewada M, Norrving B, Asplund K, Rudd AG, Wolfe CD, Heuschmann PU (2015) European Implementation Score Collaboration. Variations in acute hospital stroke care and factors influencing adherence to quality indicators in 6 European audits. Stroke 46:579-81.

Institut für Rechtsmedizin

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Michael Bohnert (Vorstand)

Versbacher Str. 3 97078 Würzburg Tel.: 0931/31-47020 Fax: 0931/31-47000

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

Aufgaben und Struktur

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

Im Jahre 2015 standen dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg an akademischen Mitarbeitern neben dem Vorstand 1 Oberarzt, 3 Assistenzärzte, 2 Biologen und 1 Toxikologe zur Verfügung. Von den insgesamt 19 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts werden 9 aus den erwirtschafteten Mitteln des Institutes finanziert. Bei den übrigen Stellen handelt es sich um Landesstellen für Forschung und Lehre im Fach.

Forschungsschwerpunkte

Die Rechtsmedizin definiert sich als medizinische Spezialdisziplin, die medizinische und naturwissenschaftliche Kenntnisse und Verfahren zum Zweck der Rechtspflege anwendet. Es ist ein stark anwendungsbezogenes Querschnittsfach, das sich auch in seiner Forschungsausrichtung an den Anforderungen von Polizei und Justiz orientiert. Wie in jeder anderen praktischen ausgerichteten medizinischen Fachrichtung ergeben sich die wissenschaftlichen Fragestellungen aus den Problemen bei der täglichen Arbeit. Die rechtsmedizinische Forschung konzentriert sich auf Untersuchungen zur Befunderhebung, zum Beweiswert von Befunden, zur Rekonstruktion und zur Etablierung valider Begutachtungskriterien.

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

Derzeitige wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Expression von Glukose-Transportern im menschlichen Gehirn bei Schädel-Hirn-Traumata, die Liegezeitbestimmung an Knochen sowie die Suche und Dokumentation von Blutspuren mittels infrarotoptischer Verfahren.

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

(S. Oerter, M. Bohnert)

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

Liegezeitbestimmung an Knochen

(K. Jellinghaus, M. Bohnert)

Bei der forensisch-anthropologischen Begutachtung von Knochenfunden ist neben den Fragen nach Geschlecht, Alter, Zeichen von Gewalteinwirkungen und Individualitätsmerkmalen auch die nach der Liegedauer zu beantworten. Dies ist von weittragender rechtlicher Bedeutung, da die Verfolgbarkeit einer Straftat, ausgenommen Völkermord und Mord, abhängig von der Schwere der Strafandrohung nach 3, 5, 10, 20 oder 30 Jahren verjährt (§ 78 StGB). In der Regel wird seitens der Kriminalpolizei bis zu einer Liegezeit eines Knochens von 30 Jahren oder weniger ermittelt. Jedoch erweist es sich aufgrund des sehr unterschiedlichen Erhaltungszustandes von Knochen(-teilen) immer wieder als schwierig, eine genaue Aussage hinsichtlich der Liegezeit zu treffen. Der Erhaltungszustand eines Knochens wird maßgeblich von den Liegebedingungen beeinflusst; sie sind letztendlich entscheidender für den Zustand eines Knochens als die Liegezeit selbst. Die bestehenden diagnostischen Unsicherheiten haben zur Folge, dass Knochenfunde häufig als zu alt oder jung geschätzt werden. Dies wiederum zieht ermittlungstechnische Konsequenzen nach sich. Ziel der gegenständ-

Klinisch-theoretische Institute

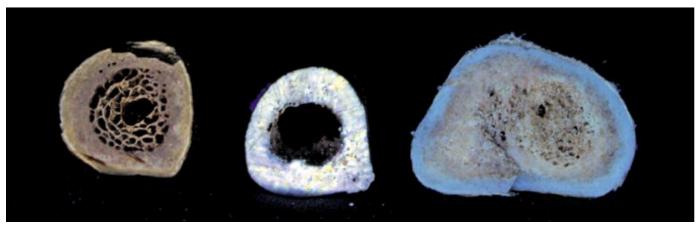


Abb. 1: UV-Fluoreszenz der Sägeschnittfläche eines Langknochens mit unbekannter Liegezeit (Mitte), flankiert von einer Negativkontrolle (links) und einer Positivkontrolle (rechts).

lichen Studie ist es, das Methodenspektrum zur Liegezeitschätzung menschlicher Knochen zu erweitern und zu verbessern. Dazu werden bereits bestehende Methoden zur Liegezeitschätzung an Knochen mit genau bekannter Liegezeit überprüft und im Zusammenspiel mit neuen Verfahren (Fluoreszenz, Histologie, molekulare Degradation, Dichtemessung) dazu verwandt werden, kostengünstige Routineparameter für den rechtsmedizinischen Alltag zu entwickeln, die im Falle eines unbekannten Knochenfundes zur Anwendung kommen können. Kooperationspartner sind das Institut für Anthropologie der Universität Freiburg, das Landesamt für Geologie Baden-Württemberg, die Reiss-Engelhorn-Museen Mannheim sowie das Forensic Anthropology Center der University of Tenneseee, Knoxville.

Infrarotoptischer Nachweis latenter Blutspuren

(V. Sterzik, M. Bohnert)

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

Lehre

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

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Sterzik V, Belenki L, Liehr AW, Bohnert M. (2014) Spectrometric evaluation of post-mortem optical skin changes. Int J Legal Med 128:361-367.

Rost T, Wittig H, Bohnert M. (2014) Zur Problematik der Glanzlichtbildung bei der Fotodokumentation im Obduktionssaal. Arch Kriminol 233:114-122.

Sterzik V, Panzer S, Apfelbacher M, Bohnert M. (2016) Searching for biological traces on different materials by using a forensic light source and infrared photography. Int J Legal Med 130:599-605.

Jellinghaus K, Blässer L, Scheller C, Bohnert M. (2015) Über die Trocknungszeit menschlichen Speichels. Arch Kriminol 235:99-109.

Bohnert M, Hejna P. (2016) Tongue protrusion in burned bodies. Int J Legal Med 130:1253-1255.

Pathologisches Institut

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald (Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/31-81199 Fax: 0931/31-81224

E-mail: Rosenwald@mail.uni-wuerzburg.de www.pathologie.uni-wuerzburg.de

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

Aufgaben und Struktur

Das Pathologische Institut der Universität Würzburg ist ein klinisch-theoretisches Institut mit mehr als 100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, darunter ca. 20 Pathologinnen und Pathologen. Die Aufgaben in der Krankenversorgung betreffen die histologische und zytologische Diagnostik von Biopsie-Material und die Durchführung von klinischen Obduktionen, primär für die Universitätskliniken, darüber hinaus aber auch für auswärtige Krankenhäuser sowie niedergelassene Ärzte aller Fachrichtungen. Das Institut besitzt einen national und international sichtbaren Schwerpunkt für Hämatopathologie und betreibt eine intensive Konsultationstätigkeit bei der Abklärung schwieriger 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, E. Geissinger)

Die Arbeitsgruppen von Prof. Rosenwald und Prof. Geissinger beschäftigen sich mit der molekulargenetischen Pathogenese maligner B- und T-Zell-Lymphome sowie des Multiplen Myeloms. Wesentliche Arbeiten in den Jahren 2014 und 2015 beschäftigten sich mit der molekularen Charakterisierung von biologisch und klinisch relevanten Lymphomsubgruppen. Beispielsweise konnten in der Gruppe der jungen Hochrisiko-Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom neue biologische Risikofaktoren definiert werden. 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 in der Klinischen Forschergruppe 216 (Signalnetzwerk im Multiplen Myelom).

Molekulare Pathogenese Hämatologischer Neoplasien

(E. Leich)

Im Rahmen der Klinischen Forschergruppe 216 und der Sander-Therapieeinheit "Multiples Myelom" beschäftigt sich diese Arbeitsgruppe mit der molekularen Charakterisierung des multiplen Myeloms. Mit Hilfe von "Next Generation Sequencing"-Ansätzen konnte ein Signalnetzwerk, bestehend aus Rezeptor-Tyrosinkinasen, Adhäsionsmolekülen und deren "downstream" Effektoren definiert werden, das besonders häufig von somatischen Mutationen betroffen ist. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt dieser Arbeitsgruppe ist die molekulare Charakterisierung von t(14;18)-negativen follikulären Lymphomen. Es konnte gezeigt werden, dass diese im Vergleich zu der weitaus häufigeren Gruppe von t(14;18)-positiven follikulären Lymphomen mit biologischen Merkmalen assoziiert sind, die einem späten B-Zell-Keimzentrumsphänotyp entsprechen. Ziel einer laufenden Sequenzierstudie ist es jetzt, die Pathogenese der t(14;18)-negativen follikulären Lymphome näher zu erforschen.

Molekulare und Zelluläre Immunologie (F. Berberich-Siebelt)

Innerhalb des Fachgebiets , Molekulare und Zelluläre Immunologie' liegt der Schwerpunkt auf der Analyse von CD4+ T-Zellen. Seit einiger Zeit wird insbesondere die Rolle der Familie der NFAT-Transkriptionsfaktoren sowie einzelner Familienmitglieder und deren Isoformen für die Aktivierung und Funktion von konventionellen T-Zellen (Tcon) und regulatorischen T-Zellen (Treg) analysiert. Nachdem einerseits die Bedeutung der NFAT-Faktoren für Tcons auch in verschiedenen Krankheitsmodellen für autoimmunologische Krankheiten immer wieder unter Beweis gestellt werden konnte, wurde andererseits deutlich, dass Tregs in ihrer Funktion kaum NFAT-abhängig sind. Dies eröffnet die Option, statt einer generellen Immunsuppression NFAT spezifisch zu hemmen und damit die Funktionsfähigkeit von Tregs zu erhalten. Eine Ausnahme zu der Dichotomie zwischen Tcons und Tregs in Bezug auf die NFAT-Abhängigkeit stellen solche Tregs dar, die in die Follikel einwandern, um die Keimzentrumsreaktion zu kontrollieren. Hier ist NFATc1 für die Migration in die Follikel unabdingbar. Bei Fehlen von NFATc1 entwickeln sich Auto-Antikörper, wie man sie z. B. beim Lupus erythematodes kennt. Somit könnte es u. U. sinnvoll sein, nur einzelne NFAT-Mitglieder therapeutisch auszuschalten. Meist weisen präklinische Modelle mit unseren verschiedenen NFATdefizienten Mäusen die Richtung. Entsprechend werden pharmakologische Inhibitoren und "Genome Editing"-Strategien getestet. Dies geschieht immer auch in Kooperation mit dem Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie und wird gefördert durch die Wilhelm Sander- und Thyssenstiftung.

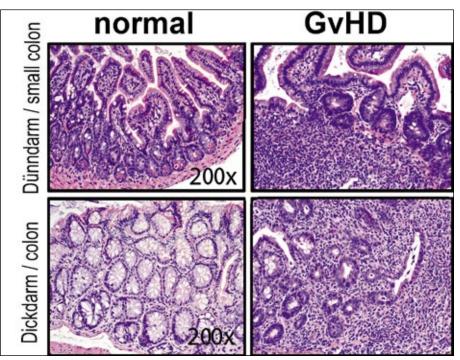


Abb. 1: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion; englisch: Graft-versus-Host-Disease (GvHD) im Mausmodel. Knochenmark wurde ohne (normal) oder zusammen mit T-Zellen (GvHD) transplantiert. Gezeigt sind repräsentative H&E-Färbungen des Dünn- und Dickdarms. [Vaeth M et al., 2015].

Humane Krebsimmunität durch natürliche Antikörper

(S. Brändlein)

In den letzten beiden Jahren lag der Schwerpunkt der Forschungsarbeit in der Weiterentwicklung tumorspezifischer humaner monoklonaler Antikörper zu klinischen Produkten. Insbesondere der Apoptose-induzierende IgM Antikörper PAT-SAM-6 mit seiner Zielstruktur GRP78 (glucose regulated protein 78) erwies sich als vielversprechend für einen immuntherapeutischen Einsatz.

Die Ergebnisse einer klinischen Phase I/Ila-Studie bei Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelom (MM) ermutigen zu weiterführenden Studien. Auch die Behandlung eines therapieresistenten Patienten mit intra- und extramedullärem Rezidiv eines MM mit PAT-SM6 in Kombination mit Bortezomib und Lenalidomid erwies sich als sehr wirksam. Die zukünftige Forschung konzentriert sich auf die Ausweitung des klinischen Einsatzes der Antikörper sowie die Analyse der zugrunde liegenden Mechanismen ihrer tumoriziden Wirkung.

Neuroonkologie und Neurodegeneration (C. Monoranu)

Ein Forschungsschwerpunkt dieser Arbeitsgruppe betrifft Genexpressions-Analysen am

humanen post mortem Hirngewebe von Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Alzheimer-Erkrankung im Vergleich zur physiologischen Zellalterung. Als Grundlage hierzu dient das noch nicht gänzlich aufgeschlüsselte Konzept der selektiven Vulnerabilität unterschiedlicher Hirnregionen. Dabei zeigte sich, dass der Hippocampus, eine auf lichtmikroskopischer Ebene sehr früh befallene Region, auch molekularbiologisch deutliche Unterschiede gegenüber resistenten Regionen wie z.B. dem Kleinhirn aufweist. Bislang konnten einzelne Kandidatengene identifiziert werden, die offenbar eine wichtige Rolle bei der Entstehung der neurofibrillären Veränderungen spielen können.

Auf Grund der zunehmenden Bedeutung, die der Neuroinflammation sowohl bei der Entstehung und Progression neurodegenerativer Erkrankungen als auch der malignen Gliome in letzter Zeit zugeschrieben wird, hat sich in dieser Arbeitsgruppe ein zusätzlicher Forschungsschwerpunkt entwickelt.

Im Bereich der Neurodegeneration wurden Veränderungen in der Expression neuroinflammations-assoziierter Gene im Verlauf der sporadischen Form der Alzheimer Erkrankung nachgewiesen (TREM2, CX3CL1). Neuere Untersuchungen zur M1-/M2-Mikroglia befinden sich im Gange.

Die neuroonkologische Forschung beschäftigt sich neben der Etablierung prognostisch relevanter Marker bei Ependymomen und

den Grundlagen des Gliomwachstums mit der Rolle der Neuroinflammation (Tumor-assoziierte Makrophagen) sowie mit der Entwicklung neuer theranostischer Marker (z. B. CXCR4) und Genexpressionsanalysen mittels RNAscope bei Glioblastomen und malignen Meningeomen.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rasche L, Duell J, Castro IC, Dubljevic V, Chatterjee M, Knop S, Hensel F, Rosenwald A, Einsele H, Topp MS, Brändlein S. (2015). GRP78-directed immunotherapy in relapsed or refractory multiple myeloma - results from a phase 1 trial with the monoclonal immunoglobulin M antibody PAT-SM6. Haematologica 100:377-84.

Vaeth M, Muller G, Stauss D, Dietz L, Klein-Hessling S, Serfling E, Lipp M, Berberich I, Berberich-Siebelt F. (2014) Follicular regulatory T cells control humoral autoimmunity via NFAT2-regulated CXCR5 expression. J Exp Med 211:545-61.

Keppler S, Weißbach S, Langer C, Knop S, Pischimarov J, Kull M, Stühmer T, Steinbrunn T, Bargou R, Einsele H, Rosenwald A, Leich E. (2016) Rare SNPs in receptor tyrosine kinases are negative outcome predictors in multiple myeloma. Oncotarget 7:38762-38774.

Horn H, Ziepert M, Wartenberg M, Staiger AM, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, Klapper W, Stuhlmann-Laeisz C, Hummel M, Stein H, Lenze D, Hartmann S, Hansmann ML, Möller P, Cogliatti S, Pfreundschuh M, Trümper L, Loeffler M, Glass B, Schmitz N, Ott G, Rosenwald A. (2015) 30. Different biological risk factors in young poor-prognosis and elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia 29:1564-70.

Lapa C, Linsenmann T, Luckerath K, Samnick S, Herrmann K, Stoffer C, Ernestus RI, Buck AK, Lohr M, Monoranu CM. (2015) Tumor-associated macrophages in glioblastoma multiforme-a suitable target for somatostatin receptor-based imaging and therapy? PLoS One 10:e0122269.

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Pharmakologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. rer. nat. Antje Gohla (kommissarische Leitung)

Versbacher Str. 9 97078 Würzburg Tel.: 0931/31-48400 Fax: 0931/201-48411

E-mail: i-pharm@toxi.uni-wuerzburg.de www.pharmakologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Martin J. Lohse (Vorstand bis 3/2016)

Prof. Dr. rer. nat. Carsten Hoffmann (mit Biolmaging-Zentrum) Tel.: 0931/31-48304

Prof. Dr. rer. nat. Kristina Lorenz (bis 2/2016)

der Kommunikation zwischen Zellen, ihre Bedeutung für Organfunktionen und ihre Beeinflussung durch bekannte und neue Arzneimittel erforscht. Der Lehrstuhl betreibt dazu eine SPF-Einheit für die Generierung transgener Modelle und verfügt über Einrichtungen für schnelle mikroskopische Bildgebung, konfokale, 2-Photonen- und TIRF-Mikroskopie, für Elektrophysiologie sowie für die kardiovaskuläre Phänotypisierung vor allem transgener Mausmodelle.

Der Lehrstuhl bietet mit Hilfe zahlreicher Datenbanken Beratung zu Arzneimitteln an und ist Sitz der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät

Forschungsschwerpunkte

Schwerpunkt der Arbeiten des Lehrstuhls sind 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 für Experimentelle Biomedizin, die Sonderforschungsbereiche 688 und TR166, den European Research Council, das BMBF, das Elitenetzwerk Bayern und weitere Drittmittel finanziert.

Mechanismen und Funktion G-Proteingekoppelter Rezeptoren

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

Kommunikation zwischen Zellen erfolgt mit Hilfe von Signalmolekülen wie Hormonen oder Neurotransmittern. Diese werden von Zellen mit Hilfe spezifischer Rezeptoren erkannt. Rezeptoren stellen den wichtigsten Angriffspunkt für Arzneimittel dar. Wir untersuchen ihre Funktion und Regulation an zahlreichen Rezeptoren, um ihre allgemeinen Funktionsprinzipien zu erfassen. In den letzten Jahren haben wir neue Verfahren entwickelt, die es ermöglichen, die Aktivierung

und Inaktivierung von Rezeptoren sowie die daraus resultierenden Signale mit Hilfe von Fluoreszenz mikroskopisch sichtbar zu machen. Damit können wir den Rezeptoren und den durch sie angestoßenen Signalen quasi bei der Arbeit zusehen. Diese Techniken erlauben es erstmals, die Geschwindigkeit und Lokalisation solcher Signale in Zellen zu analysieren und auf Einzelmolekülebene sowie in vivo zu beobachten. Kürzlich ist es uns gelungen, die Dynamik und Lokalisation von Rezeptoren genau zu charakterisieren. Durch solche Untersuchungen haben wir herausgefunden, dass Rezeptoren verschiedene, zeitlich gestaffelte "Wellen" von Signalen erzeugen können.

Phosphatasen und Metabolismus

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

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

Bakterielle Toxine und ihre Wirkungen

(A. Iliev; Emmy-Noether-Gruppe; zugleich Rudolf-Virchow-Zentrum, bis 2014)

Einige bakterielle Toxine, z.B. das Pneumolysin, können Poren in Zellen bilden. Aber auch in niedrigeren Konzentrationen als für die Po-

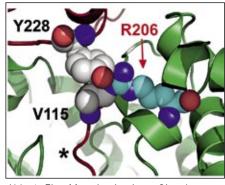


Abb. 1: Eine Mutation in einem Signalprotein (Proteinkinase A) führt dazu, dass seine beiden Hälften nicht mehr zusammenpassen und es dauernd aktiv ist. Dies erzeugt eine schwere Hormonerkrankung (Morbus Cushing). Aus: Calebiro et al., Nature Commun. 2014.

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 war bis 2016 Prof. Lohse.

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt ca. 75 Mitarbeiter (davon etwa die Hälfte über Drittmittel finanziert). In verschiedenen Arbeitsgruppen werden die molekularen Mechanismen

Klinisch-theoretische Institute

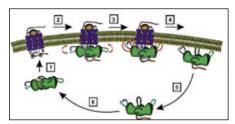


Abb. 2: Schema des Aktivierungszyklus von β -Arrestin durch Rezeptoren. Aus: Nuber et al., Nature (2016).

renbildung 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 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren auf Zellen wirkt. In Zusammenarbeit mit verschiedenen chemischen Arbeitsgruppen werden selektive Liganden für diese Rezeptoren entwickelt und die Prinzipien ihrer Erkennung durch die Rezeptoren untersucht.

Mechanismen der Herzinsuffizienz und kardiale Signalübertragung

(K. Lorenz, zusammen mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz)

Chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen im Alter. Ausgehend von Patientenproben, transgenen Mausmodellen und frisch isolierten Zellen werden Mechanismen identifiziert, die an der Entstehung der Herzinsuffizienz und der Vergrößerung des Herzens beteiligt sind. In den letzten Jahren wurden mehrere Signalwege entdeckt, die bei der Herzinsuffizienz, aber auch bei vaskulären Erkrankungen wie Atheroskle-

rose eine wichtige Rolle spielen. Derzeit untersuchen wir Strategien, die mit diesen Signalwegen interferieren, um daraus neue Behandlungsmöglichkeiten entwickeln zu können

Rezeptor-Antikörper bei Herzinsuffizienz/Herzmuskelentzündung

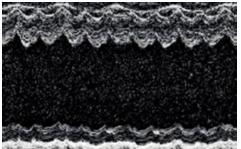
(R. Jahns, zusammen mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz und Rudolf-Virchow-Zentrum)

Bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer dilatativen oder inflammatorischen Herzmuskelschwäche finden sich Autoantikörper gegen β1-adrenerge Rezeptoren, die die Überlebenschancen der Patienten fast halbieren. Durch Immunisierung von Ratten haben wir entsprechende Tiermodelle geschaffen. In mehreren vom BMBF geförderten Projekten wird nun untersucht, ob Patienten nach einem Herzinfarkt oder einer Herzmuskelentzündung solche Antikörper entwickeln, und ob sich diese Antikörper mit zyklischen rezeptorähnlichen Peptiden ggf. therapeutisch neutralisieren lassen. Zur weiteren Entwicklung und Anwendung beim Menschen (klinische Phasen I und II) wurde die Biotech-Firma Corimmun ausgegründet.

Bedeutung von microRNAs bei neuropsychiatrischen und kardiovaskulären Erkrankungen

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

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



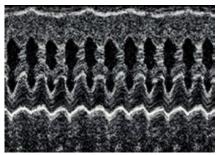


Abb. 3: Gentherapie mit dem Protein RKIP kann eine Herzinsuffizienz heilen. Echokardiagramme von Mausherzen mit chronischer Herzschwäche (links) und nach Gentherapie (rechts). Aus: Schmid et al., Nature Medicine 2015.

en in enger Vernetzung mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Calebiro D, Hannawacker A, Lyga S, Zabel U, Ronchi C, Beuschlein F, Reincke M, Allolio B, Kisker C, Fassnacht M, Lohse MJ. (2014) Mutations of PKA catalytic subunit in adrenocortical Cushing's adenomas impair association with the regulatory subunit. Nature Comm 5: 5680.

Boivin V, Beyersdorf N, Palm D, Nikolaev VO, Schlipp A, Müller J, Schmidt D, Kocoski V, Kerkau T, Hünig T, Ertl G, Lohse MJ, Jahns R. (2015) Novel receptor-derived cyclopeptides to treat heart failure caused by anti-β1-adrenoceptor antibodies in a human-analogous rat model. PLoS One 10: e0117589.

Nuber S, Zabel U, Lorenz K, Nuber A, Milligan G, Tobin AB, Lohse MJ, Hoffmann C. (2016) β-Arrestin biosensors reveal a rapid, receptor-dependent activation/deactivation cycle. Nature 531: 661-4.

Schmid E, Neef S, Berlin C, Tomasovic A, Kahlert K, Nordbeck P, Deiss K, Denzinger S, Herrmann S, Wettwer E, Weidendorfer M, Becker D, Schäfer F, Wagner N, Ergün S, Schmitt JP, Katus HA, Weidemann F, Ravens U, Maack C, Hein L, Ertl G, Müller OJ, Maier LS, Lohse MJ, Lorenz K. (2015) Cardiac RKIP induces a beneficial β-adrenoceptor-dependent positive inotropy. Nature Medicine 21:1298-1306.

Segerer G, Hadamek K, Zundler M, Fekete A, Seifried A, Mueller MJ, Koentgen F, Gessler M, Jeanclos E, Gohla A. (2016) An essential developmental function for murine phosphoglycolate phosphatase in safeguarding cell proliferation. Sci Rep 6:35160.

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie

KONTAKTDATEN



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

Versbacher Str. 9 97078 Würzburg Tel.: 0931/31-48427 Fax: 0931/201-48446

E-mail: stopper@toxi.uni-wuerzburg.de www.toxikologie.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Toxikologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie (Prof. Lohse) das Institut für Pharmakologie und Toxikologie. Das Institut verfügt über einen Hörsaal mit 300 Plätzen, zwei Kursräume, einen Seminarraum und eine Teilbibliothek. Neben den Forschungslaboratorien besteht ein Kontrollbereich für die Arbeit mit höheren Aktivitäten von radioaktiven Isotopen. Ein Rechnerraum für die Studierenden (CIP-Pool der Medizinischen Fakultät) sowie Werkstätten sind im Hause ebenfalls vorhanden. Am Lehrstuhl für Toxikologie arbeiten etwa 50 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Forschung und Lehre werden getragen von derzeit 4 Arbeitsgruppen, geleitet von der Universitätsprofessorin Dr. Helga Stopper, dem apl. Professor Dr. Wolfgang Dekant, der apl. Professorin Dr. Angela Mally und von Dr. Henning Hintzsche. Unterstützt durch technische Assistenz bewältigen Postdocs und Doktoranden mit Abschluss in Chemie, Lebensmittelchemie, Biologie, Pharmazie und Medizin unsere Forschungsarbeiten.

Biomarker

ferenzierung.

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 molekulare und zelluläre Veränderungen in Niere und Leber sollen eine Voraussage einer chronischen Toxizität sowie idiosynkratischer Arzneimittelreaktionen erlauben. Als Biomarker der Empfindlichkeit dient die Erfassung individueller Unterschiede im Metabolismus aufgrund genetischer Polymorphismen, Inhibition oder Induktion der beteiligten Enzyme.

an DNA, Induktion von DNA-Schäden aller

Art (siehe Abbildungen) und Auslösung von Mutationen, andererseits epigenetische Me-

chanismen wie DNA Methylierung und His-

ton Acetylierung, Störungen der hormonel-

len Homöostase, des Zellzyklus und der Dif-

Forschungsschwerpunkte

Chemische Kanzerogenese

Ein Schwerpunkt unserer Forschung liegt auf der Abklärung des Wirkmechanismus von mutagenen und kanzerogenen Stoffen, mit dem Ziel einer mechanistisch gestützten Risikoabschätzung für chemisch induzierte Krebserkrankungen beim Menschen. Wir untersuchen Kinetik und Metabolismus von Fremdstoffen in vitro, in Zellen, an Maus und Ratte, sowie beim Menschen, unter besonderer Berücksichtigung der Biotransformation zu chemisch reaktiven Intermediaten und deren Detoxifizierung. Als Wirkmechanismen in der Kanzerogenese bearbeiten wir einerseits Gentoxizität durch kovalente Bindung

Alternativmethoden

Ein weiteres Ziel besteht darin, im Hinblick auf die Sicherheitsprüfung von Chemikalien den Übergang von Toxizitätsprüfungen am Tier mit eingeschränkter Vorhersagekraft für Risiken beim Menschen hinzu tierversuchsfreien Methoden zu beschleunigen. Dazu werden mechanistische Endpunkte in geeigneten in vitro Systemen identifiziert und ihre Prädiktivität für toxische Wirkungen beim Menschen untersucht.

Risikoabschätzung

Um die für niedrige Belastungen des Menschen notwendigen Extrapolationen biologisch sinnvoll durchführen zu können, muss

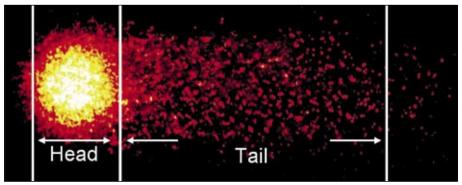


Abb. 1: "Comet assay" Erbsubstanz wandert nach Schädigung aus dem Zellkern (Head) hinaus und bildet eine Art Kometenschweif (Tail).

Klinisch-theoretische Institute



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).

der toxische Wirkungsmechanismus bekannt sein. Extrapolationen sind erforderlich vom experimentellen Ansatz (in Zellkultur, an Maus oder Ratte) auf den Menschen, von hoher zu niedriger Dosis, vom reproduzierbaren, homogenen Versuchsansatz auf die Heterogenität in der menschlichen Population. Statistische und modellgestützte Analysen der Dosis-Wirkungsbeziehung und von Gemischeffekten ergänzen unsere experimentellen Befunde.

Untersuchte Stoffe

Die am Lehrstuhl untersuchten Stoffe stammen aus allen möglichen Bereichen. Für Arbeitsplatz und Umwelt seien als Beispiele genannt: aromatische Kohlenwasserstoffe und Heterozyklen, aromatische Amine, Nitroaromaten, chlorierte und fluorierte Verbindungen, Bestandteile von Polymerprodukten. Aus dem Bereich Ernährung werden Mykotoxine (z.B. Ochratoxin A, Fumonisin B.), bei Erwärmung gebildete Stoffe (Acrylamid, Furan), sowie Phytoestrogene untersucht. Im Arzneimittelbereich liegt das Schwergewicht auf denjenigen Stoffen, bei denen unerwünschte Wirkungen gehäuft im Zusammenhang mit pharmakogenetischen Unterschieden und/oder Enzyminhibition auftreten, sowie Stoffen, die in seltenen Fällen idiosynkratische Leberreaktionen hervorrufen. Auch endogene Stoffe (z.B. Insulin) 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

Lai DY, Kacew S, Dekant W. (2015) Tetrabromobisphenol A (TBBPA): Possible modes of action of toxicity and carcinogenicity in rodents. Food Chem Toxicol. 80:206-14.

Ramm S, Limbeck E, Mally A. (2016) Functional and cellular consequences of covalent target protein modification by furan in rat liver. Toxicology 15; 361-362:49-61.

Othman EM, Oli RG, Arias-Loza PA, Kreissl MC, Stopper H. (2015) Metformin protects kidney cells from insulin mediated genotoxicity in vitro and male Zucker diabetic fatty rats. Endocrinology. 2015 Dec 4:en20151572 [Epub ahead of print]

Bankoglu EE, Seyfried F, Rotzinger L, Nordbeck A, Corteville C, Jurowich C, Germer CT, Otto C, Stopper H. (2016). Impact of weight loss induced by gastric bypass or caloric restriction on oxidative stress and genomic damage in obese Zucker rats. Free Radic Biol Med. 94:208-17.

Ramm S, Morissey B, Hernandez B, Rooney C, Pennington SR, Mally A. (2015) Application of a discovery to targeted LC-MS proteomics approach to identify deregulated proteins associated with idiosyncratic liver toxicity in a rat model of LPS/diclofenac co-administration. Toxicology 331:100-11.

Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Immunologie

KONTAKTDATEN



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

Versbacher Str. 7 97078 Würzburg Tel.: 0931/31-89796 Fax: 0931/31-81619

E-mail: huenig@vim.uni-wuerzburg.de www.virologie.uni-wuerzburg.de/

Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Berberich (ab 4/2016) Tel.: 0931/31-81528

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

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

Aufgaben und Struktur

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Immunologie bearbeiten Themen aus der Grundlagenforschung wie die Mechanismen, mit denen regulatorische T-Zellen und myeloide Suppressorzellen unerwünschte Immunantworten kontrollieren, die Kontrolle von Wachstum und Überleben von B-Lymphozyten, sowie die Funktionsweise "unkonventioneller" T-Zellen bei der Erkennung von Tumoren und Krankheitserregern. In einer Reihe von translational ausgerichteten Projekten wird an der Beeinflussung des Immunsystems durch monoklonale Antikörper und der Toleranzinduktion durch entsprechend manipulierte dendritische Zellen gearbeitet. Die Forschung am Lehrstuhl für Immunologie wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen von Einzelförderungen und Forschungsverbünden gefördert, sowie durch Stiftungen, die in den medizinischen Fortschritt investieren. Auch in das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) sind immunologische Arbeitsgruppen als Kooperationspartner von geförderten Forschungsprojekten eingebunden. Eine weitere wichtige Aufgabe des Lehrstuhls liegt in der Autoimmundiagnostik für Patienten des Klinikums (Leiter PD Dr. T. Kerkau, PD Dr. Niklas Beyersdorf).

Forschungsschwerpunkte

Funktion des kostimulatorischen Rezeptors CD28 in der Kontrolle von T-Zellantworten

(T. Hünig)

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

Stimulation menschlicher regulatorischer T-Zellen durch den CD28 Superagonisten TGN1412/TAB08

(T. Hünig)

In Tiermodellen hatten stimulatorische CD28 spezifische monoklonale Antikörper therapeutische Wirksamkeit gegen Autoimmunität und Entzündung gezeigt, die "first-inman" Studie des menschlichen CD28 Superagonisten TGN1412 im Jahre 2006 führte jedoch zu einer lebensbedrohlichen Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Wir haben die Gründe für eine fehlende Voraussage dieses Problems in Nagermodellen und in Kulturen menschlicher peripherer Blut Lymphozyten und Monozyten aufgeklärt und ein neues Testsystem entwickelt, das die Vorhersagekraft präklinischer Tests verbessern wird. Darauf aufbauend gelang die Wiederaufnahme der klinischen Entwicklung, die von der Firma TheraMAB mit dem neuen Produktnamen TAB08 vorangetrieben wird und sich nach erfolgreicher Phase I an freiwilligen Probanden sowie einer Phase Ib/ lla an Rheumapatienten gegenwärtig in einer Placebo-kontrollierten Phase II Studie befindet.

Aktivierung und Evolution nicht-konventioneller T Zellen: Molekulare Grundlagen, Evolution und therapeutisches Potential

(T. Herrmann)

Nicht konventionelle T Zellen wie z.B. iNKT-Zellen oder V γ 9V δ 2 T-Zellen schlagen eine Brücke zwischen angeborenem und adapti-

vem Immunsystem. Ihre Antigenrezeptoren (TCR) erkennen häufig keine Pathogen-spezifischen Antigene sondern krankheitsassoziierte molekulare Muster. Wir interessieren uns für die Mechanismen dieser Erkennung und deren Evolution sowie die Aktivierung solcher Zellen.

Mit Hilfe neu generierter CD1d Oligomere und Mutagenesestudien wurden sogenannte iNKT Zellen und deren TCR in Ratte und Baumwollratte analysiert. Dabei zeigte sich eine besondere Rolle der Aminosäure an Position 93 und der HV4 Region der TCR-α-Kette in der Antigenerkennung. Weiterhin wurden Parameter der in vitro Antigenbeladung von CD1d Molekülen verschiedener Spezies miteinander verglichen und das CD1d-iNKT-Zellsystem der Baumwollratte wurde erstmals charakterisiert. Letztere dient als ein Modell für humane Viruserkrankungen.

Die T Zellantigenrezeptoren von $V\gamma9V\delta2$ T-Zellen erkennen sogenannte Phosphoantigene (Metabolite und Modulatoren des Isoprenoidsynthese) und galten bisher als auf Primatenspezies beschränkt. Wir fanden jetzt Evidenzen für funktionelle Gene des $V\gamma9V\delta2$ TCR und seines Interaktionspartners BTN3A1 in einer nicht-Primatenspezies (Alpaka).

Darüberhinaus zeigte sich, dass neben dem BTN3A1 Gen auch andere auf dem humanen Chromosom 6 lokalisierte Gene für die Phosphoantigen-vermittelte Aktivierung essentiell sind. Die Analyse des Mechanismus der BTN3A1-vermittelten $V\gamma9V\delta2$ T-Zellaktivierung und der Modulation des Mevalonatstoffwechels als Strategie der $V\gamma9V\delta2$ T-Zellbasierten Tumortherapie wird fortgesetzt.

Neue funktionelle Aspekte unreifer Dendritischer Zellen bei der Induktion regulatorischer T-Zellen

(M. Lutz)

Dendritische Zellen (DZ) in einem unreifen oder ruhenden Stadium induzieren T Zell-Anergie. Obwohl T-Zell-Anergie ein akzeptierter Mechansimus der immunologischen T-Zell-Toleranz darstellt, ist deren langfristiger Erhalt bei ansonsten passiver Funktionslosigkeit unklar. In einem weiteren Projekt konnten wir zeigen, dass eine zweite Stimulation anergischer T-Zellen zu deren Umwandlung in Foxp3⁻ IL-10⁺ regulatorische Tr1-Zellen führt. Dies gelingt bei kurzfristiger Restimulation in einem Zeitfenster zu dem sowohl CD28 als auch CTLA-4 Signale empfangen werden können. Diese Daten deuten darauf hin, dass anergische T-Zellen einen Gedächtnis-Zell-Phänotyp von Tr1 Zellen darstellen.

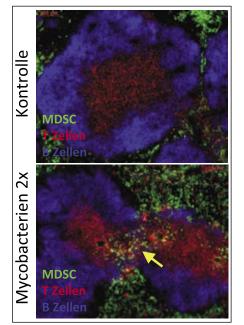


Abb. 1: Infiltration myeloider Suppressorzellen (MDSCs) in die T-Zell-Areale der Milz nach wiederholter mykobakterieller Exposition von Mäusen. Mäuse wurden mit mykobakterien-haltigem Freund'schem Adjuvans (CFA) zweimalig immunisiert und dann mit Markern für MDSC, T-Zellen und B-Zellen gefärbt. Im Vergleich zur Kontrolle infiltrieren MDSCs nach wiederholter Mykobakterienexposition über die sogenannten 'bridging channels' in die T-Zell-Areale der Maus-Milz zur Immunsuppression. Foto: Dr. E. Ribechini.

Signale zur Konversion von Monozyten in Myeloide Suppressorzellen (MDSC) (M. Lutz)

MDSC stellen gemischte immunsuppressive Populationen früher myeloider Zell-Differenzierungsstadien dar. Deren direkte Vorläuferzellen sind nicht bekannt. MDSCs werden durch Tumoren aber auch durch Mykobakterien induziert (Abb. 1). Unsere Analysen zeigen, dass murine und humane Monozyten über zwei Stufen zu MDSC differenziert werden können. Hierfür sind transkriptionelle und translationale Modifikationen über das IRF-1 Molekül bzw. den PI3K/AKT/mTOR Signalweg notwendig. Diese Signale erfolgen durch eine GM-CSF- oder M-CSF-"Lizensierung", die unabhängig von ihrer Funktion als Wachstumsfaktoren erfolgt.

B-Zell-Reifung

(I. Berberich)

B-Zellen erkennen mit spezifischen Oberflächenrezeptoren - den B-Zellrezeptoren (BCR)

und Toll-like Rezeptoren (TLR) - Mikroben, Viren und fremde Substanzen (Antigene), die in den Körper eindringen. Nach Kontakt mit diesen Antigenen proliferieren die B-Zellen und reifen zu Antikörper-produzierenden "Fabriken" (Plasmazellen). Proteine wie Blimp-1 treiben diese Reifung voran. Sog. Bcl-2 Proteine erlauben der Zelle während dieser Reifung zu überleben. Gegenwärtig führen wir in vivo und in vitro Untersuchungen durch, um die Bedeutung des Bcl-2 Proteins A1/Bfl1 für Wachstum und Reifung von B-Zellen zu entschlüsseln.

Regulation fehlgeleiteter Immunreaktionen

(N. Beyersdorf, T. Kerkau)

In unserer Arbeitsgruppe erarbeiten wir neuartige immuntherapeutische Ansätze mit dem Ziel, unter anderem die als Komplikation der allogenen Knochenmarkstransplantation auftretende Graft versus Host Disease (GvHD) zu modulieren. Hierbei konnten wir unlängst zeigen, dass durch direkte funktionelle Modulation sogenannter konventioneller T-Zellen ein Schutz vor der GvHD in Mäusen erreicht werden kann und die Tiere von Leukämie geheilt werden können.

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

(N. Beyersdorf, T. Kerkau)

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. S. Frantz und PD Dr. U. Hofmann, Innere Medizin I, beobachteten wir, dass CD4+ regulatorische T-Zellen die Wundheilung nach Herzinfarkt positiv beeinflussen. Für die Erforschung dieses Zusammenhangs erhielt Dr. Johannes Weirather im Jahr 2015 den Wollheim-Preis, der für die beste Doktorarbeit an der medizinischen Fakultät auf dem Gebiet der kardiovaskulären Medizin jährlich vergeben wird.

Modulation von T-Zellantworten gegen Candida albicans

(N. Beyersdorf, T. Hünig)

T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Immunantwort gegen opportunistische Erreger wie der Hefe *Candida albicans*. In einem gemeinsamen Projekt mit Prof. Dr. P. Zipfel, Jena, konnten wir unlängst die Bindung eines von *C. albicans* sezernierten Proteins direkt an die Oberfläche von T-Zellen nachweisen und zeigen, dass dadurch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren reduziert wird.

Einfluss von Sphingolipiden auf die Funktion von T-Zellen und die Abwehr von Masernviren

(N. Beyersdorf)

Im Rahmen der DFG-Forschergruppe 2123 ,Sphingolipids in Infection Control' untersuchen wir zusammen mit Prof. Dr. Jürgen Schneider-Schaulies den Einfluss von Sphingolipiden auf die Funktion von konventionellen und Foxp3+ regulatorischen T-Zellen. Hier konnten wir kürzlich im Tiermodell zeigen, dass der Sphingolipidstoffwechsel einen sehr starken Einfluss auf die chronische Infektion des Zentralnervensystems (ZNS) mit dem Masernvirus ausübt.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Beyersdorf N, Werner S, Wolf N, Hünig T, Kerkau T. (2015) In vitro polyclonal activation of conventional T cells with a CD28 superagonist protects mice from acute graft versus host disease. Eur J Immunol 45:1997-2007.

Pletinckx K, Vaeth M, Schneider T, Beyersdorf N, Hünig T, Berberich-Siebelt F, Lutz MB. (2015) Immature dendritic cells convert anergic nonregulatory T cells into Foxp3- IL-10+ regulatory T cells by engaging CD28 and CTLA-4. Eur J Immunol 45-480-401

Paletta D, Fichtner AS, Hahn AM, Starick L, Beyersdorf N, Monzon-Casanova E, Mueller TD, Herrmann T (2015). The hypervariable region 4 (HV4) and position 93 of the alpha chain modulate CD1d-glycolipid binding of iNKT TCRs. Eur J Immunol 45:2122-2133

Tabares P, Berr S, Romer PS, Chuvpilo S, Matskevich AA, Tyrsin D, Fedotov Y, Einsele H, Tony HP, Hünig T. (2014) Human regulatory T cells are selectively activated by low-dose application of the CD28 superagonist TGN1412/TAB08. Eur J Immunol 44:1225-1236.

Fröhlich M, Gogishvili T, Langenhorst D, Lühder F, Hünig T. (2016) Interrupting CD28 costimulation before antigen rechallenge affects CD8(+) T-cell expansion and effector functions during secondary response in mice. Eur J Immunol 46:1644-55.

Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Virologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Lars Dölken (Vorstand)

Versbacher Str. 7 97078 Würzburg Tel.: 0931/31-89781 Fax: 0931/31-81611

E-mail: virologie@vim.uni-wuerzburg.de www.virologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Florian Erhard

(ab 11/2016) Tel.: 0931/31-86523

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

Allgemeines und Struktur

Am Lehrstuhl für Virologie werden in der Forschung grundlegende Mechanismen der Pathogenese von Virusinfektionen, der Regulation viraler und zellulärer Genexpression, Immunevasion sowie der Entwicklung von Resistenzen untersucht. Inhaltlich und methodisch bestehen enge Kollaborationen mit dem Lehrstuhl für Immunbiologie. In der Diagnostikabteilung sind serologische und molekularbiologische Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis aller wesentlichen humanpathogenen Viren sowie die Virusisolierung in Zellkultur etabliert. Am Institut sind ca. 65 Mitarbeiter(innen) in den Bereichen Forschung, Diagnostik und Lehre tätig. Sibylle Schneider-Schaulies am Institut ist Sprecherin der 2014 eingerichteten DFG Forschergruppe 2123 "Sphingolipid Dynamik in der Infektions-Kontrolle".

Forschungsschwerpunkte

Systembiologie von Herpesvirusinfektionen

(L. Dölken)

Herpesviren verursachen eine ganze Reihe verschiedener Erkrankungen, vom Lippenherpes bis hin zu Tumorerkrankungen. Wir erforschen anhand mehrerer humaner und muriner Herpesviren, wie diese Viren die Zellen ihre Wirte umprogrammieren und dem Immunsystem entgehen. Hierbei setzen wir ein breites Spektrum von Hochdurchsatz Technologien ein, um neue Regulationsmechanismen zu identifizieren und zu charakterisieren. Ein Fokus liegt dabei auf der viralen Regulation auf RNA Ebene, z.B. durch non-coding RNAs, uORFs, sowie veränderte RNA Prozessierung. So konnten wir zeigen, dass Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1) völlig unerwartet die Termination der Transkription der meisten, aber nicht aller zellulären Gene stört (Abb.1). Die Transkription schreitet dabei häufig für zehntausende Nukleotide bis in 3' gelegene Gene fort. Diese erscheinen in Folge dessen transkriptional induziert. Die zugehörigen Proteine werden nicht gebildet. In den betroffenen Genen kommt es zudem zu ungewöhnlichen neuen Splicevorgängen. Ähnliche Vorgänge wurden seitdem bei zel-Iulären Stressreaktionen und in Tumorzellen beobachtet. Wir arbeiten an den zugrunde liegenden Mechanismen.

Virus-vermittelte T Zell Suppression

(S. Schneider-Schaulies)

Hemmung der T Zell-Aktivierung ist eine effiziente Strategie zur Vermeidung der Immunkontrolle. Die Arbeitsgruppe fokussiert einerseits auf die virale Hemmung der allostimulatorischen Aktivität dendritischer Zellen (DC). Kontakt mit Hüllproteinen endogener Retroviren oder des Masernvirus (MV) verhindert die Rekrutierung von T Zellen in aktivierende Konjugate mit DCs. Ein zweiter Mechanismus der T Zell Hemmung entsteht durch die Transmission von infektiösem MV, begünstigt durch die Ausbildung spezifischer Strukturen. Bislang nur in 2D Kulturen verifiziert, sollen Dynamik und Effizienz dieses Prozesses in geeigneten 3D Gewebemodellen untersucht werden (GRK 2157). Die Rekrutierung von Komponenten des T Zell Rezeptor Signal-Komplexes in Membran-Domänen ist wesentlich für die T Zell Aktivierung. Sphingomyelinasen (SMasen) sind hierbei entscheidend. Daher adressiert ein dritter Schwerpunkt der Arbeitsgruppe innerhalb der Forschergruppe 2123 (Sphingolipid Dynamik in der Infektions-Kontrolle) die Rolle von SMasen während physiologischer T Zell-Aktivierung und als Effektoren der MV-vermittelten T Zell Suppression. Genetische Ablation der neutralen SMase (NSM) resultiert in Hyperaktivierbarkeit von T Zellen, während deren verstärkte und prolongierte Aktivität (wie durch MV verursacht) mit T Zell Suppression assoziiert ist. Molekulare Targets der NSM vermittelten Membran-Restrukturierung werden derzeit ermittelt, sowie Lipid-Umverteilung mit funktionalisierten Sphingolipiden in bio-orthogonalen Click-Reaktionen dargestellt (mit J. Seibel, Organische Chemie, FOR2123 Z01).

Pathogenese der Masern: Virus-Wirt-Interaktionen

(J. Schneider-Schaulies)

Die akuten Masern werden begleitet von einer transienten Immunsuppression. Anschließend kann das Virus im zentralen Nervensystem (ZNS) persistieren und Jahre später zur subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) führen. Wir haben ein Modell der viralen ZNS-Infektion mit rekombinantem Masernvirus in Mäusen etabliert, um die Rolle des Sphingolipid-Metabolismus bei der Immunantwort zu untersuchen. Sowohl die genetische Deletion als auch die pharmakologische Hemmung der sauren Sphingomyelinase (ASM) erhöht signifikant die Aktivität regulatorischer T-Zellen. Unsere Daten legen nahe, dass die medikamentöse Inhibition der ASM, z.B. durch Amitriptylin, ein interessanter neuer Ansatz zur immunmodulatorischen Therapie für inflammatorische und autoimmune Erkrankungen ist. Der Sphingolipid-Metabolismus stellt auch eine aussichtsreiche Zielstruktur dar, um die virale Replikation gezielt zu beeinflussen. Wir untersuchen die zugrunde liegenden Wirtsfaktoren und Reaktionswege.

Pathogenesemechanismen von Pneumoviren

(C. Krempl)

Das Respiratorische Synzytialvirus (RSV) ist ein bedeutender Erreger von schweren Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern, älteren Menschen und immunkomprimierten Patienten. Eine effektive antivirale Therapie oder ein lizensierter Impfstoff sind nicht vorhanden. Wir kombinieren Modellsysteme für RSV mit dem verwandten RSV-Maushomolog, dem Pneumonievirus der Maus (PVM), um Pathogenitätsfaktoren zu identifizieren und zu charakterisieren. Ein Fokus liegt hierbei auf der durch diese Viren induzierten Im-

Klinisch-theoretische Institute

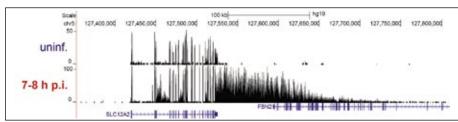


Abb. 1: Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1) stört den korrekten Abschluss der Transkription zellulärer Gene. (Rutkowski et al. Nat. Commun. 2015).

munpathogenese. Mit gezielter Mutagenese der Genome untersuchen wir die Funktion einzelner viraler Proteine. Infektionsverläufe werden mit PVM-Reporterviren in transgenen Mausmodellen visualisiert, bzw. RSV-Infektionen in humanen respiratorischen 3D-Gewebemodellen, in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin, komplementär charakterisiert. Ziel der Arbeiten ist ein besseres Verständnis des RSV-induzierten Krankheitsbildes sowie die Entwicklung neuer Therapieansätze.

Die Pathogenese der HIV-Infektion und HIV/AIDS in Afrika

(C. Scheller)

Die HIV-Infektion löst eine chronische Aktivierung des Immunsystems aus, deren Stärke mit der Progression zu AIDS korreliert. Auch unter antiretroviraler Therapie wird bei einigen Patienten eine erhöhte Immunaktivierung beobachtet, die mit erhöhter Morbidität korreliert. Substanzen, die diese Immunaktivierung dämpfen, haben daher möglicherweise einen therapeutischen Effekt. Die Arbeitsgruppe untersucht in klinischen Studien den Einfluss immunmodulatorischer Substanzen auf die Pathogenese der HIV-Infektion. Außerdem führen wir epidemiologische Studien zur Prävalenz medikamentenresistenter HIV-Infektionen in Afrika (Südafrika, Tanzania und Malawi) durch.

Pathogenese der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (HAND)

(E. Koutsilieri und C. Scheller)

Durch die antiretrovirale Behandlung haben HIV-Patienten eine normale Lebenserwartung. Allerdings steigt die Zahl der Patienten mit neuropsychiatrischen Veränderungen. Diese unter dem Begriff "HIV-associated neurocognitive disorders" (HAND) zusammengefassten Komplikationen treten bei HIV-Infizierten auf und beeinflussen Lebensqualität und Compliance. Wir untersuchen die Rolle des Neurotransmitters Dopa-

min und genetische Polymorphismen der dopaminergen Synapse auf die Prävalenz und Progression der Erkrankung bei Patienten in Deutschland, Südafrika und Tanzania. In einer randomisierten Studie analysieren wir bei antiretroviral behandelten HAND-Patienten in Südafrika die Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Lithium, um den Einfluss von Lithium auf dopaminerge Synapsen zu bestimmen.

Entwicklung neuer Dengue Virus NS2B/NS3 Proteaseinhibitoren

(J. Bodem)

Dengue Viren (DENV) sind umhüllte durch Moskitos übertragene RNA Viren. Ihr Verbreitungsgebiet hat sich von 9 Ländern im Jahr 1970 auf mehr als 100 Staaten in 2015 ausgebreitet. Weder eine spezifische Therapie noch ein Impfstoff sind verfügbar. Die DENV NS2B/NS3 Protease stellt ein vielversprechendes Zielmolekül für die Entwicklung neuer Virostatika dar. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Tanja Schirmeister (Universität Mainz) haben wir Diaryl-Thioether als Inhibitoren der DENV Protease identifiziert und optimiert. Diese Substanzen hemmen die Denguevirus Replikation schon in sub-mikromolarer Konzentration und stellen somit vielversprechende Leitsubstanzen für die Entwicklung eines Virostatikums gegen Dengueviren dar.

Analyse des Schnittstellenrepertoires der foamyviralen Protease

(J. Bodem)

Die foamyvirale Protease (PR) ist im Gegensatz zu allen anderen Retroviren nur als Fusionsprotein mit der reversen Transkriptase aktiv und benötigt die virale RNA zur Aktivierung. Wir konnten zeigen, dass Foamyviren nichtprozessiertes Gag für die Infektion benötigen. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die RNase H Domäne eine Stabilisierung des Protease-Dimers bewirkt, während die Transkriptasen-Domäne essentiell für die RNA-abhängige Aktivierung der Protease ist.

Klinische Virologie

(B. Weißbrich, J. Schubert, C. Prifert)

Die klinische Virologie übernimmt die komplette Diagnostik für das Würzburger Universitätsklinikum. Jährlich werden ca. 40.000 Patientenproben auf eine Vielzahl verschiedener virologische Parameter untersucht. Darüber hinaus nimmt die Arbeitsgruppe auch zahlreiche Forschungsaufgaben wahr, insbesondere mit unseren Kollegen aus der Kinderklinik bzgl. respiratorischen Erregern.

Lehre

Die Mitarbeiter des Virologischen Instituts bieten Vorlesungen, Seminare, Laborpraktika sowie Bachelor-, Master- und Doktorarbeiten für Studierende der Medizinischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät an. Studierende anderer Studiengänge sind selbstverständlich ebenfalls herzlich willkommen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rutkowski AJ, Erhard F, L'Hernault A, Bonfert T, Schilhabel M, Crump C, Rosenstiel P, Efstathiou S, Zimmer R, Friedel CC, Dölken L. (2015) Widespread disruption of host transcription termination in HSV-1 infection. Nat. Commun. 6:7126.

Collenburg L, Walter T, Burgert A, Müller N, Seibel J, Japtok L, Kleuser B, Sauer M, Schneider-Schaulies S. (2016) A Functionalized Sphingolipid Analogue for Studying Redistribution during Activation in Living T Cells. J Immunol 196:3951-62.

Kasang C, Kalluvya S, Majinge C, Kongola G, Mlewa M, Massawe I, Kabyemera R, Magambo K, Ulmer A, Klinker H, Gschmack E, Horn A, Koutsilieri E, Preiser W, Hofmann D, Hain J, Müller A, Dölken L, Weissbrich B, Rethwilm A, Stich A, Scheller C. (2016) Effects of Prednisolone on Disease Progression in Antiretroviral-Untreated HIV Infection: A 2-Year Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. PLoS One. 11:e0146678.

Schneider-Schaulies J and Schneider-Schaulies S. (2015) Sphingolipids in viral infection. Biol Chem 396:585-95.

Wu H, Bock S, Snitko M, Berger T, Weidner T, Holloway S, Kanitz M, Diederich WE, Steuber H, Walter C, Hofmann D, Weissbrich B, Spannaus R, Acosta EG, Bartenschlager R, Engels B, Schirmeister T, Bodem J. (2015) Novel dengue virus NS2B/NS3 protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 59:1100-1109.

Institut für Humangenetik

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Thomas Haaf (Vorstand)

Biozentrum Am Hubland 97074 Würzburg Tel.: 0931/31-88738 Fax: 0931/31-87398

E-mail: thomas.haaf@uni-wuerzburg.de www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/

Prof. Dr. rer. nat Eva Klopocki Tel.: 0931/31-89779

Aufgaben und Struktur

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

Forschungsschwerpunkte

Medizinische Genetik

In speziellen Sprechstunden und Konsilen werden Personen mit komplexen angeborenen Krankheitsbildern (Syndromen) und Prädispositionen in Familien untersucht, um Wege zu einer rationellen Diagnostik, Prognose, Prävention und evtl. Linderung der Erkrankung aufzuzeigen. Im Muskelzentrum der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. werden (gemeinsam mit der Klinik für

Neurologie) Patienten/Familien mit Muskelerkrankungen diagnostiziert, humangenetisch und sozial beraten. Im Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs werden (gemeinsam mit der Frauenklinik) Patientinnen mit Brust- und/oder Eierstockkrebs und deren Angehörige betreut. Dies umfasst genetische Beratung, DNA-Diagnostik und Vorsorgeuntersuchungen. Neben neuromuskulären, neurodegenerativen und erblichen Krebserkrankungen beschäftigt sich die Medizinische Genetik mit der Aufklärung der molekularen Ursachen von Kraniosynostosen, angeborene Hörstörungen und Entwicklungsstörungen.

Molekulare Humangenetik

(C. R. Müller-Reible)

Erbliche Muskelerkrankungen und Blutgerinnungsstörungen stehen seit vielen Jahren im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Durch die Einführung der Methoden Hochdurchsatz-Genomsequenzierung haben sich die Möglichkeiten zur Identifizierung der genomischen Grundlagen erblicher Erkrankungen potenziert. Im Institut wurden die technischen Plattformen etabliert (Illumina NextSeg and MiSeg) und Software implementiert, um die großen Datenmengen effizient analysieren zu können. Die große Herausforderung liegt nun in der biologischen Interpretation der vielen identifizierten Varianten im Hinblick auf ihre pathologische Relevanz. Prof. Müller-Reible ist Mitglied mehrerer europäischer Kommissionen zur Qualitätssicherung in der humangenetischer Diagnostik.

Molekulare Genomik

(E. Klopocki)

Der Fokus der Arbeitsgruppe liegt auf der Untersuchung der Pathogenese von angebore-

nen Fehlbildungen. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass Kopienzahlveränderungen (CNVs) im Genom wesentlich verantwortlich sind für die phänotypische Variabilität, aber darüber hinaus auch ursächlich sein können für angeborene Fehlbildungen beim Menschen. Klinisch relevante CNVs können sowohl kodierende, als auch nicht-kodierende, regulatorische Bereiche des Genoms betreffen. Neben Extremitätenfehlbildungen steht die Untersuchung von kraniofazialen Fehlbildungen, u.a. Kraniosynostosen, im Vordergrund. Das Methodenspektrum umfasst hochauflösende Array-CGH (Microarray-basierte komparative Genomhybridisierung) Analysen zur genomweiten Detektion von CNVs sowie Gen-Panel und Exom-Sequenzierungen zum Nachweis von Punktmutationen und kleineren Insertionen/Deletionen. Für die weitergehende funktionelle Charakterisierung von Kandidatengenen und den phänotypischen Auswirkungen von Aberrationen und Mutationen setzen wir den Zebrafisch (Danio rerio) als Modellsystem ein. Mit Hilfe der CRISPR/Cas Technologie zur Genom-Editierung werden Zebrafischlinien etabliert, die als Krankheitsmodell für humane Erkrankungen dienen (Abb. 1).

Somazellgenetik

(D. Schindler)

Zentrales Thema ist die Erforschung von Genen, welche die genomische Stabilität von Somazellen sicherstellen und sie so vor Zelltod, vorzeitiger Alterung und maligner Transformation schützen. Diese Gene sind an der DNA-Schadenserkennung und -behebung beteiligt. Zu ihnen gehört u. a. die Gruppe der Fanconi-Anämie (FA)-Gene. In jüngster Zeit war die Arbeitsgruppe an der Identifikation von sieben dieser Gene (FANCI, FANCI, FANCI, FANCO, FANCO

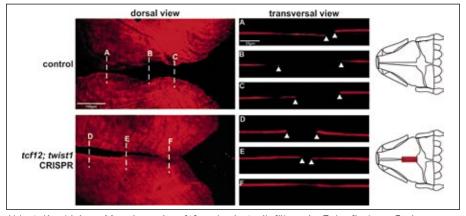


Abb. 1. Kombinierte Mutationen in tcf12 und twist1a/b führen im Zebrafisch zur Fusion von Schädelnähten (Kraniosynostose). Gezeigt ist eine Färbung der kalzifizierten Strukturen im Schädel. Rechts ein Schema des Zebrafisch-Schädels.

teiligt. Dem FANCN/PALB2-Gen als Partner des Brust- und Eierstockkrebsgens BRCA2 kommt im Falle biallelischer Mutationen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung embryonaler bzw. entwicklungsabhängiger Tumore zu. Monoallelische Mutationen von FANCN, aber auch FANCJ oder FANCO prädisponieren für Mamma- und Ovarialkarzinome. Im Rahmen von internationalen Kooperationen wurden zahlreiche zellgenetische und zelluläre Aspekte von FA und anderen "Caretaker"-Gen-Syndromen aufgeklärt. Besonderes Interesse gilt Proteinkomplexen sowie Signaltransduktions- und DNA-Reparaturwegen, in denen diese Gene ihre Wirkung entfalten. Gegenstand aktueller Forschungen sind neue Mitglieder des Netzwerkes von Genen für genomische Stabilität, Aufklärung ihrer Identität und die Charakterisierung ihrer phänotypischen Effekte mittels molekularer und funktioneller Untersuchungen.

Zytogenetik

(M. Schmid)

Der fachübergreifende Forschungsschwerpunkt befasst sich mit Aspekten der Struktur, Evolution und Pathologie von Chromosomen. Die vergleichende zytogenetische Untersuchung von Fischen, Amphibien, Reptilien, Vögeln und Säugetieren (einschließlich des Menschen) eröffnet ein Verständnis für chromosomale Mechanismen der Vertebraten-Evolution. Zum Einsatz kommen konventionelle und molekularzytogenetische Methoden. Prof. Schmid ist Herausgeber der Zeitschriften Cytogenetic and Genome Research, Sexual Development und Molecular Syndromology, sowie der Buchreihen Genome Dynamics und Monographs in Human Genetics.

Epigenetik

(T. Haaf)

Epigenetische Information wird nicht von der DNA-Sequenz selbst kodiert, sondern durch reversible Modifikationen der DNA (Methylierung von CpG-Dinukleotiden) und/oder Histone. Bei Säugetieren findet in der Keimbahn und frühen Embryogenese eine epigenetische Reprogrammierung von väterlichem und mütterlichem Genom statt (Abb. 2). Stochastische und/oder durch Umweltfaktoren induzierte Fehler (Epimutationen) in diesem hochkoordinierten Prozess können zu Krankheiten beitragen. Die Gruppe analysiert die Effekte von assistierten Reproduktionstechniken auf die epigenetische Reprogrammierung in Keimzellen/Embryonen bei Maus und Rind, sowie in menschlichen Fehlgeburten und neugeborenen Kindern. Eine fehlerhaf-

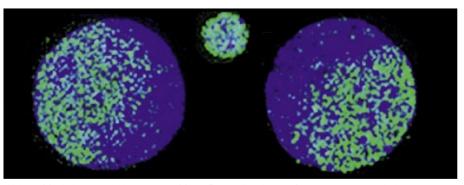


Abb. 2: Methylcytosinfärbung eines Maus-Zweizellembryos. Das bereits demethylierte mütterliche Genom (blaue DAPI-Färbung) und das noch nicht demethylierte väterliche Genom (grüne anti-MeC Immunfluoeszenz) sind räumlich getrennt und nehmen unterschiedliche Kernhälften ein. Der noch mit dem Embryo assoziierte zweite Polkörper bleibt voll methyliert.

te Programmierung des fetalen Metabolismus in utero (z.B. bei Mangelzuständen oder Überfluss an Nährstoffen) erhöht das Risiko für viele Volkskrankheiten im Erwachsenenalter. Ausserdem untersuchen wir den Einfluss von väterlichen Faktoren, z.B. Alter und Body Mass Index auf das Spermien-Epigenom und die damit gezeugten Kinder. In einem anderen Projekt wird nach epigenetischen Unterschieden in der Regulation der Genexpression in den Gehirnen von menschlichen und nicht-menschlichen Primaten gesucht. 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.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

El Hajj N, Dittrich M, Böck J, Kraus TF, Nanda I, Müller T, Seidmann L, Tralau T, Galetzka D, Schneider E, Haaf T. (2016) Epigenetic dysregulation in the developing Down syndrome cortex. Epigenetics 11:563-578.

Larsen M, Kress W, Schoser B, Hehr U, Müller CR, Rost S. (2016) Identification of variants in MBNL1 in patients with a myotonic dystrophy-like phenotype. Eur J Hum Genet 24:1467-1472.

Lohan S, Spielmann M, Doelken SC, Flöttmann R, Muhammad F, Baig SM, Wajid M, Hülsemann W, Habenicht R, Kjaer KW, Patil SJ, Girisha KM, Abarca-Barriga HH, Mundlos S, Klopocki E. (2014) Microduplications encompassing the Sonic hedgehog limb enhancer ZRS are associated with Haas-type polysyndactyly and Laurin-Sandrow syndrome. Clin Genet 86:318-325.

Matsuzaki K, Borel V, Adelman CA, Schindler D, Boulton SJ. (2015) FANCJ suppresses microsatellite instability and lymphomagenesis independent of the Fanconi anemia pathway. Genes Dev 29:2532-2546.

Nava C, Dalle C, Rastetter A, Striano P, de Kovel CGF, Nabbout R, Cancès C, Ville D, Brilstra EH, Gobbi G, Raffo E, Bouteiller D, Marie Y, Trouillard O, Robbiano A, Keren B, Agher D, Roze E, Lesage S, Nicolas A, Brice A, Baulac M, Vogt C, El Hajj N, Schneider E, Suls A, Weckhuysen S, Gormley P, Lehesjoki AE, de Jonghe P, Helbig I, Baulac S, Zara F, Koeleman BPC, EuroEPINOMICS RES Consortium, Haaf T, LeGuern E, Depienne C. (2014) De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. Nat Genet 46:640-645.

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

KONTAKTDATEN



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

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

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

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

Prof. Dr. med. Christian Wunder (bis 5/2016)

Prof. Dr. med. Thomas Wurmb Tel: 0931/201-30411

Aufgaben und Struktur

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

Die Klinik verfügt über eine interdisziplinäre Intensivstation mit 12 Betten, auf der Patienten nach großen Operationen und Schwerverletzte nach Unfällen behandelt werden. Die Intensivbetten sind mit modernem bettseitigen Monitoring und Datenmanagementsystem ausgestattet. Alle Verfahren zur Organersatztherapie werden eingesetzt. Patienten mit schwersten Lungenschädigungen aus dem süddeutschen Raum werden durch einen Rufdienst vor Ort mit einem Lungenersatzverfahren (ECMO) ausgestattet und nach Würzburg geflogen. Insgesamt werden jährlich 50 Patienten mit einem Lungenersatzverfahren versorgt.

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

Die Klinik verfügt über ein Simulationszentrum mit einem modernen Anästhesie- und Notfallsimulator. An einem künstlichen Patienten wird mit computergesteuerter Technik routinemäßiges Vorgehen während Narkosen, aber auch die Beherrschung selten auftretender Notfallsituationen realitätsnah trainiert. In der Sektion "Experimentelle Anästhesiologie" (Leitung: Frau Prof. Dr. rer. nat. C. Förster) werden durch die enge Zusammenarbeit mit Naturwissenschaftlern klinische Fragestellungen mit Hilfe modernster grundlagenwissenschaftlicher Techniken untersucht. Die Klinik verfügt über eine Maligne-Hyperthermie (MH)-Ambulanz. MH ist eine seltene, vererbbare Veränderung des Muskelstoffwechsels, die zu einer lebensbedrohlichen Situation bei Narkosen führen kann. Die MH-Ambulanz betreut als Beratungs- und Diagnosezentrum über 1500 Patienten und berät betroffene Patienten sowie behandelnde Ärzte individuell.

Forschungsschwerpunkte

Wirkstoffoptimierung

(N. Roewer, J. Broscheit)

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

Schmerzforschung

(H. Rittner, A. Brack)

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

Klinische Studien und Evidence Based Medicine

(P. Kranke)

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

Akutes Lungenversagen

(R. Muellenbach)

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS) ist ein Krankheitsbild mit einer Mortalität von 40-60 %. Neben der spezifischen Therapie der auslösenden Ursache ist die Sicherung des Gasaustausches mittels invasiver Beatmung notwendig. Um eine weitere iatrogene Schädigung der Lunge durch die Beatmung zu vermeiden, werden lungenprotektive Beatmungsverfahren eingesetzt. Entscheidend ist dabei neben der Auswahl der Beatmungsform, die Reduktion der Tidalvo-

Zentrum für Operative Medizin (ZOM)

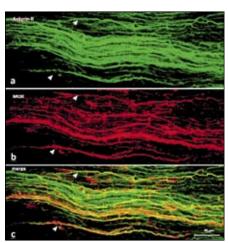


Abb. 1: Opioidrezeptoren in peripheren Nerven (Längsschnitt): (A) Ankyrin B (grün): Marker von sensorischen Nerven (B) µ-Opioidrezeptoren (MOR, rot) als Target für Schmerztherapie in der Regionalanästhesie (C) Pfeile: MOR-exprimierende Schmerzfasern (Kooperation mit Institut für Anatomie).

lumina sowie der Beatmungsdrücke. Die Arbeitsgruppe untersucht tierexperimentell sowie in klinischen Studien die Auswirkungen verschiedener protektiver Beatmungsverfahren auf die Lungenfunktion sowie die Inflammation. Ein besonderer Fokus ist der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei Versagen einer konventionellen Beatmung.

Blut-Hirn-Schranke

(C. Förster)

Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) wird von den Endothelzellen der Gehirnkapillaren gebildet. In-vitro BHS-Modelle basierend auf immortalisierten oder primären Endothelzellen sind ein nützliches Instrument, um die Regulationsmechanismen der BHS zu studieren und neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Unsere Forschung konzentriert sich auf die Simulation verschiedener Hirnerkrankungen unter Verwendung von Zellkulturen, z.B. Schlaganfall durch Sauerstoff/Glukoseentzug oder Hirnverletzung durch Verwendung eines Zell-Stretch-Geräts. Regulatorische Moleküle wie microRNA, Hormone, Ernährungszusatzstoffe und von Serum und Zellen abgeleitete Faktoren sowie deren Rolle bezüglich der BHS-Integrität werden geprüft. Therapeutische Kandidaten von in-vitro Studien werden in-vivo in Krankheitsmodellen der Maus getestet. Ferner werden sowohl die Kommunikation zwischen Hirnendothelzellen und anderen Zelltypen des zentralen Nervensystems als auch die Entwicklungsprozesse der BHS untersucht.

Organprotektion

(C. Lotz, J. Stumpner)

Zellschäden aufgrund von Durchblutungsstörungen und Sauerstoffminderversorgung (Ischämie/Reperfusion-Schäden) treten bei chirurgischen Routine-, vor allem aber bei Notfalloperationen auf und stellen Kliniker vor große Herausforderungen. Perioperative protektive Strategien z.B. ischämische und Anästhetika-induzierte Prä- und Postkonditionierung sind vielversprechende Ansätze zur Minimierung ischämisch bedingter Zellschäden. Sie können einen Zustand erhöhter Toleranz gegenüber schädigenden Einflüssen wie z.B. einer Ischämie induzieren. Die Charakterisierung der intrazellulären Mechanismen der Organprotektion und deren Interaktion mit Begleiterkrankungen und perioperativer Pharmakotherapie sind Fokus der Forschung.

Mikrozirkulation

(C. Wunder)

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

Notfallmedizin

(T. Wurmb)

Die Sektion Notfallmedizin umfasst die präklinsiche und klinische Notfallmedizin sowie die Katastrophenmedizin. Die Forschungsprojekte befassen sich unter anderem mit der Entwicklung innovativer Hilfsmittel für das Management von Ausnamesituationen (cognitive aid), mit wesentlichen Aspekten der kardiopulmonalen Reanimation, mit Simulation und Training und mit der Entwicklung und Validierung von Versorgungskonzepten für Patienten mit Polytrauma.

Maligne Hyperthermie

(F. Schuster)

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

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Yang S, Krug SM, Heitmann J, Hu L, Reinhold AK, Sauer S, Bosten J, Sommer C, Fromm M, Brack A, Rittner HL. (2016) Analgesic drug delivery via recombinant tissue plasminogen activator and microRNA-183-triggered opening of the blood-nerve barrier. Biomaterials 82:20-33.

Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Weibel S. (2015) Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. Cochrane Database Syst Rev 16;7:CD009642.

Salvador E, Burek M, Förster CY. (2015) Stretch and/or oxygen glucose deprivation (OGD) in an in vitro traumatic brain injury (TBI) model induces calcium alteration and inflammatory cascade. Front Cell Neurosci 9:323.

Schick MA, Baar W, Bruno RR, Wollborn J, Held C, Schneider R, Flemming S, Schlegel N, Roewer N, Neuhaus W, Wunder C. (2015) Balanced Hydroxyethylstarch (HES 130/0.4) Impairs Kidney Function In-Vivo without Inflammation. PLoS One 10: e0137247

Lotz C, Ritter O, Muellenbach RM. (2014) Assisted beating of the ischemic heart: how to manage the pulseless ST–segment-elevation myocardial infarction patient. Circulation 130:1095-104.

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

KONTAKTDATEN



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

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

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

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

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

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

Aufgaben und Struktur

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

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

Die Behandlung des kolorektalen Karzinoms erfolgt im zertifizierten interdisziplinären Darmzentrum. Besondere operative Expertise besteht hierbei in der Behandlung des Rektumkarzinoms mit innovativen Konzepten zur Kontinenzwiederherstellung oder deren Erhalt. Zusätzlich besteht eine eigene chirurgische Endoskopieabteilung. Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Koloproktologie dar. Im zertifizierten Pankreaszentrum wird Hepatobiliäre Chirurgie und Pankreaschirurgie zur Behandlung komplexer Leber-, Gallenwegs- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen angeboten. Im Transplantationszentrum wird die Lebertransplantation als Standardtherapieverfahren bei Leberversagen und Lebertumoren durchgeführt. Im integrativen Leberzentrum werden akute und chronische Lebererkrankungen interdisziplinär nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Forschung behandelt.

Die operative Behandlung von endokrinen Erkrankungen wird im Schilddrüsenzentrum, das auch als Referenzzentrum für Endokrine Chirurgie zertifiziert ist, durchgeführt.

Verschiedene Operationsverfahren zur dauerhaften Reduktion von krankhaftem Übergewicht (morbide Adipositas) werden im Kompetenzzentrum für Adipositaschirurgie angeboten.

Alle kinderchirurgischen Krankheitsbilder werden von der Kinderchirurgie auf höchstem Niveau behandelt. 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. Zudem steht ein Hybrid-Operationssaal für interventionelle Gefäßeingriffe in höchster Qualität zur Verfügung.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschung der Chirurgischen Klinik ist neben nationalen und internationalen Kooperationen innerhalb des Klinikums vielseitig vernetzt. Erfolgreiche Drittmitteleinwerbungen (DFG, BMBF), Patente, Preise und Auszeichnungen sowie Stipendien ergänzen das Leistungsspektrum der Projekte. Weitere Informationen zu den Projekten sind auf der Forschungsseite der Klinik-Homepage zu finden (www.zom-wuerzburg.de).

Klinische Studien

(U. Dietz, M. Gasser, J. Lock, Th. Meyer, A.M. Waaga-Gasser)

Die Klinik ist eines von 14 Regionalzentren des chirurgischen Studiennetzes Chir-Net und nimmt aktiv an der Planung und Durchführung von klinischen Studien mit chirurgischer Fragestellung teil. Zahlreiche multizentrische prospektive klinische Studien (Viszeralchirurgie, Onkologie, Kinderchirurgie, la-Narbenhernienversorgung) paroskopische und verschiedene Online-Register (Narbenhernie. Leistenhernie. offenes Abdomen) werden mit technischer Unterstützung durch den Lehrstuhl für Künstliche Intelligenz (Prof. Dr. F. Puppe) und den Lehrstuhl für Klinische Epidemiologie und Biometrie (Prof. Dr. P. Heuschmann) durchgeführt. Zudem läuft eine aktuelle Studie zur Herunterregulation von Entzündungsparametern bei Patienten mit chronischen Schmerzen (Frau Prof. A.M. Waaga-Gasser).

Inflammation und Sepsis

(N. Schlegel, N. Burkhard, S. Flemming, M. Meir)

Die Pathophysiologie der Mikrozirkulation und mikrovaskulären Endothelbarriere werden bei akuten und chronischen Entzündun-

Zentrum für Operative Medizin (ZOM)

gen wie Sepsis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen untersucht. In zwei aktuell von der DFG geförderten Projekten werden die klinische Wertigkeit eines potentiellen Frühmarkers für Störungen der mikrovaskulären Endothelbarriere und die Beteiligung der desmosomalen Adhäsion an der gestörten Darmbarriere bei Patienten mit M. Crohn untersucht.

Molekulare Aneurysmapathologie

(A. Busch, C. Otto, R. Kellersmann, U. Lorenz)

Die wichtigsten Aneurysmaentitäten im arteriellen Gefäßsystem sind das Bauchaorten- und Poplitealaneurysma. Zum besseren Verständnis der Pathogenese wird an OP-Material ein "molekularer Fingerabdruck" erstellt. An etablierten Tiermodellen zur Aneurysmaentstehung werden zelluläre und molekulare Veränderungen der Gefäßwand untersucht. Im Fokus steht dabei die Rolle von mikroRNAs im Krankheitsprozess und Möglichkeiten zu deren gezielten Beeinflussung (unterstützt durch IZKF und DFG).

Onkologie

(A. Wiegering, C. Otto, N. Matthes, A.M. Waaga-Gasser)

Tumoren des Gastrointestinaltraktes werden u.a. auf therapierelevante intrazelluläre Signalwege untersucht. Für das kolorektale Karzinom werden Strategien zur Reduktion der MYC-Expression bzw. Hemmung der MYC-Funktion untersucht. Hierzu besteht eine intensive thematische und personelle Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Physiologische Chemie II (Prof. Dr. M. Eilers). Ein weiterer Schwerpunkt stellt die Untersuchung der Interaktion zwischen Krebs- und Immunzellen dar. Die Chirurgische Klinik ist Mitglied der Nationalen Biomaterial- und Datenbank der Medizinischen Fakultät Würzburg.

Erkrankungen des Stoffwechsels

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

Die metabolische/bariatrische Chirurgie ist derzeit die wirksamste Therapie zur Behandlung der morbiden Adipositas. Die physiologischen Veränderungen der Operation sind komplex und noch unzureichend verstanden. Aktuell werden untersucht: der veränderte Gallefluss und dessen Einfluss auf die verbesserte glykämische Kontrolle und das Mikrobiom, der intestinale Glukosetransporter SGLT1 (in Kooperation mit Prof. Dr. H. Koepsell), metabolomische Veränderungen und

ihre Auswirkungen auf oxidativen Stress und Tumorentstehung. Einen weiteren Schwerpunkt bilden Untersuchungen neuroendokriner Mechanismen der Appetitregulation. Es besteht ein Forschungsnetzwerk aus nationalen und internationalen Kooperationen, das durch die DFG aktuell unterstützt wird.

Tissue Engineering

(U. Dietz, Th. Meyer)

Biokompatible Materialien werden auf ihre Eignung für die Therapie großer kongenitaler Bauchwanddefekte getestet. Explantierte Herniennetze werden auf Degradation und Biokompatibilität untersucht. Es bestehen Kooperationen 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, hepatischer Ischämie/Reperfusionsschaden

(I. Klein, M. Camara, J. Baur, C. Otto)

Schädigungen durch Ischämie/Reperfusion und das Immunsystem sind klinisch relevante Probleme nach Organtransplantation. Strategien zur Verminderung von Ischämie-Reperfusionsschäden konzentrieren sich auf die Konditionierung von Spenderorganen. Ein weiterer Schwerpunkt stellt die Suche nach selektiveren Immunsuppressiva dar. In einem IZKF geförderten Projekt wird der Transkriptionsfaktor NFATc in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Molekularpathologie (Prof. Dr. E. Serfling, Dr. A. Avots) untersucht.

Lehre

Sämtliche Aspekte der modernen Chirurgie werden in Vorlesungen, Seminaren und praxisorientiert am Krankenbett behandelt. Das Engagement und die Qualität in der akademischen Lehre wurden auch durch das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst ausgezeichnet. Trainingsangebote für Studierende bestehen im Rahmen der Lehrklinik und am Interdisziplinären Trainings- und Simulationszentrum (INTUS). Hier können Operationen und Interventionen an Trainingssimulatoren unter realistischen Bedingungen geübt werden. Das eLearning-Angebot bietet Studenten das Angebot, alle relevanten Themen zur Allgemein- und Viszeralchirurgie nachzulesen. Trainingskurse zur Koloproktologie, Schilddrüsen- und Mikrochirurgie sowie für laparoskopische Operationsverfahren werden regelmäßig durchgeführt. Es besteht die Weiterbildungsberechtigung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, spezielle Viszeralchirurgie, Gefäßchirurgie, chirurgische Intensivmedizin, Kinderchirurgie und Proktologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Flemming S, Burkard N, Renschler M, Vielmuth F, Meir M, Schick MA, Wunder C, Germer CT, Spindler V, Waschke J, Schlegel N. (2015) Soluble VE-cadherin is involved in endothelial barrier breakdown in systemic inflammation and sepsis. Cardiovasc Res 107:32-44.

Jurowich CF, Otto C, Rikkala PR, Wagner N, Vrhovac I, Sabolić I, Germer CT, Koepsell H. (2015) Ileal Interposition in Rats with Experimental Type 2 Like Diabetes Improves Glycemic Control Independently of Glucose Absorption. J Diabetes Res 2015:400365

Lutz M, Worschech A, Alb M, Gahn S, Bernhard L, Schwab M, Obermeir S, Einsele H, Kämmerer U, Heuschmann P, Klinker E, Otto C, Mielke S. (2015) Gender and pregnancy affect T cell response against tumor-associated antigens in healthy individuals: Results from a prospective study and implications for immunotherapy. Blood 125:261-272.

Hankir MK, Seyfried F, Hintschich C, Diep T-A, Kleberg K, Kranz M, Deuthar-Conrad W, Patt M, Schischke K, Hesse S, Sabri O, Brust P, Hansen HS, Krugel U, Fenske WK. (2016) Gastric Bypass Surgery Recruits a Gut-Striatal Dopamine Pathway to Reduce Fat Appetite in Obese Rats. Cell Metabolism (accepted).

Wiegering A, Uthe FW, Jamieson T, Ruoss Y, Hüttenrauch M, Küspert M, Pfann C, Nixon C, Herold S, Walz S, Taranets L, Germer CT, Rosenwald A, Sansom OJ, Eilers M. (2015) Targeting Translation Initiation Bypasses Signaling Crosstalk Mechanisms That Maintain High MYC Levels in Colorectal Cancer. Cancer Discov 5:768-781.

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

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Rainer Meffert (Direktor)

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

Prof. Dr. rer. nat. Torsten Blunk

Tel.: 0931/201-37115

Prof. Dr. med. Rafael Jakubietz Tel.: 0931/201-31175

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

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

Forschungsschwerpunkte

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

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

Knochenbruchheilung und Muskelregeneration

(R. Meffert, S. Frey)

In einem tierexperimentellen Projekt wird der Einfluss von proangiogenen Wachstumsfak-

toren auf die Muskel- und Knochenregeneration nach muskuloskelettalem Trauma untersucht. Bisher konnten im Kaninchenmodell vielversprechende Effekte etablierter Faktoren wie VEGF₁₆₅, nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurden in Kooperation mit N. Schütze, Orthopädie, bei lokaler Applikation von CYR61 ebenfalls Verbesserungen in der Knochenregeneration beobachtet. In weiteren Untersuchungen soll zur Messung der Muskelkraft auch ein Mausmodell eingesetzt werden.

Biomechanik in der Frakturversorgung und der Sehnenregeneration

(S. Doht, M. Jordan, R. Meffert)

Es wurden unterschiedliche Frakturmodelle (Tibiakopf, Sprunggelenk, Hand u.a.) etabliert, an denen biomechanische Untersuchungen zum Einsatz von winkelstabilen Implantaten und Osteosynthesematerialien durchgeführt werden können. Daneben werden unterschiedliche Nahttechniken für die Sehnenregeneration untersucht. In einem IZKF-geförderten Projekt wurde zunächst ein Testmodell am Tibiakopf an Kunstknochen entwickelt und etabliert. An diesem wurden unterschiedliche Stabilisierungstechniken von Tibiakopfimpressionsfrakturen biomechanisch analysiert. Aus den Ergebnissen ließen sich entscheidende Rückschlüsse für die klinische Versorgung und Operationstechnik dieser Frakturen ziehen. Zum einen werden verschiedene Schrauben- und Plattenkonfigurationen getestet und miteinander verglichen. Zum anderen wurden unterschiedliche Knochenzemente, die bereits als Knochenersatzmaterialien zur Defektauffüllung eingesetzt werden, sowohl auf ihre Eigenschaften bei der Injektion in den Knochen, der Verteilung im Defekt als auch auf Stabilitätsunterschiede unter Belastung untersucht.

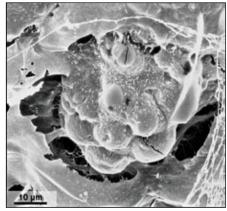


Abb. 1: Reifender Adipozyt in 3D Zellkultur (Rasterelektronenmikroskopie).

Zentrum für Operative Medizin (ZOM)

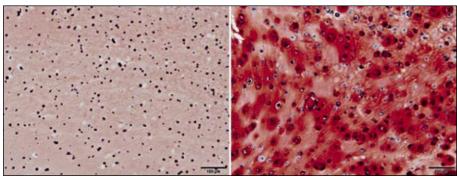


Abb. 2: Chondrogene Differenzierung mesenchymaler Stammzellen aus dem Knochenmark in 3D Hyaluronsäure-Polyglycidol-Hydrogelen. Links: ohne TGF-β1, rechts: mit kovalent in den Hydrogelen gebundenem TGF-β1. Safranin-O-Färbung (rot) auf Glykosaminoglykane nach dreiwöchiger Zellkultur zeigt chondrogene Differenzierung nur in den TGF-β1-beladenen Hydrogelen. (Kooperation mit J. Groll, Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde.)

Ganganalyse

(H. Jansen, R. Meffert)

Das Ganglabor der Chirurgischen Klinik II verfügt über eine dynamische Pedobarographie. In eine Art "Laufsteg" von 1.2×8.0 m ist eine Messplattform eingelassen, die beim normalen Gang in Echtzeit den kompletten Abrollvorgang des Fußes aufzeichnet und softwaregestützt analysiert. Der Fuß wird dabei nochmals in 10 einzelne Zonen unterteilt. Hierdurch können die Belastungen, die Kräfte auf den Fuß und die Gangachse sehr genau untersucht werden. Die Ergebnisse der Untersuchung können dabei sowohl zur Diagnostik von Fuß-und Gangproblemen als auch zur Kontrolle nach Operationen am Fuß und Sprunggelenk beitragen.

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

Primäres Ziel des Tissue Engineerings von Fettgewebe ist die Entwicklung von Fettgewebekonstrukten für die plastisch-rekonstruktive Chirurgie. Im Fokus stehen dabei Strategien zur Vaskularisierung und Volumenstabilität, was u.a. in einem von der Bayerischen Forschungsstiftung geförderten Konsortium (Sprecher: T. Blunk) bearbeitet wurde. Zum ersten Mal konnte hierbei gezeigt werden, dass die stromal-vaskuläre Fraktion (SVF) aus dem Fettgewebe erfolgreich zum Fettgewebe-Engineering eingesetzt werden kann. In einem weiteren Projekt im Rahmen des Forschungsverbundes FORMOsA (Bayerische Forschungsstiftung) wird ein vaskularisiertes Fettgewebe in vitro entwickelt, das auch als Grundlage für ein Bio-Delivery-Device mit genetisch modifizierten Zellen dienen soll (Kooperation mit H. Walles und F. Jakob). Außerdem wurden 2D und 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 ZellZell- und Zell-Extrazellulärmatrix-Interaktion in der Adipogenese untersucht wird.

Knorpelregeneration

(T. Blunk)

Einen weiteren Fokus bildet das Tissue Engineering von Knorpelgewebe. Hierbei werden insbesondere Stammzellen aus dem Knochenmark und Chondrozyten eingesetzt. Einen Schwerpunkt bildet die Untersuchung der Effekte von Wachstumsfaktoren (TGF-β, GDF-5, IGF-I u.a.) insbesondere auf die Entwicklung der Extrazellulärmatrix im Knorpelgewebe. Besondere Berücksichtigung findet die Evaluation biomimetischer Materialien für die Knorpelregeneration. Hier werden neuartige Hydrogelsysteme untersucht, bspw. mit der Möglichkeit der kovalenten Bindung von Peptiden und Wachstumsfaktoren. Im Rahmen des EU-geförderten Konsortiums HydroZONES wird die Integration von Knorpelgewebe im Defekt in Zellkultur und biomechanisch untersucht; hierzu werden neben grundlegenden Untersuchungen auch neue Materialien (Kooperation mit J. Groll) zur Förderung der Integration untersucht.

Lehre

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

Die umfangreichen wöchentlichen Hauptvorlesungen ermöglichen den Studenten einen weit gefächerten und sehr praxisbezogenen Einblick in die vielfältigen Facetten des Themenkomplexes und damit des Faches. Die Vorlesung endet 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. Zur Ausbildung bezüglich praktischer Untersuchungstechniken enthält das Lehrangebot in der Lehrklinik Kurse wie bspw. einen Untersuchungskurs der Gelenke und der Wirbelsäule.

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.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Werner K, Jakubietz MG, Jakubietz RG, Schmidt K, Muhr C, Bauer-Kreisel P, Blunk T. (2014) Toward reconstruction of the subcutaneous fat layer with the use of adipose-derived stromal cell-seeded collagen matrices. Cytotherapy 16:1700-8.

Neshkova IS, Jakubietz RG, Kuk D, Jakubietz MG, Meffert RH, Schmidt K. (2015) Percutaneous screw fixation of non- or minimally displaced scaphoid fractures. Oper Orthop Traumatol 27:448-54

Wittmann K, Dietl S, Ludwig N, Berberich O, Hoefner C, Storck K, Blunk T, Bauer-Kreisel P. (2015) Engineering vascularized adipose tissue using the stromal-vascular fraction and fibrin hydrogels. Tissue Eng Part A 21:1343-53.

Jordan MC, Zimmermann C, Gho SA, Frey SP, Blunk T, Meffert RH, Hoelscher-Doht S. (2016) Biomechanical analysis of different osteosyntheses and the combination with bone substitute in tibial head depression fractures. BMC Musculoskel Disord 17:287.

Jordan MC, Boelch S, Jansen H, Meffert RH, Hoelscher-Doht S. (2016) Does plastic suture deformation induce gapping after tendon repair? A biomechanical comparison of different suture materials. J Biomech 49:2607-2612.

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

KONTAKTDATEN



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

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

Prof. Dr. med. Thorsten Walles (bis 12/2016)

gramm begonnen und das Herztransplantationsprogramm wiederaufgenommen. Sie verfügt über Spezialambulanzen für Transplantations- und Kunstherzpatienten sowie Patienten mit Eingriffen an der Aorta. Daneben gibt es eine thoraxchirurgische Ambulanz.

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

Pro Jahr erfolgen ca. 500- Eingriffe an der Lunge und den angrenzenden Organen. Schwerpunkte sind hier minimal-invasive Verfahren wie die videoassistierte Lobektomie bei Bronchialcarcinom. Am anderen Ende des operativen Spektrums stehen die Operationen bei Trachealtumoren, welche thoraxchirurgische Maximalchirurgie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bedeuten und in unserer Klinik regelmäßig durchgeführt werden.

Ferner deckt die Klinik die chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns mittels Mini-MAZE-Operation ab. Auch externe Zuweisungen für komplexe Schrittmacherimplantationen bzw. Explantationen infizierter Systeme sind üblich.

Forschungsschwerpunkte

Herzchirurgie:

Minimal-invasive Aortenklappenchirurgie

Mittels CT-Untersuchung und langfristiger Nachuntersuchung soll das Outcome der minimal-invasiven Aortenklappenersatzchirurgie mit ballonexpandierenden Klappen im Vergleich zur partiellen Sternotomie untersucht werden (Dr. Hamouda, Prof. Leyh).

Sekundär sklerosierende Cholangitis nach herzchirurgischen Eingriffen

Die Inzidenz und das Outcome der sekundär skleorsierenden Chlangitis nach herzchirurgischen Eingriffen sind bislang unzureichend untersucht. Die davon betroffenen Patienten werden erfasst und ausgewertet

(Fr. Dr. Schade, Prof. Dr. Aleksic). Absehbar ist, dass die meisten Patienten der kurativen Therapie der Lebertransplantation nicht zugeführt werden können. Die Publikation ist eingereicht.

COMT-Studie

Das akute Nierenversagen nach herzchirurgischen Eingriffen ist eine häufige postoperative Komplikation. Nicht nur die Mortalität im Krankenhaus seigt, sondern auch das Langzeitüberleben der Patienten wird kompromittiert. In der COMT Studie wurde der Polymorphismus des COMT Enzymes untersucht. Ein bestimmter Genotyp führt zu einem Phänotyp des Enzymes mit niedriger Aktivität. Dadurch haben die Patienten eine Art Katecholaminresistenz, welches zu hämodynamischer Instabilität führt und dadurch das Entstehen vom Nierenversagen begünstigt. Die Studie wurde im Rahmen des DZHI in Kooperation mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie durchgeführt (Dr. Oezkur; Dr. Wagner; Prof. Heuschmann; Prof. Störk). Patienten, die einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen wurden, wurden genotypisiert, und das Auftreten des akuten Nierenversagens wurde erfasst. Die Datenerhebung dieser Studie wurde 2015 abgeschlossen, die Publikation ist in Vorbereitung.

Inzidenz und Risikofaktoren der Herzinsuffizienz ein Jahr nach herzchirurgischen Eingriffen (IROCS)

Es gibt keine prospektiven Studien, die Inzidenz oder Risikofaktoren für Herzinsuffizienz nach herzchirurgischen Eingriffen beschreiben. Wir möchten die Inzidenz sowie die Determinanten für Herzinsuffizienz (HI) innerhalb eines Jahres nach herzchirurgischen Eingriffen untersuchen. Basierend auf wenigen retrospektiven Kohorten schätzen wir die Inzidenz in diesem Kollektiv bei etwa 20-25% innerhalb des ersten Jahres. Die bekannten. präoperativ vorhandenen Risikofaktoren sowie postoperative Ereignisse werden als Confounder untersucht und beschrieben. Der Fokus der Studie wird auf den unterschiedlichen operativen Strategien und deren Assoziation mit Herzinsuffizienz liegen (z.B. Operationsdauer, Herz-Lungen-Maschinen-Zeit, Temperatur der Kardioplegie).

Postoperative Prädiktoren für Herzinsuffizienz werden zudem in einem translationalen Ansatz untersucht. Hierbei sollen die direkten Auswirkungen der jeweiligen Operationsmethode auf den entstandenen myokardialen "Schaden" ausgedrückt durch oxidativen Stress (TRX-1, Renelase) sowie auf Endorgan-

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie verfügt über 58 Betten, eine OP-Einheit mit drei Operationssälen sowie eine eigene Intensivstation mit 12 Betten. Eine neue Intermediate-Care-Station mit 8 Betten wird im Sommer 2016 in Betrieb genommen. In der Klinik sind 26 Ärzte tätig. Pro Jahr werden ca. 2100 Operationen der gesamten Erwachsenenherz- und Lungenchirurgie durchgeführt, davon ca. 1170 Eingriffe mit der Herz-Lungen-Maschine.

Die Klinik hat 2008 ein Assist-Device-Pro-

Zentrum für Operative Medizin (ZOM)

schädigung (renale Aspekte: Creatinin, Cystatin C, Proteinurie, Nephrocheck®, NGAL, HO-1) mittels Biomarkern in Blut/Urin/Gewebeproben beschrieben werden.

Skinned cardiac fibers

(C. Bening)

Die Verwendung von geskinnten Herzmuskelfasern aus dem rechten und/oder linken Vorhof erlaubt Untersuchungen zu Kontraktilität und Calciumsensitivität der Myofilamente und Rückschlüsse auf das Kraftpotential humaner Gewebe. Es wurden Erkenntnisse zur Veränderung der Calciumsensitivität bei Herzklappenpathologien (Druck- oder Volumenbelastung bei Aortenklappenstenosen oder Mitralinsuffizienzen) oder Veränderungen der kontraktilen Proteine bei unterschiedlichen Kardiomyopathien gewonnen (Cummins 1982, Wankerl 1990). Im Rahmen eines kardiochirurgisches Eingriffes fallen durch Einsatz der Herz-Lungen-Maschine das rechte Herzohr sowie durch die Exklusion des linken Herzohres zur Schlaganfallprophylaxe sowohl rechts-wie linksaurikuläres Gewebe in der Routine an. Die Untersuchung von rechts- und linksatrialem Gewebe kann als etablierte Basismethode im Experimentellen Labor der Herzchirurgie zur Untersuchung weiterer Fragestellungen dienen, z.B. dem Einfluss des Geschlechts auf die Kontraktilität (Schwertz 1999). Aktuell werden folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Geschlechtsspezifischer Unterschiede der kardialen Kontraktilität als pCa/Force Kurve 2) Bestimmung der Aktivität und Lokalisation von Enzymen, die mit der diabtischen Kardiomyopathie assoziiert sind (SERCA 2**, ROCK, OGT. OGA)
- 3) Geschlechtsspezifische Unterschiede des Auftretens und der Verteilung von Hormonrezeptoren (Estrogen receptors (ER) α and β 4) Korrelation der Hormonrezeptoren mit kardialer Kraftentwicklung (pCa/Force Kurve) 5) Zusammenhang des Auftretens von Hormonrezeptoren und der Kraftwerte mit klinischen Endpunkten.

Tissue engineering

(M. Leistner)

Akontraktiles Narbengewebe kann zu einer erheblichen Einschränkung der Pumpfunktion beitragen. Mittels Tissue Engineering kann durch in vitro-Erzeugung autologen Ersatzgewebes eine vielversprechende therapeutische Option aufgezeigt werden. Die AG "Myokardiales Tissue Engineering" unter der Leitung von Dr. M. Leistner und Fr. Prof. H. Walles (Lehrstuhl Tissue Engineering und Re-

generative Medizin) konzeptionierte ein vaskularisiertes Vollwandpatch zur unmittelbaren, chirurgischen Empfängerintegration. Basierend auf einem Kollagen I Hydrogel wurde ein komprimiertes Patch mit imprimiertem Zentralkanal generiert. Dieser konnte im Laufe einer mindestens 7-tägigen Inkubation unter kontinuierlichen Flussbedingungen in einem eigens konstruierten Bioreaktorsystem mittels Endothelialisierung in ein makroskopisches Primitivgefäß umgewandelt werden. Parallel wurde die Kapillarisierbarkeit der umgebenden Kollagenmatrix unter verschiedenen Zellularisierungsbedingungen untersucht. Sämtliche genutzten Zellen wurden aus humanen linksatrialen Appendizes isoliert, welche mit Einverständnis der Patienten während herzchirurgischer Eingriffe entnommen wurden. Derzeit wird nach ausreichender Repetition o. g. Experimente ein Transfer auf "iPSC (induced pluripotent stem cells) derived cells" mit zeitnaher Integration von Parenchymzellen in Form cardiomyozytärer Progenitorzellen (Kooperation Prof. F. Edenhofer, Physiologisches Institut) evaluiert.

Prävention und Therapie tiefer sternaler Wundinfektinen

(C. Schimmer)

Um eine Verbesserung der Versorgung der Patienten mit einer Poststernotomie-Mediastinitis zu erzielen und insbesondere der notwendigen Interdisziplinarität in der komplexen Therapie gerecht zu werden, wurde Herr Dr. Schimmer im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) als Leitlinienkoordinator ernannt. Ziel ist es eine methodisch hochwertige Leitlinie ("Management der Poststernotomie-Mediastinitis nach herzchirurgischem Eingriff"), entsprechend der Entwicklungsstufe S3 gemäß der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) zu erarbeiten. An der Leitlinie arbeiten 12 Fachgesellschaften und ein Patientenvertreter aktiv mit. 2015 erfolgte das 2. Konsensustreffen. Aktuell erfolgt die Literaturrecherche, sodass mit einer ersten Version der Leitlinie Ende 2016/ Anfang 2017 zu rechnen ist.

Ferner widmete sich Herr Dr. Schimmer klinischen Fragestellungen der herzchirurgischen Intensivmedizin. Hieraus resultierte eine signifikante Reduktion der perioperativen Antibiotikagabe bei herzchirurgischen Patienten.

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 engineerings 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 wöchentliche Indikationskonferenz mit den Kollegen der Kardiologie ist eine weitere zentrale Ausbildungsveranstaltung für ärztliche Mitarbeiter und Studenten.

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bening C, Hamouda K, Leyh R. (2016) Sex differences in volume overload in skinned fibers. BMC Cardiovasc Disord 16:197.

Schimmer C, Gross J, Ramm E, Morfeld BC, Hoffmann G, Panholzer B, Hedderich J, Leyh R, Cremer J, Petzina R. (2016) Prevention of surgical site sternal infections in cardiac surgery: a two-centre prospective randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg. pii: ezw225. [Epub ahead of print].

Sommer S, Leistner M, Aleksic I, Schimmer C, Alhussini K, Kanofsky P, Leyh RG, Sommer SP. (2016) Impact of levosimendan and ischaemiareperfusion injury on myocardial subsarcolemmal mitochondrial respiratory chain, mitochondrial membrane potential, Ca2+ cycling and ATP synthesis. Eur J Cardiothorac Surg 49:e54-62

Hamouda K, Oezkur M, Sinha B, Hain J, Menkel H, Leistner M, Leyh R, Schimmer C. (2015) Different duration strategies of perioperative antibiotic prophylaxis in adult patients undergoing cardiac surgery: an observational study. J Cardiothorac Surg 26:25.

Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D, Burger C, Breljak D, Kraus O, Radović N, Jadrijević S, Aleksic I, Walles T, Sauvant C, Sabolić I, Koepsell H. (2015) Localizations of Na+-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. Pflugers Arch 467:1881-98.

Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

KONTAKTDATEN



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

tion (Holmium), einen Da Vinci Operationsroboter und Ultraschallgeräte mit Farbdoppler. Das Leistungsspektrum umfasst das gesamte Gebiet der Urologie (Maximalversorgung) mit den Schwerpunkten Uro-Onkologie (insbesondere Zystoprostatektomie/vordere Beckenexenteration mit orthotopem Harnblasenersatz und kontinenter kutaner Harnableitung; radikale perineale, retropubische sowie roboterassistierte Prostatektomie, auch in potenzerhaltender Technik; organerhaltende Nierentumorchirurgie; operative und medikamentöse Therapie des Hodentumors; medikamentöse Tumortherapie aller urologischen Malignome; Kinderurologie (Korrektur komplexer Fehlbildungen), plastisch-rekonstruktive Urologie (alle Formen der Harnabund -umleitung, kompletter Ersatz des Harntraktes, Harnleiterersatz, offene Harnröhrenchirurgie, komplexe Fistelchirurgie) inkl. Uro-Prothetik, gynäkologische Urologie und Nierentransplantationen (inkl. Lebendnierentransplantation).

Hoch-Risiko-Patienten in einer europäischen Multicenterstudie gesammelt und analysiert. Es wurden PCa-spezifische miRNA Expressionsprofile unter Verwendung von Hochdurchsatz-Methoden und qRT-PCR-Analysen erstellt und bioinformatisch analysiert. Im Rahmen dieser Studie wurden verschiedene miRNAs identifiziert, die für die Tumor-Entwicklung und Progression verantwortlich sind (siehe beispielhaft Abb. 1). Zudem konnte z. B. in der miR-221 ein Molekül identifiziert werden, das als neuartiger Prognosemarker für das Prostatakarzinom fungieren könnte. Um einen möglichen Einsatz dieser und anderer miRs für die Therapie und Prognose des PCa vorzubereiten, werden mittels molekularer Methoden in Modellsystemen funktionelle Untersuchungen durchgeführt. Die erzielten Ergebnisse stellen translationale Ansatzpunkte dar, um die Diagnostik, Therapie und somit auch die Prognose des Hoch-Risiko Prostatakarzinoms zu verbessern.

Forschungsschwerpunkte

Translationale Prostatakarzinom-Forschung Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Prostata-Karzinom (PCa)

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

Der Anteil an Patienten mit sog. "High-risk-Prostatakarzinomen" (≥T2 o. PSA ≥20ng/ml o. Gleason Score ≥8) ist zwar rückläufig, jedoch weiterhin signifikant (2003: 22%). Das Risiko eines PSA-Rezidivs nach Therapie mit primär kurativer Zielsetzung liegt für diese Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre bei etwa 40%. Die Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Prostata-Karzinom wird kontrovers diskutiert. Nur wenige Studien haben bisher die operativen Therapieverfahren in dieser heterogenen Tumorgruppe untersucht. Wir evaluieren die Ergebnisse verschiedener operativer Techniken im Rahmen einer europäischen Multicenterstudie.

Analyse molekularer Mechanismen von mikroRNAs in Bezug auf die Entstehung und Progression des Hochrisiko-Prostata-Karzinoms und Identifikation prognostisch relevanter miRNAs für das Hochrisiko-Prostata-Karzinom

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

In Vorarbeiten konnte unsere Forschungsgruppe die Bedeutung von verschiedenen mikro-RNAs (miRNAs) für die Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms darstellen. Für die Studie wird Tumormaterial von

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

(B. Kneitz)

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

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

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

Es wird die Bedeutung von miRNAs für die Entstehung und Progression des klarzelligen Nierenzellkarzinoms untersucht. Unter anderem wird hier ein besonderes Augenmerk auf die prognostisch ungünstige Subgruppe der Nierenzellkarzinome gelegt, die bereits ein

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie verfügt als tertiäres Zuweisungszentrum über zwei Stationen (48 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 2.700 Schnitt-, laparoskopischen und endoskopischen Operationen und über 2.800 endourologischen Eingriffen pro Jahr stehen 3 modernste Operationssäle zur Verfügung. Die Ausstattung der Klinik umfasst eine Multifunktionseinheit zur extrakorporalen Stosswellenlithotripsie, einen (Video-) urodynamischen Meßplatz, Laser der jüngsten Genera-

Zentrum für Operative Medizin (ZOM)

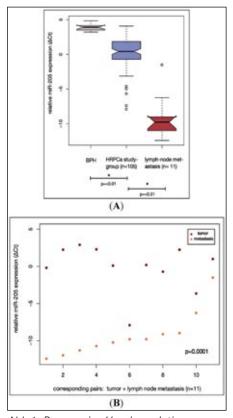


Abb.1: Progressive Herabregulation von miR-205 in Lymphknotenmetastasen des Hoch-Risiko-Prostata-Karzinoms.

gefäßinvasives Wachstum wie z.B. einen Tumorthrombus in die untere Hohlvene ("Cavathrombus"), ausgebildet haben. Unter Verwendung von Material aus Gewebebanken werden mittels Microarrays und qRT-PCR-Analysen globale miRNA Expressionsprofile erstellt. An Hand von bioinformatischen Methoden sollen miRNAs identifiziert werden, die für die Tumor-Entwicklung und insbesondere Progression verantwortlich sind. Die Bedeutung einzelner miRNAs in ihrer Funktion als Onko-miRs oder Tumor-Suppressor-miRs wird unter Verwendung von in vitro Modellen und an Hand von primären Nierenzellkarzinom-Präparaten durch molekulare Analysen funktionell untersucht. Die bisherigen Ergebnisse stellen einen translationalen Ansatzpunkt dar. Zukünftiges Ziel ist eine optimierte Diagnostik und Therapie des gefäßinvasiven Nierenzellkarzinoms.

Metformin als Tumorsuppressor in urologischen Malignomen

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

Dem Biguanid Metformin wird neben seiner lang bekannten Wirkung als Antidiabetikum auch eine tumorsuppressive Funktion auf verschiedene solide Tumorentitäten zuge-

schrieben. Um die bisher kaum verstandenen Effekte von Metformin auf das Nierenzellkarzinom und das Prostatakarzinom zu evaluieren, wurden in unserer Forschungsabteilung die molekulare und zellbiologische Wirkung von Metformin auf Zellmodelle dieser Tumorentitäten untersucht. Hierbei konnte ein Einfluss verschiedener miRNAs als Mediatoren des Metformin-vermittelten, tumorsuppressiv wirkenden Signalwegs beobachtet werden. Das zentrale Ziel weiterer Untersuchungen beinhaltet die weitere Aufklärung der molekularen Wirkung von Metformin.

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

(M. Wölfl, A. Kocot, C. Kalogirou)

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrie mit der Charakterisierung von spezifischen Oberflächenantigenen ("cancer-testis-Antigene") auf den eigentlichen Tumorzellen und Tumorstammzellen in vitro und am primären Tumormaterial von Urothelkarzinomen. Spezifische T-Zellen, die gegen diese Oberflächenantigene gerichtet sind, werden aus Vollblut von gesunden Spendern isoliert und mit Tumorzellen bzw. Tumorstammzellen zusammengebracht (Zytotoxizitäts-Assay). Zukünftig sollen die hierbei erhobenen Ergebnisse an einem Tiermodell in vivo untersucht werden.

Ausblick 2016: Identifikation und Charakterisierung von mikroRNAs in rasch progredienten oberflächlichen Urothelkarzinomen

(B. Kneitz, A. Kocot, C. Kalogirou)

Die Progressionswahrscheinlichkeit von oberflächlichen Urothelkarzinomen (pTa) kann derzeit weder durch "klassische" klinische noch pathologische Merkmale zuverlässig vorausgesagt werden. Ab 2016 werden Gewebeproben von oberflächlichen Urothelkarzinomen, die einen raschen Progress mit Invasion aufgezeigt haben, bezüglich ihrer miRNA-Expressionsprofile untersucht. Ziel ist die Identifikation eines miRNA-Expressionsprofils, das im Vergleich zu nicht-progredienten oberflächlichen Urothelkarzinomen den Progress zuverlässig voraussagen kann.

Lehre

Traditionelle Unterrichtsformen (Hauptvorlesung mit Falldemonstrationen und Live-Übertragungen von Operationen, Blockpraktikum)

werden durch integrierte und interdisziplinäre Veranstaltungen ergänzt. Es erfolgt regelmäßig eine Beteiligung am Skills-Lab, an der Seminar- und Vorlesungsreihe Interdisziplinäre Onkologie, an der Ringvorlesung Notfallmedizin, dem integrierten Seminar Tumorbiologie, der interdisziplinären Vorlesungsreihe Pädiatrische Pathophysiologie und den Querschnittsbereichen Prävention, Epidemiologie und Biomathematik. Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation in der Ambulanz und im Operationssaal.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kalogirou C, Schäfer D, Krebs M, Kurz F, Schneider A, Riedmiller H, Vergho D. (2016) Metformin-Derived Growth Inhibition in Renal Cell Carcinoma Depends on miR-21-Mediated PTEN Expression. Urol Int 96:106-15.

Kneitz B, Krebs M, Kalogirou C, Schubert M, Joniau S, van Poppel H, Gessler M. (2014) Survival in patients with high-risk prostate cancer is predicted by miR-221, which regulates proliferation, apoptosis, and invasion of prostate cancer cells by inhibiting IRF2 and SOCS3. Cancer Res 74:2591-603.

Kalogirou C, Spahn M, Krebs M, Joniau S, Lerut E, Burger M, Scholz C, Kneitz S, Riedmiller H, Kneitz B. (2013) MiR-205 Is Progressively Down-Regulated in Lymph Node Metastasis but Fails as a Prognostic Biomarker in High-Risk Prostate Cancer. Int I Mol Sci 14:21414-34.

Loeser A, Katzenberger T, Vergho DC, Kocot A, Burger M, Riedmiller H. (2014) Frozen Section Analysis of Ureteral Margins in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Differential Impact of Carcinoma in situ in the Bladder on Reliability and Impact on Tumour Recurrence in the Upper Urinary Tract. Urol Int 92:50-4.

Schubert M, Spahn M, Kneitz S, Scholz CJ, Joniau S, Stroebel P, Riedmiller H, Kneitz B. (2013) Distinct microRNA expression profile in prostate cancer patients with early clinical failure and the impact of let-7 as prognostic marker in high-risk prostate cancer. PLoS One 14;8(6).

Medizinische Klinik und Poliklinik I

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Georg Ertl (Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-39000 Fax: 0931/201-639001 E-mail: M1_Direktion@ukw.de www.medizin1.ukw.de/startseite.html

Prof. Dr. med. Martin Fassnacht Tel.: 0931/201-39200

Prof. Dr. med. Stefanie Hahner Tel.: 0931/201-39937

Prof. Dr. med. Stefan Störk Tel.: 0931/201-46363

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

Aufgaben und Struktur

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

Zur **Endokrinologie** gehört eine endokrinologisch-diabetologische Schwerpunktstation sowie mehrere Spezialambulanzen (Allgemeine Endokrinologie-, Diabetes- und Stoffwechsel-, Adipositas-, Endokrine Tumor-Ambulanz), die jährlich über 8000 Patientenkontakte haben. Seit 2003 ist die endokrinologische Schwerpunktstation internationales Referenzzentrum für das Nebennierenkarzinom und betreut jährlich über 150 Patienten. Das überregionale Adipositas-Zentrum versorgt mit einem interdisziplinären Team weit über 400 Patienten pro Jahr.

Die **Kardiologie** führt über 3300 invasive Eingriffe pro Jahr durch inklusive perkutane koronare Interventionen, kathetergestützte Implantationen von Verschlusssystemen bei Vorhofseptumdefekt und offenem Foramen ovale, Hochfrequenz-bzw. Kryoablationen für Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck. In Kooperation mit der Klinik für Herzchirurgie werden minimal invasive stentbasierte Implantationen von Aortenklappen und Mitraclips in einem speziellen Hybrid-OP durchgeführt. Zusätzlich erfolgen ca. 200 Herzschrittmacher- und 200 ICD/CRT-Implantationen im Herzkatheterlabor bzw. auf der Intensivstation der Klinik. Eine Herz-Transplantationsliste wurde aufgebaut. Seit 2009 steht ein modernes Herz-MRT zur Verfügung.

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

In der Nephrologie (Nieren- und Hochdruckerkrankungen) expandiert das Spektrum der zu behandelnden Erkrankungen im Bereich der seltenen Erkrankungen aufgrund neu zur Verfügung stehender Therapien stetig. Spezialsprechstunden umfassen die therapieresistente Hypertonie, die Vaskulitistherapie, die Zystennierensprechstunde, die Fabryambulanz und die Transplantations- Vorund Nachsorge. Das Transplantationszentrum des Klinikums wird mitbetreut. Schwerpunkte der Bettenstation sind die Therapie des akuten Nierenversagens, die Vorbereitung auf die Lebendspende und die direkte Nachsorge neu transplantierter Nieren. Über 120 Patienten mit Morbus Fabry wurden stationär versorgt. Mehr als 6000 Hämodialyseund Bauchfelldialyse-Behandlungen, Plasmapheresen, Lipidapheresen und Immunadsorptionen wurden durchgeführt.

Die **Pneumologie** betreut stationäre und ambulante Patienten mit Bronchialkarzinom, komplexer Organsarkoidose, schwerer COPD, pulmonaler Hypertonie und interstitiellen Lungenkrankheiten. Mehr als 4000 Patientenkontakte entfallen auf Spezialambulanzen für seltene Lungenkrankheiten wie Lungenfibrose, Sarkoidose, pulmonale und pulmonal-arterielle Hypertonie sowie Alpha-1-Antitrypsinmangel.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschung ist geprägt durch interdisziplinäre Projekte. Dies wird insbesondere an der zentralen Koordinierung bzw. Teilnahme an Forschungsverbünden wie SFB 688 "Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkung im kardiovaskulären System",

dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz, dem Herz-Kreislaufzentrum, den Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung, dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken sowie dem Zentrum für Infektionsforschung und dem Interdisziplinären Trainings- und Simulationszentrum (INTUS) deutlich.

Endokrinologische Forschungsschwerpunkte

(M. Fassnacht, S. Hahner)

Nebennierentumoren stellen seit Jahren einen Fokus dar in der klinischen und Labor-experimentellen Forschung des Schwerpunkts Endokrinologie. Seit 2003 wird hier das deutsche Nebennierenkarzinom-Register geleitet, das inzwischen zu einem Europäischen Register ausgebaut wurde. Die beiden bisher einzigen publizierten internationalen Phase III Studien sowie die laufende ADIUVO-Studie für diese Erkrankung wurden von Würzburg aus koordiniert. Gemeinsam mit der Early Clinical Trial Unit läuft zudem aktuell die erste und einzige Phase I Studie, die es bisher für das Nebennierenkarzinom gibt.

In einem zweiten Schwerpunkt etabliert die Endokrinologie gemeinsam mit der Klinik für Nuklearmedizin neue radioaktive Tracer für die Nebennierenbildgebung und den therapeutischen Einsatz beim Nebennierenkarzinom. Diese neue Methodik wird unter anderem in einer von der DFG und der EU geförderten multizentrischen Studie (FAMIAN) derzeit evaluiert.

Als Teil des interdisziplinären Adipositas-Zentrums Würzburg stellt die Behandlung des



Abb. 1: Prof. Dr. med. Martin Fassnacht, Leiter der Abteilung für Endokrinologie.

Zentrum für Innere Medizin (ZIM)

massiven Übergewichts ein weiterer wichtiger Arbeitsschwerpunkt dar. Hier laufen aktuell mehrere klinische, aber auch präklinische Studien (u.a. in Kooperation mit dem DZHI).

Zudem werden mehrere klinische Phase II und III Studien zur Nebenniereninsuffizienz, Schilddrüsenkarzinom, Cushing-Syndrom Hyponatriämie und weiteren Endokrinopathien durchgeführt.

Kardiologisch-Angiologische Forschungsschwerpunkte

(Koordination: G. Ertl, W. Bauer)

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

Basiswissenschaftliche Projekte

(W. Bauer, T. Pelzer)

Die Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit: der NMR-Bildgebung des Herzens und kardialen Biophysik bei Kleintieren und am Menschen. Dabei werden neue Verfahren der Durchblutungsmessung entwickelt, um mit diesen Mikrozirkulationsstörungen zu erfassen. Mittels molekularer Bildgebung, welche nuklearmedizinische und MR Verfahren einsetzt , werden frühe Änderungen der Arteriosklerose erfasst, bzw. im Kleintiermodell des Herzinfarkts die immunologische Reaktion mit dem Remodeling korreliert, um daraus neue Erkenntnisse bzw. Heilungsverfahren zu entwickeln.

Translationale Projekte

(R. Jahns, P. Nordbeck, O. Ritter, S. Störk)

Entwickelt werden derzeit klinisch einsetzbare, diagnostische Nachweisverfahren für aktivierende kardiale Rezeptor-Antikörper (BMBF, MolDiag). Ziel ist die Indikationsstellung für den Einsatz therapeutischer Zyklopeptide bei autoimmun-bedingter Herzinsuffizienz (BMBF, GoBio, R. Jahns). Die präklinische Entwicklung sowie eine Phase I Studie im Menschen wurden erfolgreich abgeschlossen.

Eine erste klinische Phase IIa Studie wurde von dem übernehmenden Pharmakonzern vorzeitig beendet. Der Effekt der Zyklopeptide in dieser Pilotstudie war neutral, die Fallzahl zu klein. Die Neuauflage einer klinischen Phase IIa Studie ist aktuell in Planung.

Darüber hinaus befindet sich eine präklinische Leadsubstanz (Calportin) zur Behandlung der Herzinsuffizienz in klinischer Entwicklung (BMBF VIP, m4 award, O. Ritter). Der Forschungsschwerpunkt der Klinik für seltene Erkrankungen ist durch die Herzbeteiligung bei M. Fabry (P. Nordbeck) und Sarkoidose (T. Pelzer) vertreten.

Klinische Kohorten bestehen zu seltenen Er-

Klinische Projekte

(Koordination: S. Störk)

krankungen wie M. Fabry und M. Friedreich (P. Nordbeck, C. Wanner). Klinische Studien werden durchgeführt zu MR-fähigen Schrittmachersonden und Ablationskathetern (W. Bauer/ P. Nordbeck, erstmalig Anwendung im Menschen) sowie innovativen echokardiographischen Methoden (S. Herrmann). Am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz laufen vielfältige Studien zur Diagnostik und Prognose der Herzinsuffizienz, z.B. Langzeitstudien zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz im Interdisziplinären Netzwerk Herzinsuffizienz (INH Studie, Acute Heart Failure Registry; C. Angermann, S. Störk), Bedeutung von Beta1-Autoantikörpern bei Herzinsuffizienz (ETiCS, R. Jahns), Bedeutung von FXIII für das Remodeling nach Myokardinfarkt (FXIII Studie, G. Ertl), Diagnose und Prognose von hausärztlich nachgesorgten Patienten (RE-CODE, S. Störk), prognostischer Effekt des Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers Escitalopram (MOOD-HF, C. Angermann/S. Störk), Effekt einer bariatrischen Operation bei morbider Adipositas (WAS Trial, M. Fassnacht), Bedeutung zerebraler struktureller und morphologischer Veränderungen und kognitiver Funktion (COGNITION.MATTERS-HF, G. Stoll, S. Störk). Würzburg hat die deutschlandweite Leitung übernommen für drei Mega-Trials: Die Randomized EValuation of Anacetrapib through Lipid-modification Studie (REVEAL, C. Angermann, G. Ertl, C. Wanner, 30.000 Patienten); die Cardiovascular OutcoMes for People using Anticoagulation StrategieS Studie (COMPASS, G. Ertl, S. Störk, 21.000 Patienten); die Recombinant human RELAXin-2 for treatment of acute Heart Failure - European Union Studie (RELAX-AHF-EU, C. Angermann, G. Ertl, 2.700 Patienten) und die International REgistry to assess medical Practice with IOngitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF) (C. Angermann, G. Ertl, 20.000 Patienten). Im STAAB Programm (P. Heuschmann, S. Störk) werden an 5.000 Würzburger Bürgern im Rahmen einer populationsbasierten prospektiven Untersuchung Faktoren für die Entstehung und Progression einer Herzinsuffizienz ermittelt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, Ronchi CL, Wieland T, Sbiera S, Faucz FR, Schaak K, Schmittfull A, Schwarzmayr T, Barreau O, Vezzosi D, Rizk-Rabbin M, Zabel U, Szarek E, Salpea P, Forlino A, Vetro A, Zuffardi O, Kisker C, Diener S, Meitinger T, Lohse MJ, Reincke M, Bertherat J, Strom TM, Allolio B. (2014) Constitutive Activation of PRKA-CA in Adrenal Cushing's Syndrome. N Engl J Med 370:1019-28.

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. (2016) Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 375:323-334.

Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, Haak H, Kroiss M, Quinn DI, Hesseltine E, Ronchi CL, Terzolo M, Choueiri TK, Poondru S, Fleege T, Rorig R, Chen J, Stephens AW, Worden F, Hammer GD. (2015) Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a doubleblind, randomized, phase 3 study. Lancet Oncology 16:426-35.

Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Böhm M, Faller H, Deckert J, Ertl G. (2016) Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA 315:2683-2693.

Nordbeck P, Quick HH, Bauer WR, Ertl G, Ladd ME, Ritter O. (2014) Initial clinical application of real-time MR imaging-guided ablation of cardiac arrhythmia in patients with atrial fluter. Radiology 273:310-311.

Schmid E, Neef S, Berlin C, Tomasovic A, Kahlert K, Nordbeck P, Deiss K, Denzinger S, Herrmann S, Wettwer E, Weidendorfer M, Becker D, Schäfer F, Wagner N, Ergün S, Schmitt JP, Katus HA, Weidemann F, Ravens U, Maack C, Hein L, Ertl G, Müller OJ, Maier LS, Lohse MJ, Lorenz K. (2015) Cardiac RKIP induces a beneficial â-adrenoceptor-dependent positive inotropy, Nature Medicine doi:10.1038/nm.3972.

Ertl G, Ruschitzka F (2014) The year in Cardiology 2013: heart failure. Eur Heart J 35:470-473.

Nahrendorf M, Frantz S, Swirski FK, Mulder WJ, Randolph G, Ertl G, Ntziachristos V, Piek JJ, Stroes ES, Schwaiger M, Mann DL, Fayad ZA. (2015) Imaging systemic inflammatory networks in ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 65:1583-159.

Weirather J, Hofmann U, Beyersdorf N, Ramos GC, Vogel B, Frey A, Ertl G, Kerkau T, Frantz S. (2014) Foxp3+CD4+ T Cells Improve Healing after Myocardial Infarction by Mod-ulating Monocyte/Macrophage Differentiation. Circ Res 115:55-67. Im Rahmen einer Kooperation mit dem Institut für Röntgendiagnostik (Prof. Dr. T. Bley) erfolgen klinische und experimentelle Untersuchungen zum Stellenwert des Kardio-CTs in der Kardiologie. Ein weiterer klinischer Schwerpunkt ist die Entwicklung und Validierung der virtual-reality Simulation zum Training interventioneller Prozeduren. Des Weiteren wird die virtual-reality Simulation zur Evaluation neuer Bildgebungsverfahren in der interventionellen Kardiologie eingesetzt (W. Voelker).

Nephrologische Forschungsschwerpunkte

(C. Drechsler, V. Krane, D. Kraus, R. Schneider, C. Wanner)

Klinische Themen sind die Identifizierung von Prädiktoren für Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod bei Typ 2 Diabetikern mit und ohne chronische Nierenerkrankung. Große multizentrische randomisierte Studien und Kohorten mit Biobanken werden koordiniert und ausgewertet (EMPA-REG-Outcome, CAR-MELINA, REVEAL, 4D und SHARP Follow-up). Die Transplantationseinheit konzentriert sich auf Studien der immunsuppressiven Modulation. Das weltweite Fabry Registry wird in Chairfunktion und das Europäische Richtliniengremiuum in Co-Leitungsfunktion betreut. Experimentell werden Pathomechanismen der Schädigung und Erholung des ischämischen akuten Nierenversagens studiert und die Pathophysiologie von Enzymen (Transferasen) in der Adipositas und Diabetesentstehung untersucht. Förderungen erhalten die Arbeitsgruppen von der DfG, BMBF, DZHI, IZKF und der Industrie.

Pneumologische Forschungsschwerpunkte

(T. Pelzer)

Die Pneumologie ist zentral am Würzburger Sarkoidosezentrums als Teil des Zentrums für seltene Erkrankungen (ZESE) beteiligt und initiiert derzeit gemeinsam mit den Zentrumspartnern sowie dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz eine Registerstudie zum Thema Organsarkoidosen. Im Bereich Onkologie werden in Kooperation mit dem CCC Mainfranken klinische Studien im Bereich Therapie des Bronchialkarzinoms (MYSTIC u.a.) durchgeführt. Wir sind aktiv an Studien zur idiopathischen Lungenfibrose (PASSPORT. PANORAMA) bzw. der pulmonalen Hypertonie (IMPRES) teil. Die Pathogenese und die Therapie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) werden experimentell und klinisch untersucht.



Abb. 2: Prof. Dr. med. Christopf Wanner, Leiter der Abteilung für Nephrologie.

Bereich Internistische Intensiv- und Notfallmedizin

(D. Weismann)

Im Bereich Internistische Intensivmedizin wird eine Studie zur Effektivität einer speziellen Dialysefilter-Kombination im Rahmen einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration bei Sepsis-Patienten durchgeführt. Es handelt sich um eine monozentrische, randomisierte Pilot-Studie. Eine weitere Registerstudie rekrutiert Patienten mit einer symptomatischen Hyponatriämie, mit dem Ziel eine bessere Datenlage zur Behandlung dieser Erkrankung zu schaffen. Im Bereich der internistischen Notaufnahme erfolgt in Zusammenarbeit mit dem DZHI die Rekrutierung sowohl für das "Acute Heart Failure Registery" (S. Stoerk, C. Angermann) wie auch für zwei Arzneimittelstudien zur Prüfung der Effektivität von Serelaxin bei der akut dekompensierten Herzinsuffizienz (siehe Klinische Projekte). In einer Registerstudie werden Daten zur Wirksamkeit von Vernakalant bei neuaufgetretenem Vorhofflimmern gesammelt. In kleineren Projekten beschäftigen wir uns mit der Messung hämodynamischer Parameter bei Patienten mit Herzunterstützungssystemen (Impella CP).

Lehre und Weiterbildung

Pro Semester werden in der Medizinischen Klinik etwa 650 Studenten des klinischen Studienabschnitts in Innerer Medizin unterrichtet im Praktikum "Klinische Untersuchungsmethoden", in der Hauptvorlesung, im Klinischen Praktikum (Unterricht am Kranken-

bett), im 2-wöchigen Blockpraktikum und im Praktischen Jahr. Mit ca. 3000 Unterrichtsstunden pro Semester ist die Innere Medizin das in der klinischen Lehre mit großem Abstand lehrintensivste Fach. Im Jahr 2013 wurden in einer Kooperation mit dem Lehrstuhl Klinische Epidemiologie und Biometrie (Heuschmann) und dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) neue Lehrmodule im Bereich Klinische Forschung eingerichtet (S. Störk), u.a. auch ein Master- und der PhD Studiengang Clinical Sciences an der Graduate School of Life Sciences.

Für die Ausbildung der Studenten und die Weiterbildung der eigenen ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiter steht der Klinik das Interdisziplinäre Trainings- und Simulationszentrum (INTUS, W. Voelker) zur Verfügung.

Medizinische Klinik und Poliklinik II

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Hermann Einsele (Direktor)

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

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

Prof. Dr. Dr. med. Andreas Beilhack Tel.: 0931/201-44040

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

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

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

Prof. Dr. med. Stefan Knop Tel.: 0931/201-40941

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

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

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

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

Duef Du med Man Terr

Aufgaben und Struktur

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II deckt schwerpunktmäßig 6 Bereiche der Inneren Medizin in Patientenversorgung, Forschung und Lehre ab: Gastroenterologie, Hämatologie und Internistische Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Psychosomatik und Rheumatologie/Klinische Immunologie. Über die Weiterbildung Innere Medizin (H. Einsele) hinaus bestehen Weiterbildungsermächtigungen (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. Klinker (Zusatzweiterbildung Infektiologie).

In der Hämatologie (Prof. Dr. S. Knop, Prof. Dr. M. Topp) werden in Hepar-gefilterten Räumen verschiedener Spezialstationen autologe Stammzelltransplantationen, Leukämie-, Lymphom- und Myelombehandlungen durchgeführt. Die Medizinische Klinik und Poliklinik II betreibt eine der größten Studienzentralen (5 Ärzte, 32 Study Nurses und Dokumentare) in Deutschland mit einer assoziierten Phase I-Unit, in der klinische Studien, v.a. mit innovativen Antikörpern und CAR-T-Zellen durchgeführt werden. Die Medizinische Klinik und Poliklinik II bietet in Deutschland das größte Behandlungsund Forschungsprogramm für Patienten mit Multiplem Myelom und auch innovative Programme für Patienten mit Lymphomen und akuter Leukämie.

In einer hochmodernen Stammzelltransplantationseinheit (PD Dr. G. Grigoleit/Prof. Dr S. Mielke) mit 20 Betten wird das zweitgrößte Stammzelltransplantationsprogramm in Deutschland realisiert (280 Stammzelltransplantationen pro Jahr; innovative Stammzelltransplantationsprotokolle, u. a. von haploidenten Spendern, Nabelschnurbluttransplantationen und adoptive Immuntherapiekonzepte zur besseren Infektions- und Tumorkontrolle).

In der Internistischen Onkologie (Prof. Dr. V. Kunzmann) besteht neben einer Spezialstation auch eine große interdisziplinäre onkologische Therapieambulanz für ambulante Chemotherapien des gesamten Spektrums an onkologischen Erkrankungen (> 11.000 Patienten/Jahr). Ein Schwerpunkt in der Internistischen Onkologie, gemeinsam mit der Gastroenterologie und Hepatologie, ist die Betreuung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (v.a. Pankreas- und Magenkarzinom), hepatozellulärem und Cholangiokarzinom, aber auch Sarkomen.

Die Gastroenterologie (Prof. Dr. M. Scheurlen) betreut eine gastroenterologische Schwerpunktstation und jährlich über 2000 Patienten in ihren Spezialambulanzen (5000 Endoskopien/Jahr) Schwerpunkte sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Überregionale klinisch- wissenschaftliche Programme: Diagnostik hereditä-

rer Tumorerkrankungen, Neuroendokrine Tumore, NET-Zentrum, neue Therapiestrategien beim Magen- und Pankreaskarzinom. Seit 2007 ist ein Darmzentrum und zusätzlich das Modul Pankreaskarzinom etabliert.

Anfang 2012 wurde ein neuer Schwerpunkt Hepatologie (Prof. Dr. A. Geier) etabliert, mit Versorgung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen aller Stadien bis hin zur Leberzirrhose (hepatologische Schwerpunktstation sowie Spezialambulanzen, u.a. Lebertransplantationsambulanz). Weitere Schwerpunkte: Metabolische Lebererkrankungen, Virushepatitiden sowie Tumoren der Leber. Im Bereich metabolische Lebererkrankungen wurde für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ein nationales klinisch- wissenschaftliches Netzwerk unter Würzburger Leitung etabliert. Ein hepatologisches Funktionslabor erweitert das klinische undwurde etabliert. Das Lebertransplantationsprogramm im Rahmen des Leberzentrums Würzburg wird kontinuierlich ausgebaut (zuletzt 15 Lebertransplantationen in 2015).

In der Rheumatologie/Klinischen Immunologie (Prof. Dr. H.-P. Tony, Dr. M. Schmalzing) werden insbesondere Patienten mit Vaskulitiden und schweren Verläufen der rheumatoiden Arthritis und Kollagenose, Sklerodermie und systemischem Lupus behandelt (Rheumatologische Schwerpunktstation und den Spezialambulanzen, > 3000 Patienten/Jahr. Schwerpunkte: Entzündlich rheumatische Gelenkerkrankungen einschließlich moderner Therapieinterventionen im Rahmen von Phase II/III Studien, entzündliche Systemerkrankungen (Vaskulitiden) und Immundefekte, z.B. CVID. Ein Forschungsschwerpunkt beinhaltet sowohl Grundlagenforschung als auch klinisch angewandte Forschung: Modulation des Gedächtnis B.- Zellkompartments durch Zytokin targetierte Therapien. Weitere Themen: Immunrekonstitution bei immunologischen Erkrankungen, intensivere Formen der Immunsuppression wie die autologe Stammzelltransplantation, die Entwicklung von Biomarkern für die Therapiesteuerung der rheumatoiden Arthritis und die pathologische Immunregulation bei Systemischer Sklerose.

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 (infektiologische Schwerpunktstation, große Spezialambulanz 4.000 Patienten/Jahr). Die Re-Zertifizierung erfolgte 2012. Schwerpunkte: HIV-Infektion, chronische Virushepatitiden sowie opportunistische Infek-

tionen bei immunsupprimierten, insbesondere onkologisch-hämatologischen Patienten.

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. Besondere Forschungsaktivitäten sind im Bereich der Betreuung von Patienten nach Stammzelltransplantation.

Interdisziplinäre Projekte

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II stellt im Wesentlichen den stellvertretenden Sprecher des SFB/TR124 (H. Einsele), den Sprecher (H. Einsele) und Leiter (R. Bargou) der Klinischen Forschergruppe CRU 216 "Onkogene Signalwege beim Multiplen Myelom", den Koordinator/Sprecher der EU-geförderten Verbundprojekte FP7 T-Control (H. Einsele) und AspBioMICS (H. Einsele).

Hämatologisch/Internistisch-Onkologische Forschungsschwerpunkte

(H. Einsele, R. Bargou, M. Topp, S. Knop, T. Bumm, M. Hudecek, U. Grigoleit, S. Mielke, V. Kunzmann)

Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich in breiten in vitro und in vivo Ansätzen mit der Therapie des Multiplen Myeloms, anderer lymphatischer Neoplasien, der Optimierung der Allogenen Stammzelltransplantation und translationaler und klinischer Forschung im Bereich gastrointestinaler Tumoren mit Schwerpunkt Magen-Ca, kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom. H. Einsele und S. Knop leiten die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, in der in Studien in den letzten 14 Jahren mehr als 4.000 Patienten mit Multiplem Myelom behandelt wurden und die von der Wilhelm-Sander Stiftung geförderte Therapieeinheit Multiples Myelom. In einem EU geförderten Konsortium EU FP7 Optatio werden neue Tiermodelle und Biomarker beim Multiplen Myelom entwickelt. 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. Förderung im Rahmen eines neuen EU FP7 Consortiums (T-Control, Coordinator: H. Einsele), des BMBF (PI: U. Grigoleit) und der José Carreras Stiftung/Sander-Stiftung (S. Mielke).

Ein dritter Schwerpunkt der Klinik ist die Entwicklung von immuntherapeutischen Strategien auf der Basis von neuen Antikörperkonstrukten (bispezifische, trispezifische Antikörper und chimärische Antigenrezeptoren-tragende T-Zellen). T. Bumm, M. Topp, R. Bargou, H. Wajant, L. Rasche und M. Hudecek mit seiner Max-Eder-Nachwuchsgruppe "CAR T-Zell-Engineering" generieren neue Antikörperkonstrukte und gen-modifizierte T-Zellen. Aktuell wird von Würzburger Wissenschaftlern eine internationale Zulassungsstudie bei der ALL geleitet, weitere Early Clinical Trials auf dem Gebiet der Magen-Darm-Tumoren mit Schwerpunkt Magenkarzinom, Pankreaskarzinom und Peritonealkarzinose werden durchgeführt (V. Kunzmann). Die immuntherapeutischen Ansätze, vor allem die CAR-T-Zell-Entwicklung wird unterstützt durch Zuschüsse aus dem BMBF, der EU, der Deutschen Krebshilfe und der Myeloma Crowd Research Initiative.

Gastroenterologische Forschungsschwerpunkte

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

Etablierung einer Tumorbank mit Schwerpunkt Magenkarzinom und kolorektale Karzinome und Entwicklung neuer Therapiekonzepte beim Magen- und Pankreaskarzinom (innovative Kombinationen von Signaltransduktionsinhibitoren, neue gewebsgängige Zytostatika).

Hepatologische Forschungsschwerpunkte

(A. Geier, T. Kudlich, H. Hermanns, O. Götze, D. Jahn, M. Rau, J. Weiss)

Grundlagenforschung: Molekulare Mechanismen entzündlicher Leber- und Systemerkrankungen, Schwerpunkt Signalwege verschiedener Zytokine. Klinisch-translational: Metabolische Lebererkrankungen, Leberzellkarzinom, sowie Virushepatitis B und C. Etablierung prospektiver Kohortenstudien mit Biobanken in den Bereichen Nicht-alkoholische Fettleber (Zusammenarbeit mit Adipositaszentrum) und Leberzellkarzinom (internationale TRANSFER Studiengruppe, Kooperation mit Nuklearmedizin bezüglich intratumoralem Sorafenib-Transport). Mehrere Investigator-initiierte Studien im Bereich Nicht-alkoholische Fettleber und Leberkrebs laufen bzw. sind in Vorbereitung. Weitere Projekte: Rolle des intestinalen Mikrobioms, enterohepatische Signale sowie relevante hepatische miRNAs in der Pathophysiologie der humanen Fettlebererkrankung und Antizytokin-Strategien im murinen Fettlebermodell. Interdisziplinäre Projekte mit der Hämatoonkologie beschäftigen sich mit dem Einfluss des intestinalen Mikrobioms auf den Krankheitsverlauf bei Leukämie-Patienten.

Neuer Forschungsschwerpunkt ist die enterohepatische Funktionsdiagnostik (O. Götze): Longitudinale Studien zur prädiktiven Wertigkeit von 13C -Atemtestverfahren (Methionin, Methacetin) bei chronischen Lebererkrankungen und Leberkrebs.

Forschungsförderung durch Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) Schweizerischen Nationalfond (SNF), Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS), das Zentrum für integrative Humanphysiologie (ZIHP) der Universität Zürich sowie Velux-Foundation und Wilhelm-Sander-Stiftung.

Immunologische/rheumatologische Forschungsschwerpunkte

(H.-P. Tony, M. Schmalzing)

Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Klinische Immunologie/Rheumatologie umfasst die Modulation des B-Zell-Repertoire in Autoimmunerkrankungen. Spezifische Themen sind die Modulation des Memory B Zell-Kompartiment durch neuartige Zytokin Targets. Weitere Themen sind die Immunrekonstitution bei Patienten mit immunologischen Erkrankungen, intensivere Formen der Immunsuppression wie autologe Stammzelltransplantation, kardiovaskuläre Komorbidität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Entwicklung von Biomarkern für die Überwachung der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und die pathologische Immunregulierung in der systemischen Sklerose.

Infektiologische Forschungsschwerpunkte

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

Neue Therapieansätze bei der HIV-Infektion in frühen und Phase III Studien (Klinisches Studienzentrum im internationalen HIV-Studiennetzwerk "INSIGHT" (International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials des National Institutes of Health/USA). Initiiert im Rahmen des Internationalen Graduiertenkollegs IRTG1522 "HIV/AIDS and associated infectious diseases in Southern Africa" werden Projekte zum Therapeutischen Drug Monitoring antiretroviraler Substanzen durchgeführt. International sichtbare Expertise in Therapiestrategien bei chro-

Zentrum für Innere Medizin (ZIM)

nischer Hepatitis B und C (Zahlreiche Phase II- und III-Studien zu direkten antiviralen Wirkstoffen zur Therapie der Hepatitis C, Pharmakokinetik und Drug Monitoring antiviraler Substanzen).

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt sind die Infektionen bei immunsupprimierten Patienten mit therapeutischem Drug Monitoring von Antimykotika (W. Heinz). Die Untersuchungen zur Diagnostik, Risikofaktoranalyse, Biomarkerbestimmung und neuen (immun)therapeutischen Entwicklungen bei invasiven Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten (J. Löffler, A.Ullmann) werden von vom BMBF, Sander-Stiftung und von EU-Programmen (EraNet PathoGenoMICs/AspBioMICS, Nanoll), BaylmmuNet und einem von H. Einsele als stellvertretenden Sprecher mitkoordinierten SFB/TR124 gefördert.

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 finden die Hauptvorlesung der Inneren Medizin und das klinische Praktikum statt. Im 8. Semester erfolgt die Hauptvorlesung Rheumatologie sowie ein Fall basiertes online Seminar. Im 10. Semester werden die Kenntnisse vertieft im Blockpraktikum Innere Medizin, Praktikum Rheumatologie / Klinische Immunologie, im 11. und 12. Semester erfolgt die Ausbildung im Rahmen des Praktischen Jahres. Mit ca. 3000 Unterrichtsstunden pro Semester ist die Innere Medizin in der klinischen Lehre das mit großem Abstand lehrintensivstes Fach. Die Ergebnisse sind sehr gut: Im zweiten schriftlichen Examen im Herbst 2009 hat Würzburg im Ranking der Studienorte bundesweit zusammen mit der TU München und Regensburg den ersten Platz unter allen 36 medizinischen Fakultäten eingenommen. Organisiert wird die Lehre beider Medizinischer Kliniken durch ein Sekretariat für Lehre, unterstützt durch eine neu geschaffene 1/2 Stelle eines Lehrkoordinators. Von der Virtuellen Hochschule Bavern (VHB) wird die Erstellung und Etablierung einer netzgestützten Lehrveranstaltung "Infektiologie" gefördert. Dieses gemeinsame Projekt mit der Universitätsklinik Regensburg wird mit 497 angemeldeten Nutzern und > 15.000 bearbeiteten Fällen (WS 2014-15) hervorragend angenommen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rau M, Schilling AK, Meertens J, Hering I, Weiss J, Jurowich C, Kudlich T, Hermanns HM, Bantel H, Beyersdorf N, Geier A. (2016) Progression from Nonalcoholic Steatohepatitis Is Marked by a Higher Frequency of Th17 Cells in the Liver and an Increased Th17/Resting Regulatory T Cell Ratio in Peripheral Blood and in the Liver. J Immunol 196:97-105.

Heckl S, Reiners C, Buck AK, Schäfer A, Dick A, Scheurlen M. (2016) Evidence of impaired carbohydrate assimilation in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. Eur J Clin Nutr 70:222-8.

Mahmood Z, Muhammad K, Schmalzing M, Roll P, Dörner T, Tony HP. (2015) CD27-IgD- memory B cells are modulated by in vivo interleukin-6 receptor (IL-6R) blockade in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 17:61

Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. (2015) nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: longterm survival from a phase III trial. J Natl Cancer Inst 107(2). pii: dju413.

Lutz M, Worschech A, Alb M, Gahn S, Bernhard L, Schwab M, Obermeier S, Einsele H, Kämmerer U, Heuschmann P, Klinker E, Otto C, Mielke S. (2015) Boost and loss of immune responses against tumor-associated antigens in the course of pregnancy as a model for allogeneic immunotherapy. Blood 125:261-72.

Chopra M, Brandl A, Siegmund D, Mottok A, Schäfer V, Biehl M, Kraus S, Bäuerlein CA, Ritz M, Mattenheimer K, Schwinn S, Seher A, Grabinger T, Einsele H, Rosenwald A, Brunner T, Beilhack A, Wajant H. (2015) Blocking TWEAK-Fn14 interaction inhibits hematopoietic stem cell transplantation-induced intestinal cell death and reduces GvHD. Blood 126:437-444.

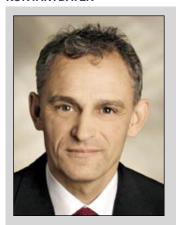
Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, Einsele H, Silverman M, Mullane KM, Brown J, Nowak H, Kölling K, Stobernack HP, Lischka P, Zimmermann H, Rübsamen-Schaeff H, Champlin RE, Ehninger G; AIC246 Study Team. (2014) Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 370:1781-9.

Wiebecke S, Schulze P, Heinz WJ, Klinker H. (2014) HIV infection: high standard of treatment, new goals. Dtsch Med Wochenschr 139:1216-9.

Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, Viardot A, Marks R, Diedrich H, Faul C, Reichle A, Horst HA, Brüggemann M, Wessiepe D, Holland C, Alekar S, Mergen N, Einsele H, Hoelzer D, Bargou RC. (2014) Phase Il trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 32:4134-40.

Abteilung Molekulare Innere Medizin

KONTAKTDATEN



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

Röntgenring 11 97070 Würzburg Tel.: 0931/201-71000 Fax: 0931/201-71070

E-mail: harald.wajant@mail.uni-wuerzburg.de www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/MedizinischeKlinikundPoliklinikII/abteilungfrmolekulareinneremedizin/content.html

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung befasst sich vor allem mit Fragestellungen der molekularen Immunologie und Onkologie sowie der präklinischen Entwicklung von rekombinanten Antikörpern und Fusionsproteinen der Tumornekrosefaktor (TNF)-Ligandenfamilie. Die Ausstattung der Abteilung umfasst neben einer Wissenschaftler- und einer halben Sekretariatsstelle insbesondere eine wissenschaftliche Rotationsstelle ("Gerokstelle"). Diese soll dazu dienen, Kollegen aus anderen Funktionsbereichen der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, die Möglichkeit zu geben zeitlich begrenzt eigene Forschungsprojekte im Themenbereich der Abteilung zu entwickeln und für eine externe Drittmittelförderung antragsfähig zu machen. Die Forschungsaktivitäten der Abteilung werden zurzeit gefördert durch:

- die Deutsche Forschungsgemeinschaft
- die Deutsche Krebshilfe
- einen m⁴ award des Bayerischen Staatsministeriums für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie

Forschungsschwerpunkte

Im Forschungsfokus der Abteilung liegen die Liganden und Rezeptoren der Tumornekrosefaktor (TNF)-Superfamilie (TNFSF) bzw. der TNF-Rezeptor-Superfamilie (TNFRSF), die in vielfältiger Weise für die Funktion des Immunsystems wichtig sind, aber auch die Zellhomöostase regulieren. In drei Arbeitskreisen werden die Signaltransduktion der Rezeptoren der TNFRSF erforscht und rekombinante Proteine zur Aktivierung und Inhibition therapeutisch interessanter Liganden/Rezeptoren der TNF-Familie entwickelt.

Arbeitskreis: Therapeutische Fusionsproteine und Antikörper

Die immunstimulierenden bzw. apoptoseinduzierenden Eigenschaften, die manche Liganden der TNFSF besitzen, würde man sich gerne tumortherapeutisch zu Nutze machen. Ein grundlegendes Problem hierbei ist oftmals, dass die systemische Aktivierung der entsprechenden Rezeptoren der TNFRSF mit sehr starken Nebenwirkungen einhergeht. In diesem Arbeitskreis werden daher TNFSF-Ligand-Fusionsproteine 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 Rezeptoren der TNFRSF natürlicherweise durch zellständige Varianten ihrer Liganden erfolgt, die, wenn sie als lösliche Moleküle rekombinant hergestellt oder physiologisch durch proteolytische Prozessierung freigesetzt werden, zwar an ihre Rezeptoren binden, diese aber nicht ineffizient aktivieren. Wird ein löslicher Ligand der TNFSF dieses Typs jedoch auf einer Oberfläche verankert, wirkt er wiederum stark rezeptorstimulierend. Eine solche "aktivierende" Oberflächenimmobilisierung kann z.B. dadurch erreicht werden, dass der TNFSF-Ligand gentechnisch mit einer "Targeting"-Domäne (z.B. einem Antikörperfragment) versehen wird, die eine auf Zellen vorhandene Struktur spezifisch bindet. Die Verwendung von "Targeting"-Domänen, die mit Strukturen interagieren, die spezifisch im Tumor exprimiert werden, ermöglicht dann die angestrebte lokale Aktivierung der TNFRSF-Rezeptoren im Tumorareal. Eine effiziente Aktivierung von Rezeptoren der TNFRSF, die durch ihre löslichen TNF-Liganden nur schlecht stimuliert werden, kann auch durch Oligomerisierung der löslichen Liganden erreicht werden. Es werden in diesem Arbeitskreis daher auch TNFSF-Ligand-Fusionsproteine entwickelt und untersucht. Hauptziel ist hierbei die Stimulation des TNFR2 zur Regulation von regulatorischen T-Zellen und die Aktivierung des immunstimulierenden CD40-Rezeptors. Eine deregulierte überschießende Aktivierung von Rezeptoren der TNFRSF ist

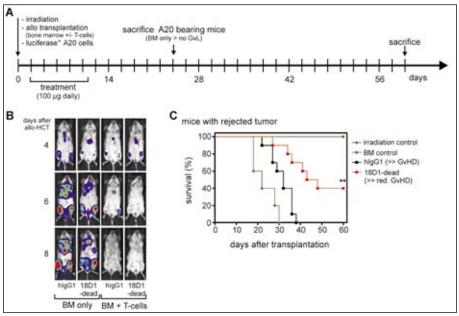


Abb. 1: Die blockierende, ADCC-defiziente Fn14-spezifische Antikörpervariante 18D1-dead lindert die Graft versus Host Erkrankung (GvHD) ohne die therapeutisch wichtige Graft versus Leukemia (GvL)-Aktivität zu inhibieren. (A) Mäuse wurden mit allogenen Knochenmarkszellen mit (GvHD und GvL) und ohne allogene T-Zellen (Kontrolle; keine GvHD oder GvL) sowie Luziferase-exprimierenden A20-Tumorzellen rekonstituiert. Anschließend wurden die Tiere mit 18D1-dead oder einem Kontroll-Antikörper (hlgG1). (B) Der in vivo-Nachweis der A20-Tumorzellen mittels in vivo-Biolumineszenz-Bildgebung zeigte, dass 18D1-dead weder die Expansion der Tumorzellen (Spalte 1 und 2) noch deren Inhibition durch kotransplantierte T-Zellen (Spalte 3 und 4) beeinflusst. (C) Die GvHD hingegen, die dazu führte, dass alle so behandelten Tiere nach spätestens 38 Tagen euthanasiert werden mussten (schwarze Quadrate), wurde durch Behandlung mit 18D1-dead deutlich abgeschwächt (rote Quadrate).

Zentrum für Innere Medizin (ZIM)

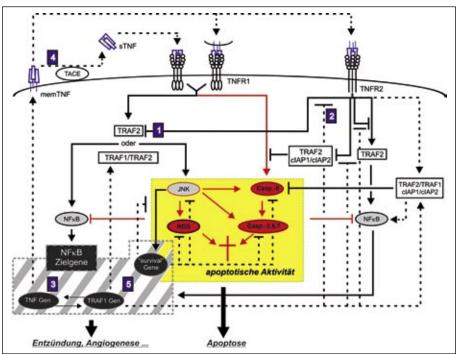


Abb. 2: Mechanismen der TNFR1-TNFR2-Kooperation. Die Aktivierung des TNFR2 mit Membran-TNF führt zur Degradation des Adaptorproteins TRAF2 (1). Da dieses Protein für die TNFR1-induzierte Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NFκB wichtig ist und darüber hinaus die Rekrutierung der 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 die Zelle auch 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.

in verschiedensten Erkrankungen von zentraler Bedeutung. Es werden daher des Weiteren auch Antikörperfomate entwickelt, die in vivo eine effiziente Inhibition von TNFRSF-Rezeptoren (z.B. Fn14) erlauben (Abb. 1).

Arbeitskreis: Todesrezeptoren

(D. Siegmund)

Die zur TNFRSF gehörenden Todesrezeptoren CD95. TRAILR1 und TRAILR2 wurden bisher vor allem hinsichtlich der Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose) untersucht, die initial auf der Aktivierung der Todesrezeptor-assoziierten Protease Caspase-8 beruht. Diese Rezeptoren können jedoch auch eine alternative Form des Zelltods, die Nekroptose, induzieren und entzündliche Signalwege aktivieren. Entzündungsprozesse können der Metastasierung und Angiogenese von Tumoren förderlich sein. Entsprechend konnten die Forscher des Arbeitskreis "Todesrezeptoren" in vitro und in vivo zeigen, dass die genannten Todesrezeptoren in apoptoseresistenten Tumorzellen pro-tumoral

wirken können. Es wird nun erforscht, mit Hilfe welcher molekularen Wirkmechanismen die Stimulation von Todesrezeptoren in Tumorzellen die Aggressivität und Metastasierung von Tumoren erhöht. In Zellen, die "downstream" der Caspase-8 Aktivierung geschützt sind, konnten wir eine Reihe von Substraten identifizieren, die durch Caspase-8 prozessiert werden. Ein zentrales Anliegen der Gruppe ist es daher nun, die Bedeutung der Prozessierung dieser Proteine für die Stimulation pro-tumoraler Aktivitäten durch Todesrezeptoren zu klären.

Arbeitskreis: TNFR1-TNFR2 Kooperation

Das für die TNFSF namensgebende Zytokin TNF kommt sowohl löslich als auch als membranständiges Molekül vor. Dabei muss beachtet werden, dass die beiden TNF-Formen sich in ihrer Fähigkeit unterscheiden, den TNF-Rezeptor-1 (TNFR1) und den TNFR2 zu aktivieren. Da beide TNF-Rezeptoren die Synthese ihres Liganden TNF induzieren können und sich in ihrer Wirkung sowohl synergistisch ver-

stärken als auch neutralisieren können, sind die zellulären Effekte von TNF in sehr komplexer Weise von der TNF-Rezeptorexpression, dem Zelltyp, dem extrazellulären Milieu sowie der zur Stimulation verwendeten TNF-Form abhängig (siehe Abb. 2). Hinzukommt. dass einige der "crosstalk"-Mechanismen, die zur Regulation der TNFR1-Signaltransduktion durch den TNFR2 führen, auch durch TNFR2ähnliche TNF-Rezeptoren, wie z.B. Fn14, stimuliert werden, so dass die Aktivität des TNFR1-TNFR2-Systems durch solche TNF-Rezeptoren moduliert werden kann. Der Arbeitskreis beschäftigt sich zum einen mit den molekularen Mechanismen, die das Zusammenspiel von TNFR1 und TNFR2 (oder Fn14) regulieren, und zum anderen mit deren Bedeutung für den Verlauf verschiedener TNF-assoziierter Autoimmunerkrankungen. Insbesondere wird auch untersucht welche Bedeutung die beiden TNF-Rezeptoren und Fn14 für die Metastasierung von soliden Tumoren haben.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Lang I, Füllsack S, Wyzgol A, Fick A, Trebing J, Schäfer V, Weisenberger D, Wajant H. (2015) Binding studies of TNF receptor superfamily (TNFRSF) receptors on intact cells. J Biol Chem. Epub ahead of print].

Chopra M, Brandl A, Siegmund D, Mottok A, Schäfer V, Biehl M, Kraus S, Bäuerlein CA, Ritz M, Mattenheimer K, Schwinn S, Seher A, Grabinger T, Einsele H, Rosenwald A, Brunner T, Beilhack A, Wajant H. (2015) Blocking TWEAK-Fn14 interaction inhibits hematopoietic stem cell transplantation-induced intestinal cell death and reduces GVHD. Blood 126:437-444.

El-Mesery M, Seher A, Stühmer T, Siegmund D, Wajant H. (2015) MLN4924 sensitizes monocytes and maturing dendritic cells for TNF-dependent and –independent necroptosis. Br. J. Pharmacol. 172:1222-1236.

Trebing J, Lang I, Chopra M, Salzmann S, Moshir M, Silence K, Riedel SS, Siegmund D, Beilhack A, Otto C, Wajant H. (2014) A novel llama antibody targeting Fn14 exhibits anti-metastatic activity in vivo. MAbs 6:297-308.

Chopra M, Biehl M, Steinfatt T, Brandl A, Kums J, ..., Wajant H, Beilhack A. (2016) Exogenous TNFR2 activation protects from acute GvHD via host T reg cell expansion. J Exp Med 213:1881-1900.

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Markus Böck (Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-31300 Fax: 0931/201-31376

E-mail: boeck_m@ukw.de www.transfusionsmedizin.ukw.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)
- Forschungslabor

Klinische Aufgaben

Das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie versorgt das gesamte Klinikum der Universität mit allen erforderlichen allogenen und autologen Blutkomponenten. Hierzu gehören Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Plasma sowie Eigenblutkomponenten. Darüber hinaus ist das Institut für die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellkonzentrate für die Stammzelltransplantation in der Medizinischen Klinik II zuständig. Neben der gesamten immunhämatologischen Diagnostik (blutgruppenserologische Untersuchungen, Kompatibilitätsdiagnostik, Diagnostik immunhämolytischer Anämien usw.) führt das Institut die HLA-Typisierung der Patienten des Klinikums sowie von Blut- und Stammzellspendern durch. Es betreibt darüber hinaus eine regionale Stammzellspender-Datei zur nationalen und internationalen Vermittlung allogener, nicht-verwandter Stammzellspender. Einen klinischen Schwerpunkt stellen Photopheresen und therapeutische Hämapheresen 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 Hämothera-

Forschungsschwerpunkte

Molekulare Mechanismen der "platelet storage lesion" und Optimierung der Lagerungsbedingungen von Thrombozytenkonzentraten

Das Institut beschäftigt sich vorwiegend mit Veränderungen in thrombozytären Signaltransduktionswegen in Abhängigkeit von verschiedenen physikalischen und biochemischen Lagerungsbedingungen. Ziel ist es, die Mechanismen aufzuklären, die auf molekularer Ebene zur "platelet storage lesion" führen. Das Verständnis dieser Prozesse ist eine wesentliche Voraussetzung, um geeignete Strategien für eine Optimierung der Lagerungsbedingungen zu entwickeln, eine verbesserte klinische Wirksamkeit zu erreichen und unerwünschte Wirkungen, die mit der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten in Verbindung stehen, zu vermeiden.

Einfluss von therapeutischen und präparativen Apheresen auf physiologische und pharmakologische Verhältnisse im menschlichen Blut

Apheresen gelten im Hinblick auf die primär intendierten Effekte (z.B. Senkung von Antikörperspiegeln) als sehr effizient und weisen insgesamt geringe Komplikationsraten auf. Bei Apheresen können aber prinzipiell Veränderungen der Bluteigenschaften auftreten, die schließlich zu klinischen Komplikationen führen können.

Daher ist es von besonderer Bedeutung zu analysieren, welche Effekte auf medikamentöse Wirkstoffspiegel und auf den Protein-, Elektrolyt- und Hormonhaushalt im Rahmen der verschiedenen Aphereseverfahren auftreten. Ein Schwerpunkt liegt in der Analyse der Beeinträchtigungen von Gerinnung und Thrombozytenfunktion, z.B. bei Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen.

Lehre

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

- Hauptvorlesung Transfusionsmedizin
- Blockpraktikum Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
- Blutgruppenserologisches Praktikum
- Blutgruppenserologie und Transfusionskunde (Vorlesung)
- Immunhämatologie (Vorlesung)
- Therapeutische und präparative Hämapheresen (Seminar)

Zentrum für Innere Medizin (ZIM)

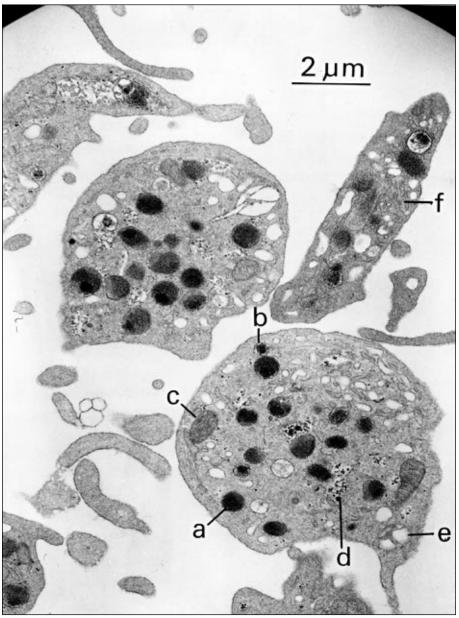


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Abbildung von Thrombozyten aus einem Thrombozytenkonzentrat.

- 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)
- Die Thrombozytentransfusion: biochemische und physiologische Grundlagen (Vorlesung)

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Koessler J, Weber K, Koessler A, Yilmaz P, Boeck M, Kobsar A. (2015) Expression and function of purinergic receptors in platelets from apheresis-derived platelet concentrates. Blood Transfus 17:1-7.

Koessler J, Etzel J, Weber K, Boeck M, Kobsar A. (2016) Evaluation of dose-dependent effects of the proteasome inhibitor bortezomib in human platelets. Eur J Pharmacol 791:99-104.

Koessler J, Kobsar A, Kuhn S, Koessler A, Yilmaz P, Weinig E, Putz E, Boeck M, Klinker E. (2015) The effect of immunoadsorption with the Immusorba TR-350 column on coagulation compared to plasma exchange. Vox Sang 108:46-51.

Kobsar A, Simonis S, Klinker E, Koessler A, Kuhn S, Boeck M, Koessler J. (2014) Specific inhibitory effects of the NO donor MAHMA/NONOate on human platelets. Eur J Pharmacol 735:169-76.

Kobsar A, Klinker E, Kuhn S, Koessler A, Yilmaz P, Boeck M, Koessler J. (2014) Increasing susceptibility of nitric oxide-mediated inhibitory platelet signaling during storage of apheresis-derived platelet concentrates. Transfusion 54:1782-9.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Thorsten Bley (Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-34001 Fax: 0931/201-634001 E-mail: Bley_T@ukw.de www.radiologie.ukw.de

Prof. Dr. med. Ralph Kickuth Tel.: 0931/201-34057

Prof. Dr. rer. nat. Herbert Köstler Tel.: 0931/201-34211

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg bietet das komplette Leistungsspektrum der modernen radiologischen Diagnostik incl. Kinderradiologie an. 38 Ärzte und acht naturwissenschaftliche Mitarbeiter stehen dafür gemeinsam mit 45 MTRA zur Verfügung.

An vier Magnetresonanztomographiegeräten (2 x 1,5T, 2 x 3T) und drei Computertomographiegeräten mit ständiger Bereitschaft werden jährlich über 25.800 Patienten untersucht. Ultraschalldiagnostik wird mit fünf Geräten jährlich an ca. 12.300 Patienten durchgeführt. Zum Ausschluss von Brustkrebs werden ca. 6.000 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, Entwicklungsund Fehlbildungsdiagnostik.

In der Abteilung Experimentelle Radiologie werden in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit neue Messverfahren der MR-Tomographie entwickelt, die insbesondere in der funktionellen kardiovaskulären und thorakalen Diagnostik eingesetzt werden.

Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie besitzt die vollständige Weiterbildungsberechtigung für Radiologie einschließlich Kinderradiologie.

Forschungsschwerpunkte

Intervention

(R. Kickuth, A. Dierks, N. Hassold, A. Sauer)

Aktuell werden die Effektivität und das klinische Outcome der Implantation von gecoverten Stents im Rahmen von aktiven Blutungen infolge Pankreaschirurgie evaluiert. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt u.a. die periprozedurale Flussmessung nach perkutaner Fenestration von Aortendissektionsmembranen im Rahmen eines Malperfusionssyndroms dar. Zur Optimierung der postinterventionellen Hämostase nach Eingriffen mit großkalibrigen Schleusensystemen (6 – 8 French) werden die Effektivität und das klinische Outcome von Patches mit bioaktiver Oberfläche getestet.

Neue MR-Messmethoden

(H. Köstler, A. Dierks, H. Neubauer, T. Klink, A. Sauer, S. Veldhoen, F. Hilbert, F. Ratz, A. Slawig, J. Tran-Gia, T. Wech, A. Weng)

Es wurden neue Messmethoden zur Beschleunigung der MR Tomographie für die Echtzeitbildgebung der menschlichen Lunge, des menschlichen Herzens und der dynamischen Defäkographie entwickelt. Die schnelle Bestimmung von MR-Relaxationsparametern und die Artefaktreduktion in der schnellen MR-Bildgebung mit refokussierten Gradienten (bSSFP) waren ebenfalls Schwerpunkte. Dafür werden Techniken für die nicht kartesische Datenaufnahme und die Rekonstruktion mit Hilfe von Paralleler Bildgebung und Compressed Sensing verwendet.

Kardio-vaskuläre Schnittbildgebung

(Th. Bley, H. Köstler, J. Donhauser, N. Hassold, S. Herz, Gassenmaier, J. Kunz, B. Petritsch, T. Wech, A. Weng, A. Kosmala, N. Konasin, A. Kunz, I. Distelmaier, T. Klink)

Der Schwerpunkt in der kardialen Hochfeld-MR-Bildgebung liegt derzeit in der funktionellen und metabolischen Bildgebung sowie der Gewebecharakterisierung. In Zusammenarbeit mit dem DZHI werden in BMBF geförderten Projekten zum einen Zusammenhänge zwischen Myokardödem, Myokardperfusionsstörung und Myokardnekrose bei Herzinfarktpatienten untersucht. Techniken zur Darstellung der myokardialen Hämorrhaghie sowie der quantitativen Perfusionsauswertung stehen hierbei im Vordergrund. Zum anderen wird mit der Hochfeld-Natrium-MR-Bildgebung die Quantifizierung des Salzgehaltes im Skelettmuskel und Myokard bei Patienten mit Hyperaldosteronismus durchgeführt. Weiterhin werden am Hochfeld-MRT ¹H-Spektroskopien zur Erfassung der myokardialen und hepatischen Steatose als negative Prognoseparameter durchgeführt. Darüber hinaus liegt ein besonderes Augenmerk auf der Identifikation und Quantifizierung der diffusen myokardialen Fibrose unterschiedlicher Kardiomyopathien mit Hilfe von T,-Mapping Verfahren. Ziel eines weiteren Forschungsprojekts ist die Erweiterung der von uns inaugurierten MRT-Diagnostik der Riesenzellarteriitis. Eine umfassende Charakterisierung der entzündlichen Veränderungen von arteriellen Gefäßlumina und Gefäßwänden in Kopf, Hals, Thorax und Abdomen sollen auf der Basis neuer MRT-Methoden erfasst werden.

Weiterhin wird die Wertigkeit der CT-Diagnostik hinsichtlich der Interventionsplanung vor Transarterial Aortic Valve Implantation (TAVI) und operativen Klappenersatzverfahren untersucht.

Die 4D-Fluss Phasenkontrast-MRA findet wissenschaftliche Anwendung bei der Untersuchung von Veränderungen der aortalen Hämodynamik nach Eingriffen an der Aortenklappe und bei angeborenen Herzfehlern.

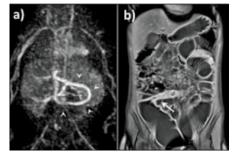


Abb.1: a) Räumlich und zeitlich hochauflösende kontrastverstärkte MR-Angiographie (TWIST) bei einem Frühgeborenen mit portosystemischem Shunt Abernethy Typ II (kurze Pfeile), gemessen in freier Atmung beim schlafenden Kind ("feed-and-wrap"). b) CAl-PIRINHA-beschleunigte T1w 3D-FLASH-Bildgebung nach i.v. Kontrastmittelgabe (Gesamtmesszeit 15s) bei einer pädiatrischen Patientin mit Morbus Crohn. Es besteht eine langstreckige hochgradige entzündliche Dünndarmstenose (Pfeil) mit vorgeschalteter intestinaler Passagebehinderung.

Zentrum für Radiologie (ZRAD)

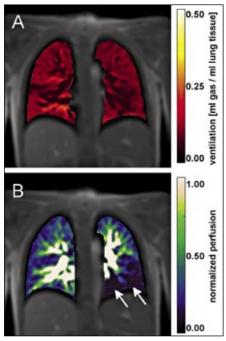


Abb. 2: Mittels SENCEFUL-MRT erstellte Ventilationskarten (A) zeigen die Ventilation in ml Luft pro ml Lungengewebe. Dieses Beispiel zeigt eine homogene Ventilation einer 30 jährigen Patientin. Die zugehörige semiquantitative Perfusionskarte (B) zeigt eine Minderdurchblutung der linken unteren Lunge hervorgerufen durch eine Lungenembolie, die bei der Patientin vorab szintigraphisch gesichert wurde.

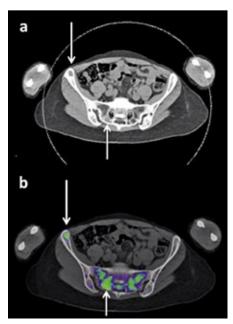


Abb. 3: Fokale Knochenmarksinfiltrationen (Pfeile) bei einem Patienten mit bekanntem Multiplen Myelom. Während die Standard-CT (a) keine Beurteilung der Markräume erlaubt sind in der Dual Energy CT (b) fokale Infiltrationen an der Spina iliaca und im Os sacrum deutlich zu erkennen.

Kinderradiologie

(Th. Bley, H. Köstler, A. Kunz, H. Neubauer, T. Pabst, A. Sauer, S. Veldhoen, A. Weng, C. Wirth)

Interdisziplinäre Projekte befassen sich mit Ganzkörper-MR-Verfahren inklusive der Diffusionsbildgebung bei inflammatorischen und onkologischen Erkrankungen. Die ultraschallbasierte Gewebeelastographie wird bei Erkrankungen der Schilddrüse sowie der Leber analysiert. Einen klinischen Forschungsschwerpunkt bilden beschleunigte MR-Techniken zur kontrastverstärkten T1-Bildgebung (TWIST-Angiographie, CAIPIRINHA [Abb. 1]) und hochauflösende artefaktarme Diffusionsbildgebung (RESOLVE) zur schnellen und schonenden MR-Bildgebung im Kindesalter. Andere interdisziplinäre Schwerpunkte beinhalten Langzeitstudien zur Kontrastmittelsicherheit im Ultraschall und zu morphologischen Veränderungen bei Hypophosphatasie unter Enzymersatztherapie.

MR-mammographische Darstellung von Pathologien der weiblichen Brust

(J. Wiederer, S. Sauer, T. Pabst)

Mit dem Ziel der Verbesserung der Spezifität der MR-Mammographie wird eine Darstellung von Pathologien der weiblichen Brust mittels einer zeitlich hochaufgelösten MR-Technik zur Visualisierung und Quantifizierung der Kontrastmittel-Anflutung, einer Fettsättigungsmethode und der diffusionsgewichteten Bildgebung durchgeführt.

MRT der Lunge

(S. Veldhoen, A. Kunz, C. Kestler, C. Wirth, A. Weng, H. Köstler, Th. Bley)

Bislang war die Anwendung von Röntgenstrahlung und/oder intravenösen Kontrastmitteln notwendig um Informationen über die Lungenperfusion und -ventilation zu erhalten. Die SENCEFUL-Sequenz (SEIf-gated Non-Contrast-Enhanced FUnctional Lung imaging) liefert diese Informationen im Rahmen einer Magnetresonanztomographie in freier Atmung und ohne Verwendung von Kontrastmittel. In aktuell vom interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung (IZKF) Würzburg geförderten Forschungsarbeiten wird diese neue Technik in der klinischen Anwendung evaluiert.

Computertomographie / Dual Energy CT (B. Petritsch, A. Kosmala, T. Gassenmaier, S. Veldhoen, A. Heidemeier, H. Köstler, A. Weng, Th. Bley)

Die Dual Energy Computertomographie wird zur Darstellung von (im Röntgen und der

Standard-CT) okkulter Frakturen untersucht. Gemeinsam mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik II werden Patienten mit Plasamazellerkrankungen hinsichtlich einer Knochenmarksinfiltration mit Hilfe einer Dual Energy Computertomographie untersucht (Abb. 3). Ziel ist es unter Anwendung der spektralen CT Bildgebung neben morphologischen Veränderungen in der Knochenstruktur (Osteolysen) auch pathologische Knochenmarksinfiltrationen im Sinne eines fokalen bzw. generalisierten Myelombefalls des Knochenmarks nachzuweisen. In interdisziplinärer Zusammenarbeit werden Untersuchungen an speziellen QRM-Phantomen und Herzen von Körperspendern zur Messung des Kalzium-Scores (Agatston Score) in Abhängigkeit von Röhrenspannung und Röhrenstromstärke am 3rd Generation Dual-Source CT unter Verwendung verschiedener Rekonstruktionsalgorithmen durchgeführt.

Lehre

Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie führt die Vorlesungen für das Fach Radiologie, interdisziplinäre Vorlesungen für Naturwissenschaftler und den Unterricht an der Berufsfachschule für MTRA durch. Es finden regelmäßig Fortbildungen für Ärzte statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Veldhoen S, Weng AM, Knapp J, Kunz AS, Stäb D, Wirth C, Segerer F, Hebestreit H, Malzahn U, Köstler H, Bley TA. (2016) Self-gated Non-Contrast-enhanced Functional Lung MR Imaging for Quantitative Ventilation Assessment in Patients with Cystic Fibrosis. Radiology 6:160355.

Hassold N, Wolfschmidt F, Dierks A, Klein I, Bley T, Kickuth R. (2016) Effectiveness and outcome of endovascular therapy for late-onset postpancreatectomy hemorrhage using covered stents and embolization. J Vasc Surg 64:1373-1383.

Veldhoen S, Oechsner M, Fischer A, Weng AM, Kunz AS, Bley TA, Köstler H, Ritter CO. (2016) Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Quantitative Lung Perfusion Imaging Using the Dual-Bolus Approach: Comparison of 3 Contrast Agents and Recommendation of Feasible Doses. Invest Radiol 51:186-93.

Tran-Gia J, Lohr D, Weng AM, Ritter CO, Stäb D, Bley TA, Köstler H. (2016) A model-based reconstruction technique for quantitative myocardial perfusion imaging. Magn Reson Med 76:880-7.

Bley TA, François CJ, Schiebler ML, Wieben O, Takei N, Brittain JH, Del Rio AM, Grist TM, Reeder SB. (2016) Non-contrast-enhanced MRA of renal artery stenosis: validation against DSA in a porcine model. Eur Radiol 26:547-55.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Mirko Pham (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11. 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-34790 Fax: 0931/201-34803

E-mail: a-neuroradiologie@ukw.de www.neuroradiologie.ukw.de

Prof. Dr. med. László Solymosi (Leiter der Abteilung bis 9/2016)

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung für Neuroradiologie wurde 1977 gegründet und in das Kopfklinikum integriert. Im Jahr 2016 wurde der langjährige Leiter Prof. Dr. L. Solymosi in den Ruhestand verabschiedet. Unter seiner Führung haben sich die Aufgaben dieser jungen Disziplin in Patientenversorgung, Forschung und Lehre rasch entwickelt. Mit der Berufung von Prof. Dr. M. Pham im Oktober 2016 wurde der Lehrstuhl für Neuroradiologie gegründet und die bisher selbständige Abteilung in das Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie überführt. Im Fach Neuroradiologie werden endovaskuläre Verfahren zur Behandlung neurovaskulärer Erkrankungen des Gehirns, der Kopf-Hals-Region sowie der Wirbelsäule mit Rückenmark praktiziert. Die zunehmende Bedeutung dieser interventionellen Therapien zeigt sich vor allem in der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls und in der minimal-invasiven Behandlung komplexer Hirngefäßerkrankungen wie z.B. Aneurysmen. Die mechanische intrakranielle Schlaganfall-Thrombektomie, in der Regel über einen transfemoralen Zugang, stellt mittlerweile eine der am stärksten wirksamen Akutbehandlungen in der Gefäßmedizin dar. Im regionalen Schlaganfallnetzwerk TRANSIT ist die Erbringung dieser Behandlungsart über zentrale Zuverlegung organisiert. Im vaskulären Eingriffsspektrum werden in der Neuroradiologie außerdem Notfall- und elektive Behandlungen der supraaortalen Gefäße in hoher Zahl durchgeführt (Gefäßstenosen, Gefäßmissbildungen wie z.B durale AV-Fisteln, zerebrale AVMs). In der Diagnostik vertritt die Neuroradiologie vorwiegend den zunehmend organbezogenen Spezialisierungsgrad der technologischradiologischen MRT- und CT-Verfahren. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Neuroradiologie am Standort UK Würzburg orientieren sich zum einen an der fortwährend hohen Innovationskraft im Bereich MRT und CT. Zum anderen werden eigenständig klinisch-wissenschaftliche Themen vertreten, wie z.B. die hochauflösende MRT Bildgebung des Peripheren Nervensystems (siehe Abbildung 1). Weitere wesentliche interdisziplinäre klinisch- und experimentell-wissenschaftliche Schwerpunkte werden in enger Zusammenarbeit mit den Partnerdisziplinen in der Kopfklinik bearbeitet: strukturelle und funktionelle Bildgebungsmethoden bei neurodegenerativen, neurovaskulären, neuronkologischen und kognitiven Erkrankungen. Durch die sehr enge Zusammenarbeit mit der Sektion für Pädiatrische Neurochirurgie und der Kinderklinik wird die pädiatrische Neuroradiologie als weiterer Schwerpunkt definiert.

Personalstruktur:

3 Oberarzt-, 7 Assistenzarzt-, 12 MTRA-Stellen, 2 drittmittelfinanzierte Assistenzarztstellen und 4 studentische Hilfskräfte (Teilzeit). 2 in Medizinphysik ausgebildete naturwissenschaftliche Mitarbeiter.

Großgeräte:

2 Hochleistungs - MR-Tomographen sowie ein 128-Multislice-Computertomograph die in Kopfklinik für klinische Versorgung, Forschung und Lehre eingesetzt werden.

Gemeinsam genutzter MR-Tomograph in Kinderklinik.

2 Interventions- und Angiographieanlagen (eine davon biplanar).

Digitale Röntgen und Funktionsröntgenanlagen.

Forschungsschwerpunkte

Neuroimaging

(B. Alkonyi, G. Homola, E. Schmid)

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/HB.4. Erforscht werden auch innovative Bildgebungsmethoden ohne Kontrastmittelgabe (ASL), und ebenso Sequenzen mit Diffusion und Perfusion. Voxel-basierte Statistik und volumetrische Analysen einzelner Hirnregionen werden ergänzend durchgeführt. In Kooperation mit dem MRB Research Center for Magnetic-Resonance-Bavaria wird die Quantifizierbarkeit von MR Relaxationszeiten zur verbesserten Diagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen, wie bspw. der Multiplen Sklerose (MS) erforscht (siehe Abb. 1). Drittmittelgefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Neuroonkologie

(M. Warmuth-Metz, B. Bison)

Das Neuroradiologische Referenzzentrum für HIT-Studien ist in der Abteilung für Neuroradiologie ansässig und bedient alle deutschen, multizentrischen, pädiatrisch neuronkologischen Studien. Grundlage der Therapieempfehlungen ist eine stadiengerechte Einstufung. Das Referenzstaging ist in der Mehrzahl der Studien zum Einschluss in die Studienprotokolle erforderlich. Neue diag-

Zentrum für Radiologie (ZRAD)



Abb. 1: Einer der wissenschaftlichen Schwerpunkte des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie ist die MR-Neurographie. Unter dieser Bezeichnung sind verschiedene hochauflösend strukturelle und funktionelle Bildgebungsverfahren der MRT zusammengefasst mit den Läsionen im Peripheren Nervensystem detektiert, lokalisiert und diagnostisch eingeordnet werden können. Bislang war die bildgebende Darstellung peripherer Nervenläsionen nicht möglich, sodass diese Methoden die elektrophysiologischen Verfahren der klinischen-neurophysiologie nun sinnvoll ergänzen können.

nostische Methoden und Therapiekonzepte werden auch im nationalen und internationalen Rahmen in Absprache mit den Referenzzentren erarbeitet und führen zur Festlegung einheitlicher Bildgebungsstandards bei Kindern mit Hirntumoren. Drittmittelgefördert von der Deutschen Kinderkrebsstiftung.

Pädiatrische Neuroradiologie

(M. Warmuth-Metz, B. Bison)

Enge Zusammenarbeit mit der Sektion für Pädiatrische Neurochirurgie und der Kinderklinik auf dem Gebiet der Tumortherapie sowie der Bildgebung von spinalen Fehlbildungen und Gefäßmissbildungen.

Experimentelle MR Bildgebung

(G. Homola, T. Kampf)

In Kooperation mit der Neurologie werden neue Methoden zur in-vivo Darstellung von Erkrankungen der Blutgefäße erforscht. Hierbei kommen spezielle Spulen, optimierte Sequenzen und Kontrastmittel mit angepasster molekularer Struktur zum Einsatz. Ebenso werden die Auswirkungen von angeborenen Stoffwechselerkrankungen mit multimodaler Bildgebung untersucht. Mit der Neurochirurgie wird u.a. die Plastizität der zentralen Hörbahnen bei Patienten mit Akustikusneurinom mit Hilfe von DTI untersucht. Letzteres geför-

dert vom interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung der Universität Würzburg (IZKF).

Funktionelle MRT und Diffusionsbildgebung, MR-Spektroskopie

(G. Homola)

Es bestehen Kooperationen mit den Neurochirurgischen, Neurologischen und Psychiatrischen Kliniken, ebenso mit der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Heidelberg sowie der Radiologie Bamberg. Im Mittelpunkt steht die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns anhand der kognitiven Altersverarbeitung von Gesichtern mit Hilfe der probabilistischen Traktographie diffusionsgewichteter MRT-Daten und der Berechnung räumlicher Kreuzkorrelationen. Zusätzlich zum Mapping spracheloquenter Kortexareale besteht das Ziel auch darin, deren Traktographie in präoperative Planung und intraoperative Navigation zu integrieren. Mittels fMRT werden bei Patienten und Probanden neuronale Ruhenetzwerke charakterisiert, quantifiziert und verglichen. MR-Spektroskopie und Perfusionsquantifizierung bei malignen Tumoren wird ebenso durchgeführt und im Rahmen der Möglichkeiten optimiert. In enger Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie sowie der Klinik und Poliklinik für Kinder- u. Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie wird die Neurobiologie des Aufmerksamkeitsnetzwerks bei Angst und Angsterkrankungen erforscht. Letzteres gefördert vom interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung der Universität Würzburg (IZKF).

Interventionelle Neuroradiologie – Gefäßokkludierende Maßnahmen

(L. Solymosi, seit 01.10.16 M. Pham)

Intravasale Behandlung von Gefäßmissbildungen und gefäßreichen Tumoren in internationalen und nationalen Studien. Optimierung von Embolisationsmaterialien und -techniken. Erforschung effektiver Therapiemodalitäten bei zerebralen Riesenaneurysmen.

Interventionelle Neuroradiologie – Gefäßrekanalisierende Maßnahmen

(L. Solymosi, seit 01.10.16 M. Pham)

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

Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie finden während des Semesters regelmäßig Studentenkurse statt, die im Vorlesungsverzeichnis der Universität Würzburg eingetragen sind. In der Vorlesung Radiologie werden die Versorgungsschwerpunkte Diagnostik und Behandlung von ZNS Erkrankungen schwerpunktmäßig behandelt. Interdisziplinäre Vorlesungen zu Schlaganfällen, Wirbelsäulenerkrankungen und zur Onkologie werden ebenso angeboten. Es werden Promotions-, Diplom- und Masterarbeiten sowohl medizinischer, als auch naturwissenschaftlicher Art betreut.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bäumer P, Kele H, Xia A, Weiler M, Schwarz D, Bendszus M, Pham M. (2016) Posterior interosseous neuropathy: Supinator syndrome vs fascicular radial neuropathy. Neurology 87:1884-1891.

Godel T, Pham M, Heiland S, Bendszus M, Bäumer P. (2016) Human dorsal-root-ganglion perfusion measured in-vivo by MRI. Neuroimage 141:81-7.

Hoffmann A, Pfeil J, Alfonso J, Kurz FT, Sahm F, Heiland S, Monyer H, Bendszus M, Mueller AK, Helluy X, Pham M. (2016) Experimental Cerebral Malaria Spreads along the Rostral Migratory Stream. PLoS Pathog 12(3):e1005470.

Pham M, Oikonomou D, Hornung B, Weiler M, Heiland S, Bäumer P, Kollmer J, Nawroth PP, Bendszus M. (2015) Magnetic resonance neurography detects diabetic neuropathy early and with Proximal Predominance. Ann Neurol 78:939-48.

Möhlenbruch MA, Pfaff J, Herweh C, Bösel J, Rizos T, Nagel S, Ringleb PA, Bendszus M, Pham M. (2016) One-pass endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenosis with a novel PTA balloon and self-expanding microstent. Neuroradiology 58:893-9.

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Andreas K. Buck (Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-35001 Fax: 0931/201-635000 E-mail: buck_a@ukw.de www.nuklearmedizin.ukw.de

Prof. Dr. med. Takahiro Higuchi Tel.: 0931/201-35455

Prof. Dr. rer. nat. Michael Lassmann Tel.: 0931/201-35410

Prof. Dr. rer. nat. Samuel Samnick Tel.: 0931/201-35080

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin wendet offene radioaktive Stoffe am Menschen in Forschung und Lehre an sowie zur Diagnostik und Therapie. Mit 2 PET bzw. PET/CT-Scannern (64 Zeilen), 2 SPECT/CT, 3 Gammakameras, 3 Ultraschallgeräten, 1 Knochendichtemessgerät und 1 Ganzkörperzähler werden jährlich etwa 16.000 Untersuchungen durchgeführt. Hinzu kommen über 800 stationäre Behandlungen und 200 ambulante Therapien. Die volle Weiterbildungsermächtigung ist gegeben.

Forschungsschwerpunkte

Radiochemie / Radiopharmazie (AG S. Samnick / A. Schirbel)

Für die translationale Forschung werden innovative Biomarker entwickelt, welche für die molekulare Bildgebung sowie für radionuklidbasierte Therapien eingesetzt werden können. Mit der Inbetriebnahme eines eigenen Zyklotrons und der dazugehörigen radiochemischen Labors konnten in den letzten 3 Jahre zahlreiche innovative Radiopharmaka bereitgestellt

und folgende interdisziplinäre Forschungsprojekte unterstützt werden: SFB688 "Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System" (DFG), "FDG-PET and Iodo-Metomidate Imaging for Adrenocortical Tumors (FAMIAN)" (DFG), IFB "Prevention of heart failure and its complications" und Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (BMBF), "Therapieeinheit Multiples Myelom" (Wilhelm Sander-Stiftung), "Erforschung neuer rekombinanter Vaccinia Viren und Radiotracer zur Anwendung in der molekularen PET-Diagnostik und Therapie von Tumoren (MoBiVir)" (BMBF), "Imaging Dyskinesia in People with Parkinson's Disease" (The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research), und "Imaging of molecular biomarkers for clinical heterogeneity and disease progression in Parkinson's disease" (IZKF-Forschergruppe).

Kardiologie / präklinische Bildgebung (AG T. Higuchi)

Zahlreiche Imaging-Biomarker werden in translationalen Projekten unter Verwendung präklinischer PET- und SPECT-Kameras eingesetzt. Ein besonderer Focus liegt auf der kardialen Bildgebung, welche von Herrn Prof. Dr. T. Higuchi vertreten wird. Zahlreiche Projekte wurden im Berichtszeitraum initiiert, diese befassen sich mit der kardialen Innervation, Perfusion und metabolischen Prozessen wie der kardialen Regulation des Angiotensin II Typ 1 Rezeptors. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung neuer F18-markierter PET-Radiopharmaka und deren Charakterisierung durch Zellaufnahme-Experimente, ex-vivo-Analysen und invitro-Bildgebung. Die Regulation des kardialen Zuckerstoffwechsels bei Typ-II-Diabetes, Studien zum myokardialen Remodeling nach Herzinfarkt und die Bildgebung der hypertrophen Kardiomyopathie in einem autoimmunen Rattenmodell sind weitere aktuell bearbeitete Fragestellungen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Higuchi wird von der DFG, dem BMBF und der Europäischen Union gefördert.

Medizinische Physik / Strahlenschutz / Biodosimetrie

(AG M. Lassmann)

Der Arbeits- und Forschungsschwerpunkt liegt auf dem Gebiet des Strahlenschutzes, der Personendosimetrie, physikalischer und biodosimetrischer Verfahren sowie der Verbesserung dosimetrischer Verfahren bei Therapien mit offenen radioaktiven Substanzen. In Zusammenarbeit mit einer norwegischen

Firma wurden 2015 die notwendigen Genehmigungen für die Durchführung einer Phase I-Studie zur Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms mit einem neuen mit Lu-177 markierten Antikörper eingeholt. Diese Studie wird Anfang 2016 mit der Rekrutierung beginnen. Die Teilnahme an einem internationalen europäischen Projekt unter der Führung des englischen Standardisierungsinstitutes NPL ermöglichte eine weitere Verbesserung der quantitativen Bildgebung sowie der Dosisberechnung mittels Monte-Carlo-Simulationen. Das Anfang 2012 gestartete DFG-geförderte Projekt "Abgleich der physikalischen mit der biologischen DNA Dosimetrie nach Behandlung mit offenen radioaktiven Stoffen" wurde bis 2017 verlängert.

Präklinische Krebsforschung

(AG K. Lückerath)

Der Forschungsschwerpunkt liegt zum einen auf der Identifizierung und Charakterisierung von Imaging-Biomarkern für bestimmte Schlüsseleigenschaften von Krebserkrankungen. In translationalen Studien sollen vielversprechende Marker für die molekulare Bildgebung in präklinischen Tumormodellen

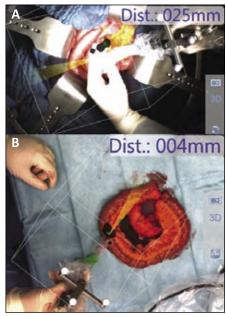


Abb. 1: Intraoperative Sonden-gestützte 3D-Navigation zur gezielten Resektion kleiner Tumoren. (A) Radiomarkierung eines neuroendokrinen Tumors mit "In-Octreotid und Visualisierung mit Infrarotkameras und der freehand-SPECT-Technologie: aufgrund der spezifischen Retention des Radiopharmakons kann der Tumor intraoperativ geortet werden. Nach Resektion des Tumors (B) kann die sichere und vollständige Resektion des Tumors mit einer erneuten Sonden-Messung verifiziert werden.

Zentrum für Radiologie (ZRAD)

mittels PET eingesetzt werden, um die Wertigkeit dieser Marker hinsichtlich einer sensitiven Detektion von Krebserkrankungen, der Kontrolle von Therapieansprechen zu frühen Zeitpunkten und ihres prognostischen Potentials zu untersuchen. Ziel ist es, durch eine nicht-invasive, molekulare Bildgebung das beste Therapieregime auszuwählen und überflüssige Nebenwirkungen zu minimieren. Ein zweiter Fokus liegt auf der Etablierung von theranostischen Konzepten, in denen bestimmte Oberflächenstrukturen der Tumoren für eine gezielte Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) ausgenutzt werden.

Klinische Onkologie

(AG A.K. Buck / K. Herrmann / C. Lapa / C. Blümel)

Für die klinisch-onkologische Forschung stehen Biomarker der Glukose-Utilisation (18F-FDG), des Lipidstoffwechsels (11 C-Cholin) und der Proteinbiosynthese (18F-FET, 11C-MET) zur Verfügung. In Ergänzung zu diesen etablierten Markern wurden erfolgreich zwei neue Peptidliganden in die klinische Routinediagnostik eingeführt. Mit den PET-Radiotracern 68Ga-PSMA und 68Ga-CPCR4-2 kann die in-vivo-Expression des Prostata-spezifischen Membranantigens (PSMA) und des Chemokinrezeptors 4 (CXCR4) nicht-invasiv dargestellt werden. Darüber hinaus wurden diese Peptidliganden auch für therapeutische Anwendungen eingesetzt. In Würzburg erfolgte die erste CXCR4-gerichtete Endoradiotherapie bei Multiplem Myelom unter Verwendung von ¹⁷⁷Lu-Pentixather. Zusätzlich erfolgten die ersten Behandlungen des metastasierten Prostatakarzinoms mit ¹⁷⁷Lu-PSMA. Kürzlich hat die Deutsche Krebshilfe die finanzielle Unterstützung der COLPRIT-Studie zugesagt. In dieser Multicenter-Studie soll die ¹⁷⁷Lu- CXCR4-basierte Therapie zur Myeloablation vor autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit CXCR4-positivem Non-Hodgkin-Lymphom oder Multiplen Myelom eingesetzt werden. Gemeinsam mit chirurgischen Abteilungen der Klinik (MKG, Gynäkologie, Chirurgie I) wird eine neuartige in-vivo Bildgebung zur gezielten Resektion insbesondere von kleinen Lymphknoten und Tumoren evaluiert (u.a. NET3D-Studie, Abb. 1). In einem von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Projekt werden im Rahmen der "Therapieeinheit Multiples Myelom" innovative und etablierte Radiopharmaka zur Charakterisierung der individuellen Tumorheterogenität untersucht. Es besteht eine enge Verbindung zum CCC Mainfranken. Diese Kooperation erlaubt auch die weitere Vernetzung mit regionalen Krankenhäusern und niedergelassenen Onkologen.

Neurologie/Psychiatrie

(AG I. Isaias, S. Samnick, J. Brumberg, E. Al-Momani)

Der Forschungsschwerpunkt "funktionelle Bildgebung des Gehirns" wird in enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik bearbeitet. Herr Prof. Isaias leitet die Forschergruppe "Imaging of molecular miomarkers for clinical heterogeneity and disease progression in Parkinson's disease", welche durch das IZKF gefördert wird (Projekt F-255). Ziel ist es, klinisch-pathologische Zusammenhänge bei Morbus Parkinson durch eine neuartige multiparametrische Bildgebung (PET, SPECT) zu ersetzen und mit anderen bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie und high-density EEG zu ersetzen. Innovative Radiopharmaka, wie 123 I-5 IA, 11 C-Methylreboxetin und ¹⁸F-Fallypride werden in translationalen Studien eingesetzt. Die Arbeitsgruppe hat sich weltweit vernetzen können, u.a. mit Prof. D. Brooks (Imperial College, London), Prof. Y. Ding (New York University School of Medicine), und Prof. D. Eidelberg (Feinstein Center for Neurosciences, New York).

Schilddrüse/Endokrinologie

(AG J. Biko, A. Schirbel, C. Blümel, A.K. Buck)

Im Mittelpunkt der klinischen Forschung steht das Schilddrüsenkarzinom, ein regionales Tumorregister wird in Zusammenarbeit mit dem CCC Mainfranken geführt. Die Klinik nimmt an Zulassungsstudien neuer Medikamente für das Schilddrüsenkarzinom teil (u.a. E7080). Ein mit der Abt. Endokrinologie durchgeführtes Forschungsprojekt zur klinischen Evaluation des Tracers 123 I-lodometomidat bei Patienten mit Tumoren der Nebenniere ("FDG-PET and Iodo-Metomidate Imaging for Adrenocortical Tumors"; FAMIAN) wird seit 2013 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Basierend auf der hohen Spezifität des Tracers und schnellen Metabolisierung konnte das therapeutische Analogon 131 I-Iodometomidat bei Patienten mit metastasiertem Nebennierenrindenkarzinom mit beachtlichem klinischen Erfolg und geringen Nebenwirkungen verabreicht werden.

WHO REMPAN Zentrum

(AG C. Reiners, R. Schneider)

Die Arbeitsschwerpunkte des 2013 erneut für 4 Jahre akkreditierten Kollaborationszentrums für medizinische Vorsorge und Hilfe bei Strahlenunfällen innerhalb des REMPAN (Radiation Emergency Medical Preparedness Assis-

tance Network) Netzwerks der WHO liegen in der Förderung der medizinischen Strahlenunfallvorsorge und der fachlichen Beratung und Unterstützung bei der Bewältigung von Strahlenunfällen. In Kooperation mit der weißrussischen Partnerinstitution ARNICA untersucht das WHO REMPAN Zentrum das Brustkrebsrisiko nach Radioiodtherapie eines strahleninduzierten Schilddrüsenkarzinoms.

Lehre

Die studentische Lehre wird gemeinsam mit dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie koordiniert. Zusätzlich beteiligt sich die Nuklearmedizinische Klinik an interdisziplinären Lehrveranstaltungen (u.a. "interdisziplinäre Onkologie", "Kommunikation in der Onkologie"). Seit 2012 wird das Weiterbildungsprogramm "Forum Nuklearmedizin Würzburg" angeboten, seit 2013 das Fortbildungsprogramm "Radiologie und Nuklearmedizin im Dialog".

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bluemel C, Cramer A, Grossmann C, Kajdi GW, Malzahn U, Lamp N, Langen HJ, Schmid J, Buck AK, Grimminger HJ, Herrmann K. (2015) iROLL: does 3-D radioguided occult lesion localization improve surgical management in early-stage breast cancer? Eur J Nucl Med Mol Imaging 42:1692-1699.

Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, Schottelius M, Wester HJ, Czernin J, Eberlein U, Beykan S, Lapa C, Riedmiller H, Krebs M, Kropf S, Schirbel A, Buck AK, Lassmann M.(2015) Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. J Nucl Med 56:855-861.

Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S, Schottelius M, Eiber M, Lückerath K, Pietschmann E, Habringer S, Gerngroß C, Franke K, Rudelius M, Schirbel A, Lapa C, Schwamborn K, Steidle S, Hartmann E, Rosenwald A, Kropf S, Beer AJ, Peschel C, Einsele H, Buck AK, Schwaiger M, Götze K, Wester HJ, Keller U. (2015) In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. EMBO Mol Med 7:477-487.

Eberlein U, Scherthan H, Bluemel C, Peper M, Lapa C, Buck AK, Port M, Lassmann (2016) of Thyroid Cancer Patients After Radioiodine Therapy. J Nucl Med. 57: 173-179.

Lapa C, Lückerath K, Malzahn U, Samnick S, Einsele H, Buck AK, Herrmann K, Knop S. (2014) 18FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. Oncotarget 5:7381-7391.

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Michael Flentje (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-28891 Fax: 0931/201-28396 E-mail: flentje_m@ukw.de www.strahlentherapie.ukw.de

Prof. Dr. med. Birgitt van Oorschot (ab 3/2016) Tel.: 0931/201-28857

Forschungsschwerpunkte

Entwicklung von hochkonformalen Bestrahlungstechniken

Optimierung der zeitlichen und räumlichen Dosisverteilung mit dem Ziel der Konzentration der Wirkung im Tumorgewebe mit optimaler Schonung der umgebenen Risikoorgane ist Forschungsschwerpunkt. Die Weiterentwicklung der extrakraniellen Körperstereotaxie, die inverse Bestrahlungsplanung und die Integration von räumlichen und zeitlichen Unsicherheitsfaktoren und funktioneller Bildgebung während der Behandlungsserie sind Angriffspunkte.

Medizinische Physik

(O. Sauer)

Die Abteilung Medizinische Physik unterstützt die Entwicklung neuer komplexer Bestrahlungskonzepte und sorgt für deren sichere Anwendung. Die Planung, d.h. die Optimierung und Berechnung von Dosisverteilungen, sowie die Qualitätssicherung der Bestrahlungsanlagen, als auch jedes individuellen Bestrahlungsplans gehören zu den Kernaufgaben. Hinzu kommen zunehmend Fragestellungen aus der Bildverarbeitung zur Weiterentwicklung einer personalisierten Strahlentherapie (Abb.2).

Forschungsgebiete sind die bildgeführte Strahlentherapie (IGRT), die Optimierung und Adaption bei intensitätsmodulierter Strahlenbehandlung (IMRT) und der Dosimetrie ionisierender Strahlung. Schwerpunkte sind: - Berechnung tomographischer Bilder des Patienten in Behandlungsposition, Lageverfolgung von beweglichen Tumoren, - Adaption der intensitätsmodulierten Strahlenbehandlung (IMRT), insbesondere für schnelle Applikationsverfahren (Volumetric Arc Therapy "VMAT"), Entwicklung von non-coplanaren Bestrahlungstechniken für den Körperstammbereich, -Dosismessung und Berechnung unter Nicht-Gleichgewichtsbedingun-

Allgemeine Information

Die Klinik für Strahlentherapie (18 Ärzte, 12 Medizinphysiker, 19 MTRAs, 16 Krankenschwestern) benutzt vier Linearbeschleuniger (einschließlich IGRT mittels Kegelstrahl-CT am Bestrahlungsgerät) und auch Afterloader zur ferngesteuerten Einlage radioaktiver Präparate (Brachytherapie). Spezialtechniken sind diecranielle und extracranielle Strahlenchirurgie, Ganzkörperbestrahlung, Kontaktbestrahlung von Tumoren am Auge, interstitielle Brachytherapie für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, der Prostata, der Mamma und der Extremitäten. Die Patienten werden in einer Poliklinik, einer Station mit 20 Betten und einer Tagesklinik mit 12 Behandlungsplätzen betreut. Durch diese kann Hospitalisation oft auch während intensiver Phasen der Therapie, z.B. bei gleichzeitiger Chemotherapie, vermieden werden. Die Palliativstation des Klinikums mit weiteren 10 Betten (4 Ärzte, 11 Schwestern, 1 Psychologin, 1 Sozialarbeiterin) ist der Strahlenklinik zugeordnet. Ein Spiral-CT, Ultraschallgeräte, sowie in Kooperation Untersuchungen am MR-Tomographen des Instituts für Röntgendiagnostik und PET-CT Untersuchungen in der Nuklearmedizin stellen die anatomischen und physikalischen Basisdaten für die computergestützte Bestrahlungsplanung.. Ca. 2200 Patienten werden pro Jahr behandelt.

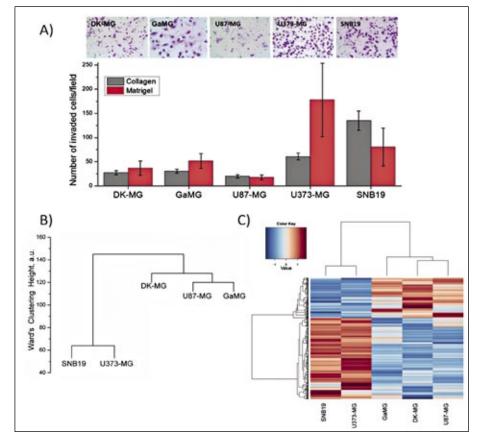


Abb. 1. Repräsentative mikroskopische Aufnahmen des Invasionstests sowie des Invasionsverhaltens von 5 GBM-Zelllinien mit unterschiedlichem p53- und PTEN-Status (A). Die Genexpressionsanalyse (Microarray) ergab 2 Cluster von GBM-Linien: hoch-invasive SNB19/U373-MG vs. nicht-invasive DK-MG/U87-MG/GaMG (B), wobei die Clusterung mit dem Invasionsverhalten im Matrigel-/Collagenassay (A) korrelierte. In C ist die Heat-Map der unterschiedlich exprimierten Gene zwischen hochinvasiven und weniger invasiven Zelllinien dargestellt (Djuzenova et al., 2015b).

Zentrum für Radiologie (ZRAD)



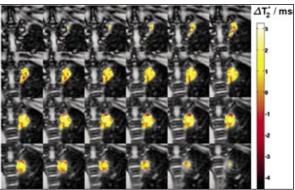


Abb. 2: Repräsentative anatomische Schicht einer navigierten 3D Patientenmessung aufgenommen mit einer mGRE Sequenz. Ein scharfer Diaphragmaübergang und ein Tumor in der linken Lunge sind deutlich zu erkennen. Rechts: T2* Differenzkarte (Oxygenierungsänderung) des gesamten segmentierten Tumorvolumens. Auflösung: 2.9 x 2.9 x 5 mm3

gen von Sekundärelektronen, insbesondere bei kleinen Strahlenfeldern und online-Dosimetrie.

Strahlenbiologie

(T. Djuzenova; N. Popov)

Zwei Arbeitsgruppen mit vorwiegend zellbiologischem (T.Djuzenova) und molekularbiologischem Hintergrund (N. Popov) beschäftigen sich mit der Prädiktion und Modulation der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit. Im Berichtszeitraum wurde eine prospektive Studie (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe) an Blutzellen von Rektumkarzinompatienten abgeschlossen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen war die Rate an DNA-Schäden nach Bestrahlung in der Patientengruppe signifikant höher.

Das Migrations- sowie Invasionsverhalten humaner Glioblastomzellen (GBM) ergab deutliche Unterschiede in Morphologie und Aufbau des F-Aktin-Zytoskeletts bei verschiedenen GBM-Linien. Dieser Unterschied spiegelte sich im Ergebnis funktioneller Assays zur Migration (wound healing/Scratch) und Invasionsfähigkeit von GBM-Zellen wieder und schien mit dem Mutationsstatus in PTEN und p53 sowie mit der Expression entsprechender Markerproteine im Western Blot (Djuzenova et al., 2015b) zu korrelieren (Abb. 1A, (Microarray Analyse, Abb. 1B, C).

Osteopontin, ein bei zahlreichen Tumorentitäten hochreguliertes und aktiv sezerniertes Glykoprotein, hat prognostische Bedeutung in Patienten mit Kopf-Hals- und kolorektalen Tumoren. Hohe Plasmaspiegel sind mit endogener Tumorhypoxie assoziiert (Wohlleben et al. 2015). Die Arbeitsgruppe um N. Popov Forschungsschwerpunkt in der onkogenen Signaltransduktion (speziell c-myc/ Ubiquitinierung, Jaenicke et al. 2015). wurde in die Strahlenklinik integriert.

Palliativmedizin / Palliativversorgung (B. van Oorschot)

Die frühzeitige Einbeziehung der Palliativmedizin ist ein wichtiges Qualitätskriterium in der Versorgung schwer und terminal erkrankter Patienten. Dazu werden Kriterien benötigt, anhand derer die Patienten mit palliativmedizinischem Versorgungsbedarf identifiziert werden können. Ein Forschungsschwerpunkt am Interdisziplinären Zentrum Palliativmedizin liegt in der Entwicklung und Validierung von von Screeningverfahren zur Erfassung von palliativmedizinischem und psychosozialem Versorgungsbedarf (BUKA-Projekt). In der von der Deutschen Krebshilfe geförderten Studie wird untersucht, inwieweit der Einsatz eines Tablet-basierten Symptom-und Belastungsscreenings die Palliativversorgung passgenauer verbessert (Symptomlinderung, Patientenzufriedenheit, Qualität der Versorgung am Lebensende).

Klinische Studien und Qualitätssicherung

Die Klinik ist beteiligt an der Konzeption und Durchführung nationaler und internationaler Therapiestudien bei Kopf-Hals- und Lungentumoren. Zwei randomisierte Multicenter- Studien zur Organerhaltung bei Larynx/ Hypopharynxkrebs (Delos 2) und zur simultanen Radio-Chemo-Therapie beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom (GILT-CRT) wurden 2012 erfolgreich abgeschlossen und werden derzeit publiziert. Die Klinik ist federführend in nationalen und internationalen Konsortien zur Dosiseskalation durch Präzisionsstrahlentherapie (Spine, Synergy-Konsortium, AG Stereotaxie der Degro). Der Klinikdirektor leitet die Ärztliche Stelle § 83 StrSCHV bei der Bayerischen Landesärztekammer und ist Mitglied der Strahlenschutzkommission beim Bundesministerium für Umwelt.

Die Studienaktivitäten der Strahlentherapie wurden 2014 und 2015 weiter ausgebaut. Die Ergebnisse nationaler und internationaler randomisierter Phase III Studien beim Prostata-, Mamma- und Rektumkarzinom konnten jüngst hochrangig publiziert werden.

Lehre

Außer den Pflichtveranstaltungen zur Palliativmedizin und Radiologie werden von den Arbeitsgruppen Seminare für Assistenzärzte, für Medizinphysiker und für Biologen abgehalten und Promotions-, Diplom- und Bachelorarbeiten sowohl medizinischer, als auch naturwissenschaftlicher Thematik betreut.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Djuzenova CS, Fiedler V, Memmel S, Katzer A, Hartmann S, Krohne G, Zimmermann H, Scholz CJ, Polat B, Flentje M, Sukhorukov VL. (2015) Actin cytoskeleton organization, cell surface modification and invasion rate of 5 glioblastoma cell lines differing in PTEN and p53 status. Exp Cell Res 330:346-357.

Holubyev K, Gainey M, Bratengeier K, Polat, Flentje M. (2014) Generation of prostate IMAT plans adaptable to the inter-fractional changes of patient geometry. Phys Med Biol 59:1947-62.

Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer et al. (2016) Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. Radiother Oncol

Jaenicke LA, von Eyss B, Carstensen A, Wolf E, Xu W, Greifenberg AK, Geyer M, Eilers M, Popov N. (2016) Ubiquitin-Dependent Turnover of MYC Antagonizes MYC/PAF1C Complex Accumulation to Drive Transcriptional Elongation. Mol Cell 61:54-67.

Thomas L, Lapa C, Bundschuh RA, Polat B, Sonke JJ, Guckenberger M. (2015) Tumour delineation in oesophageal cancer - A prospective study of delineation in PET and CT with and without endoscopically placed clip markers. Radiother Oncol 116:269-75.

Frauenklinik und Poliklinik

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Achim Wöckel (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 4 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-25251 Fax: 0931/201-25258 E-mail: woeckel_a@ukw.de www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Daniel Herr (ab 8/2016) Tel.: 0931/201-25253

Prof. Dr. med. Christine Wulff Tel.: 0931/201-25253

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

Aufgaben und Struktur

Die Frauenklinik (85 Planbetten, 38 Ärzte, 74 Pflege - und Funktionsdienststellen, 21 Hebammen, 7 MTAs) verfügt über zwei geburtshilfliche und drei gynäkologische Stationen, einen Kreißsaal mit 5 Entbindungszimmern und ein Perinatalzentrum Level I mit 8 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, Hormonund Kinderwunschbehandlung und pränatale Diagnostik. Sie verfügt über Laboratorien für Zytologie, Reproduktionsmedizin mit Andrologie und Forschung. Angeschlossen ist die Staatliche Berufsfachschule für Hebammen. In der Frauenklinik befinden sich außerdem Dependancen der Klinik für Strahlentherapie (externe Radiatio: Brachytherapie) und des Instituts für Röntgendiagnostik (Mammographie, Vakuumbiopsie), sowie der Klinik für Anästhesiologie (Schmerzambulanz).

Pro Jahr erfolgen ca. 2.500 operative Eingriffe, ca. 1.900 Entbindungen, ca. 5.900 DRG-

Aufnahmen, ca. 25.000 ambulante Behandlungen (davon ca. 1.800 Chemotherapien). Schwerpunkte der Klinik sind: Die interdisziplinäre Therapie gynäkologischer Tumoren einschließlich der Mamma (Zertifiziertes Brustzentrum, zertifiziertes gynäkologisches Krebszentrum), das Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, die Behandlung von Deszensus und Harninkontinenz, zertifiziertes Endometriosezentrum, Betreuung von Risikoschwangerschaften, Behandlung der Kinderlosigkeit.

Forschungsschwerpunkte

AG "Onkologische Versorgungsforschung"

(A. Wöckel, T. Stüber, J. Diessner, R. Stein, C. Bartmann)

In der AG "Onkologische Versorgungsforschung" werden Projekte der BRENDA-Studiengruppe bearbeitet. Hier handelt es sich um große Kohortenstudien, bei denen die Überlebensdaten von Patientinnen mit Primär-Mammakarzinomen analysiert werden. Ziel dieser laufenden Beobachtungsstudien ist die Ermittlung des Einflusses einer leitlinienkonformen Therapie des Mammakarzinoms auf relevante Endpunkte, wie rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben. Des Weiteren lassen sich an dem Kollektiv und an definierten Subgruppen, derzeitige Therapieempfehlungen unter alltäglichen Bedingungen prüfen bzw. validieren. Damit ergänzen diese Analysen die Ergebnisse aus prospektiven klinischen Therapiestudien. Zusätzlich wird in prospektiven Studienmodellen nach Faktoren gesucht, die in der Versorgungsrealität zu einer Modifikation der Therapie führen können. Hierzu zählen insbesondere der Einfluss von somatischen und psychischen Komorbiditäten. Alter und Toxizitäten von Systemtherapien.

AG "Physiologie und Pathophysiologie von Angiogenese, Migration, Infiltration und Zelladhäsion im weiblichen Reproduktionstrakt"

(C. Wulff, S. Häussler, S. Milak)

Obwohl sie eine gutartige Erkrankung ist, verhält sich die Endometriose in vielerlei Hinsicht, was die Ausbreitung im Bauchraum betrifft, wie ein Ovarialkarzinom, charakterisiert durch Streuung von Zellen, die am Peritoneum implantieren, infiltrativ wachsen und sich so "metastatisch" verbreiten. Dies wird über Prozesse wie z.B. Migration, Proliferation, Inflammation, Zelladhäsion, Apoptose, und Angiogenese gesteuert. Die Arbeitsgruppe untersucht Zielregulatoren, wie den "Vascular endothelial growth factor" (VEGF), das Renin-Angiotensin-System (RAS), die "Magic roundabout"-Familie (Robo/Slit), verschiede-

ne Adhäsionsproteine und Hormone, die bei der Endometriose und/oder beim Ovarial-karzinom in Verdacht stehen, oben genannte Prozesse zu regulieren. Dabei werden gleichartige bzw. unterschiedliche Regulationsmechanismen identifiziert.

AG "Reproduktionsimmunologie und Tumorstoffwechsel"

(C. Bartmann, M. Kapp, U. Kämmerer) Aktueller Schwerpunkt ist die Charakterisierung von Schlüsselzellen der Immunantwort, den sogenannten "Myeloid derived supressor cells" (MDSC), welche von unserer Arbeitsgruppe erstmals in der mütterlichen Uterusschleimhaut nachgewiesen und charakterisiert werden konnten.

Im Schwerpunkt Tumorstoffwechsel erfolgen Untersuchungen zur Wirkung von speziellen Metaboliten, den sogenannten "Ketonkörpern" auf Tumorzellen von Brust- und Eierstockkrebs, auf Immunzellen und wichtige therapierelevante intrazelluläre Signalwege. In diesen Schwerpunkt fällt die wissenschaftliche Betreuung der "KOLIBRI"-Studie zur stoffwechselmodifizierenden Ernährungsumstellung von Brustkrebspatientinnen (NCT02092753).

AG "Zielgerichtete Therapie von existierenden und induzierten Brustkrebsstammzellen mit HER2 spezifischen Medikamenten"

(J. Diessner)

Antikörper Trastuzumab (Herceptin) hat das Gesamtüberleben von Patienten mit HER2 positivem Brustkrebs deutlich verbessert. Trotzdem erleiden viele Patienten ein Rezidiv. Dies liegt möglicherweise an einem insuffizienten Targeting von CD44highCD24low Brustkrebsstammzellen, einer Subgruppe von Brustkrebszellen, die resistent gegenüber multiplen Chemo- und Strahlentherapeutischen Ansätzen ist. Zudem zeigt diese Subgruppe eine geringe HER2 Expression und stellt daher ein schwaches Target für Trastuzumab da. Wir untersuchten daher, ob das neue Antibody-Drug Konjugat T-DM1, das aus dem Chemotherapeutikum DM1 und dem Antikörper Trastuzumab besteht, das Ansprechen der Therapie auf dieses Sub-Population von aggressiven Tumorzellen verbessert. Unsere Ergebnisse zeigen ein deutliches Ansprechen von CD44highCD24low Brustkrebsstammzellen auf T-DM1.

AG "Reprogrammierung von Krebsstammzellen in Brust- und Eierstockkrebs"

(R. G. Stein, P. Hauck, E. Horn, J. Diessner, J. Wischhusen)

Krebsstammzellen (CSC) sind eine besonders aggressive Zellsubpopulation in vielen Tumoren. Insbesondere für Rezidiv und Me-

tastasierung von Brust- und Eierstockkrebs scheinen diese Zellen eine entscheidende Rolle zu spielen. Nachdem wir die immunmediierte Reprogrammierung von Mammakarzinomzellen charakterisiert haben, beschäftigt sich dieses, seit 4/15 vom IZKF geförderte Projekt, mit der standardisierten CSC Reprogrammierung. Pluripotenzfaktoren sind durch ihre Expression besonders in embryonalen Stammzellen und bei der Reprogrammierung zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) bekannt geworden und sind ebenfalls in der Krebsstammzelle überexprimiert. Wir möchten eine standardisierte CSC Reprogrammierung zunächst im Mammakarzinom etablieren, um somit diese seltenen Zellen anzureichern und etwa zur Therapieoptimierung in Zukunft individuell in Kultur zu halten. Die Grundlagen des Projektes wurden bis 12/2014 im Rahmen des Else-Kröner-Fresenius-Forschungskollegs im Kooperation mit der AG Reijo Pera an der Stanford University (Palo Alto, CA) erarbeitet.

AG "Mikroskopische und molekularbiologische Untersuchungen zur Effizienzsteigerung im In-Vitro-Fertilisations-Labor"

(C. Staib, M. Schwab)

Im IVF-Labor werden Untersuchungen morphokinetischer Charakteristika bei der Entwicklung humaner Embryonen durchgeführt, sowie die komplexen Interaktionen von Spermien mit Faktoren des weiblichen Reproduktionssystems molekularbiologisch analysiert. Morphokinetische Eigenschaften von Embryonen sind maßgebend für das Entwicklungspotenzial des jeweiligen Embryos. Mit State-of-the-Art Methoden wie z.B. der Time-Lapse-Mikroskopie werden morphokinetische Parameter der Embryonalentwicklung beurteilt und mit dem Implantationspotenzial korreliert, um die Effizienz der Therapie stetig steigern zu können. In der Grundlagenforschung wird mittels molekularbiologischer Techniken die Interaktion von Mikroorganismen mit humanen Spermien näher charakterisiert. Die Schleimhäute des unteren weiblichen Reproduktionstraktes sind von einer Vielzahl verschiedenster Mikroorganismen besiedelt, darüber hinaus werden Keime auch durch das männliche Ejakulat übertragen. Für eine Aufklärung der komplexen Mechanismen der Erreger-Wirt-Beziehung in dieser speziellen Nische wurden ausgewählte Faktoren der extrazellulären Matrix bezüglich ihres möglichen Einflusses auf Spermien bzw. auf den humanpathogenen Hefepilz Candida albicans getestet.

AG "Verstärkung der Antitumorfunktion von ROR1 CAR T-Zellen gegen triple-

negatives Mammakarzinom durch Abschirmung gegen immunsupprimierendes TGF-8"

(T. Stüber, J. Wischhusen, M. Hudecek, H. Einsele)

Die adoptive Immuntherapie mit gentechnisch hergestellten autologen T-Zellen, die einen tumorreaktiven chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren ist eine innovative experimentelle Therapieoption für fortgeschrittene Malignome. CARs sind synthetische Rezeptoren, die an entsprechende Oberflächenmoleküle binden und damit eine T-Zell-Aktivierung induzieren. Gegenstand der Forschung ist die Vermeidung oder Reduzierung immunosuppressiver Einflüsse durch das Tumormikromilieu (TGF-ß) auf die Funktionalität von ROR1 CAR T-Zellen bei triple-negativem Mammakarzinom.

Unterstützung durch das IZKF der Universitätsklinik Würzburg und den Verein "Hilfe im Kampf gegen Krebs e.V."

Sektion für Experimentelle Tumorimmunologie

(J. Wischhusen, S. Häusler, J. Diessner, R.G. Stein, M. Haake, T. Schäfer, B. Bergmann, S. Ebert, L. Schlahsa, T. Kluge, A. Kuzkina, B. Fischer, E. Horn, P. Hauck)

Ein Schwerpunkt des Forschungsinteresses liegt auf der immunologischen Charakterisierung Tumor-initiierender Zellen. In diesem Zusammenhang konnten wir zeigen, dass (a)Tumor-initiierende Zellen selektiv den zytotoxischen Effekten einer HER2-spezifischen Tumor-/Immuntherapie entkommen und (b) partiell differenzierte Tumorzellen unter immunologischem Selektionsdruck in "Tumorstammzellen" de-differenzieren und sich so der Immunantwort entziehen.

Ferner werden Immunevasionsmechanismen fortgeschrittener Tumoren untersucht, in denen lösliche Faktoren des Tumormikromilieus (a) Effektorfunktionen der angeborenen und erworbenen Immunität unterdrücken und (b) stammzellähnliche Eigenschaften Tumor-initiierender Zellen erhalten und induzieren.

Aus dem Verständnis der Mechanismen werden therapeutische Angriffspunkte abgeleitet und präklinisch analysiert. Die translationale Umsetzung der Strategien wird insbesondere in dem GO-Bio geförderten Projekt zur "Antagonisierung von GDF-15 bei soliden Tumoren" verfolgt, zu dem ein breites Portfolio an Patenten aufgebaut wurde.

In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Mikrobiologie werden mögliche Zusammenhänge zwischen einer Infektion mit *chlamydia trachomatis* und Ovarialkarzinomen erforscht, woraus eine Publikation in der Zeitschrift *Cell Reports* resultierte.

Schließlich wird in klinischen Studien auch die diagnostische Nutzbarkeit tumorabhän-

gig induzierter miRNA-Muster in Blutlymphozyten untersucht.

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

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Wolters R, Wischhusen J, Stüber ... Wischnewsky M, Wöckel A, Diessner J. (2015) Guidelines are advantageous, though not essential for improved survival among breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 152:357-66.

Wöckel A, Janni W, Porzsolt F, Schmutzler R. (2014) Benefits and risks of breast cancer screening. Oncol Res Treat 37 Suppl 3:21-8.

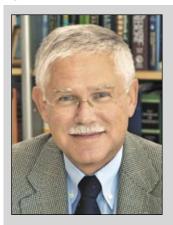
Bekes I, Friedl TW, Köhler T, Möbus V, Janni W, Wöckel A, Wulff C. (2016) Does VEGF facilitate local tumor growth and spread into the abdominal cavity by suppressing endothelial cell adhesion, thus increasing vascular peritoneal permeability followed by ascites production in ovarian cancer? Mol Cancer doi: 10.1186/s12943-016-0497-3.

Bartmann C, Segerer SE, Rieger L, Kapp M, Sütterlin M, Kämmerer U. (2014) Quantification of the predominant immune cell populations in decidua throughout human pregnancy. Am J Reprod Immunol 71:109-19.

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

Kinderklinik und Kinderpoliklinik

KONTAKTDATEN



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@ukw.de www.kinderklinik.ukw.de

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

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

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

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

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

Aufgaben und Struktur

Die Kinderklinik der Universität Würzburg (Planstellen: 67 ärztliche Mitarbeiter, 152 Pflegekräfte, 47 sonstige Mitarbeiter) verfügt über insgesamt 115 Planbetten einschl. pädiatrisch-neonatologischer Intensivstation und neonatologischer Intensivstation. Sie ist gegliedert in: Neonatologie, Intensivmedizin, Gastroenterologie, Endokrinologie, Diabetes, Nephrologie, Kardiologie, Infektiologie, Immunologie, Neuropädiatrie/Sozialpädiatrie, Pulmonologie/Mukoviszidose, Sportmedizin, Rheumatologie, Osteologie, Onkologie/Hämatologie, Stammzelltherapie u.a.. Im Jahr werden etwa 31.000 Patienten behandelt, davon 6.500 Patienten stationär und teilstationär.

Forschungsschwerpunkte

Neonatologie Einfluss von Immunmodulatoren auf pulmonale Inflammation und Airway-Remodelling bei Frühgeborenen

Die Surfactant-Substitution stellt einen Meilenstein in der Behandlung des Atemnotsyndroms (RDS) von Frühgeborenen dar und hat die Sterblichkeit sowie Langzeitmorbidität dieser unreifen Kinder drastisch reduziert. Neben ihrer biophysikalischen Wirkung auf die Lungenfunktion, scheinen einzelne Surfactant-Komponenten pulmonale Entzündungsprozesse, welche eine zentrale Rolle besonders bei chronischen Lungenerkrankungen einnehmen, günstig zu beeinflussen. Ein Projekt der neonatologischen Forschungsgruppe befasst sich mit dem immunmodulierenden und antiinflammatorischen Potential eines neuen synthetischen Surfactant-Präparats. Außerdem werden mit Hilfe verschiedener in vitro und in vivo Modelle die molekularen antientzündlichen Mechanismen von Koffein untersucht, das klinisch zur Prävention der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) eingesetzt wird und möglicherweise einen positiven Effekt auf das pulmonale Surfactant-System hat.

Pathophysiologie der Ureaplasmen-Infektion bei Früh- und Neugeborenen

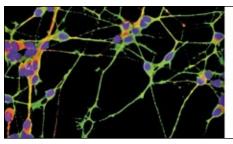
Während die perinatale Ureaplasmen-Infektion mit Chorioamnionitis und vorzeitiger Wehentätigkeit assoziiert ist, wird deren Bedeutung in der Pathogenese von Inflammation und Morbidität bei Früh- und Neugeborenen kontrovers diskutiert. Die Prävalenz und Relevanz der Ureaplasmen-Infektion könnten insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen deutlich höher sein als bislang vermutet. Bisherige Daten deuten auf die mögliche Induktion einer folgeschweren Inflammationsreaktion, bedingt durch Ureaplasmen, in Lunge und ZNS Frühgeborener hin. Mit Hilfe von in vitro-Modellen wird die pro-inflammatorische und immunmodulatorische Kapazität von

Ureaplasma urealyticum und U. parvum analysiert. Eine prospektive klinische Studie untersucht die Bedeutung der perinatalen Ureaplasmen-Kolonisation und Infektion auf das Outcome von Frühgeborenen < 30 Schwangerschaftswochen (Kooperation mit der Universitätskinderklinik Poznań, Polen).

Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation: Zelluläre Immunität und neue Therapiestrategien 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 bei erkrankten Patienten (Leukämien, Hirntumoren) wird in einem Forschungsprojekt systematisch untersucht und der Verlauf mit dem Therapieansprechen korreliert. Die Voraussetzungen für eine suffiziente T-Zell-Antwort werden außerdem 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; Therapie mit tumor-spezifischen T-Zellen oder bispezifischen Antikörper. Eine weitere klinische Studie zur therapeutischen Vakzinierung von Patienten mit rezidiviertem Glioblastom mit autologen, Tumor-Lysat-gepulsten dendritischen Zellen wird 2016 mit der Rekrutierung beginnen. Weiterhin besteht ein gut etabliertes Xenograft-Modell für eine humane Medulloblastomzelllinie der - prognostisch sehr ungünstigen - Gruppe 3. Dringend benötigte, neue Therapieoptionen werden damit analysiert. Im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation werden derzeit klinische, multizentrische Studien zu neuen T-Zell-Depletionsverfahren durchgeführt, welche die therapeutische Wirksamkeit von gamma-delta-T-Zellen im Hinblick auf Transplantatfunktion und antivirale sowie anti-tumoröse Immunität hin untersuchen.



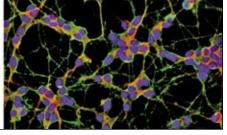


Abb. 1: Die gewebs-unspezifische alkalische Phosphatase fördert die Expression neurogener Differenzierungsmarker. Hier am Beispiel von Neuroblastomzellen (SH-SYS5) nach 6 (links) und 8 (rechts) Tagen, rot: tau, grün: AP (2). (Quelle: Graser, Hofmann.

Frauen-, Kinder-, und Hautklinik

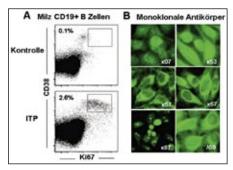


Abb. 2: A: Expansion aktivierter Plasmablasten in der Milz. B. Patienten-spezifisch hergestellt Antikörper zeigen vermehrte Autoreaktivität auf Hep2-Zellen. Quelle: Morbach).

Pädiatrische Infektiologie Epidemiologie und Prävention von Infektionskrankheiten

In infektionsepidemiologischen Studien wird die Krankheitslast von Infektionskrankheiten und der Einfluss von Impfprogrammen bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Klinische Daten zur Patienten-Charakterisierung werden von Kinderärzten in Arztpraxenund Kinderklinik-Netzwerken erhoben. In Kooperation mit den Instituten für Virologie in Würzburg und Jena, dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie in Würzburg und nationalen mikrobiologischen Referenzzentren (Würzburg, Aachen) erfolgt die molekularbiologische Identifizierung und -typisierung der erfassten Pathogene. Die Anpassung von Erregern unter Impfprogrammen wird u.a. am Beispiel von Pneumokokken Serotypen-Replacement bei Pleuraempyemen untersucht.

Pädiatrische Rheumatologie, Spezielle Immunologie und 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 des zentralen Nervensystem. In Würzburg wird die europaweit größte HPP-Patientenkohorte in einem interdisziplinären Team betreut.

Die Projekte reichen dabei von den Grundlagen der Erkrankung bis hin zu präklinischen Therapieansätzen. Seit 2011 ist die Universitätskinderklinik Studienzentrum einer europaweit ersten Phase II Studie zur Therapie der schweren Form der Hypophosphatasie mittels Enzymersatztherapie (Abb.1).

Pathogenese von Autoimmunerkrankungen

Eine gestörte T-Zell-Homöostase steht bei zahlreichen Autoimmunerkrankungen im Vordergrund. Es wird mittels in vitro Polarisierungsexperimenten, epigenetischer Modulation und Interaktion mit mesenchymalen Stammzellen als auch Beeinflussung von Migrationsfaktoren versucht, inflammatorische T-Zellen zu inaktivieren und regulatorische T-Zellen zu stimulieren. In weiteren Studien wird der Einfluss von immunsuppressiver und immunmodulatorischer Therapie auf Effektor-Mechanismen von latenten Virusinfektionen untersucht und die humorale und zelluläre Immunantwort auf Impf-Antigene analysiert, mit dem Ziel Vakzinierungs-Schemata für immunsupprimierte Patienten zu verbessern.

Klinische Immunologie

Autoantikörper produzierende B-Zellen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese vieler Autoimmunerkrankungen. Wir untersuchen die molekularen und zellulären Mechanismen, die an der gestörten Immuntoleranz und Produktion von Autoantikörpern beteiligt sind. Hierzu werden monoklonale Antikörper aus einzelnen isolierten B-Zellen von Patienten mit Autoimmunerkrankungen und primären Immundefekten rekombinant hergestellt und auf Autoreaktivität getestet. Ein Fokus liegt auf der Analyse anti-thrombozytärer Antikörper, die das Krankheitsbild der Immunthromboyztopenie (ITP) verursachen (Abb.2).

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

Regelmäßige körperliche Aktivität und Sport haben zunehmend Eingang in die Therapie der Mukoviszidose gefunden. In den vergangenen Jahren wurde daher untersucht, wie Menschen mit Mukoviszidose zu mehr Bewegung angeregt werden können und welche klinischen Auswirkungen dies hat. Das Mukoviszidoseteam in Würzburg initiierte und koordinierte die Entwicklung eines Interventionsprogramms zur Steigerung der körperlichen Aktivität einschließlich eines Internet-basierten Tagebuches, welches jetzt in vier Sprachen zur Verfügung steht. Aktuell wird eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie dazu durchgeführt. Weiterhin wurde eine internationale Datenbank zu Belastungsuntersuchungen bei Mukoviszidose etabliert, mit der jetzt u.a. die Frage nach der Vorhersagekraft von Belastungsuntersuchungen bzgl. Lebenserwartung geklärt werden soll. In einer weiteren Untersuchung werden Aktivitätsverhalten, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bei Patienten mit chronisch-rezidivierender multifokaler Osteomyelitis erfasst.

Lehre

Die Kinderklinik bietet zahlreiche Lehrveranstaltungen für Medizinstudierende an. Die Hauptvorlesung Pädiatrie und der Kurs Pädiatrische Differentialdiagnose wurden dabei immer als eine der besten Veranstaltungen 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 Schwerpunktleiter sind für die Bereiche Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Neuropädiatrie, Kinderpneumologie, Kinderkardiologie sowie Kinderrheumatologie weiterbildungsberechtigt. Die Kinderklinik führt regelmäßig klinische Visiten und überregionale Fortbildungsveranstaltungen durch. Außerdem werden jedes Jahr wissenschaftliche Tagungen und Kongresse in Würzburg organisiert, u. a. den jedes dritte Jahr stattfindenden internationalen Kongress "Recent Advances in Neonatal Medicine" mit Teilnehmern aus mehr als 60 Nationen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Roth K, Kriemler S, Lehmacher W, Ruf KC, Graf C, Hebestreit H. (2015) Effects of a Physical Activity Intervention in Preschool Children. Med Sci Sports Exerc 47:2542-51.

Graser S, Mentrup B, Schneider D, Klein-Hitpass L, Jakob F, Hofmann C. (2015) Overexpression of tissue-nonspecific alkaline phosphatase increases the expression of neurogenic differentiation markers in the human SH-SY5Y neuroblastoma cell line. Bone 79:150-61.

Fehrholz M, Hütten M, Kramer BW, Speer CP, Kunzmann S. (2014) Amplification of steroid-mediated SP-B expression by physiological levels of caffeine. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 306: L101-L109.

Bender M, Stritt S, Nurden P, van Eeuwijk JM, Zieger B, Kentouche, Schulze H, Morbach H, Stegner D, Heinze KG, Dütting S, Gupta S, Witke W, Falet H, Fischer A, Hartwig JH, Nieswandt B. (2014) Megakaryocyte-specific Profilin1-deficiency alters microtubule stability and causes a Wiskott-Aldrich syndrome-like platelet defect. Nature Commun 5:4746.

Braun M, Ress ML, Yoo YE, Scholz CJ, Eyrich M, Schlegel PG, Wölfl M. (2016) IL 12-mediated sensitizing of T-cell receptor-dependent and -independent tumor cell killing. Oncoimmunology 5:e1188245.

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Matthias Goebeler (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-26351 Fax: 0931/201-26700 E-mail: Goebeler_M1@ukw.de www.hautklinik.ukw.de/

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

Prof. Dr. rer. nat. Marc Schmidt Tel.: 0931/201-26396

steht ein zertifiziertes Hauttumorzentrum, welches integraler Bestandteil des *Comprehensive Cancer Center Mainfranken* ist. Im Jahr 2013 erfolgte die Gründung des interdisziplinären Allergiezentrums Mainfranken. Neben dem Klinikdirektor waren im Berichtszeitraum 3 Professoren für Dermatologie bzw. molekulare Dermatologie und 4 Privatdozenten in Forschung und Lehre tätig. An der Klinik arbeiten 10 Oberärzte, 5 Fachärzte und 17 Weiterbildungsassistenten. In Forschungsprojekten sind mehrere Naturwissenschaftler tätig. Die Klinik ist in folgende Bereiche gegliedert:

- Allgemeine Poliklinik mit Spezialsprechstunden (u. a. für pädiatrische Dermatologie, chronisch-entzündliche und Autoimmunerkrankungen der Haut, Haarerkrankungen, Proktologie), Privatambulanz
- Stationen (allgemein-dermatologische Station, operativ-onkologische Station, Privatstation, Tagesklinik)
- OP
- Allergiezentrum Mainfranken
- Lichtambulanz
- Labore für Dermatohistologie und Autoimmundiagnostik

- Infektiologisches und serologisches Labor
- Forschungslabore (mit den Schwerpunkten Dermato-Onkologie, Allergologie, Immundermatologie, chronisch-entzündliche Hauterkrankungen)

Klinische Schwerpunkte

- Dermato-Onkologie (A. Gesierich, A. Kerstan, M. Wobser)
- Allergologie (A. Trautmann, A. Kerstan, J. Stoevesandt)
- Autoimmundermatologie und chronischentzündliche Hauterkrankungen (M. Goebeler, S. Benoit, J. Stoevesandt)
- Haarkrankheiten (H. Hamm, A. Kerstan)
- Operative Dermatologie (G. Weyandt, D. Presser, A. Gesierich)
- Phlebologie (D. Presser) und Proktologie (G. Weyandt)
- Pädiatrische Dermatologie (H. Hamm, S. Benoit, M. Wobser)
- Dermatologische Infektiologie (A. Kolb-Mäurer)
- Dermatohistopathologie (H. Kneitz, A. Kerstan, M. Wobser)

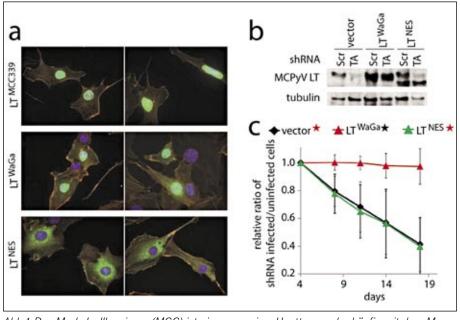


Abb.1 Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein aggressiver Hauttumor, der häufig mit dem Merkelzellpolyomavirus (MCPyV) assoziiert ist. Das Überleben von Zellen solcher Tumoren ist vom viralen Protein MCPyV-LT abhängig. Für die Funktionalität dieses Proteins ist eine Kernlokalisation notwendig, diese erfordert aber kein nukleäres Lokalisationssignal (NLS). A) Fluoreszenzfärbungen zeigen, dass MCPyV-LT im Kern lokalisiert ist, überraschenderweise selbst dann, wenn ihm ein intaktes NLS fehlt (LTWaGa). Durch Fusion mit einem Kernexport-Signal kann man zytosolische Lokalisation erzwingen (LTNES). B) Die Funktionalität dieser LT-Varianten kann durch die spezifische Verminderung der Expression des endogenen LT (TA) überprüft werden, so dass LT praktisch nur noch in Zellen mit ektopischer LT-Expression (LTWaGa und LTNES) nachweisbar ist. C) Mischt man normale Zellen und Zellen mit herunterregulierter endogener LT Expression, bleibt deren Verhältnis nur gleich, wenn funktionelles LT ektopisch exprimiert wird. Somit kann gezeigt werden, dass eine fehlende NLS Region die Funktionalität

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie bietet das gesamte Spektrum der konservativen und operativen Dermatologie sowie der Allergologie in Krankenversorgung, Forschung und Lehre an. Weiterbildungsermächtigungen liegen vor für die Facharztweiterbildung zum Dermatologen sowie für die Zusatzbezeichnungen Allergologie, Dermatohistologie und Proktologie. Die Klinik ist nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert, die diagnostischen Labore sind durch die DAkkS akkreditiert. Seit 2010 be-

von LT nicht beeinträchtigt, aber das Protein im Kern vorliegen muss.

Frauen-, Kinder-, und Hautklinik

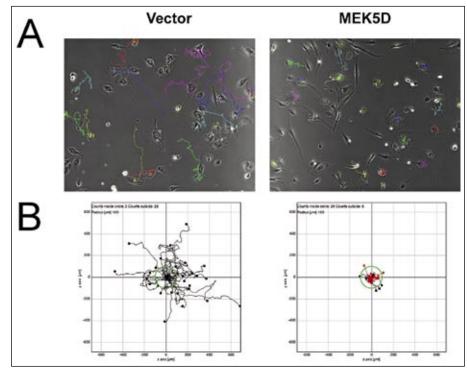


Abb. 2 Ein laminarer Blutfluss in Gefäßen führt zur Aktivierung des endothelialen MEK5/ ERK5-Signalwegs, der vor Entzündungen an der Gefäßwand schützt und die Neoangiogenese unterdrückt. Die Aktivierung von MEK5/ERK5 hemmt auch die Migration von Endothelzellen. Die Abbildung zeigt Einzelzell-Tracking-Versuche primärer humaner Nabelschnurendothelzel-Ien (HUVEC) nach retroviraler Expression von konstitutiv-aktivem MEK5 (MEK5D) bzw. nach Infektion mit einem Leervektor als Kontrolle. A) Endpunkt-Phasenkontrastaufnahmen eines repräsentativen Einzelzell-Tracking-Versuchs, mit Vektor- und MEK5D-infizierten HUVEC. Die Migrationspfade von 15 individuell untersuchten Zellen sind in überlagernder Darstellung gezeigt, wobei die jeweiligen Migrationsendpunkte durch Punkte hervorgehoben sind. Die grün dargestellten Überlagerungen zeigen positiv infizierte Zellen, die den grünen Fluoreszenzmarker GFP vom eingesetzten Vektorkonstrukt ko-exprimieren. B) X-Y Diagramm mit Darstellung der zellulären Bewegungen (in um) relativ zum individuellen Startpunkt (0) innerhalb einer 16-stündiger Beobachtungszeit. Die dargestellten Punkte repräsentieren jeweils eine von 30 individuell verfolgten Zellen; grüne Kreise bezeichnen eine euklidische Wanderungsentfernung von 100 μm. Zellspuren mit einer Wanderungsgeschwindigkeit <15 μm/h sind in rot dargestellt. Die Daten illustrieren eine im Vergleich zu Vektor-infizierten Zellen beeinträchtigte direktionale Motilität (ablesbar an einer geringeren euklidischen Wanderungsdistanz) und verminderte durchschnittliche Wanderungsgeschwindigkeit MEK5D-exprimierender Zellen.

Forschungsschwerpunkte

Tumorbiologie und Tumorimmunologie

Viele Patienten suchen die Hautklinik wegen Hauttumoren auf; ein langjährig bestehender Forschungsschwerpunkt befasst sich daher mit Aspekten der Biologie kutaner Tumoren. Wissenschaftliche Schwerpunkte im Berichtszeitraum waren:

- Signaltransduktion im Merkelzellkarzinom
- Virale Karzinogenese
- Tumorseneszenz
- Inhibition des MAP-Kinase-Signalwegs beim Melanom
- Tumorsuppressorproteine bei Tumoren der Haut

- Melanomimmunologie
- Melanomgenetik und Mutationsanalyse
- Todesrezeptor-vermittelte Signalwege in epithelialen Hauttumoren
- Zellmigration und Neoangiogenese
- Pathogenese primär kutaner B- und T-Zell-Lymphome
- Phänotypische und molekulare Charakterisierung seltener kutaner Lymphome (z. B. peripheres T-Zell-Lymphom, NOS)

Immunologie und Entzündungsforschung

- Pathogenese des allergischen Kontaktekzons
- 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

Alrefai H, Muhammad K, Rudolf R, Pham DA, Klein-Hessling S, Patra AK, Avots A, Bukur V, Sahin U, Tenzer S, Goebeler M, Kerstan A, Serfling E. (2016) NFATc1 supports imiquimod-induced skin inflammation by suppressing IL-10 synthesis in B cells. Nat Commun 7:11724.

Hesbacher S, Pfitzer L, Wiedorfer K, Angermeyer S, Borst A, Haferkamp S, Scholz CJ, Wobser M, Schrama D, Houben R. (2016) RB1 is the crucial target of the Merkel cell polyomavirus Large T antigen in Merkel cell carcinoma cells. Oncotarget 7:32956-32968.

Houben R, Angermeyer S, Haferkamp S, Aue A, Goebeler M, Schrama D, Hesbacher S. (2015) Characterization of functional domains in the Merkel cell polyoma virus Large T antigen. Int J Cancer 136,E290-300.

Karl I, Jossberger-Werner M, Schmidt N, Horn S, Goebeler M, Leverkus M, Wajant H, Giner T. (2014) TRAF2 inhibits TRAIL- and CD95L-induced apoptosis and necroptosis. Cell Death Dis 5: e1444.

Komaravolu RK, Adam C, Moonen JR, Harmsen MC, Goebeler M, Schmidt M. (2015) Erk5 inhibits endothelial migration via KLF2-dependent downregulation of PAK1. Cardiovasc Res 105:86-95.

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Rudolf Hagen (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-21701 Fax: 0931/201-21248 E-mail: Hagen_R@ukw.de www.hno.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. med. Andreas Bahmer Tel: 0931/201

Prof. Dr. med. Norbert Kleinsasser Tel.: 0931/201-21322

mit Schwerpunkt funktionserhaltender mikrochirurgischer Techniken und plastisch-rekonstruktiver Verfahren (z.B. Kehlkopfersatz, Speicheldrüsenverpflanzung). Nationales Referenzzentrum für die chirurgische Therapie von kindlichen Weichteilsarkomen im Kopf-Hals-Bereich. Phoniatrie (mit Phonochirurgie) und Pädaudiologie, Allergologie, Schlafmedizin (apparative und operative Versorgung), Neurootologie, plastische und ästhetische Eingriffe der Gesichtsregion. Betreuung von ausländischen Kliniken in allen Kontinenten über Auslandsdozenturen mit praktischer Ausbildung von Gastärzten. Nationale und internationale Operationskurse mit 3D-Video-Live-Operationsübertragung

Forschungsschwerpunkte

Mittelohrimplantate

(R. Hagen, A. Radeloff, K. Rak, S. Schraven, S. Kaulitz)

Fortentwicklung neuer Mittelohrimplantate inklusive implantierbarer aktiver Mittelohrverstärker in Zusammenarbeit mit der Medizintechnik-Industrie

Biophysik des Mittelohres

(S. Schraven, A. Bahmer, F. Kraus, R. Hagen, R. Keim, M. Cebulla)

Laservibrometrische Messungen der Mittelohrmechanik an Felsenbeinen. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit EDV-gestützter Dokumentation von Mittelohrimplantaten und Transplantaten. Intraoperatives Monitoring zur Übertragungsfunktion aktiver Mittelohrprothesen.

Innenohrbiologie

(K. Rak, J. Völker, L. Jürgens, S. Frenz, in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Neurobiologie, M. Sendtner, S. Jablonka)

Nachweis und Funktionsbestimmung neuronaler Stammzellen im Nucleus cochlearis von Ratten. Postnatale dynamische Verände-

rungen im neurogenen Potential des Nucleus cochlearis der Ratte. Auswirkungen definierter Gen-Mutationen (z.B. TBCE-Gen) auf die Innenohrstrukturen am Beispiel der pmn/pmn Maus. Interaktionen von neuronalen Strukturen mit Halbleitermaterialien.

Einsatz von Stammzellen in der geschädigten Cochlea

(A. Radeloff, P. Schendzielorz)

Verbesserung des Ganglienzellüberlebens nach Ertaubung durch lokale Stammzellenapplikation in der Cochlea des Meerschweinchens. Entwicklung stammzellbeschichteter Elektrodenträger zur Optimierung der funktionellen Anbindung von Cochlea-Implantaten.

Pädaudiologische Testverfahren, Neugeborenen-Hörscreening, Hörentwicklung, Genetik von Hörstörungen

(W. Shehata-Dieler, W. Grossmann, R. Keim, M. Cebulla, H. Kühn in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen, K. Wermke und dem Institut für Humangenetik, T. Haaf, J. Schröder, B. Vona)

Neuentwicklung objektiver Testverfahren zur frequenzspezifischen Testung Neugeborener. Untersuchung vorsprachlicher Lautentwicklung bei Säuglingen als neues objektives Verfahren in der Pädaudiologie. Dokumentationsprogramm zur Hörentwicklung. Detektion neuer genetischer Marker für Hörstörungen.

Cochlear- und Hirnstammimplantate

(A. Radeloff, W. Shehata-Dieler, K. Rak, S. Schraven, A. Bahmer, A. Kurz in Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Klinik, C. Matthies und der Univ. Innsbruck)

Evaluation neuer Stimulationsstrategien zur Verbesserung der Sprachverständlichkeit nach Implantation von Cochlea- und auditorischen Hirnstamm-Implantaten. Entwicklung verbesserter intraoperativer Telemetrieund Monitoring-Systeme.

Aufgaben und Struktur

Der HNO-Klinik (28 ärztliche, 5 wissenschaftliche Mitarbeiter, aktuell 7 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

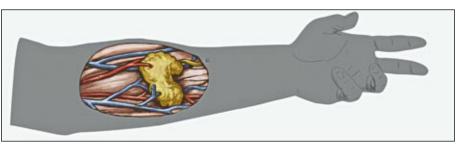


Abb. 1: In den Unterarm verpflanzte Glandula submandibularis.

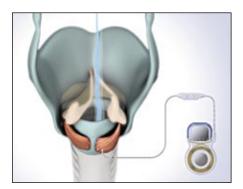


Abb. 2: Schema Kehlkopfschrittmacher.

Experimentelle Audiologie

(M. Cebulla, R. Keim, W. Grossmann)

Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung. Objektivierung des binauralen Hörvermögens bei Normalhörenden und Hörgeschädigten

Elektrophysiologische Hörforschung

(M. Vollmer, A. Wiegner in Zusammenarbeit mit der University of California San Francisco, R. Beitel, und der Ludwig-Maximilians Universität München, B. Grothe)

Elektrophysiologische Grundlagenforschung zur zentral-neuronalen Verarbeitung akustischer und elektrischer Stimulation der Hörbahn im Tiermodell.

Tumorbiologie und Rehabilitation nach Tumoroperationen

(R. Hagen, T. Gehrke, M. Schmidt, M. Scheich, A. Scherzad, S. Hackenberg, N. Kleinsasser)

Molekularbiologische Untersuchungen an Hals-Kopf-Tumoren. Induzierte Expression einer Deletionsmutante von Pseudomonas Exotoxin A in Kopf-Hals-Tumor-Zellen. Entwicklung eines neuen Kontrollplasmides durch Subklonierung (pGeneA-EGFP). Untersuchungen zur Chemotaxis und Angiogenese von Tumorzellen. Effekte pflanzlicher Antitumorextrakte auf Paclitaxel-sensitive und -resistente Plattenepithelkarzinom-Zelllinien des Kopf-Hals-Bereiches. Neuentwicklung plastischer Rekonstruktionsverfahren für Kehlkopf und Trachea.

Ökogentoxikologie des oberen Aerodigestivtraktes

(N. Kleinsasser, A. Scherzad, S. Hackenberg, G. Steussloff, P. Ickrath)

Ökogentoxikologische Untersuchungen zur Tumorinitiation in humanen Gewebekulturen

des oberen Aerodigestivtraktes, Charakterisierung von genotoxischen Effekten von Tabakrauch und Umweltgiften (Stickstoffdioxid) auf Miniorgankulturen des oberen Aerodigestivtraktes.

Tissue Engineering für die Laryngologie

(K. Frölich, A. Scherzed, N. Kleinsasser in Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik, T. Blunk)

Etablierung stabiler Knorpelkonstrukte mit unterschiedlichen Trägermaterialien. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Funktionalität von stammzellbasiertem Gewebeersatz.

Funktionelle Elektrostimulation des Larynx

(R. Hagen, W. Grossmann, M. Bernhardt in Zusammenarbeit mit den Universitätskliniken Innsbruck und Jena und der HNO-Klinik Gera, C. Pototschnig, O. Guntinas-Lichius, A. Müller, Firma Medel Innsbruck)

Neuentwicklung eines Kehlkopfschrittmachers zur Behandlung des ein- und beidseitigen Stimmlippenstillstandes.

Einsatz von Nanomaterialien in der Tumortherapie

(S. Hackenberg, 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 Tumortherapie

Speicheldrüsenersatz nach Radiatio

(R. Hagen, N. Kleinsasser, M. Scheich, T. Gehrke)

Entwicklung einer neuen Transplantationstechnik zur zweizeitigen Autotransplantation der Glandula Submandibularis.

Mitarbeit im ZESE (Zentrum für Seltene Erkrankungen am Universitätsklinikum) (S. Hackenberg in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik, H. Hebestreit)

IZKF-gefördertes Projekt zur Entwicklung eines 3D-in-vitro-Testsystems für die Primäre Ziliendyskinesie

Lehre

Die habilitierten Mitarbeiter der Klinik nehmen an der Hauptvorlesung sowie an den entsprechenden klinischen Kursen zur Ausbildung der Medizinstudenten und zur Weiterbildung der Studenten im Praktischen Jahr teil. Es werden Dissertationen im experimentellen sowie im klinischen Bereich vergeben und betreut. Jährlich finden an der Klinik deutsch- und englischsprachige Operationskurse für die Mikrochirurgie des Ohres und für Schädelbasischirurgie, für Phonochirurgie und rekonstruktive Larynxchirurgie, für endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie mit live-3D-Operationsdemonstrationen und praktischen Übungen für Fachärzte statt. Den Partner-Kliniken stehen neben klinikeigenen Auslandsreferenten (DAAD) jeweils 4 Gastarztplätze zur praktischen Ausbildung zur Verfügung (aktuell Kollegen aus Saudiarabien, Peru, Afghanistan, Spanien). Für Fachärzte wird ein Hospitationstag in der Klinik (ganztägig) angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hackenberg S, Scherzed A, Gohla A, Technau A, Froelich K, Ginzkey C, Koehler C, Burghartz M, Hagen R, Kleinsasser N. (2014) Nanoparticle-induced photocatalytic head and neck squamous cell carcinoma cell death is associated with autophagy. Nanomedicine 9:21-33.

Hagen R, Scheich M, Kleinsasser N, Burghartz M. (2016) Two-stage autotransplantation of human submandibular gland: a novel approach to treat postradiogenic xerostomia. Eur Arch Otorhinolaryngol 273:2217-22.

Rak K, Völker J, Jürgens L, Völker C, Frenz S, Scherzad A, Schendzielorz P, Jablonka S, Mlynski R, Radeloff A, Hagen R. (2015) Cochlear nucleus whole mount explants promote the differentiation of neuronal stem cells from the cochlear nucleus in co-culture experiments.

Brain Res 1616:58-70.

Scherzad A, Steber M, Gehrke T, Rak K, Froelich K, Schendzielorz P, Hagen R, Kleinsasser N, Hackenberg S. (2015) Human mesenchymal stem cells enhance cancer cell proliferation via IL-6 secretion and activation of ERK1/2. Int J Oncol. 47:391-397.

Schraven SP, Gromann W, Rak K, Shehata-Dieler W, Hagen R, Mlynski R. (2016) Long-term Stability of the Active Middle-ear Implant with Floating-mass Transducer Technology: A Single-center Study. Otol Neurotol 37:252-66.

Augenklinik und Poliklinik

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Jost Hillenkamp (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-20601 Fax 0931/201-20245 k-augen@augenklinik.uni-wuerzburg.de www.augenklinik.ukw.de

Prof. Dr. med. Martin Nentwich Tel.: 0931/201-20612

Prof. Dr. med. André Rosentreter Tel.: 0931/201-20610

Aufgaben und Struktur

Die Universitäts-Augenklinik betreut mit 34 Ärzten und etwa 90 nicht-ärztlichen Mitarbeitern jährlich etwa 20.000 Patienten ambulant und etwa 5.700 Patienten im Rahmen eines stationären Aufenthalts. Im Jahr 2015 wurden etwa 6.900 Operationen und über 2200 Lasereingriffe durchgeführt. Mit insgesamt 68 Betten und 4 Operationssälen ist die Augenklinik eine der größten Augenkliniken Deutschlands, in der das gesamte Leistungsspektrum der konservativen und chirurgischen Augenheilkunde angeboten wird.

gischen Augenheilkunde angeboten wird. Für die Betreuung von Erwachsenen und Kindern mit Netzhauterkrankungen ist die Augenklinik ein überregionales Zentrum und bietet das gesamte Spektrum der Diagnostik und konservativen sowie operativen Therapie mit modernsten mikrochirurgischen Operationsverfahren einschließlich der Versorgung schwerster Augenverletzungen an. Die Sektion für Glaukom verfügt über alle modernen Methoden der Diagnostik und Therapie des Glaukoms. Erkrankungen der Bindehaut und der Hornhaut, der Lider und der Orbita werden von spezialisierten Teams diagnostiziert

und behandelt. Die Klinik hat eine Sektion für Strabologie/Kinderophthalmologie/Neuroophthalmologie, in der Augenbewegungsstörungen, Sehstörungen im Kindesalter und neurologische Störungen im Bereich der Augen umfassend konservativ und chirurgisch betreut werden. Die Labors für Funktionsdiagnostik und augenärztliche Bildgebung sind mit allen diagnostischen Geräten für die moderne Bildgebung des vorderen und hinteren Augenabschnitts ausgestattet.

Neben der stationären Versorgung von Patienten, die neben ihrer Augenerkrankung auch an vielfältigen Allgemeinerkrankungen leiden und daher nicht ambulant behandelt werden können, wird in der Augenklinik auch die ambulante chirurgische Versorgung für hierfür geeignete Patienten angeboten.

Forschungsschwerpunkte

Klinische Forschung Vorderer Augenabschnitt

In dem Schwerpunkt für Vorderabschnittserkrankungen und Hornhaut sowie der Sekti-

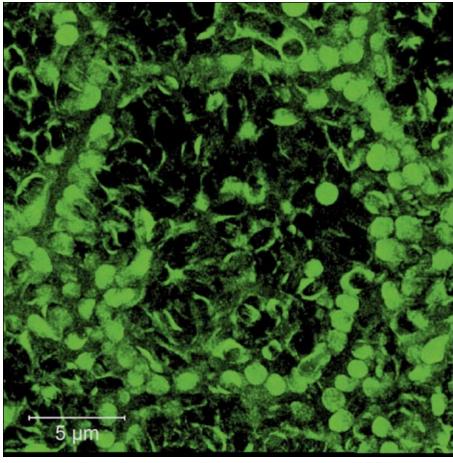


Abb. 1: Hochauflösende Darstellung autofluoreszierender Granula einer RPE-Zelle (Aufnahme: Dr. T. Ach).

on Glaukom werden unter anderem Verfahren zur Behandlung von Oberflächenerkrankungen, moderne Formen der Hornhauttransplantation, die Langzeitergebnisse nach cornealem Crosslinking bei Keratokonus und anderen Keratektasien sowie Methoden zur Hemmung der Narbenbildung nach Glaukomoperationen untersucht. Die Klinik ist zudem maßgeblich an der Entwicklung neuer Methoden zur Augeninnendruckmessung beteiligt. Insbesondere die Einführung neuer bildgebender Verfahren wie die Vermessung der peripapillären Nervenfaserschichtdicke mittels hochauflösendem Spectral Domain OCT hat die Möglichkeiten der morphologischen Verlaufskontrolle von Patienten mit Glaukom weiter verfeinert.

Retinologie und bildgebende Verfahren im hinteren Augenabschnitt

Im Bereich des hinteren Augenabschnitts erlaubt die hochauflösende optische Kohärenztomographie als nicht-invasives Verfahren die Analyse einzelner Netzhautschichten wie der Ganglienzellschicht, der inneren und äußeren Segmente der Photorezeptoren und der Feinstrukturen im Bereich des retinalen Pigmentepithels und liefert wesentliche Befunde zur Diagnostik bei Erkrankungen der zentralen Netzhaut, vitreoretinalen Traktionssyndromen oder der altersabhängigen Makuladegeneration.

Die peripapilläre Nervenfaserschicht ist bei zahlreichen neurologischen Erkrankungen verändert. Es gibt Hinweise darauf, dass auch die retinale Ganglienzellschicht bei degenerativen ZNS- Erkrankungen reduziert ist. In Kooperation mit der Neurologischen Klinik (Prof. Dr. J. Volkmann) können mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) Veränderungen dieser Netzhautschichten im Vergleich zu Normalprobanden untersucht und mit dem Erkrankungsstadium korreliert werden.

Grundlagenforschung Vorderer Augenabschnitt

In-situ Regeneration amitotischer okulärer Gewebe, speziell des cornealen Endothels sowie des Retinalen Pigmentepithels durch Gentransfer von Transkriptionsfaktoren (Dr. D. Kampik).

Entwicklung eines 3-dimensionalen künstlichen Hornhaut-Gewebemodells als Ersatz zum Tierversuch in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin des Universitätsklinikum Würzburg (Dr. D. Kampik, Prof. Dr. H. Walles).

Hinterer Augenabschnitt Ciliary neutrotrohic factor (CNTF) in der menschlichen Netzhaut bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD)

CNTF ist ein neurotropher und myotropher Faktor, der sich positiv auf das Überleben von Motoneuronen und Neuronen, aber auch Zellen der Retina auswirkt. Im Tiermodell konnte eine intravitreale CNTF-Gabe die Degeneration von Fotorezeptoren verzögern. Ähnliche Effekte wurden auch beim Menschen beobachtet. Daten zur genauen Wirkweise und möglichen Angriffspunkte in der murinen und humanen Netzhaut fehlen jedoch.

In einem vom IZKF Würzburg geförderten Kooperationsprojekt (Dr. med. T. Ach, Augenklinik; Prof. Dr. M. Sendtner, Institut für Klinische Neurobiologie) werden die CNTF-Expression und CNTF-Rezeptorverteilung in der normal alternden menschlichen Netzhaut sowie bei AMD charakterisiert. Zusätzliche Untersuchungen an alternden Wildtypund Knockout-Mausmodellen sollen helfen, CNTF-Signalkaskaden aufzuzeigen und die entsprechenden phänotypischen RPE und Fotorezeptor-Veränderungen zu beschreiben, um daraus neue sinnvolle Ziele für Therapeutika einer AMD zu entwickeln.

Spektrale Untersuchungen von Zellen und autofluoreszierender Granula des normal alternden sowie AMD veränderten humanen retinalen Pigmentepithels (RPEs)

In Zellen des RPEs reichern sich zeitlebens autofluoreszierende Granula an, deren genaue Funktion und ggf. Pathogenese bei der AMD nicht geklärt ist. In diesem Projekt (Dr. med. T. Ach, Förderung durch Dr. Werner Jackstädt Stiftung, Essen) werden diese Granula (Lipofuszin, Melanolipofuszin) mittels hochauflösender Mikroskopie (Strukturierte Beleuchtung) dargestellt und analysiert, insbesondere die altersabhängige Anreicherung, intrazelluläre Verteilung als auch deren spektrale Eigenschaften. Diese Informationen werden Aussagen zur Physiologie und Pathophysiologie von RPE-Zellen zulassen, um normale Alterungsprozesse des RPE deutlich besser von Frühformen einer AMD abgrenzen zu können.

Lehre

In der studentischen Ausbildung bietet die Augenklinik neben Vorlesung, Praktika und Wahlfachveranstaltungen zahlreiche Seminare an und beteiligt sich an interdisziplinären Veranstaltungsreihen. Die Augenklinik unter-

stützt mit freiwilligen Zusatzkursen die praxisorientierten Kurse der Lehrklinik (Funduskopiekurs, Mikrochirurgischer Präparierkurs). Zur Fort- und Weiterbildung dienen tägliche Falldemonstrationen und Fortbildungen mit festem Curriculum. Es werden jährlich vier mehrstündige Fortbildungsseminare angeboten, die insbesondere auch an niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen gerichtet sind. Zudem sind Ärzte der Augenklinik als Referenten auf überregionalen und internationalen Tagungen tätig.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ach T, Tolstik E, Zarubina AV, Messinger JD, Heintzmann R, Curcio CA. (2015) Lipofuscin redistribution and loss accompanied by cytoskeletal stress in retinal pigment epithelium of eyes with age-related macular degeneration. IOVS 56:3242-52.

Matlach J, Pflüger B, Hain J, Göbel W. (2015) Inner and outer central retinal findings after surgery for rhegmatogenous retinal detachment using different spectral-domain optical coherence tomography devices. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 253:369-80.

Matlach J, Wagner M, Malzahn U, Göbel W. (2014) Repeatability of peripapillary retinal nerve fiber layer and inner retinal thickness among two spectral domain optical coherence tomography devices. Invest Ophthalmol Vis Sci 55:6536-46.

Starnes AC, Huisingh C, McGwin G, Sloan KR, Ablonczy Z, Smith RT, Curcio CA, Ach T. (2016) Multi-nucleate retinal pigment epithelium cells of the human macula exhibit a characteristic and highly specific distribution. Vis Neurosci 33:E001.

Zanzottera EC, Messinger JD, Ach T, Smith RT, Freund KB, Curcio CA. (2015) The Project MAC-ULA retinal pigment epithelium grading system for histology and optical coherence tomography in age-related macular degeneration. IOVS 56:3253-68.

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Ralf-Ingo Ernestus (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-24800 Fax: 0931/201-24635

E-mail: klinik@nch.uni-wuerzburg.de www.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 19 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 2014 bis 2015 insgesamt 3.705 Patienten operiert und 13.520 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 sowie Kinder mit Neoplasien oder nach Trauma werden durch die Sektion Pädiatrische Neurochirurgie behandelt.

Das gesamte Gebiet der Neurochirurgie wird vertreten mit modernster makro- und mikrochirurgischer Operationstechnik unterstützt durch apparativ-technische Methoden der intraoperativen Bildgebung, Lokalisation und Funktionskontrolle (Neuronavigation, Neuroendoskopie, intraoperativer Ultraschall, Mikrodopplersonographie, kontinuierliches neuroanästhesiologisches und neurophysiologisches Monitoring). Spezielle interdisziplinäre Behandlungsprotokolle sind etabliert für Patienten mit vaskulären Malformationen (Neuroradiologie), Hirntumoren (Strahlentherapie, Neuroonkologie), und Schädelbasisläsionen (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie). Spinale Neurochirurgie für degenerative Erkrankungen sowie komplexe Neoplasien und neurovaskuläre Läsionen 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 durch.

Forschungsschwerpunkte

Neuro-Onkologie

(M. Löhr, C. Hagemann, C. Matthies, R.-l. Ernestus)

Patienten mit hirneigenen Tumoren werden im Neuroonkologischen Tumorzentrum der Neurochirurgischen Klinik, zertifiziert nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), interdisziplinär entsprechend den Richtlinien des zertifizierten Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCMF) behandelt. Gewebeproben gutartiger intrakranieller Tumoren wie von Schwannomen und Meningeomen sowie bösartiger Neoplasien wie dem Glioblastom werden im tumorbiologischen Forschungslabor auf spezifische molekularbiologische Eigenschaften untersucht. Dabei stehen Fragestellungen zur Zellzyklusregulation, Tumorzellinvasion, Tumorimmunologie und die Entwicklung neuer Therapietechniken im Fokus der Forschung, die anhand verschiedener und neuartiger in vitro- und in vivo-Modelle in lokalen, nationalen und internationalen Verbundproiekten untersucht werden.

Eine wichtige Voraussetzung für die klinische und translationale Forschung sind Spezialsprechstunden für die verschiedenen neuronkologischen Erkrankungen, welche innerhalb der Neurochirurgischen Klinik für Schädelbasistumoren, selläre Tumoren, hirneigene Tumoren, Neurofibromatose und hirneigene Tumoren etabliert sind und so Langzeitunter-

suchungen zu funktionellen Ergebnissen und Lebensqualität ermöglichen. Ferner werden in wissenschaftlicher Kooperation mit dem Lehrstuhl für Tissue Engineering (Prof. Walles, Dr. Nietzer) Schwannome, Neurofibrome und maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) in einer dreidimensionalen Gewebematrix rekonstruiert und in ihrem Wachstums- und Infiltrationsverhalten sowie dem Ansprechen auf neuartige Medikamente mit dem langfristigen Ziel einer individualisierten adjuvanten Therapie untersucht.

Funktionelle Neurochirurgie und Neurostimulation

(C. Matthies, V. Sturm)

Die funktionelle Mikrochirurgie umfasst durch eine verfeinerte mikrochirurgische Operationstechnik und ein kontinuierliches neurophysiologisches Monitoring die Behandlung von Tumorerkrankungen der Schädelbasis, des Hirnstamms, des Rückenmarks und funktionell relevanter Regionen.

Für die Neurostimulationsbehandlung bei retrocochleärer Ertaubung oder angeborener Aplasie der Hörnerven bildet die Neurochirurgie in Kooperation mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ein ausgewiesenes Zentrum für "Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden" (NUB) in der Anwendung auditorischer Hirnstammimplantate. Mithilfe ausgefeilter Mikro-Mapping-Technik und Registrierung bio-elektronischer Hirnstammpotentiale der Hörbahn sind signifikante Verbesserungen der Hörqualität erreicht worden, so dass Patienten, nach 30 Jahren stagnierender Forschung auf diesem Gebiet, nunmehr unbekannten Text auch ohne Lippenablesen verstehen können.

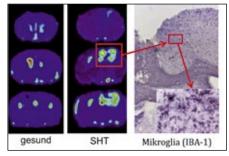


Abb. 1: in-vivo-PET Bildgebung der Entzündung nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) im Mausmodell. Links abgebildet ist die Autoradiographie von aktivierten Mikrogliazellen mittels [18F]DPA-714, das an das Translocator-Protein (TSPO) bindet. Die Mikrogliazellen am gleichen Hirnschnitt zeigen ebenfalls eine deutlich erhöhte Expression der Mikrogliaspezifischen Marker IBA-1 nach Immunfärbung (rechts).

Für Patienten mit Bewegungsstörungen wird die Neurostimulationstherapie in Kooperation mit Neurologie, Psychiatrie und Neuroradiologie angewendet. Spezielle Schwerpunkte sind die Optimierung der Bildgebung zur Zielpunktplanung und Elektrodenkontrolle, die stereotaktische intraoperative Mikroableitung in den Basalganglien (Aktivitätsmuster, lokale Feldpotentiale) sowie die exakte Dokumentation und Analyse der motorischen, kognitiven und psychischen Befundentwicklung der Patienten im Langzeitverlauf. Hierzu dient auch die Anwendung eines Neurostimulationssystems mit sogenannter Sensing-Einheit, das über die implantierten Hirnelektroden Signale aufzeichnen und potentiell durch die Stimulation ausgelöste Veränderungen erfassen kann. Hierdurch werden Erkenntnisse zur Veränderung der Pathophysiologie während der Langzeitstimulation sowie zum Bedarf und Muster der notwendigen Stimulation erwartet. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei neuen Indikationen wie frühkindlicher Zerebralparese mit Dystonie sowie Zwangserkrankungen.

Neurovaskuläre Erkrankungen

(E. Kunze, S. Köhler, C. Stetter, N. Willner, T. Westermaier)

Der Fokus liegt in der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze, der Aufklärung der Pathomechanismen des frühen Hirnschadens und des zerebralen Vasospasmus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung sowie im Monitoring und in der Aufrechterhaltung der zerebralen Oxygenierung und des Hirnmetabolismus bei akuter Hirnschädigung. Neben invasivem Monitoring werden transkranielle Dopplersonographie und Perfusionsbildgebung zur Kontrolle der vaskulären Dynamik klinisch und in Tiermodellen eingesetzt. Diese Untersuchungen werden ergänzt durch elektrophysiologische Techniken mit dem Ziel der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen.

In tierexperimentellen Untersuchungen werden die Veränderungen der Hirndurchblutung nach Subarachnoidalblutungen untersucht. Neuroprotektive Maßnahmen werden in einem hoch standardisierten Rattenmodell präklinisch auf ihre Wirksamkeit evaluiert. Die Akutphase der Erkrankung steht dabei im Vordergrund. Des Weiteren werden, aufbauend auf vorangehenden Ergebnissen der Arbeitsgruppe, erstmals metabolische Veränderungen in der Frühphase dieser Erkrankung erforscht.

Die neurovaskuläre Arbeitsgruppe hat im Rahmen einer klinischen Studie die Wirksamkeit einer temporären hyperkapnischen Beatmung bei Patienten mit Subarachnoidalblutung untersucht. Eine Phase 1-Studie ist abgeschlossen und hat eine reproduzierbare Verbesserung der Hirndurchblutung gezeigt. Eine Dosisoptimierungsstudie wird derzeit durchgeführt. Zur Evaluation der Effektivität dieser Behandlungsmethode ist eine randomisierte Zweiarmstudie in Planung. Drittmittel: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, IZKF Projekte F199 und Z3/50.

Translationale Neurotraumaforschung

(A.-L. Sirén, C. Stetter)

Der Fokus liegt in Mechanismen der Neuroprotektion und -regeneration nach Hirnverletzung sowie der Übertragung dieses Wissens auf neue therapeutische Ansätze für Hirnerkrankungen beim Menschen. Ein wichtiges Ziel ist die Aufklärung der posttraumatischen thrombo-inflammatorischen Prozesse, um den posttraumatischen Schaden und die funktionellen Defizite in der chronischen Phase nach einem Hirntrauma zu behandeln und zu modellieren. Ein zweites wichtiges Ziel stellt die Charakterisierung der strukturellen Änderungen an zentralen Synapsen nach Trauma dar. Wir zielen darauf ab, die Proteindynamik auf dem Niveau einzelner Synapsen sowie ihre Bedeutung für Plastizität und Gedächtnis zu klären. Unter Nutzung von Zellkulturen, transgenen und experimentellen Traumamodellen, Verhaltenstestung sowie hochauflösenden licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen werden die Regeneration und die Veränderungen der Plastizität von Synapsen und deren Bedeutung für die sekundäre Verschlechterung nach Hirnverletzung untersucht. Drittmittel: DFG/ TRR-SFB-166-TP6, BMBF-EU-ERANET-NEU-RON-CNSAflame-01EW1502B, IZKF Projekte A226, N229 und E313.

Kraniofaziale Malformationen

(T. Schweitzer, J. Krauß)

Eine kooperative Gruppe von Neuropädiatern, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Kieferorthopäden und mehreren weiteren Disziplinen führt die Behandlung von Kindern mit kraniofazialen Fehlbildungen durch und betreut in Langzeituntersuchungen über 800 Kinder bundesweit. Untersuchungsziele sind die zugrundeliegenden Krankheitsursachen, eine Verfeinerung der phänotypischen Klassifikation, molekulargenetische Diagnostik und die Optimierung der chirurgischen Operationstechnik. Longitudinale Studien erfassen Morphometrie und Entwicklungsverläufe bei Kraniosynostosen und Lagerungsdeformitäten. In sogenannten eye-tracking Studien wird untersucht, in-

wieweit die chirurgische Therapie dazu beiträgt, das Erscheinungsbild der betroffenen Kinder der Normalität anzunähern.

Lehre

Wöchentliche Hauptvorlesung und assoziierter bettseitiger Unterricht werden für alle klinischen Studienjahre angeboten. Studierende des dritten und vierten Studienjahres erhalten in einem kooperativen Unterrichtsprogramm der Neurochirurgischen und der Neurologischen Klinik eine Einführung in die neurologisch-neurochirurgische Anamneseerhebung und Untersuchung sowie die Neurointensivmedizin. Auf neuroonkologischem Gebiet sind Dozenten der Neurochirurgischen Klinik an mehreren interdisziplinären Vorlesungsreihen beteiligt.

Ganzjährig nehmen Studenten im Praktischen Jahr und Famulanten die Neurochirurgie als Wahlfach wahr. Diese werden in den ärztlichen Aufgabenbereich integriert und von Fach- und Oberärzten weitergebildet. Ferner werden Seminare und Kolloquien zu Schwerpunktthemen der Klinik durchgeführt. Dissertations- und Diplomstudenten sowie Post-Doc Kollegen arbeiten in zahlreichen experimentellen und klinischen Projekten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Linz C, Collmann H, Meyer-Marcotty P, Böhm H, Krauss J, Müller-Richter UD, Ernestus RI, Wirbelauer J, Kübler AC, Schweitzer T. (2015) Occipital plagiocephaly: unilateral lambdoid synostosis versus positional plagiocephaly. Arch Dis Child 100:152-7.

Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S, Buck AK, Bluemel C, Czernin J, Kessler AF, Homola GA, Ernestus R-I, Löhr M, Herrmann K. (2014) Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. J. Nucl Med 55:1611-1616.

Hopp S, Albert-Weissenberger C, Mencl S, Bieber M, Schuhmann MK, Stetter C, Nieswandt B, Schmidt PM, Monoranu CM, Alafuzoff I, Marklund N, Nolte MW, Sirén AL, Kleinschnitz C. (2016) Targeting coagulation factor XII as a novel therapeutic option in brain trauma. Ann Neurol 79:970-82.

Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, Reese R, Gunalan K, Johannes S, Nickl R, Matthies C, McIntyre CC, Volkmann J. (2015) Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. Ann Clin Transl Neurol 2:427-32.

Westermaier T, Linsenmann T, Kessler AF, Stetter C, Willner N, Solymosi L, Ernestus RI, Vince GH. (2015) Intraoperative cerebral angiography by intravenous contrast administration with 3-dimensional rotational fluoroscopy in patients with intracranial aneurysms: a feasibility study. Neurosurgery 11:119-126.

Neurologische Klinik und Poliklinik

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Jens Volkmann (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-23751 Fax: 0931/201-23946 E-mail: nl_direktion@ukw.de www.klinik.neurologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Dr. Ioannis U. Isaias Tel.: 0931/201-23605

Prof. Dr. med. Christoph Kleinschnitz (bis 4/2016)

Prof. Dr. rer. nat. Rudolf Martini Tel.: 0931/201-23268

Prof. Dr. med. Karlheinz Reiners (bis 3/2016)

Prof. Dr. med. Claudia Sommer Tel.: 0931/201-23763

Prof. Dr. med. Guido Stoll Tel.: 0931/201-23769

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. Neu eröffnet in 2015 wurde eine neurogeriatrisch-neurorehabilative Station. Integriert sind die Experimentelle Entwicklungsneurobiologie mit Elektronenmikroskopie (Prof. Martini) und das Liquorlabor, sowie eine seit 2013 vom IZKF-geförderte Nachwuchsgruppe "Imaging for molecular biomarkers for clinical heterogeneity and disease progression in Parkinson's disease" (Prof. Isaias) in Kooperation mit der Nuklearmedizinischen Klinik. Gemeinsam mit der Psychiatrischen Klinik wird eine neurogerontopsychiatrische Tagesklinik betrieben, in der bis zu 18 geriatrische Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen interdisziplinär behandelt werden können. Neurologischer Schwerpunkt der Tagesklinik ist die multimodale Behandlung von Patienten mit Parkinson-(plus-) Krankheit.

Die Klinik beschäftigt im ärztlich/wissenschaftlichen Bereich 43 Mitarbeiter/-innen auf Planstellen, 76 im Pflegedienst, 23 im medizinisch-technischen Dienst und 10 im Funktions- und Verwaltungsdienst. Hinzu kommen 13 aus Drittmitteln finanzierte wissenschaftliche Stellen. Die Klinik ist darüber hinaus am Sonderforschungsbereich 688 (bis 2017), in verschiedenen Verbundprojekten zum FP7 Programm der EU und dem BMBF-geförderten Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), Würzburg, beteiligt.

Schlaganfall

(C. Kleinschnitz, P. Kraft, W. Müllges, G. Stoll)

Untersuchung der molekularen Mechanismen der Thrombenbildung und Inflammation ("Thrombo-Inflammation"). Entwicklung risikoärmerer Methoden der Thrombozytenhemmung (Kooperation Prof. Nieswandt, RVZ und SFB 688). Mechanismen der Hirnödembildung beim Schlaganfall und Hirntrauma (Kooperation Neurochirurgie). Wechselwirkung zwischen Herz- und Hirnfunktion bei Herzinsuffizienz und Schlaganfall (DZHI). Schlaganfall-Telemedizinnetzwerk TRANSIT-Stroke inkl. epidemiologischer Begleitforschung. (Kooperation Prof. Heuschmann, IKE-B). Internationale Schlaganfall-Therapiestudien. Schlaganfallzentrum am UKW, neurovaskuläres Board und zerebrovaskuläre Ambulanz.

Neuromorphologie, Schmerzforschung und Antikörper-assoziierte Erkrankungen

(C. Sommer, N. Üçeyler)

Pathophysiologie neuropathischer und chronisch-generalisierter Schmerzen mit Focus auf der neuro-immunen Interaktion und deren molekularer Regulation. Untersuchung der Schnittstelle Haut-Nerv. Pathophysiologie von Neuropathien und der Small-fiber-Pathologie u.a. bei M. Fabry und Fibromyalgie-Syndrom. Pathophysiologie Antikörper-assoziierter Erkrankungen des ZNS und PNS. Internationale Schmerz- und Neuropathie-Therapiestudien.

Morbus Parkinson und neurodegenerative Erkrankungen

(J. Volkmann, F. Steigerwald, S. Klebe (bis 8/2015), C.W. Ip, I.U. Isaias, C. Sommer, in Kooperation C. Matthies, Neurochirurgie und A. Buck, Nuklearmedizin)

Tiefe Hirnstimulation: Klinisch neurophysiologische und tierexperimentelle Untersuchungen zu den Wirkmechanismen, akute und chronische ("Brain-Radio") intrakranielle Ableitungen bei Bewegungsstörungen, Entwicklung verbesserter Stimulationsmethoden; Kinematiklabor: Objektivierung von Therapieeffekten bei Bewegungsstörungen, Untersuchungen zur Pathophysiologie von Gangstörungen; Pathogenese der Dystonie an Nagermodellen; Nutzen der Hautbiopsie zur Frühdiagnose der Parkinson-Krankheit; Molekulares Imaging (PET; SPECT) bei Bewegungsstörungen; Genetik seltener Bewegungsstörungen.

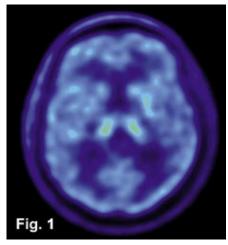


Abb. 1: Positronen-Emissions-Tomographie (PET) des noradrenergen Systems mit dem neu entwickelten PET-Liganden Methylreboxetin. Diese Untersuchungsmethode erlaubt erstmalig, noradrenerge Defizite zu visualisieren und zu den individuellen Symptomen von Parkinsonpatienten in Beziehung zu setzen.

Aufgaben und Struktur

Die Neurologische Klinik deckt das gesamte Spektrum des Fachgebiets ab. Mit insgesamt 86 Planbetten, darunter 8 auf der Stroke Unit und 10 auf der eigenen Intensivstation, wurden 2015 insgesamt 3.400 Patienten, davon 532 Fälle intensivmedizinisch, stationär behandelt. Die neurologisch-neurochirurgische Notaufnahme versorgte 4.950 Patienten, davon 3870 mit neurologischen Krankheitsbildern. Notfälle machen 2/3 der gesamten stationären Aufnahmen aus. Poliklinisch, d.h. ambulant und als Konsile bei stationären Patienten anderer Kliniken, wurden fast 11.000 Behandlungen vorgenommen.



Abb. 2: Die tiefe Hirnstimulation kann bei Tremorpatienten zu einer stimulationsinduzierten Ataxie führen. Wir konnten zeigen, dass die Stimulationsfelder der Tremorsuppression (grün) und der Ataxie (rot) benachbart, aber nicht überlappend sind. Stimulation der Ataxie verursachenden Gebiete führt zu einer antidromen Aktivierung des cerebellären Vermis, wie mittels FDG-PET gezeigt werden konnte. Diese Studienergebnisse werden helfen, den Zielpunkt der tiefen Hirnstimulation bei Tremor zu optimieren.

Multiple Sklerose und Neuroimmunologie (Klinische Forschungsgruppe) mit Neuroimaging und Liquorlabor

(G. Stoll, M. Buttmann, C. Kleinschnitz, unter Beteiligung der Arbeitsgruppe Experimentelle Entwicklungsneurobiologie)

Neuroimaging: Entwicklung und Validierung von neuen Methoden zur in-vivo Darstellung von Entzündungsprozessen im Nervensystem mittels MRT und PET (in Kooperation mit Prof. P. Jakob, Physik V, und Prof. S. Samnick, Nuklearmedizin). Pathogenese der Multiplen Sklerose und Polyneuritis an Modellen. Molekulare Mechanismen der Störung der Blut-Hirn-Schranke. Molekulare Biomarker der Multiplen Sklerose. Internationale Therapiestudien. Untersuchungen zur Bedeutung von autoreaktiven Antikörpern in der Diagnostik und Prognose neurologischer Erkrankungen.

Experimentelle Entwicklungsneurobiologie

(R. Martini, J. Groh, D. Klein)

Erforschung der Pathomechanismen bei genetisch-bedingter Demyelinisierung im zentralen und peripheren Nervensystem sowie von neurodegenerativen Erkrankungen, unter Zuhilfenahme spontaner und teilweise selbst

generierter Mausmutanten, mit Schwerpunkt auf der Beteiligung des Immunsystems als "disease amplifier". Immunmodulation als Therapieoption von gemeinsamen Krankheitsendstrecken in Mausmodellen der Multiplen Sklerose, leukodystrophischen und Speicher-Erkrankungen, sowie erblichen peripheren Neuropathien. Analyse der Schädigung der Glia, des axonalen Transportes und von Synapsen mittels konfokaler und Elektronenmikroskopie. Etablierung translationalorientierter Analysemethoden, wie elektronische Ganganalysen (CatWalk) und optische Kohärenztomographie bei Mäusen.

Klinische Neurophysiologie und Neuromuskuläres Zentrum (NMZ); Motoneuronerkrankungen

(K. Reiners, D. Zeller, C.W. Ip, 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 orien-

tierte molekulargenetische Untersuchungen befassen sich mit der Aufdeckung von Erkrankungsmodulatoren bei sporadischer und familiärer ALS (im Verbindung mit dem Institut für Klinische Neurobiologie, Prof. M. Sendtner).

Lehre

Vorlesung und Kurs der Allgemeinen Neurologie mit scheinpflichtigem praktischem Unterricht. Die dort erworbenen Kenntnisse werden unter gleichzeitiger Vertiefung der neurologischen Untersuchungstechniken in kleinen Gruppen am Krankenbett angewandt. Zahlreiche interdisziplinäre Seminare der Humanmedizin (Anatomie, Physiologie, Biomedizin, Tumorzentrum, Schmerz-Curriculum, Seminare: neurologische Differenzialdiagnose und Nerv-Muskelpathologie) und Beiträge zu verschiedenen neurowissenschaftlichen Studiengängen (z. B. spez. Biowissenschaften/Neurobiologie; Translational Neuroscience), unter Einbindung interdisziplinärer Institutionen (Graduate School of Life Sciences).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Reich MM, Brumberg J, Pozzi NG, Marotta G, Roothans J, Åström M, Musacchio T, Lopiano L, Lanotte M, Lehrke R, Buck AK, Volkmann J, Isaias IU. (2016) Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? Brain 139:2948-2956.

Göb E, Reymann S, Langhauser F, Schuhmann MK, Kraft P, Thielmann I, Göbel K, Brede M, Homola G, Solymosi L, Stoll G, Geis C, Meuth SG, Nieswandt B, Kleinschnitz C. (2015) Blocking of plasma kallikrein ameliorates stroke by reducing thromboinflammation. Ann Neurol 77:784-803.

Haarmann A, Nowak E, Deiß A, van der Pol S, Monoranu CM, Kooij G, Müller N,van der Valk P, Stoll G, de Vries HE, Berberich-Siebelt F, Buttmann M. (2015) Soluble VCAM-1 impairs human brain endothelial barrier integrity via integrin á-4-transduced outside-in signalling. Acta Neuropathol 129:639-652.

Klein D, Patzko A, Schreiber D, van Hauwermeiren A, Baier M, Groh J, West BL, Martini R. (2015) Targeting the colony stimulating factor 1 receptor alleviates two forms of Charcot-Marie-Tooth disease in mice. Brain 138:3193-3205.

Volkmann J, et al. DBS study group for dystonia. (2014) Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. Lancet Neurol 13:875-884.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie mit Abteilung für Forensische Psychiatrie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Jürgen Deckert (Direktor)

Füchsleinstrasse 15 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-77010 Fax: 0931/201-77020 E-mail :PS_Sekr@ukw.de www.ppp.ukw.de/

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch (Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie) Tel.: 0931/201-77610

Prof. Dr. med. Dr. phil. Katharina Domschke (bis 11/2016)

Prof. Dr. phil. Ulrike Lüken Tel.: 0931/201-77410

Prof. Dr. med. Martin Krupinski (Leiter der Abteilung für Forensische Psychiatrie)

Tel.: 0931/201-77500

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (PPP) als Teil des Zentrums für Psychische Gesundheit des UKWürzburg (UKW) bietet ein umfassendes ambulantes, teilstationäres und stationäres diagnostisches und therapeutisches Angebot für alle psychischen (psychiatrischen und psychosomatischen) Erkrankungen an. Behandlungsschwerpunkte sind vor allem affektive Erkrankungen und Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, aber auch dementielle und Suchterkrankungen, sowie Angsterkrankungen und das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Autismus des Erwachsenenalters. Neben Spezialambulanzen im Rahmen der Poliklinik und Institutsambulanz und 51 Behandlungsplätzen der psychiatrischen, psychosomatischen und neurogerontopychiatrischen Tageskliniken werden hierfür 144 Behandlungsplätze im stationären Bereich mit zwei Intensivbehandlungsstationen und Spezialstationen für affektive Erkrankungen (bipolare Störung und therapieresistente Depressionen), Psychoseerkrankungen, Suchterkrankungen und Psychotherapie vorgehalten. Spezielle Diagnose- und Therapieangebote werden durch das Labor für Therapeutisches Drug Monitoring und das Labor für Psychophysiologie ermöglicht. Grundlagenund Tiermodellforschung wird am Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie durchgeführt. Angegliedert ist die Gutachten-Abteilung für Forensische Psychiatrie.

Forschungsschwerpunkte

Die wissenschaftliche Tätigkeit der Klinik ist gekennzeichnet durch ihre Interdisziplinarität - sie wird neben ÄrztInnen getragen von PsychologInnen und BiologInnen - und Internationalität, die sich nicht nur in den Kooperationen, sondern auch den Mitarbeitern der Klinik widerspiegelt, an der u. a. Wissenschaftler aus den Niederlanden, Estland, Spanien, Italien, Bosnien-Herzegowina, der Türkei, Chile, Kolumbien, Nigeria, Tanzania, Japan und China arbeiten. Innerhalb des UKW und der Universität bestehen enge Kooperationen im Rahmen des GK 1253, der GSLS, dem IZKF, dem DZHI und dem ZESE, auf nationaler Ebene durch Kooperation mit Instituten der Max-Planck-Gesellschaft und der Helmholtz-Gesellschaft sowie Teilnahme an BMBF- Netzen für Panikstörung, Schizophrene Psychosen und Frontotemporale Lobärdegeneration, als Referenzlabor an nationalen BfARM-Netzen zu Therapeutischen Drug Monitoring und dem Transregio-SFB TRR 58 Furcht, Angst und Angsterkrankungen. Auf internationaler Ebene kooperiert die PPP eng mit ausländischen Forschungseinrichtungen wie dem NIMH und nimmt teil an DAAD- und EU-Programmen, internationalen Forschungsverbünden wie ConLiGen, dem SSRI Pharmacogenomics Consortium, dem Psychiatric GWAS Consortium sowie EU-Netzen zu Angsterkrankungen, Depression, Suizidalität und Impulsivität. Besondere Bedeutung kommt der engen Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Kinder-und Jugendpsychiatrie, Psychothetherapie und Psychosomatik (KJPPP) in Anbetracht des Entwicklungsaspektes und der Prävention psychischer Erkrankungen zu.

Die Interdisziplinarität und Internationalität, aber auch der Entwicklungsaspekt und der Präeventionsaspekt wurden formalisiert durch die Einrichtung des Zentrums für Psychische Gesundheit mit Mitgliedern des UKWürzburg und der Universität Würzburg und einem internationalen wissenschaftlichen Beirat.

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, dem Forschungszentrum Magnet-Resonanz-Bayern e.V. und der Psychologie I) über moderne Methoden der Genomik und Proteomik wie Hochdurchsatz-Genotypisierung (Core Facility Genetik in Kooperation mit dem Institut für Klinische Biochemie und der Humangenetik sowie der Core Unit SystemMedizin) und deren Kombination in Form des Imaging Genomics bis zu Zellkultur- und Tiermodellen, bei denen ein besonderer Schwerpunkt auf knockout und transge-



Abb. 1: Zentrum für Psychische Gesundheit des UKWürzburg und der Julius-Maximilians-Universität.

Zentrum für Psychische Gesundheit (ZEP)

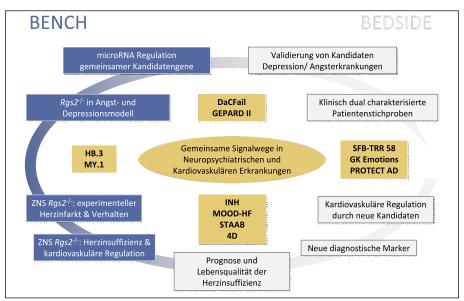


Abb. 2: IZKF/DZHI-Nachwuchsgruppe Gemeinsame Molekulare Mechanismen neuropsychiatrischer und kardiovaskulärer Erkrankungen im Rahmen des DZHI.

nen Mausmodellen liegt (in Kooperation mit dem Institut für Klinische Neurobiologie, dem ZEMM und dem Biozentrum).

Für klinische Untersuchungen entsprechend GCP-Grundsätzen steht eine Studienambulanz mit ausgebildetem Fachpersonal zur Verfügung, die eng mit dem ZKS zusammenarbeitet. Charakteristisch ist die enge Vernetzung der Labore für Molekulare Psychiatrie, Psychiatrische Neurobiologie und Funktionelle Genomik der PPP, Funktionelle Neuroanatomie und Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung mit den klinischen Arbeitsgruppen der Klinik einerseits und Core Facilities des UKW und externen Forschungseinrichtungen andererseits. Inhaltlich werden klinische Fragen zur Therapie insbesondere auch Psychotherapie und nichtinvasiven Hirnstimulation bei psychischen Erkrankungen, translationale Fragen zur Ätiopathogenese psychischer Erkrankungen einschließlich der funktionellen Charakterisierung der identifizierten Pathomechanismen mittels moderner Bildgebungsverfahren und Tiermodellen bis hin zu Grundlagenfragen wie emotionalen und kognitiven Verarbeitungsprozessen, Gen-Umwelt-Interaktionen unter besonderer Berücksichtigung epigenetischer Mechanismen wie Methylierung und regulatorischer mikroRNA, neuronale Plastizität, adulte Neurogenese und induzierte multipotente Stammzellen bearbeitet.

Der durch den W3-Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie mit K.P.Lesch und K.Domschke als W2-Professorin, sowie die IZKF/DZHI-Nachwuchsgruppe von L.Hommers (Abbildung 2) vertretene Forschungsschwerpunkt Angstund affektive Erkrankungen im Rahmen des SFB TR 58, des GK1253 und des DZHI wurde nach dem Ruf von A. Reif auf den W3-Lehr-

stuhl für Psychiatrie an der Universität Frankfurt unterstützt durch die Berufung von U. Lüken auf eine W2-Professur für Experimentelle und Klinische Psychotherapieforschung.

Im Einzelnen stellen sich die Forschungsschwerpunkte wie folgt dar:

- Frühdiagnosemarker und innovative Präventions- und Therapieansätze unter besonderer Berücksichtigung personalisierter Aspekte bei affektiven Erkrankungen, Angsterkrankungen, ADHS, Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, und dementiellen Erkrankungen.
- Identifikation (epi)genetischer Ursachen affektiver Erkrankungen, Angsterkrankungen. ADHS, Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, dementieller Erkrankungen und seltener syndromaler Erkrankungen.
- Bildgebung und Psychophysiologie emotionaler und kognitiver Verarbeitungsprozesse bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in enger Kooperation mit der KJPPP.
- Gen-Umwelt-Interaktionen, neuronale Plastizität, adulte Neurogenese und induzierte pluripotente Stammzellen beim Menschen und im Tiermodell.

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 werden in Zusammenarbeit mit der VHB Bayern angeboten (M.Lauer). Vertiefende Seminarangebote gibt es für Studierende im Praktischen Jahr und Studierende in Vorklinik und Klinik. Neben der curricularen Lehre für Medizinstudierende bietet die PPP auch curriculare Lehre für Studierende der Biomedizin, Psychologie und der Logopädie an. Darüber hinaus gibt es extracurriculare Vorlesungs- und Kursangebote für die Doktoranden der Klinik aus der Medizin, experimentellen Medizin und klinischen Forschung, Biologie, Psychologie und der Rechtswissenschaften. J.Deckert ist im Beirat des Weiterbildungsstudienganges Psychotherapie der Psychologie und wirkte bei der Entwicklung der Orpheus-AMSE-WMFE Richtlinien für MDPhD Programme mit. Im Rahmen der Internationalisierung wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Neurobiologie seit 2015 ein englisch-sprachiger Master-Studiengang Translational Neuroscience angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Weber H, Richter J, Straube B, Lueken U, Domschke K, Schartner C, Klauke B, Baumann C, Pané-Farré C, Jacob CP, Scholz CJ, Zwanzger P, Lang T, Fehm L, Jansen A, Konrad C, Fydrich T, Wittmann A, Pfleiderer B, Ströhle A, Gerlach AL, Alpers GW, Arolt V, Pauli P, Wittchen HU, Kent L, Hamm A, Kircher T, Deckert J, Reif A. (2016) Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing. Mol Psychiatry 21:813-22.

Guhn G, Dresler T, Andreatta M, Müller LD, Hahn T, Tupak SV, Polak T, Deckert J, Herrmann MJ. (2014) Medial prefrontal cortex stimulation modulates the processing of conditioned fear. Frontiers in Behavioral Neurosciences 8:8-14.

Hommers L, Raab A, Bohl A, Weber H, Scholz CJ, Erhardt A, Binder E, Arolt V, Gerlach A, Gloster A, Kalisch R, Kircher T, Lonsdorf T, Ströhle A, Zwanzger P, Mattheisen M, Cichon S, Lesch KP, Domschke K, Reif A, Lohse MJ, Deckert J. (2015) MicroRNA has-miR-4717-5p regulates RGS2 and may be a risk factor for anxiety-related traits, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 168B:296-306.

Reif A, Richter J, Straube B, Höfler M, Lueken U, Gloster AT, Weber H, Domschke K, Fehm L, Ströhle A, Jansen A, Gerlach A, Pyka M, Reinhardt I, Konrad C, Wittmann A, Pfleiderer B, Alpers GW, Pauli P, Lang T, Arolt V, Wittchen HU, Hamm A, Kircher T, Deckert J. (2014) MAO-A and mechanisms of panic disorder revisited: from bench to molecular psychotherapy. Molecular Psychiatry 19-122-8

Ziegler C, Dannlowski U, Braeuer D, Stevens S, Laeger I, Wittmann H, Tidow N, Mahr M, Kugel H, Heindel W, Dobel C, Hurlemann R, Reif A, Lesch KP, Arolt V, Gerlach A, Hoyer J, Deckert J, Zwanzger P, Domschke K. (2015) Oxytocin receptor (OXTR) gene methylation - converging evidence for a role in social anxiety. Neuropsychopharmacology 40:1528-1538.

Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch (Lehrstuhlinhaber)

Füchsleinstr. 15 97080 Würzburg Tel.: 0931/201 77600 Fax: 0931/201 77620

E-mail: kplesch@mail.uni-wuerzburg.de www.molecularpsychiatry.ukw.de

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie mit dem Forschungsbereich für Störungen der Gehirnentwicklung und Kognition in Verbindung mit dem Labor für Translationale Neurowissenschaften als Teil des ZEP am UKWürzburg (UKW) gehört zu den führenden Einrichtungen im Bereich der psychiatrischen Neurowissenschaften an der Schnittstelle von Molekulargenetik, zellulärer Neurobiologie und Verhaltensforschung. Interdisziplinäre und translationale Strategien werden eingesetzt, um die Pathogenese von Entwicklungstörungen des Gehirns und eines breiten Spektrums die gesamte Lebensspanne übergreifende psychische Störungen, von Depression, Angst-, psychotischen (Schizophrenie-Spektrum) und neurodegenerativen Erkrankungen bis hin zu Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitäts- und Autismus-Spektrum-Störungen sowie Substanzmissbrauch zu erforschen (Kiser et al. 2015). Schließlich werden Mechanismen pharmakologischer und psychotherapeutischer Behandlungsformen untersucht. Um Mechanismen der pathologisch veränderten synaptischen Plastizität (Synaptopathie) aufzuklären und intraneuronale Signalwege (neuronale Fehlregulation) und interneuronale Kommunikation (Systemfunktionsstörung) sowie deren Einfluss auf die Pathophysiologie von psychiatrischen Erkrankungen zu definieren, werden aktuelle Forschungsstrategien integriert. Das langfristige Ziel ist es, konvergente Signalwege zu identifizieren, die selektiv durch neuartige Behandlungsstrategien ("Präzisionsmedizin") angesteuert werden können. Diese Kernkompetenzen werden mit einzigartigem methodischen Portfolio komplementär mit nationalen und internationalen Partnern eingesetzt.

Breite Erfahrung in der Planung, Generierung und Phänotypisierung von genetisch veränderten Mäusen und Zebrafischen erlaubt die Identifizierung von Faktoren, die als Determinanten für die Vulnerabilität eines weiten Erkrankungsspektrums gelten. Zur Klärung pathogenetischer Mechanismen werden modernste und innovative Methodik eingesetzt. Tiermodelle werden mit validierten Paradigmen auf der Verhaltensebene phänotypisiert und mit Verfahren auf der molekularen, zellulären und system-biologischen Ebene charakterisiert, unter Verwendung morphologischer Verfahren und optogenetischer/ elektrophysiologischer Aufzeichnungen an Gehirnschnitten sowie mit Methoden der Transkriptom-/ epigenetischen Profilierung und morphologisch-funktionellen Ultrahochfeld-MRT.

Darüber hinaus stellen sich zunehmend Erfolge ein in der Suche nach funktionsrelevanten häufigen und seltenen Varianten in Risikogenen für psychische Erkrankungen durch genomweite Assoziationsstudien und Gesamt-Exom/ Genomsequenzierung in großen Kohorten und Multiplex-Familien, die spezifische Entwicklungstörungen des Gehirns und psychische Syndrome segregieren.

Die bestehenden Konvergenzbereiche zwischen den Fächern Neuropsychologie, Psycho- und Neurobiologie sowie Kinder-, Jugend- und Erwachsenenpsychiatrie haben durch Arbeit an gemeinsamen Themen sowie durch Etablierung neuer Arbeitsgruppen zur Verstärkung der Berührungspunkte zwischen den einzelnen Disziplinen neue Möglichkeiten zur Erforschung der molekularen und neuralen Grundlagen der Ätiopathogenese und des Langzeitverlaufs psychischer Erkrankungen realisiert.

Forschungsschwerpunkte

Das übergeordnete Ziel ist, durch das Verständnis der molekularen und neuronalen Pathomechanismen bei häufigen Erkrankungen Wege zu einer "Präzisionsmedizin" in der Psychiatrie zu finden. Der Ausgangspunkt hierfür ist durch das aktuelle Konzept der Gehirnentwicklungs- und psychischen Erkrankungen als Synaptopathien definiert. Durch strategische Verknüpfung von sowohl präklinisch und als auch klinisch orientierten Arbeitsgruppen, die sich mit den molekulargenetischen und entwicklungsbiologischen Grundlagen der Funktion des Gehirns und spezifischen molekularen Mechanismen der Nervenzellaktivität sowie strukturell-funktionellen Grundlagen von komplexem Verhalten bei psychischen Erkrankungen beschäftigen, sollen Prädiktoren und differentielle Strategien für die therapeutische Beeinflussung des Langzeitverlaufs entwickelt werden. Prädiktoren/ Biomarker und differentielle Strategien für innovative Therapien bei langfristigen Krankheitsverläufen werden ebenfalls entwickelt. Im einzelnen umfasst das Ziel 1) eine translationale Achse für eine endophenotypische Profilierung von Entwicklungsstörungen des Gehirns und psychischer Erkrankungen auf den Ebenen des Verhaltens sowie der (Epi)genetik und der Neurophysiologie, und 2) eine Plattform für die Aufklärung der pathogenetischen Mechanismen des Gehirns und damit die Entwicklung personalisierter Therapien für Entwicklungs-/ psychische Erkrankungen und deren Komorbiditäten. Um dieses Ziel zu erreichen, werden folgende Forschungswege verfolgt:

- Identifikation häufiger und seltener Variationen in Risikogenen durch genomweite Ansätze (GWAS, CNV-Screening, Gesamt-Exom/Genom-Sequenzierung) (z.B. O'Dushlaine et al. 2015). Eine Datenbank für ausgewählte Multiplex-Familien mit einer hohen Dichte von ADHS, Psychosen und bipolaren Erkrankungen (30-40 Mitglieder pro Familie) wurde zusammengestellt. Bei 24 dieser erweiterten Stammbäume wurden genomweite Screenings einschließlich Gesamt-Exom-Sequenzierung durchgeführt.
- Validierung genetischer Befunde und integrativer genomischer Ansätze durch Fortschritte in der Entwicklung von Modellsystemen von zunehmender Komplexität durch Kombination von (Epi)genetik, Bioinformatik, mutationsspezifischen iPSC-Linien und Tiermodellen (gezielte genetische Veränderungen in Maus und Zebrafisch), um Krankheitsmechanismen zu verstehen (z.B. Gutknecht et al. 2015).
- Integration der Genexpressions-Neuroimaging-Kognitions-Datenpools von ausgesuchten Kohorten und ausgedehnten Stammbäumen zur Überbrückung der Lücke zwischen den Befunden aus genomweiten Screenings und testbaren pathophysiologischen Hypothesen, um zu einem verbesserten Verständnis der Neurologie vom Gen zur kognitiven Störung und Krankheit zu gelangen.
- Untersuchung der epigenetischen Programmierung durch frühe Stressfaktoren in genetisch veränderten Mausmodellen nach mütterlicher Deprivation oder anderen Stressoren (GxE-Mausmodelle), die verhaltensbezogene Merkmale von psy-

Zentrum für Psychische Gesundheit (ZEP)

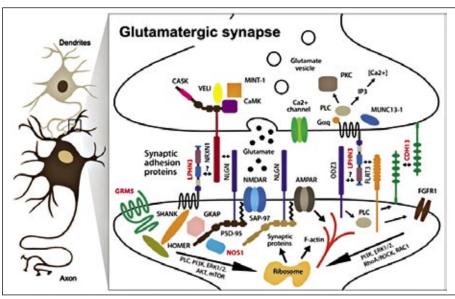


Abb. 1: Schema einer glutamatergen Synapse mit Darstellung von synaptischen Proteinen, die mit dem Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) in Verbindung gebracht werden. Die Gene und ihre Proteinprodukte, die zum Risiko für ADHS beitragen, sind rot eingezeichnet: CDH13, Cadherin-13; GRM5,metabotroper Glutamatrezeptor-5, LPHN3, Latrophilin-3; NOS1, Stickoxid-Synthase-1.

chischen Erkrankungen (z.B. 5-Htt, Tph2, CDH13 und Lphn3 Knockout-Mausmodelle) nachahmen (z.B. Schraut et al. 2014).

- Translation von neuen epigenetisch regulierten Risikogenen für psychische Krankheiten aus GxE-Mausmodellen in menschliche Kohorten mit krankheits-assoziierten Merkmalen/ Verhalten, in denen stressreiche Umweltfaktoren erfasst wurden. Schließlich wird ihre Verwendbarkeit als Biomarker überprüft.
- Untersuchung der exzitatorisch-hemmenden Dysbalance, die das aktuelle Konzept von Störungen der Gehirnentwicklung und psychiatrischen Erkrankungen als Synaptopathien reflektiert: unser Beitrag zur Entdeckung von Varianten in Genen, die Glutamatrezeptoren (z.B. metabotropen Glutamatrezeptor-5, GRM5) und Mediatoren der intrazellulären Signalwege (z.B. Stickoxid-Synthase-1, NOS1) sowie Moleküle in der Formation und Plastizität glutamaterger (z.B. Latrophilin-3, LPHN3) und GABAerger (z.B. CDH13) Synapsen als ursächliche Faktoren kodieren, weist auf eine Monoamin-Glutamat-GABA-System-Interaktion in Störungen der Gehirnentwicklung und psychischen Erkrankungen hin. Synaptische Adhäsionsmoleküle. Rezeptoren und Mediatoren der intrazellulären Signalwege sind Hauptbestandteile der molekularen Maschinerie, die prä- und postsynaptische Neuronen verbinden, Übertragung vermitteln, synaptische Plastizität steuern, um überschneidenden

neuronalen Schaltkreisen zu ermöglichen, Informationen zu sortieren und zu verarbeiten. Diese Mechanismen erfordern sorgfältige Aufklärung von Funktionsstörung auf verschiedenen Ebenen der Komplexität unter Verwendung von zellulären Methoden, *in vivo*-Tiermodellen und neuronale Systemen dargestellt mit Neuroimaging, um den Zusammenhang mit Krankheitsmechanismen zu ermitteln, (z.B. Rivero et al. 2015).

· Definitionen alternativer Krankheitsentitäten basierend auf der Entdeckung von molekularen, zellulären und system-assoziierten Krankheitsmechanismen für verschiedene Entwicklungs- und psychische Erkrankungen, die gegenwärtig vorwiegend durch Symptome anstatt durch Ätiologie definiert werden. Schließlich werden Anstrengungen in Richtung einer Präzisionsbehandlung unternommen: Die Verwendung von neuartigen kognitiven Verfahren, um nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten zu bewerten, zusätzlich zu der Entwicklung neuer Substanzen für die Optimierung und Individualisierung der pharmakologischen Behandlung.

Die Grundlage für die Verfolgung dieser Ziele ist die interdisziplinäre Zusammensetzung der Arbeitsgruppe und deren Integration in ein breites Spektrum von lokalen, nationalen (z.B. Transregio 58, ERA-NET / BMBF-Konsortien) und internationalen Kooperationen (z.B. IMPACT, MiND, NIMH, NICHD, NHGRI, NIDA, NIAAA, Stony Brook, EMBL, Karolinska Insti-

tute, Universitäten von Maastricht, Nijmegen, Paris, Oxford, Shanghai, Bergen, Rom, Florenz, Barcelona, Lissabon, Budapest und Tartu, um nur einige zu nennen). Zum Beispiel, ist IM-pACT (http://impactadhdgenomics.com) ein Konsortium von klinischen und Grundlagenforschern aus mehreren europäischen Ländern (Niederlande, Spanien, Norwegen, Großbritannien, Schweden, Dänemark) sowie aus den USA und Brasilien mit Fokussierung auf alle Aspekte des ADHS über die Lebensspanne. Das Konsortium verfügt über eine Kohorte von 18.000+ Patienten mit ADHS.

Lehre

Integrierte Lehrveranstaltungen in molekularer Psychobiologie und psychiatrischen Neurowissenschaften werden angeboten. Extrakurrikulare und spezielle Seminare werden angeboten für Praktikanten, Bachelor-, Master- und Ph.D.-Studierende der Medizin, Biomedizin, Psychologie und Biologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schraut KG, Jakob SB, Weidner MT, Schmitt AG, Scholz CJ, Strekalova T, El Hajj N, Eijssen LMT, Domschke K, Reif A, Haaf T, Ortega G, Steinbusch HWM, Lesch KP, van den Hove DL. (2014) Prenatal stress-induced programming of genomewide promoter DNA methylation in 5-HTT deficient mice. Transl Psychiatry 4:e473.

Gutknecht L, Popp S, Waider J, Sommerlandt FMJ, Göppner C, Post A, Reif A, van den Hove D, Stre-kalova T, Schmitt A, Colaco MBN, Sommer C, Palme R, Lesch KP. (2015) Interaction of brain 5-HT synthesis deficiency, chronic stress and sex differentially impact emotional behavior in Tph2 knockout mice. Psychopharmacol 232:2429-2441.

The Network and Pathway Analysis Subgroup of the Psychiatric Genomics Consortium; O'Dushlaine C, Rossin L, ..., Lencz T, Lesch KP, DF, Lewis CM, Li J, Lichtenstein P, Lieberman JA, Lin DY, Linszen DH, Liu C, ..., Craddock N, Kendler KS, Weiss LA, Wray NR, Zhao Z, Geschwind DH, Sullivan PF, Smoller JW, Holmans PA, Breen G. (2015) Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. Nat Neurosci 18:199-209.

Rivero O, Selten M, Sich S, Popp S, Bacmeister L, Amendola E, Negwer M, Schubert D, Proft F, Kiser D, Schmitt A, Gross C, Kolk SM, Strekalova T, van den Hove D, Resink TJ, Nadif Kasri N, Lesch KP. (2015) Cadherin-13, a risk gene for ADHD and comorbid disorders, impacts GABAergic function in hippocampus and cognition. Transl Psychiatry 5:e655.

Merker S, Reif A, Ziegler GC, Weber H, Mayer U, ..., Arias Vasquez A, Haavik J, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Buitelaar JK, Franke B, Lesch KP. (2016) SLC2A3 SNP and duplication influence cognitive processing and population-specific risk for ADHD. J Child Psychol Psychiatry (in press).

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP)

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Marcel Romanos (Direktor)

Füchsleinstr 15 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-78000 Fax: 0931/201-78040

E-mail: info@kjp.uni-wuerzburg.de

www.kjp.ukw.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie versorgt Patienten bis zum 18. Lebensjahr mit Erkrankungen aus dem gesamten Spektrum psychischer Störungen. Die Klinik besteht aus 2 offenen Stationen mit jeweils 16 Betten, der Institutsambulanz, der Intensiveinheit und Klinik am Greinberg (Trägerschaft Bezirk Unterfranken; 14 Betten bzw. 15 Betten) sowie der Tagesklinik (14 Plätze). Integriert ist der Elternpavillon (Trägerschaft Verein Menschenskinder e.V.), sowie seit 2014 das Sternstunden-Therapiehaus. Die Klinik ist vernetzt mit der Wichern-Schule sowie der Graf-zu-Bentheim Schule, Wissenschaftliche Einrichtungen umfassen ein neurobiologisches Labor sowie das Labor für Therapeutisches Drug-Monitoring als gemeinsame Einrichtungen mit der Klinik für Psychiatrie. Therapeutisch wird angeboten: Verhaltenstherapie, dialektisch-behaviorale Therapie, kognitive Gesprächstherapie, systemische Familientherapie, Ergotherapie, Physiotherapie, Logopädie, Musiktherapie, Kunsttherapie, Tiergestützte Therapie u.v.m. In den Klinikbereichen sind etwa 140 Personen beschäftigt, darunter 24 ÄrztInnen, 14 PsychologInnen, 6 medizinisch-technische MitarbeiterInnen, 13 FachtherapeutInnen, 11 Mitarbeiterinnen im Verwaltungsdienst sowie 75 im Pflege- und Erziehungsdienst. Die Auslastung liegt in allen Bereichen bei 100%, in der Ambulanz werden im Jahr etwa 2500 Patienten versorgt.

Forschungsschwerpunkte

Angststörungen

(M. Romanos, J. Reinhard, A. Bürger, S. Neufang) In Kooperation mit der Biologischen Psychologie (Prof. Pauli) sowie der Klinik für Psychiatrie (Prof. Deckert) ist die KJPPP Teil des Zentralprojekts Z02 des Sonderforschungsbereichs Angst (SFB TRR 58, s. dort). Durch Untersuchung von 500 gesunden Kinder zwischen 8 und 12 Jahren konnten wir zeigen, dass Kinder eine stärkere Furchtgeneralisierung aufweisen als Erwachsene und die Generalisierung mit der Ausprägung von Angstsymptomen korreliert. Damit scheinen wir einem wesentlichen Mechanismus von früher Entwicklung von Angststörungen auf der Spur zu sein und verfolgen diese in neuen Projekten weiter.

Weiterhin sind wir im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Psychotherapienetzwerks PROTECT-AD involviert in eine große Multicenterstudie an Kindern mit Angsterkrankungen in Kooperation mit der Universität Bochum und der TU Dresden. Die Studie wird begleitet durch physiologische und funktionelle Bildgebungsstudien.

Autismus-Spektrumsstörungen (ASS)

(R. Taurines, T. Jans, J. Geissler)

Autismus-Spektrum-Störungen gehen mit komplexen neurobiologischen Entwicklungsstörungen einher, jedoch fehlen bislang Biomarker mit diagnostischem Nutzen. Mittels quantitativer Realtime-PCR wird mRNA Expression von Kandidatengenen im Vollblut bestimmt. Auf Proteinebene wird beispielsweise die Oxytocinkonzentration mittels Radioimmunoassay im Plasma quantifiziert. Mit Hilfe proteomanalytischer Verfahren wird hypothesengenerierend nach pathophysiologischen Kandidaten gesucht. Die Studienprojekte erfolgen in

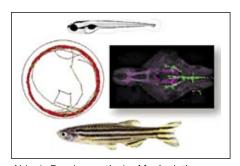


Abb. 1: Durch genetische Manipulation von Zebrafischen mittels Morpholino-Injektion bzw. CRISPR/CAS können Effekte der Manipulation im Larvenstadium sowie im adulten Tier auf Verhaltensebene (z.B. motorische Aktivitätsmuster) sowie auf neuraler Ebene (z.B. mittels CLARITY oder Immunhistochemie) analysiert werden.

lokalen Kooperationen sowie in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie Rostock, der KJP Zürich, dem Institute of Life Science, Swansea (Wales) und dem Proteom Center Bochum.

Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

(M. Romanos, J. Geissler, M. Gerlach, T. Jans) Im Rahmen der Klinischen Forschergruppe KFO 125 wurden ein Vielzahl Studien zur genetischen und neurobiologischen Ätiologie der ADHS durchgeführt, die in weiteren Projekten fortgeführt werden. Neben dem neurobiologischen Fokus haben wir einen Schwerpunkt im Bereich der translationalen Psychotherapieforschung . Die bislang größte Psychotherapiestudie ADHD-Net wurde von Würzburg aus initiiert und 2014 abgeschlossen. In einer neuen Förderung durch das BMBF im Rahmen des Konsortiums ESCAlife als Teil der nationalen Psychotherapienetzwerke wurden Anfang 2016 drei multizentrische randomisierte klinische Studien unter maßgeblicher Beteiligung unserer Klinik initiiert. In dem Konsortium werden insgesamt 1200 Patienten mit ADHS verschiedener Altersgruppen in einem aufwändigen gestuften Versorgungsdesign randomisiert-kontrolliert untersucht.

Biomarker

(M. Romanos, C. Drepper, J. Geissler, R. Taurines, M. Gerlach)

Ein "biologischer Marker" ist definiert als ein charakteristisches Merkmal, das – nach der Validierung – der objektiven Messung normaler biologischer und pathogenetischer Prozesse oder der pharmakologischen Ansprechbarkeit auf eine therapeutische Intervention dient. Mithilfe verschiedener Verfahren (Real-time PCR, Proteomics, Riechtestungen, transcranielle Sonografie) werden potenzielle Messparameter als Biomarker evaluiert, um eine wesentliche Verbesserung der Diagnostik und eine personalisierte Therapie von psychiatrischen Krankheiten zu erreichen.

Pharmakovigilanz und Therapeutisches Drug Monitoring

(K. Egberts, S.-Y. Dang, S. Fekete, S. Reichert, R. Taurines, M. Romanos, M. Gerlach) Steigende Verordnungszahlen von Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter stehen im Kontrast zu den erheblichen Unsicherheiten in Bezug auf die Arzneimittelsicherheit und die Beurteilung der Wirksamkeit mangels klinischer Studien. Das Multicenter-Projekt TDM- VIGIL unter Leitung der KJPPP Würzburg (Förderung durch das Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) erfasst systematisch das Verordnungsverhalten von Psychopharmaka, evaluiert das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln sowie unerwünschte Arzneimittelwir-

Zentrum für Psychische Gesundheit (ZEP)

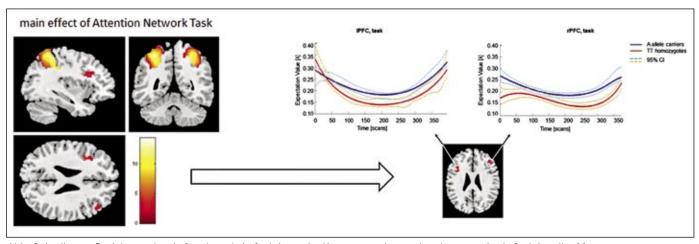


Abb. 2: In diesem Projekt werden Aufmerksamkeitsfunktionen im Kontext von Angsterkrankungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht. Erste Ergebnisse an gesunden Probandenzeigen, dass v.a. die Hirnaktivierung frontaler Regionen durch das mit der Panikstörung assoziierten Neuropeptid S Rezeptorgen (NPSR1) moduliert wird.

kungen und minimiert Risiken durch Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM).

Developmental Neuroimaging

(S. Neufang, J. Geissler, A. Akrif)

Die AG Developmental Neuroimaging beschäftigt sich mit Prozessen der hirnorganischen Reifung sowie der Entwicklung von kognitiven Fähigkeiten. Als Untersuchungsmethoden dienen dafür funktionelle Bildgebungsmethoden wie z.B. fMRT (task- und resting-state fMRT) und strukturelles MRT (morphometrische Untersuchungen, DTI). In einer Studie wird beispielsweise die pathophysiologische Rolle von Eisen bei dopamin-assoziierten Bewegungsstörungen im Rahmen neuropsychiatrischer Erkrankungen untersucht. In dem vom IZKF geförderten Kooperationsprojekt "Neurobiologie von Aufmerksamkeitsnetzwerken bei Angst und Angsterkrankungen (IZKF N262)" zwischen der KJPPP (PD. Dr. S. Neufang), der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Prof. Dr. K. Domschke) und der Abteilung für Neuroradiologie (Dr. G. Homola) wird mittels einer Verknüpfung von neuropsychologischen Methoden sowie funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), die Effizienz der verschiedenen Komponenten des Aufmerksamkeitsnetzwerks und deren neuronaler Korrelate unter Verwendung des Attention Network Tests (ANT) erstmals bei Patienten mit Angststörungen und gesunden Kontrollen vergleichend untersucht. Weiterhin sollen in einem ,Imaging (Epi)Genetics' Ansatz (epi)genetische Marker identifiziert werden, die einem dysfunktionalen Aufmerksamkeitsnetzwerk zugrunde liegen, den Therapieerfolg prädizieren oder auf epigenetischer Ebene einen neurobiologischen Mechanismus des Therapieerfolgs darstellen.

Entwicklungspsychiatrische Neurobiologie

(C. Drepper, M. Romanos)

Die AG Entwicklungspsychiatrische Neurobiologie widmet sich der Entwicklung von biologischen Modellen neuropsychiatrischer Erkrankungen. Durch die zunehmende Identifizierung von krankheitsassoziierten Genvarianten im Menschen wird die funktionale Charakterisierung dieser Varianten im Modellorganismus für das Verständnis der beteiligten Pathomechanismen essentiell sein. Im Rahmen des vom IZKF geförderten Projekts "Anatomical and functional investigation of the CNS of zebrafish models - for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (IZKF N-320)" wurde in Kooperation mit Fr. Dr. C. Lillesaar am Biozentrum der Universität Würzburg ein Zebrafischmodell im Larvenstadium entwickelt, welches nun auf das adulte Tier ausgeweitet wird und welches die funktionelle Untersuchung von genetischen Charakteristika erlaubt, die zuvor in humanen Populationen für ADHS oder andere Störungen als relevant erkannt wurden. Zum Einsatz kommen u.a. die CRISPR/CAS Methodik sowie Laboranalysetechniken wie CLARITY, um strukturelle Veränderungen des ZNS zu untersuchen.

Lehre

Die KJPPP ist als Schnittstellen-Fach involviert in die Ausbildung von Medizinern, Biomedizinern, Psychologen, Pädagogen, Biologen sowie Heil- und Pflegeberufe. Die interdisziplinäre curriculäre Vorlesung für Mediziner wird gemeinsam von der Erwachsenpsychiatrie, KJPPP, Medizinischen Psychologie und den Medizinischen Kliniken bestritten. Für Medizinstudenten werden Wahlpflichtfächer, ein Praktikumsblock oder semesterbe-

gleitende Praktika angeboten. Weiterhin wird umfangreich curriculärer Lehrexport für die Studiengänge Psychologie und Sonderpädagogik durchgeführt. Die Klinik beteiligt sich mit mehreren Lehrangeboten am Masterstudienganges "Translational Neuroscience".

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schiele MA, Reinhard J, Reif A, Domschke K, Romanos M, Deckert J, Pauli P. (2016) Developmental aspects of fear: Comparing the acquisition and generalization of conditioned fear in children and adults. Dev Psychobiol 58:471-81.

Neufang S, Geiger MJ, Homola GA, Mahr M, Akhrif A, Nowak J, Reif A, Romanos M, Deckert J, Solymosi L, Domschke K. (2015) Modulation of prefrontal functioning in attention systems by NPSR1 gene variation. Neuroimage 114:199-206.

Domschke K, Akhrif A, Romanos M, Bajer C, Mainusch M, Winkelmann J, Zimmer C, Neufang S. (2015) Neuropeptide S Receptor Gene Variation Differentially Modulates Fronto-Limbic Effective Connectivity in Childhood and Adolescence. Cereb Cortex pii: bhv259. [Epub ahead of print].

Egberts K, Karwautz A, Plener PL, Mehler-Wex C, Kölch M, Dang SY, Taurines R, Romanos M, Gerlach M. (2015) Pharmakovigilanz in der Kinderund Jugendpsychiatrie. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 43:21-8.

Jans T, Jacob C, Warnke A, Zwanzger U, Groß-Lesch S, Matthies S, Borel P, Hennighausen K, Haack-Dees B, Rösler M5, et al. (2015) Does intensive multimodal treatment for maternal ADHD improve the efficacy of parent training for children with ADHD? A randomized controlled multicenter trial. J Child Psychol Psychiatry 56:1298-313.

Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften

KONTAKTDATEN



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

Klinikstr. 3 97070 Würzburg Tel.: 0931/318-2713 Fax: 0931/318-27130

E-mail: psychotherapie@uni-wuerzburg.de www.psychotherapie.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften nimmt Aufgaben in Forschung, Lehre und Krankenversorgung wahr. Die Forschungsschwerpunkte liegen auf psychischen Faktoren bei körperlichen Erkrankungen und Prozessen der Krankheitsbewältigung und Rehabilitation. In der Lehre vertritt die Abteilung die Fächer Medizinische Psychologie und Soziologie im ersten, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin sowie Rehabilitationswissenschaften im zweiten Studienabschnitt. Zur Krankenversorgung unterhält sie eine psychotherapeutische Hochschulambulanz sowie einen Konsildienst für das Universitätsklinikum. Es bestehen enge wissenschaftliche Kooperationen mit dem Universitätsklinikum. Die Abteilung ist Mitglied des Zentrums für Psychische Gesundheit (ZEP), des Comprehensive Cancer Center Mainfranken (Prof. Faller leitet den Psychoonkologischen Dienst des CCC) und des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz.

Forschungsschwerpunkte

Psychokardiologie

(H. Faller)

Gemeinsam mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Prof. Angermann, Prof. Störk, Prof. Ertl) wurden psychokardiologische Fragestellungen zum Zusammenhang von Depression und Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Screening-Verfahren für Depression wurden hinsichtlich der Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko evaluiert. In einer randomisierten kontrollierten multizentrischen Studie wurde die Effektivität einer Pharmakotherapie bei depressiven Herzinsuffizienzpatienten in Bezug auf die Verminderung von Depressivität und Mortalität geprüft (MOOD-HF-Studie).

Psychoonkologie

(H. Faller)

In einer der weltweit größten Studien mit den Zentren Hamburg, Freiburg, Heidelberg, Leipzig und Würzburg wurde die Prävalenz psychischer Belastungen und psychischer Störungen bei Krebskranken bestimmt. Weitere untersuchte Fragestellungen betrafen den Bedarf an Information und psychosozialer Unterstützung. Ein bizentrisches Projekt (Würzburg, Hamburg) in Kooperation mit der Klinik für Strahlentherapie (Prof. Flentje) und der Klinik für Urologie (Prof. Riedmiller) untersuchte Reponse-Shift-Prozesse (Veränderungen des Bewertungsmaßstabs) in der Lebensqualitätsmessung bei Prostatakarzinompatienten.

Patientenschulung

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

Für ein breites 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, Fibromyalgiesyndrom und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In diesen Programmen werden u.a. spezielle Strategien zur Förderung der Nachhaltigkeit von Schulungseffekten und des Transfers in den Alltag eingesetzt. Weitere Projekte untersuchen die Effektivität eines krankheitsübergreifenden (generischen) Selbstmanagementprogramms sowie die Wirksamkeit unterschiedlicher Methoden der Dissemination innovativer Programme in die rehabilitative Routinepraxis.

Patient-Reported Outcomes

(H. Faller, M. Schuler)

Ein Schwerpunkt der Forschung liegt in der Entwicklung und psychometrischen Prüfung von Selbsteinschätzungsinstrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und anderer patient-reported outcomes, wie z.B. Selbstmanagement-Kompetenzen (Health Education Impact Questionnaire). Unter Anwendung komplexer statistischer Verfahren (Strukturgleichungsmodelle) werden die Messeigenschaften dieser Instrumente überprüft, z.B. hinsichtlich ihrer Messinvarianz über verschiedene Messzeitpunkte hinweg oder hinsichtlich der Anteile zeitstabiler und zeitvariabler Konstruktkomponenten.

Psychotherapieforschung

(H. Vogel, S. Neuderth)

Im Rahmen unserer Hochschulambulanz wird ein Konzept zur integrierten ambulanten psychotherapeutischen Versorgung regionaler Krankenkassen, unter enger Einbeziehung niedergelassener Psychotherapeuten, entwickelt und evaluiert. Gemeinsam mit einer Berufsgenossenschaft wird das derzeitige System der ambulantenpsychotherapeutischen Leistungsangebote der Unfallversicherung evaluiert. Zudem werden Systementwicklungen (Erstberatung, Screening, Supervision) erarbeitet, implementiert und formativ evaluiert.

Berufsbezogene Maßnahmen in der Rehabilitation

(S. Neuderth, H. Vogel)

Patienten mit beruflichen Problemlagen erhalten in der Rehabilitation spezielle auf Arbeit und Beruf ausgerichtete Maßnahmen. Mitglieder der Abteilung waren als Exper-

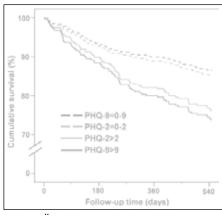


Abb. 1: Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Ausprägung der Depressivität bei chronischer Herzinsuffizienz. Vergleich der 2- und 9-Item-Version des Patient Health Questionnaire. (aus: Piepenburg, SM*, Faller H*, Gelbrich G, Störk S, Warrings B, Ertl G, Angermann CE (2015) Comparative potential of the two- versus the nine-item Patient Health Questionnaire to predict death or re-hospitalization in heart failure. Circulation Heart Failure 8:464-472.)

Zentrum für Psychische Gesundheit (ZEP)

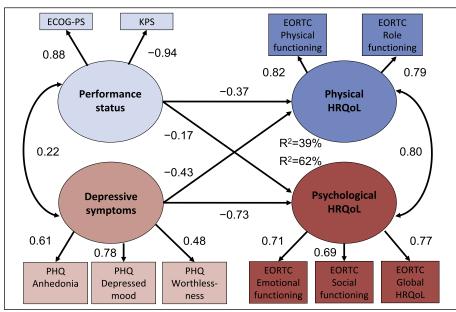


Abb. 2: Strukturgleichungsmodell der simultanen Effekte von körperlichem Leistungszustand und Depressivität auf die physische und psychische Komponente der Lebensqualität bei Krebskranken (nach: Faller H, Brähler E, Härter M, Keller M, Schulz H, Wegscheider K, Weis J, Boehncke A, Richard R, Sehner S, Koch U, Mehnert A (2015) Performance status and depressive symptoms as predictors of quality of life in cancer patients. A structural equation modeling analysis. Psycho-Oncology 24:1456–1462.)

ten an der Entwicklung und Überarbeitung des Anforderungsprofils für medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation (MBOR) der Deutschen Rentenversicherung Bund und einer formativen Evaluation der Umsetzung dieser Anforderungen beteiligt. Aktuelle Projekte befassten sich mit der Prüfung der Wirksamkeit der MBOR im Vergleich zur regulären medizinischen Rehabilitation unter Routinebedingungen (effectiveness), mit der Entwicklung und Evaluation von konkreten MBOR-Maßnahmen, der Systematisierung von berufsbezogenen Behandlungsprogrammen und der Dissemination von Benchmark-Modellen in die Rehabilitationspraxis (www. medizinisch-berufliche-orientierung.de).

Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement

(H. Vogel, S. Neuderth)

In der Abteilung wurden Qualitätssicherungsprogramme für verschiedene klinische Einrichtungen und Institutionen entwickelt. Dazu gehören ein Konzept für die Qualitätssicherung der Rehabilitation durch die Verwaltungsberufsgenossenschaft sowie die Entwicklung von Therapiestandards für den Rehabilitationsprozess der gesetzlichen Rentenversicherung. Die Abteilung ist im Rahmen des Leitlinienprogramms der Deutschen Rentenversicherung für den Bereich Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen verantwortlich.

Sozialmedizinische Begutachtung (H. Vogel)

Im Auftrag der Deutschen Rentenversicherung Bund beschäftigt sich die Abteilung seit vielen Jahren mit der Weiterentwicklung der sozialmedizinischen Grundlagen von Leistungsentscheidungen der Rentenversicherungsträger. Aktuell geht es in einem Projekt um die Systematisierung evidenzorientierter Grundlagenforschung für die Entwicklung von Begutachtungsleitlinien. Ferner wurde die Konzeption der Begutachtung von Erwerbsminderungsrenten strukturiert, als Grundlage der anschlie-Benden Qualitätsentwicklung. Zudem wurde ein Konzept für die Qualitätssicherung der sozialmedizinischen Begutachtung der Deutschen Rentenversicherung entwickelt und evaluiert. Schließlich wurden neue didaktische Ansätze im Rahmen der sozialmedizinischen Fort- und Weiterbildung erprobt und evaluiert.

Prävention und Gesundheitsförderung

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

Die Abteilung hat den Schwerpunkt Prävention und Gesundheitsförderung weiter ausgebaut. So führt sie ein Projekt zur psychischen Gefährdungsbeurteilung in einer Berufsgenossenschaft durch, hat ein Unterrichtscurriculum zur Prävention und Reduktion des Tabakkonsums bei Auszubildenden in der Pflege entwickelt und evaluiert und schult aktuell

Lehrer hinsichtlich motivierender Gesprächsführung zur Tabakprävention bei Schülern. In einem anderen Projekt werden Lehrer angeleitet, psychische Belastungen bei Schülern zu erkennen und anzusprechen.

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Faller H, Störk S, Gelbrich G, Schowalter M, Ertl G, Angermann CE. (2015) Depressive symptoms in heart failure: independent prognostic factor or marker of functional status? Journal of Psychosomatic Research 78:569–572.

Faller H, Koch U, Brähler E, Härter M, Keller M, Schulz H, Wegscheider K, Weis J, Boehncke A, Hund B, Reuter K, Richard M, Sehner S, Szalai C, Wittchen H-U, Mehnert A. (2016) Satisfaction with information and unmet information needs in men and women with cancer. Journal of Cancer Survivorship 10:62-70.

Mehnert A, Brähler E, Faller H, Härter M, Keller M, Schulz, Wegscheider K, Weis J, Boehncke A, Hund B, Reuter K, Richard M, Sehner S, Sommerfeldt S, Szalai C, Wittchen HU, Koch U. (2014) Four-week prevalence of mental disorders in cancer patients across major tumor entities. Journal of Clinical Oncology 32:3540-3546.

Meng K, Musekamp G, Schuler M, Seekatz B, Glatz J, Karger G, Kiwus U, Knoglinger E, Schubmann R, Westphal R, Faller H (2016) The impact of a self-management patient education program for patients with chronic heart failure undergoing inpatient cardiac rehabilitation. Patient Education and Counseling 99:1190-1197.

Schuler M, Musekamp G, Bengel J, Schwarze M, Spanier K, Gutenbrunner C, Ehlebracht-König I, Nolte S, Osborne RH, Faller H. (2014) Measurement of stable changes of self-management skills after rehabilitation: a latent state-trait analysis of the Health Education Impact Questionnaire (heiQ™). Quality of Life Research 23:2531-2543.

Institut für Experimentelle Biomedizin, Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin I

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt (Direktor)

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/

Prof. Dr. rer. nat. Michael Bösl Tel.: 0931/201-44078

Prof. Dr. rer. nat. Harald Schulze Tel.: 0931/201-1881622

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin I wurde im Jahr 2008 neu am Rudolf-Virchow-Zentrum (RVZ), DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin (siehe Seite 136), eingerichtet und wird gemeinschaftlich mit dem Universitätsklinikum/Institut für Experimentelle Biomedizin getragen. Der Lehrstuhl ist überwiegend grundlagenwissenschaftlich im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen tätig und in der studentischen und Postgraduierten-Ausbildung aktiv. Die Forschungsarbeiten sind größtenteils in den Sonderforschungsbereich SFB 688 (Seite 142) der Universität eingebunden. Mit der Berufung von Herrn Prof. Harald Schulze Mitte 2014 und der Angliederung der Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe von Herrn Dr. Markus Bender Anfang 2015 wurde die Forschung und Lehre im Bereich der Hämatopoese und erblicher Thrombozytopathien am Lehrstuhl wesentlich verstärkt.

Forschungsschwerpunkte

Die wissenschaftliche Arbeit des Lehrstuhls beschäftigt sich mit den Mechanismen der Thrombozyten- und Immunzellaktivierung in physiologischen und pathologischen Prozessen sowie den Mechanismen der Thrombozytenentstehung im Knochenmark.

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 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.

Die Adapterproteine SLAP/SLAP2 sind Negativregulatoren der Thrombozytenaktivität in Thrombose und Thromboinflammation

Die aktivatorischen Thrombozytenrezeptoren GPVI und CLEC-2 spielen eine wichtige Rolle in Hämostase und Thrombo-Inflammation. Die Aktivierung beider Rezeptoren leitet eine

(hem)immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM)-abhängige Signalkaskade ein. Die Adapterproteine Src-like adapter protein (SLAP) und SLAP2 sind an der Regulation der Oberflächenexpression von Immunzellrezeptoren und der Steuerung nachgeschalteter Signalwege beteiligt, aber ihre Funktion in Thrombozyten war unbekannt. Wir konnten zeigen, dass SLAP und SLAP2 überlappende Rollen in der Thrombozytenbiologie spielen und die Einzeldefizienz von SLAP oder SLAP2 in Mäusen einen milden Effekt auf die Thrombozytenfunktion hatte. Hingegen führte das Fehlen beider Proteine zu deutlich verstärkter Signaltransduktion, Integrinaktivierung, Freisetzung von Granula, Aggregation, prokoagulatorischer Aktivität und Thrombingenerierung nach (hem)ITAMabhängiger, aber nicht G-Protein-gekoppelter Rezeptoraktivierung. Die SLAP/SLAP2-Doppeldefizienz ging mit beschleunigter Bildung okklusiver arterieller Thromben und dramatisch verschlechtertem Zustand nach fokaler zerebraler Ischämie einher (Abb. 1). Diese Ergebnisse etablieren SLAP und SLAP2 als essentielle natürlich vorkommende Inhibitoren des (hem)ITAM-Signalwegs in arterieller Thrombose und im ischämischen Schlaganfall (Cherpokova et al., Blood 2015).

Profilin reguliert Mikrotubuli-getriebene *Proplatelet*-Bildung im Knochenmark

Thrombozyten werden kontinuierlich durch einen Zytoskelett-getriebenen Prozess von *Megakaryozyten* (MK) im Knochenmark gebildet. Obwohl das kleine Aktin-bindende Protein *Profilin1* (Pfn1) eine zentrale Rolle in der dynamischen Umstrukturierung des Aktinfilament-Zytoskeletts einnimmt, war seine Funktion in der Thrombozytenbildung gänzlich unbekannt. Wir konnten zeigen, dass eine MK-/Thrombozyten-spezifische Pfn1-Defizienz eine Mikrothrombozytopenie (ver-

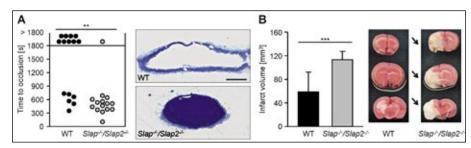


Abb. 1: SLAP/SLAP2 verhindern arterielle Thrombose und zerebrale Thromboinflammation. (A) (links) Verstärkte Thrombusbildung in der $FeCl_3$ -verletzten Halsschlagader in $Slap^{-/-}/Slap^{2/-}$ Mäusen. Jedes Symbol stellt ein Tier dar. (rechts) $FeCl_3$ -verletzte Gefäße wurden mit Toluidinblau gefärbt. Maßstabbalken: 1,1 mm. (B) (links) Infarktvolumen. (rechts) Repräsentative Aufnahmen von Hirnschnitten 24 Stunden nach 30-minütiger transienter Mediaokklusion. Pfeile zeigen auf Hirninfarkte in $Slap^{-/-}/Slap^{2-/-}$ Mäusen. WT, Wildtyp. **, P < 0.01; ***, P < 0.001.

Klinische Institute und Lehrstühle

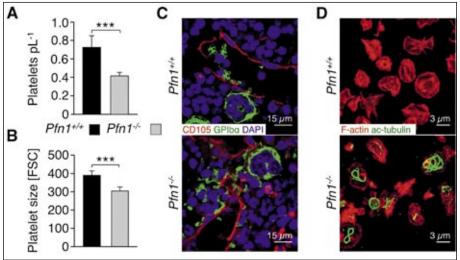


Abb. 2: Mikrothrombozytopenie und zytoskelettale Veränderungen in Pfn1^{fl/fl Pf4-Cre} (Pfn1-^{f-}) Mäusen. (A, B) Thrombozytenanzahl (A) und -größe (B) sind in Pfn1^{fl/fl Pf4-Cre} Mäusen reduziert (Mikrothrombozytopenie). (C) Konfokalmikroskopische Aufnahmen von immunhistochemisch gefärbtem Knochenmark. MK, proplatelets und Thrombozyten wurden mittels GPlba. Färbung grün dargestellt. Die Gefäße wurden mittels Endoglin (CD105) Färbung (rot) markiert. DAPI Kernfärbung, blau. (D) Acetyliertes Tubulin (grün), ein Marker für stabile Mikrotubuli, sowie filamentöses Aktin (rot) wurden in gespreadeten Thrombozyten gefärbt und mittels Konfokalmikroskopie visualisiert.

ringerte Thrombozytenanzahl und -größe) verursacht, die das Hauptmerkmal des Wiskott-Aldrich Syndroms (WAS) im Menschen ist (Abb. 2). Sowohl Thrombozyten von Pfn1defizienten Mäusen, als auch von Patienten mit WAS wiesen abnormal organisierte und hyperstabile Mikrotubuli auf, was die verringerte Thrombozytengröße verursachte (Bender, Stritt et al., Nat Commun 2014). Damit konnten wir zum ersten Mal eine unerwartete Funktion von Pfn1 als Regulator der Mikrotubuliorganisation zeigen. Im Gegensatz zu Wiskott-Aldrich Syndrom Protein (Wasp)defizienten Mäusen reproduzieren konditionale Pfn1-defiziente Mäuse somit den MK-/ Thrombozyten-Phänotyp von WAS Patienten. Wir vermuten, dass WASp möglicherweise als Modulator der Pfn1 Funktion in MK agiert und dass eine Deregulierung dieses Prozesses zu dem bekannten MK-/Thrombozytendefekt in WAS Patienten führt.

Lichtblattmikroskopie des Knochenmarkes stellt MK-Nischenmodell in Frage

Kernlose Thrombozyten werden im Knochenmark von Säugern von riesigen Vorläuferzellen, sogenannten Megakaryozyten (MKs), die wiederum von hämatopoetischen Stammzellen abstammen, produziert. Gemäß des aktuellen Konzepts wandern MKs im Zuge ihrer Reifung vom Endosteum zur vaskulären Nische. Allerdings beruht dieses Konzept auf der Untersuchung verschiedener Zellpopu-

lationen mithilfe von Knochenschnitten, die nur 2D-Informationen liefern können und somit räumlich beschränkt sind. Um die Verteilung der MKs in ihrer intakten dreidimensionalen Umgebung zu untersuchen, haben wir uns der Lichtblatt Fluoreszenz-Mikroskopie (LSFM) bedient. Dafür wurde ein Aufklärungsprotokoll etabliert, was es ermöglicht, intakte Knochen optisch transparent zu machen. 3D-Rekonstruktionen der LSFM-Bilder zeigten ein überraschend dichtes Blutgefäßnetz im Knochenmark, das praktisch keinen Platz für gefäßferne Nischen lässt. Darüber hinaus sind die MKs im gesamten Knochenmark homogen verteilt und in der Mehrzahl direkt mit Blutgefäßen assoziiert. Diese Daten zeigen - zusammen mit multiphotonenmikroskopischen Untersuchungen in vivo und Computersimulationen - eine überraschend langsame MK-Migration, beschränkten Platz zwischen Blutgefäßen und eine gefäßassoziiert Verteilung der MKs. Diese Ergebnisse widersprechen dem gegenwärtigen Konzept der MK-Migration im Zuge der Thrombopoese, da sie zeigen, dass MKs nicht wandern müssen, um Blutgefäße zu erreichen (Stegner et al., eingereicht).

Mechanismen der Integrinaktivierung

Die *inside-out* Aktivierung von Integrin-Adhäsionsrezeptoren ist der entscheidende letzte Schritt in der Thrombozytenaktivierung. Wir konnten nun zeigen, dass das Adapterprotein RIAM – anders als bislang vermutet – kei-

ne Rolle bei diesem Prozess in Thrombozyten spielt (Stritt *et al.*, Blood 2015 – PLENARY PA-PER). Diese Befunde widerlegen das bislang akzeptierte Modell der Integrinaktivierung.

Lehre

Der Lehrstuhl ist eng in das Lehrangebot im Rahmen des Bachelor- und Masterstudiengangs Biomedizin eingebunden und führt Praktika, Seminare und Vorlesungen durch. Alle Doktoranden des Lehrstuhls gehören der Sektion "Biomedizin" der "Graduate School of Life Sciences" der Universität Würzburg an. Der Lehrstuhl wirkt regelmäßig an der Organisation von Symposien und Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler mit.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bender M, Stritt S, Nurden P, van Eeuwijk JM, Zieger B, Kentouche K, Schulze H, Morbach H, Stegner D, Heinze K, Dütting S, Gupta S, Witke W, Falet H, Fischer A, Hartwig JH, Nieswandt B. (2014) Megakaryocyte-specific Profilin1-deficiency alters microtubule stability and causes a Wiskott-Aldrich syndrome-like platelet defect. Nat Commun 5:4746

Stritt S, Nurden P, Favier R, Favier M, Ferioli S, Gotru SK, van Eeuwijk JM, Schulze H, Nurden AT, Lambert MP, Turro E, Burger-Stritt S, Matsushita M, Mittermeier L, Ballerini P, Zierler S, Laffan MA, Chubanov V, Gudermann T, Nieswandt B, Braun A. (2016) Defects in TRPM7 channel function deregulate thrombopoiesis through altered cellular Mg(2+) homeostasis and cytoskeletal architecture. Nat Commun 7:11097.

Stritt S, Wolf K, Lorenz V, Vögtle T, Gupta S, Bösl MR, Nieswandt B. (2015) Rap1-GTP-interacting adaptor molecule (RIAM) is dispensable for platelet integrin activation and function in mice. Blood 125:219-222.

Cherpokova D, Bender M, Morowski M, Kraft P, Schuhmann MK, Akbar SM, Sultan CS, Hughes CE, Kleinschnitz C, Stoll G, Dragone LL, Watson SP, Tomlinson MG, Nieswandt B. (2015) SLAP/SLAP2 prevent excessive platelet (hem)ITAM signaling in thrombosis and ischemic stroke in mice. Blood 125:185-194.

Stegner D, Popp M, Lorenz V, Wax JK, Gessner JE, Nieswandt B. (2016) Fc\(\text{RIIB}\) on liver sinusoidal endothelial cells is essential for antibody-induced GPVI ectodomain shedding in mice. Blood 286:862-5.

Institut für Experimentelle Biomedizin, Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin II

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Alma Zernecke-Madsen (Direktorin)

Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/31-83171 Fax: 0931/3293630

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

www.ikbz.ukw.de

Prof. Dr. rer. nat. Michael Zimmer Tel.: 0931/31-83173

Aufgaben und Struktur

Am 01.03.2016 erfolgte die Neugründung des Instituts für Experimentelle Biomedizin durch Fusion des Institutes für Klinische Biochemie und Pathobiochemie (Prof. Dr. Alma Zernecke-Madsen) und des Lehrstuhls für Experimentelle Biomedizin – Vaskuläre Biologie (Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt). Das seit 1995 bestehende Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie war aus einer DFG-finanzierten Klinischen Forschergruppe (1989-1995) hervorgegangen und wurde bis 31.12.2011 von Prof. Dr. med. Ulrich Walter geleitet. Von 2001-2011 bildeten das Institut und das Zentrallabor der Universitätsklinik eine Einheit für grundlagen- und patientenorientierte Forschung. Zum Jahresbeginn 2012 wurde das IKBZ neu strukturiert. Das Zentrallabor wurde ausgegliedert und wird seitdem als Stabsstelle des Universitätsklinikums weitergeführt. Nach der kommissarischen Leitung durch Frau Prof. Dr. rer. nat. Elke Butt wurde das Instituts für Klinische Biochemie und Pathobiochemie seit dem 01.01.2014 von Frau Prof. Dr. Alma Zernecke-Madsen geleitet.

Forschungsschwerpunkte

Im Mittelpunkt der Forschung stehen pathophysiologische Aspekte wichtiger Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (wie Arteriosklerose, Myokardinfarkt) unter Einsatz muriner, humaner und systembiologischer Modellsysteme. Die Projekte werden u.a. durch die DFG (www.sfb688.de), das BMBF sowie Stiftungen und Industrie gefördert.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

(A. Zernecke)

Die Arteriosklerose, umgangssprachlich oft auch Arterienverkalkung genannt, und ihre Folgeerkrankungen, wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit, stellen die häufigste Todesursache in westlichen Industrienationen dar. Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten der Arteriosklerose sind bislang eingeschränkt und vor allem auf die Limitierung der Risikofaktoren der Erkrankung konzentriert. Auch der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Myokardfunktion nach Myokardinfarkt stellen nach wie vor wichtige klinische Herausforderungen dar. Die Erforschung der genauen Mechanismen und ein besseres Verständnis dieser Erkrankungen sind daher zentral für die Entwicklung neuer therapeutischer Angriffspunkte.

Die Inflammation ist ein zentraler Prozess bei der Initiierung und Progression der Arteriosklerose und dem myokardialen Remodeling. Ausgelöst durch eine Aktivierung des Endothels, werden Leukozyten ins Gewebe rekrutiert und sammeln sich dort in arteriosklerotischen Läsionen und im Myokard an. Vor allem Monozyten/Makrophagen, auch andere Immunzellen, wie dendritischen Zellen und T-Zellen, können in der Gefäßwand und dem Herz nachgewiesen werden.

Wir beschäftigen uns mit Aspekten der Bildung und Differenzierung sowie der Rekrutierung von Immunzellen in die Gefäßwand und in das Myokard und den dabei beteiligten Signalmolekülen. Hier ist insbesondere auch das systemische Zusammenspiel dieser Mechanismen im Gesamtorganismus von Interesse. So werden beispielsweise Monozyten bei der Arteriosklerose vermehrt im Knochenmark gebildet, was maßgeblich durch CD8⁺ T-Zellen beeinflusst wird. Erhöhte Blut-Monozytenspiegel führen in der Folge zu deren vermehrten Ansammlung in der Gefäßwand und so zu einer gesteigerten Bildung arteriosklerotischer Läsionen im Mausmodell (Abb. 1). In einer anderen Arbeit konnten wir zeigen, dass extrazelluläre RNA in arteriosklerotischen Plaques angereichert wird und nach Gefäßverletzung in erhöhter Konzentration im Blut vorliegt und zu einer gesteigerten Leukozytenrekrutierung und neointimalen Hyperplasie nach Gefäßverletzung beiträgt (Abb. 2). Im Fokus unseres Interesses stehen zudem Untersuchungen zur Interaktion

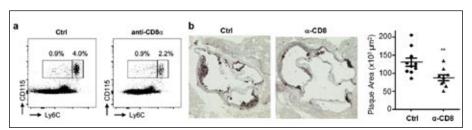


Abb 1: (a) Repräsentative durchflusszytometrische Analyse der Expression von CD115 vs Ly6C in Blutzellen von low density lipoprotein receptor-defizienten Mäusen, die nicht oder mit einem depletierenden anti-CD8 α Antikörper behandelt und über 6 Wochen auf eine fettreiche Diät gesetzt worden waren. (b) Repräsentative Abbildung und Quantifizierung der oil-red-Ogefärbten Plaquefläche in der Aortenwurzel. **P< 0.01.

Klinische Institute und Lehrstühle

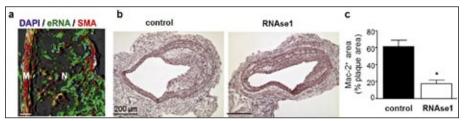


Abb 2: (a) Verteilung der extrazellulären RNA (eRNA) in arteriosklerotischen Läsionen einer low density lipoprotein receptor-defizienten Maus nach 12 Wochen fettreicher Diät. Konfokalmikroskopische Analyse von Schnitten aus der Aortenwurzel und Färbung mit einem RNA-bindenden fluoreszierenden Farbstoff (RNA Select) und einer Kernfärbung mittels (4',6-diamidino-2-phenylindole [DAPI]). Überlagerte Bilder der Färbung für eRNA (grün), der Zellkerne (DAPI, balu), und smooth muscle actin (SMA, red). M, Media; N, Neointima. (b) Apolipoprotein E-defiziente Mäuse auf fettreicher Diät wurden mit Lösemittel oder RNase1 behandelt und einer Draht-induzierten Verletzung der A. carotis communis ausgesetzt. Die neointimale Fläche wurde 3 Wochen nach Gefäßverletzung analysiert; repräsentative Abbildungen von Pentachrome-gefärbten Schnitten und (c) Quantifizierung des Gehalts an Mac-2-positiven neointimalen Makrophagen. *P<0.05.

von Immunzellen und den dadurch ausgelösten Immunreaktionen, die das Fortschreiten der Erkrankungen beeinflussen. Hier stellen insbesondere Transkriptionsfaktoren und Zytokine den Schwerpunkt unserer Forschung dar. Schließlich befassen wir uns mit microRNAs und epigenetischen Mechanismen, die bei der Arteriosklerose und nach Myokardinfarkt Schlüsselfunktionen in Immunzellen regulieren und darüber wichtige Funktionen bei den Erkrankungen einnehmen.

Proteinbiochemie und LASP1 (E. Butt)

Die Arbeitsgruppe untersucht die biologische Bedeutung des Proteins LASP1 bei Prozessen der vaskulären Inflammation und Arteriosklerose. Ein Schwerpunkt liegt hier in der Aufklärung der LASP1 vermittelten Signalwege bei Adhäsion und Migration von Immunzellen mit Hilfe einer LASP1 defizienten Mauslinie.

Des Weiteren beschäftigen wir uns mit der pathophysiologischen Funktion von LASP-1 im Rahmen der Kanzerogenese in verschiedenen Tumorentitäten.

Ein zweites Arbeitsgebiet befasst sich mit der Charakterisierung von Zyklonukleotiden und deren Effektorproteinen. Eine Datenbank (www.cyclic-nucleotides.org) ermöglicht die Vorhersage von zellulären Nebenreaktionen beim Einsatz bestimmter cGMP- und cAMP-Analoga.

Genetik kardialer Erkrankungen

(M. Zimmer)

Im Mittelpunkt steht die Genetik kardialer Erkrankungen und Kardiomyopathien. Aktuell steht ein neues Gen, das eine erbliche dilatative Kardiomyopathie verursacht, im Fokus. Weitere Projekte sind Laminopathien als Folge von Haploinsuffizienz des Lamin A/C-Gens, die Mutations-Diagnostik von DCM-Genen und die Hochdurchsatz-SNP-Typisierung über MALDI-TOF / Sequenom.

Lehre

Im Studiengang Medizin werden die Bereiche Klinische Chemie / Laboratoriumsdiagnostik / Pathobiochemie / Hämostaseologie und Tumorbiologie vertreten; im Studiengang Biomedizin die Pathophysiologie, Genetik und die kardiovaskuläre Biologie. Das Institut ist außerdem an den Studiengängen Experimentelle Medizin, Biochemie, dem MD/PhD-Programm und der GSLS (Graduate School of Life Sciences) beteiligt und betreut medizinische und naturwissenschaftliche Dissertationen, Bachelor- und Masterarbeiten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Simsekyilmaz S, Cabrera-Fuentes HA, Meiler S, Kostin S, Baumer Y, Liehn EA, Weber C, Boisvert WA, Preissner KT, Zernecke A. (2014) Role of extracellular RNA in atherosclerotic plaque formation in mice. Circulation 129:598-606.

Vorlova S, Koch M, Manthey HD, Cochain C, Busch M, Chaudhari SM, Stegner D, Yepes M, Lorenz K, Nolte MW, Nieswandt B, Zernecke A. (2017) Coagulation factor XII induces pro-inflammatory cytokine responses in macrophages and promotes atherosclerosis in mice. Thromb Haemost 117:176-187.

Greißel A, Culmes M, Napieralski R, Wagner E, Gebhard H, Schmitt M, Zimmermann A, Eckstein HH, Zernecke A, Pelisek J.(2015) Alternation of histone and DNA methylation in human atherosclerotic carotid plaques. Thromb Haemost 114:390-402.

Chaudhari SM, Sluimer JC, Koch M, Theelen TL, Manthey HD, Busch M, Caballero-Franco C, Vogel F, Cochain C, Pelisek J, Daemen MJ, Lutz MB, Görlach A, Kissler S, Hermanns HM, Zernecke A. (2015) Deficiency of HIF1α in Antigen-Presenting Cells Aggravates Atherosclerosis and Type 1 T-Helper Cell Responses in Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 35:2316-25.

Cochain C, Koch M, Chaudhari SM, Busch M, Pelisek J, Boon L, Zernecke A. (2015) CD8+ T Cells Regulate Monopoiesis and Circulating Ly6C-high Monocyte Levels in Atherosclerosis in Mice. Circ Res 117:244-53.

Institut für Klinische Neurobiologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Michael Sendtner (Vorstand)

Versbacher Str. 5 97078 Würzburg Tel.: 0931/201-44000 Fax: 0931/201-44009 E-mail: Sendtner_M@ukw.de

http://neurobiologie.uk-wuerzburg.de/

Prof. Dr. rer. nat. Carmen Villmann Tel.: 0931/201-44035

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Klinische Neurobiologie wurde im Jahr 2000 als eigenständiges Forschungsinstitut am Universitätsklinikum Würzburg gegründet. Das Institut ist zum überwiegenden Teil grundlagenwissenschaftlich tätig, und klinisch in die Betreuung einer Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen an der Neurologischen Universitätsklinik eingebunden, um den Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Anwendung zu ermöglichen und sicherzustellen. Das Institut ist seit 2010 im Gebäude E4 in der Versbacher Str. 5 untergebracht.

Forschungsschwerpunkte

Zentrale Themen der Forschung sind die Mechanismen des neuronalen Zelltods, Signaltransduktionsmechanismen für die Aufrechterhaltung und Plastizität von axonalen Fortsätzen, die Etablierung und Analyse von Tiermodellen für Motoneuronerkrankungen sowie die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose und der spinalen Muskelatrophie, den beiden häufigsten Formen von Motoneuronerkrankungen bei Kindern und Erwachsenen.

Ein weiterer Forschungsfokus beschäftigt sich mit Fragestellungen zu den Mechanismen der Differenzierung neuraler Stammzellen in Nervenzellen und funktionelle neuronale Netzwerke. Dabei sind die Signaltransduktionswege, die durch neurotrophe Faktoren die Differenzierung, das Überleben und das axonale Wachstum von Neuronen beeinflussen, von zentralem Interesse. Die Generierung und Analyse von knockout Mausmodellen erlaubt es, die beteiligten Signalmoleküle zu erforschen.

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung ist die Analyse der Pathophysiologie der spinalen Muskelatrophie, der häufigsten Motoneuronenerkrankung bei Kindern. Diese Erkrankung ist durch axonale Defekte und Störungen der Neurotransmission an den neuromuskulären Synapsen gekennzeichnet. Diese Defekte sind auf einen gestörten Transport von mRNAs und auch nicht-kodierenden RNAs (ncRNAs) in axonale Projektionen von Motoneuronen gekennzeichnet. Auf der Basis dieser Experimente, können neue therapeutische Strategien zur Behandlung dieser Erkrankung entwickelt werden.

Seit 2012 existiert am Institut eine neue Forschungsgruppe, welche von Frau Prof. Carmen Villmann geleitet wird. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit molekularen Pathomechanismen bei motorischen Bewegungsstörungen, die durch Defekte in der glycinergen Neurotransmission verursacht werden. Mutationen im Genen, die für Glycinrezeptor Untereinheiten oder benachbarte Proteine der inhibitorischen glycinergen Synapse kodieren, sind mit der neurologischen Erbkrankheit Hyperekplexie (Startle Disease, Stiff-Baby Syndrom, OMIM #149400) assoziiert. Taktile oder akustische Reize lösen dabei eine typische Startle Reaktion aus, die zu einem kompletten Verlust der Kontrolle des Muskeltonus und der Haltung führt. Mausmodelle, die Mutationen in korrespondierenden Untereinheiten des Glycinrezeptors tra-

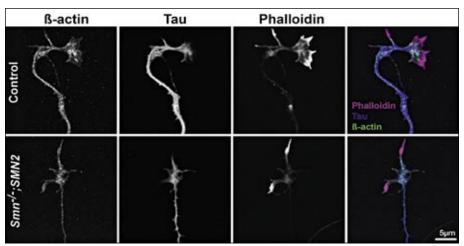


Abb.1: Fehlverteilung von zytoskeletalen Proteinen in isolierten spinalen Motoneuronen aus einem Mausmodell für die Spinale Muskelatrophie. Im Vergleich zu wildtypischen Kontrollmotoneuronen (oben) zeigen Smn defiziente Motoneurone (unten) reduzierte Levels von globulärem B-Aktin and Phalloidin-angefärbtem F-Aktin in Axonterminalen (reproduziert aus Jablonka et al., J. Anat. 224, 3-14, 2014).

Klinische Institute und Lehrstühle

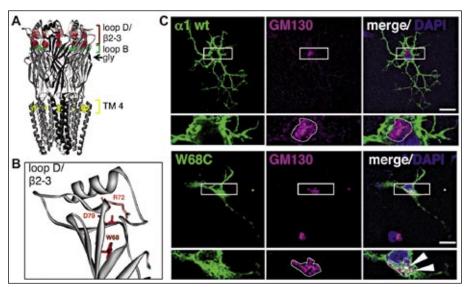


Abb. 2: Humane Hyperekplexie Varianten mit Mutationen in der D-Schleife des Glycinrezeptors beeinträchtigen die neuronale ER-Golgi Sortierung. (A) Pentamere Struktur des Glycinrezeptors. Die an der Proteinoberfläche lokalisierten Aminosäurereste der D-Schleife sind rot markiert. (B) Die D-Schleife ist mit den durch Mutationen betroffenen Resten (rot-rosa) vergrößert dargestellt. (C) Hier sind mit Wildtyp Rezeptor (wt) und humaner Variante (W68C) transfizierte hippocampale Neuronen dargestellt. Im Gegensatz zum Wildtyp zeigt die Patientenvariante eine cis-Golgi-Akkumulation und weniger dendritische Lokalisation als der Wildtyp Rezeptor (wt). (modifiziert nach Schaefer et al., J. Neurosci. 2015).

gen (spastic, spasmodic und oscillator) sind im Labor etabliert. Diese Mauslinien eignen sich die neurologische Erkrankung und ihre zugrundeliegenden Mechanismen zu untersuchen.

studiengangs Experimentelle Medizin angeboten.

tungen werden für Studierende des Begleit-

Zentrale Technologien am Institut sind neben modernen Zellkulturmethoden für primäre Motoneurone und der Generierung und Untersuchung von Mausmodellen mikroskopische Verfahren (konfokale Mikroskopie, 2-Photonen-Mikroskopie, Life Imaging), mit denen die Dynamiken und Störungen der Struktur und Funktion von Nervenzellen in Zellkultur untersucht werden können.

Lehre

Das Institut für Klinische Neurobiologie ist beteiligt an der Ausbildung von Studierenden im neuen internationalen Masterstudiengang Translational Neuroscience, welcher seit 2015 von der Medizinischen Fakultät angeboten wird. Weiterhin werden Studierende der Humanmedizin und der Biologischen Fakultät (Bachelor und Master Kurse) im Wahlpflichtfach Klinische Neurobiologie ausgebildet. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Ausbildung von Studierenden in den Studiengängen Biomedizin und Biochemie sowie von Studierenden der Klasse "Neurowissenschaften" der Graduiertenschule für Lebenswissenschaften. Weitere Lehrveranstal-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Saal L, Briese M, Kneitz S, Glinka M, Sendtner M. (2014) Subcellular transcriptome alterations in a cell culture model of spinal muscular atrophy point to widespread defects in axonal growth and presynaptic differentiation. RNA 20:1789-802.

Simon CM, Rauskolb S, Gunnersen JM, Holtmann B, Drepper C, Dombert B, Braga M, Wiese S, Jablonka S, Pühringer D, Zielasek J, Hoeflich A, Silani V, Wolf E, Kneitz S, Sommer C, Toyka KV, Sendtner M. (2015) Dysregulated IGFBP5 expression causes axon degeneration and motoneuron loss in diabetic neuropathy. Acta Neuropathol 130:373-387.

Schaefer N, Kluck CJ, Price KL, Meiselbach H, Vornberger N, Schwarzinger S, Hartmann S, Langlhofer G, Schulz S, Schlegel N, Brockmann K, Lynch B, Becker CM, Lummis SCR, Villmann C. (2015) Disturbed neuronal ER-Golgi sorting of unassembled glycine receptors suggests altered subcellular processing is a cause of human hyperekplexia. J Neurosci 35:422-37.

Briese M, Saal L, Appenzeller S, Moradi M, Baluapuri A, Sendtner M. (2016) Whole transcriptome profiling reveals the RNA content of motor axons. Nucleic Acids Research 44:E33.

Düzel E, van Praag H, Sendtner M. (2016) Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? Brain 139:662-73.

Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERM)

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. human. biol. Heike Walles (Lehrstuhlinhaberin)

Röntgenring 11 97070 Würzburg Tel: 0931/31 88828 Fax:: 0931/31 81068

E-mail: Heike.Walles@uni-wuerzburg.de www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/ medizin/lehrstuehle/Lehrstuhl_ Tissue_Engineering_und_Regenerative_Medizin

Allgemeine Angaben und Struktur

Die drei wissenschaftlichen Schwerpunkte des TERM sind - Technologien für das Tissue Engineering (TE) - 3D Gewebemodelle -Implantate für die Regenerative Medizin (Reg-Med). In den vergangenen zwei Jahren wurde das TE weiterentwickelt, um innovative biologisierte Implantate herzustellen und um an humanen vaskularisierten Gewebemodellen Interaktionen von Zellen und Materialien, Gewebe und Wirkstoffen oder Gewebe und Mikroorganismus zu untersuchen. Diese neuen Technologien sind die Grundlage für die erfolgreiche Einwerbung diverser Projekte, die die strategische Ausrichtung des Lehrstuhls nachhaltig unterstützen. Seit 2014 ist die BMBF geförderte Nachwuchsgruppe EtFace unter der Leitung von Herrn Dr. Dipl. Ing. Jan Hansmann komplett und kann erste innovative Ergebnisse publizieren. In Kooperation mit den Kollegen des Biozentrums ist es 2014 in ersten > Proof of Principle < Experimenten gelungen zu zeigen, dass humane 3D-Gewebemodelle auf für Untersuchung von Infektionsmechanismen eingesetzt werden können. Ab April 2016 fördert die DFG das Graduiertenkolleg >3D Infect<, in dem diverse 3D-In-vitro-Testsysteme basierend auf der BioVaSc-TERM® Trägerstruktur eingesetzt und weiterentwickelt werden. Der Bereich der Entwicklung von Transplantaten aus körpereigenen Zellen wurde 2015 durch das EU Projekt HemAcure verstärkt und erstmals werden gentechnologischen Methoden mit dem TE kombiniert, um eine autologe Therapie für Hämophilie Patienten zu entwickeln. Dieses Projekt wird von der EU mit insgesamt 5,5 Mio. € gefördert und durch das UKW koordiniert.

Forschungsschwerpunkte

Nachwuchsgruppe »ETFace« Entwicklung nahtloser Gewebe-Technik-Schnittstellen

Im BMBF Programm NanoMatFutur ist die **Nachwuchsgruppe ETFace** angesiedelt und beschäftigt sich mit Wechselwirkungen von Zellen und Implantatmaterialien. Grundlage der wissenschaftlichen Fragestellungen ist, dass beispielsweise nur ein Prozent der Energie einer Herzschrittmacherbatterie zur Stimulation von Kardiomyozyten verwendet wird, die restliche Energie geht in Form von Leckströmen an der Grenzfläche zwischen Herzschrittmacher und Gewebe verloren. Durch nanostruktrierte Oberflächen soll die Effizienz der Implantate gesteigert und zudem die Fremdköperreaktion, induziert

durch Implantate, minimiert werden. Dazu werden komplexe 3D in vitro Gewebemodelle zur Untersuchung der Fremdkörperreaktion aufgebaut und früh im Entwicklungsstadium die Induktion der fibrösen Verkapselung der Implantatmaterialien untersucht und parallel zur Steigerung der Effizienz optimiert.

Bioreaktoren

(J. Reboredo, J. Hansmann, S. Schürlein, T. Schwarz)

Durch die am TERM entwickelten Bioreaktorsysteme für z.B. Blutgefäße, Darm- oder Lungengewebe werden die physiologischen Umgebungen der kultivierten Gewebe nachgestellt. Bei der Weiterentwicklung dieser Technologien wird durch eine modulare Plattform die Skalierbarkeit der Systeme realisiert. Daneben werden die Anlagen auch für Implantat Herstellung unter GMP-Bedingungen weiterentwickelt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Automatisierung unter Einsatz von modernster Robotertechnologie werden hierbei Prozesse wie 3D Gewebekultur und verschiedener Testungen abgebildet.

Vaskularisierte humane Gewebe- und Krankheitsmodelle

(A. Appelt, D. Zdzieblo – iPS Technologie zum Aufbau von Testsystemen, F. Ehlicke, J. Ni-



Abb. 1: Inkubator für den Betrieb von speziellen Bioreaktorsystemen zur Kultivierung von 3-dimensionalen Geweben im Tissue Engineering.

Klinische Institute und Lehrstühle

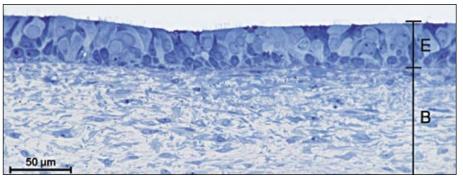


Abb. 2: 3D In-vitro-Testsystem der humanen Atemweg-Schleimhaut (Methylenblaufärbung). E: Epithel, B: Bindegewebe.

ckel Gewebemodelle für Muskuloskelettale Fragestellungen, G. Dandekar und S. Nietzer - Tumor Gewebemodelle, M. Steinke, A. Rossi, M. Metzger und M. Schweinlin – humane Barriere Modelle)

iPS Technologie

Am TERM werden Aufgrund des hohen Bedarfs und unter dem Aspekt der Standardisierung humanen Gewebemodellen basierend auf iPS-Zellen aufgebaut. Dazu wurde die Kultur und eine effiziente Differenzierung in unterschiedliche Zelltypen wie Endothelzellen, Astrozyten, Perizyten oder Cardiomyozyten etabliert. Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) stellt eine der dichtesten und wichtigsten Barrieren zwischen Blutzirkulation und Zentralnervensystem (ZNS) dar. Am TERM wurde ein auf iPS-Zellen basierendes BHS-Modell entwickelt. Dazu werden hiPSC in vitro in Endothelzellen und Astrozyten, die wichtigsten Zelltypen der Blut-Hirn-Schranke differenziert und zum Aufbau der 3D Gewebemodelle eingesetzt. Es ist geplant aus patientenspezifische hiPSC in vitro Krankheitsmodelle aufzubauen, um davon ausreichend Gewebemodelle auch für die Medikamententestungen aufzubauen.

Infektionsmodelle

Um neue präventive und therapeutische Strategien im Kampf gegen Infektionskrankheiten entwickeln zu können ist das Verständnis einer natürlichen Infektion Voraussetzung. Am TERM entwickeln wir 3D-In-vitro-Testsysteme zur Erforschung von Infektionsmechanismen. Das Keuchhustenbakterium *Bordetella pertussis* siedelt sich primär an den Flimmerhärchen der Atemweg-Schleimhaut an und attackiert so die humanen Atemwege. In unserem Testsystem mit funktionellen Flimmerhärchen, ließ sich eine Infektion mit Kulturüberständen von B.

pertussis nachbilden und erstmalig in vitro die Zerstörung von Atemweg-Epithelzellen nachweisen. Am TERM wurde ein Darmgewebemodel mit Hilfe der BioVaSc-TERM®-Technologie und der dynamischen Gewebekultur weiterentwickelt. In Zusammenarbeit mit IMIB, AG Prof. Dr. Jörg Vogel wurde auf dieser Basis ein humanes Triple-Kulturmodell aufgebaut, welches das menschliche Darmepithel, die Endothel-Barriere zum Blut und das Immunsystem (PBMCs) abbildet. Mit Hilfe markierter Salmonellen konnte die Transmigration untersucht und nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein zeitabhängiger Anstieg infizierter Epithelzellen, während das Endothel nicht betroffen war. Die Infektion bewirkte zudem eine Freisetzung von Interleukine und eine Aktivierung von Monozyten und NK-Zellen

Transplantate

(J. Braspenning, M. Haddad-Weber, O. Pullig, H. Walles)

Für die Herstellung von Implantaten werden (autologe) Zell-Matrix-Produkte auf Basis der BioVaSc[©]-Technologie oder CellPouch™ entwickelt. So können komplexe Gewebe mit erhaltener Gefäßstruktur und verbesserter Integrationsfähigkeit in vitro aufgebaut. und Projekte in unterschiedlichen (prä-)klinischen Entwicklungsstadien bearbeitet werden. Im EU Projekt HemAcure werden autologe Zellen der Patienten außerhalb des Körpers im Labor gentechnisch verändert, sodass sie den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII produzieren. Anschließend werden diese Zellen in einer "Zelltasche", der in den Körper des Patienten unter der Bauchdecke implantiert und, nachdem das Gewebe eingewachsen ist, mit den gentechnisch veränderten Zellen befüllt. Weil die Matrix (BioVaSc® oder CellPouch™) mit dem Blutkreislauf verbunden sind, könnten die Zellen kontinuierlich den Gerinnungsfaktor VIII produzieren und ins Blut abgeben.

Lehre

Die Dozenten des TERM sind aktiv mit Vorlesungen und Praktika eingebunden in die Veranstaltungen: Master Studiengang Biomedizin, Bachelor- und Masterstudiengang Technische Funktionswerkstoffe, Bachelor und Master Studiengang Biologie. Für Medizinstudenten wird das integrative Seminar "Biochemie Blut- und Knochenkrankheiten" angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Groeber F, Engelhardt L, Lange J, Kurdyn S, Schmid FF, Rücker C, Mielke S, Walles H, Hansmann J. (2016) A first vascularized skin equivalent for as an alternative to animal experimentation. AITFX 33:415-422

Schweinlin M, Rossi A, Lodes N, Lotz C, Hackenberg S, Steinke M, Walles H, Groeber F. (2016) Human barrier models for the in vitro assessment of drug delivery. Drug Deliv Transl Res. (in press).

Schwab A, Meeuwsen A, Ehlicke F, Hansmann J, Mulder L, Smits A, Walles H, Kock L. (2016) Ex vivo culture platform for assessment of cartilage repair treatment strategies. ALTEX doi: 10.14573/altex.1607111.

Fecher D, Hofmann E, Buck A, Bundschuh R, Nietzer S, Dandekar G, Walles T, Walles H, Lückerath K, Steinke M. (2016) Human Organotypic Lung Tumor Models: Suitable For Preclinical 18F-FDG PET-Imaging. PLoS One 11:e0160282.

Steinke M, Dally I, Friedel G, Walles H, Walles T. (2015) Host-integration of a tissue-engineered airway patch: two-year follow-up in a single patient. Tissue Eng Part A 21:573-9.

Lehrstuhl für Orthopädie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Maximilian Rudert (Direktor)

Orthopädische Klinik 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

Prof. Dr. med. Andre Steinert (bis 12/2016)

Aufgaben und Struktur

Die Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung für Erkrankungen der Bewegungsorgane, ihrer Verletzungen und deren Folgen. Die Klinik steht in der Trägerschaft des Bezirks Unterfranken. Integriert sind der Lehrstuhl für Orthopädie, die Universitätspoliklinik für Orthopädie und Osteologie und das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung. Neben dem Lehrstuhlinhaber, Prof. Dr. Maximilian Rudert, sind an der Patientenversorgung und den Aufgaben in Lehre und Forschung ein C3-Professor, 6 Oberärzte und 15 Assistenzärzte beteiligt. Das Haus verfügt über 123 Betten, in 5 Operationssälen werden im Jahr über 4175 Eingriffe durchgeführt. In der Poliklinik werden pro Jahr ca. 18.300 Patienten ambulant behandelt. Das König-Ludwig-Haus verfügt zusätzlich über eigene Abteilungen für Röntgendiagnostik und Physikalische Therapie mit Krankengymnastik.

Das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung ist eine interaktive Plattform zwischen Grundlagenwissenschaft, translationaler Forschung und klinischer Umsetzung innovativer Therapiestrategien. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Biologie Mesenchymaler Stammzellen und die Entwicklung zellbasierter therapeutischer Verfahren inklusive Tissue Engineering für die Regeneration mesenchymaler Gewebe wie Knochen, Knorpel, Sehnen und Bänder. Weiterhin wurde in den letzten Jahren eine intensive Interaktion mit den onkologischen Einrichtungen des Klinikums etabliert, hier ist der Forschungsschwerpunkt die Knochenmetastasierung, speziell die Knochenerkrankung bei multiplem Myelom. Das Zentrum unterstützt den Lehrstuhl vor allem in der Repräsentation von Forschung und Lehre in der Orthopädie. Der Leiter des Zentrums, Prof. Dr. Franz Jakob, ist gleichzeitig Sprecher des interdisziplinären Muskuloskelettalen Centrums Würzburg MCW, das Ausgangspunkt der Entwicklung eines wachsenden Forschungsschwerpunkts an der Universität Würzburg ist (www.mcw.medizin.uniwuerzburg.de).

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

- Endoprothetik von Hüft-, Knie-, Schulterund 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, Tumorerkrankungen und Knochenmetastasierung)
- Seltene Knochenerkrankungen mit spezieller Expertise für die Hypophosphatasie, Phosphat-Verlust-Syndrom bei onkogener Osteomalazie und M. Paget (in enger Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Seltene Erkrankungen ZESE)

Konsiliarische Betreuung zahlreicher anderer Kliniken und Behindertenzentren.

Forschungsschwerpunkte

Das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung verfügt über einen wissenschaftlichen Labortrakt mit insgesamt 600 gm Arbeitsfläche (S1, S2) mit einem Standort Brettreichstrasse 11, einem zweiten Standort Röntgenring 11 und einem dritten Standort Friedrich-Bergius-Ring 15 im Gründerzentrum der Universität. Das Zentrum wird durch den Bezirk Unterfranken unterstützt. Es besteht eine umfangreiche Drittmittelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG-Forschergruppen FOR 1586, mehrere Einzelanträge), das BMBF (Verbund DIMEOs, Deutsch-Französisches Konsortium OBELICS, die Europäische Union (EU-Konsortien VASCUBONE, Hydro-ZONES), das IZKF der Universität Würzburg, die Arthrose-Hilfe e. V., die Bayerische Forschungsstiftung (Forschungsverbund Muskelschwund (Sarkopenie) und Osteoporose - Folgen eingeschränkter Regeneration im Alter FORMOsA), das Netzwerk Muskuloskelettale Regeneration der Sektion Grundla-

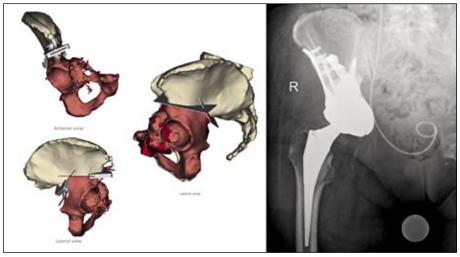


Abb. 1: Beckenteilersatz nach Resektion eines Chondrosarkoms. Dreidimensionale präoperative Planung und klinisches Ergebnis nach Resektion vom Typ II/III.

Klinische Institute und Lehrstühle

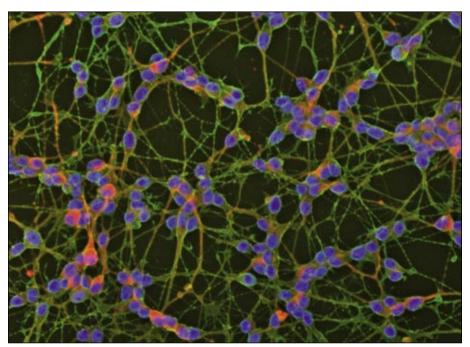


Abb. 2: Effekt der alkalischen Phophatase auf die Differenzierung neuronaler Zellen SH-SY5Y^{TNAP high} nach 8 Tagen neurogener Differenzierung (Doppelfärbung TNAP (grün)+ tau (rot)) (nach Graser et al., Bone 2015).

genforschung der DGOU und zahlreiche Industriekooperationen. In 2015 wurde eine Förderung über EFRE-Mittel zum Aufbau eines Zentrums für Bewegungsforschung gewährt. Die Anzahl der Drittmittelstellen beträgt 19(Stand 12/2015). Das König-Ludwig-Haus verfügt über eine Klinische Studieneinheit (Leitung Dr. L. Seefried), die Klinische Phase II/III und Phase IV Studien durchführt und in enger Kooperation mit dem Lehrstuhl für Klinische Studien und dem Fraunhofer Translationszentrum, sowie mit den grundlagenwissenschaftlichen Projekten betrieben wird.

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit

- Biologie mesenchymaler Stammzellen (F. Jakob, R. Ebert, B. Mentrup, S. Müller-Deubert, L. Seefried, C. Hofmann (Gastwissenschaftlerin Kinderklinik))
- Epigenetik und Chromatinmodifikation in Mesenchymalen Stammzellen (F. Jakob, R. Ebert, B. Mentrup)
- Tumororthopädie und Knochenmetastasen (DFG FOR 1586, Therapie-Einheit Multiples Myelom, Sanderstiftung) (M. Rudert, F. Jakob, N. Schütze, M. Lüdemann, L. Seefried, J. Dotterweich, R. Ebert)
- Molekulare Orthopädie und Zellbiologie (N. Schütze, T. Schilling, S. Hondke, M. Simann, B. Hafen, S.LeBlanc)
- Tissue Engineering, Regenerative Medizin,

- Translationale Zelltherapie (A. Steinert, M. Rudert)
- Gentherapie und Regenerative Medizin bei Muskuloskelettalen Erkrankungen (A. Steinert, B. Holzapfel, M. Weissenberger, B. Gever)
- Biomechanik und Mechanobiologie (F. Jakob, L. Seefried, S. Müller-Deubert, A. Steinert, M. Hoberg, R. Ebert)
- Tissue Engineering von Meniskusgewebe (M. Rudert, M. Hoberg, A. Steinert)
- Nanofasertechnologie und Elektrospinning (F. Jakob, R. Ebert)
- Tumorchirurgie und dreidimensionale Defektrekonstruktion (M. Rudert, B. Holzapfel)
- Spezielle Verfahren der operativen Rekonstruktion des Schultergelenks (P. Plumhoff, L. Seefried)
- Autologe Chondrozytentransplantation (A Steinert, T. Barthel)
- Applikation mesenchymaler Stammzellen zur Therapie der Osteonekrose und der Arthrose (M. Rudert)
- Endoprothetik des Hüft- und des Kniegelenkes (M. Rudert, M. Hoberg)
- Patientenindividuelle Gelenkversorgung an Knie, Hüfte und Becken (M. Rudert, A. Steinert, M. Hoberg, B. Holzapfel, J. Arnholdt)
- Spezielle Kinderorthopädie, Wirbelsäulenund Fußchirurgie (P. Raab, M. Walcher)
- Klinische Studien zur Osteoporose und zu Metabolischen Osteopathien (F. Jakob, L. Seefried, G. Baron, F. Genest)
- Rachitis in Nigeria (P. Raab, R. Ebert, F. Jakoh)

Lehre

- Vorlesung Grundlagen der Orthopädie
- Kursus der allgemeinen klinischen Untersuchungen in dem nichtoperativen und dem operativen Stoffgebiet
- Praktikum der Orthopädie (Orthopädie am Krankenbett in kleinen Gruppen, ergänzt durch Demonstrationen der Physiotherapie, Gipstechnik und Orthopädietechnik)
- Vorlesung Grundlagen der Orthopädie (zum Praktikum)
- Klinische Visite, Klinische Röntgenbesprechung, Orthopädisches Kolloquium
- Molekulare Aspekte von Knochenerkrankungen – Gene und Zellbiologie
- Molekulare Methoden in der osteologischen Grundlagenforschung
- Integriertes Seminar Blut und Knochen
- Grundlagen der Zellbiologie (Studiengang "Funktionswerkstoffe")
- Implantate in der Medizin (Studiengang "Funktionswerkstoffe")

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Steinert AF, Kunz M, Prager P, Göbel S, Klein-Hitpass L, Ebert R, Nöth U, Jakob F, Gohlke F. (2015) Characterization of bursa subacromialis-derived mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther 6:114.

Simann M, Le Blanc S, Schneider V, Zehe V, Lüdemann M, Schütze N, Jakob F, Schilling T. (2017) Canonical FGFs Prevent Osteogenic Lineage Commitment and Differentiation of Human Bone Marrow Stromal Cells Via ERK1/2 Signaling. J Cell Biochem 118:263-275.

Hofbauer LC, Rachner TD, Coleman RE, Jakob F. (2014) Endocrine aspects of bone metastases. Lancet Diabetes Endocrinol 2:500-12.

Hoberg M, Konrads C, Huber S, Reppenhagen S, Walcher M, Steinert A, Barthel T, Rudert M. (2015) Outcome of a modular head-neck adapter system in revision hip arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg 135:1469-74.

Holzapfel BM, Hutmacher DW, Nowlan B, Barbier V, Thibaudeau L, Theodoropoulos C, Hooper JD, Loessner D, Clements JA, Russell PJ, Pettit AR, Winkler IG, Levesque JP. (2015) Tissue engineered humanized bone supports human hematopoiesis in vivo. Biomaterials 61:103-14.

Institut für Medizinische Lehre und Ausbildungsforschung

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Sarah König, MME (Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-55220 Fax. 0931/201-55222 E-mail: koenig_sarah@ukw.de www.medizinlehre-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Zum 01.10.2016 wurde das Institut für Medizinische Lehre und Ausbildungsforschung gegründet. Zu den Aufgaben des interdisziplinären Teams gehören die Entwicklung und wissenschaftliche Evaluation innovativer Lehr- und Prüfungskonzepte sowie neuer Evaluationsstrategien. Daneben werden zentrale Aufgaben für die Curricularentwicklung (Kompetenzorientierung in der Lehre) und Fakultätsentwicklung (medizindidaktische Dozententrainings) übernommen. Au-Berdem ist eine Beratungsstelle aus erfahrenen Hochschuldidaktikern und Teststatistikern integriert, die verschiedene Lehrprojekte der Fakultät im Hinblick auf effiziente Lehrmethoden mit Evidenzbasierung und Lehrforschung beraten. Die medizinische

Ausbildungsforschung hat zum Ziel, die Wirksamkeit von Lehrinterventionen und die Gestaltung von qualitätsgesicherten Prüfungen zu ergründen.

Forschungsschwerpunkte

Evaluation des Lernklimas und Lernerfolgs im Praktischen Jahr

(C. Rabe)

Evaluationsergebnisse leisten einen wichtigen Beitrag zur Qualitätskontrolle. Zudem können sinnvolle Maßnahmen abgeleitet werden, die der Verbesserung von Lehrveranstaltung und der Konzeption des Curriculums dienen. Grundvoraussetzung ist ein valides und reliables Messinstrument, das wir aktuell für die arbeitsplatzbasierte Ausbildung der Medizinstudierenden im Praktischen Jahr entwickeln. Erstmals wird das Lernklima und der selbsteingeschätzte Lernerfolg der Studierenden in den Pflicht-Tertialen Chirurgie und Innere Medizin mittels einer Onlineumfrage erhoben. Neben der psychometrischen Testung des Fragebogens stehen verschiedene Rechenoperationen zur Ermittlung des Lernzuwachses im Vordergrund. Zukünftig wird die Beurteilung der Studierenden allen beteiligten Kliniken am Universitätsklinikum Würzburg und den Lehrkrankenhäusern unter Verwendung von vergleichenden Scores und Mappings zur Verfügung gestellt.

Wissenschaftskompetenz in Aus- und Weiterbildung

(C. Rabe)

Wissenschaftskompetenz stellt eine wichtige Grundlage für die Ausübung des Arztberufes dar. Im Rahmen einer Interviewstudie werden junge Nachwuchswissenschaftlerin-

nen und -wissenschaftler aus der Medizin (Clinician Scientists) sowie deren Betreuerinnen und Betreuer zu Einschätzung des Bedarfs, der inhaltlichen Ausrichtung und den förderlichen Strukturen der Wissenschaftskompetenz befragt (retrospektive Betrachtung). Zusätzlich werden Rahmenbedingungen und Angebote zum Erwerb von Personenkompetenzen durch die Teilnehmenden der Studie bewertet. Die gewonnenen Ergebnisse dieser qualitativen Studie können als Hilfestellung zur Verankerung eines longitudinalen Moduls "Wissenschaftliches Arbeiten" im Medizinstudium und zur Integration von strukturierten Promotionsprogrammen herangezogen werden.

Kompetenzbasiertes Prüfen klinischpraktischer Fertigkeiten

(J. Backhaus)

Klinisch-praktische Kompetenz wird im Medizinstudium regelhaft im OSCE-Format (Objective Structured Clinical Examination) geprüft. Die Auswertung mittels der probabilistischen Testtheorie (Item-Response-Theory (IRT)) trägt zur Qualitätssicherung bei und ermöglicht die psychometrische Überprüfung der Daten. Es soll geklärt werden, inwieweit die Items (Bewertungskriterien) der Prüfungslisten der OSCE-Stationen das Konstrukt "klinische Kompetenz" erfassen und inwieweit es im longitudinalen Verlauf der Semester stabil bleibt. Als Grundlage des neuen Auswertungsverfahrens wurde eine Syntax geschrieben, die u.a. die Berechnung von Personenkompetenzen und Differential Item Functioning einschließt.





Abb. 1: Interprofessionelle Zusammenarbeit im Team mit verschiedenen Gesundheitsberufen. Am UKW werden erstmals Studierende und Pflegekräfte in der Ausbildungsphase gemeinsam unterrichtet. Foto: Andrew Entwistle.

Stereotypenbildung in der berufsübergreifenden Zusammenarbeit

(S. Sippel)

Stereotypenbildung und wechselseitige Rollenerwartungsbilder spielen in der interprofessionellen Teamarbeit der Gesundheitsberufe eine große Rolle. Die Analyse von Entstehungsprozessen und das Trainieren der Veränderungsbereitschaft mit den Ärztinnen und Ärzten, Pflegenden sowie Therapeuten und Therapeutinnen sind eine wesentliche Voraussetzung, um die Zusammenarbeit und die gegenseitige Wahrnehmung und Wertschätzung zu verbessern. Mit Hilfe quantitativer und qualitativer Methoden werden die Einstellungen der Medizinstudierenden sowie der Auszubildenden für die eigene und die fremde Berufsgruppe erfasst. Aus den Hinweisen auf einzelne Wirkmechanismen können dann geeignete Interventionen entwickelt werden, um Vorurteilen entgegenzuwirken.

Lehre

Dozententraining (Medizindidaktisches Zertifikat)

Das Institut hat ein interprofessionelles Trainingsprogramm für die fachdidaktische Basisqualifikation der Lehrenden in der Medizin implementiert. Das Qualifizierungsprogramm ist bayernweit anerkannt und umfasst 60 Unterrichtsstunden. Es richtet sich an alle Lehrenden in der Medizin (Ärzte/Ärztinnen, Pflegende, Therapeuten/Therapeutinnen), die ihre Methodenkompetenz in der Didaktik erweitern möchten. Die Teilnehmenden lernen die Rahmenbedingungen der Medizinerausbildung und die zugrundeliegenden Konzepte kennen. Sie definieren kompetenzbasierte Lernziele, verwenden passende Lehrmethoden und kongruente Prüfungsformen. Sie erlernen Präsentationsfertigkeiten und ein Repertoire an Methoden, die sie professionell in ihren Lehrveranstaltungen anwenden. Praxisnah erfahren die Teilnehmenden, wie sie ihre didaktischen Fertigkeiten optimieren können. Außerdem lernen sie, wie sie die Lehre im Arbeitsalltag im Rahmen der Krankenversorgung (z.B. Ambulanz, Station) oder im Wissenschaftskontext in ihre Tätigkeit am Arbeitsplatz integrieren können. Ferner werden Strategien für eine zielgerichtete Lehrveranstaltungsevaluation und kompetenzbasierte, schriftliche Prüfungen vermittelt.

Neues E-Learning Modul "Aufklärung vor Operation"

In Kooperation mit der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie hat das Institut ein neues Online-Modul zur "Aufklärung vor Operation" in das Blockpraktikum Chirurgie integriert. Das sog. flipped-classroom-Konzept basiert auf einer Podcast-Vorbereitung inkl. Anleitung zum selbstgesteuerten Lernen. Die Studierenden erarbeiten selbstständig die Inhalte und führen als Praxistransfer Gespräche mit Schauspielpatienten durch. Hierdurch wird den Studierenden eine patientenzentrierte Ausbildung ermöglicht

Judge the Situation

Ein neues Pflichtseminar ermöglicht Erstsemesterstudierenden der Zahn- und Humanmedizin einen ersten Kontakt mit dem Thema Wissenschaft. Ziel des interaktiven Seminars ist es, die Teilnehmenden für Wissenschaft zu sensibilisieren, gute wissenschaftliche Praxis, den Umgang mit Daten und Urheberrecht zu reflektieren. Hierbei kommt der Situational Judgement Test zum Einsatz, bei dem die Studierenden eine Situation anhand von fünf vorgegebenen Handlungsoptionen im Spannungsfeld zwischen Rechtsgrundlagen und sozialer Erwünschtheit analysieren und bewerten. Zusätzlich erhalten die Studierenden einen Überblick über Forschungsstrukturen und Angebote zum wissenschaftlichen Arbeiten am Standort Würzburg.

Interprofessionelle Kommunikation und Teamarbeit

Die Robert Bosch Stiftung fördert das Institut bei einem neuen Lehrkonzept, in dem Medizinstudierende sowie Auszubildende in Gesundheitsberufen erstmals als Team gemeinsam unterrichtet werden. Ziel ist, eine noch harmonischere und effizientere Zusammenarbeit am späteren Arbeitsplatz zu erreichen. Die Teilnehmenden durchlaufen einen dreiteiligen Workshop. Sie reflektieren typische "Critical Incidents" aus ihren interprofessionellen Berufserfahrungen und tragen wechselseitige Erwartungen und spezifische Vorurteile zusammen. In gemeinsamen Rollenspielen und mit Schauspielpatienten üben sie das kooperative Management von beruflichen Situationen im OP und auf Station. Dabei werden Feedbackstrategien, Dimensionen der Kommunikation, Regeln der Zusammenarbeit und hierarchische Strukturen analysiert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schwarz L, Sippel S, Entwistle A, Hell AK, Koenig S. (2016) Biographic Characteristics and Factors Perceived as Affecting Female and Male Careers in Academic Surgery: The Tenured Gender Battle to Make It to the Top. Eur Surg Res 57:139-154.

Rabe C, Ghadimi M, König S. (2016) Undergraduate Medical Students "On Call" to Assist in Theatre: Analysis of the Financial Aspects and a Mixed-Method Study Exploring Their Motives for Working. Zentralbl Chir 21 [Epub ahead of print].

Homayounfar K, König S, Rabe C, Beck-Broichsitter B, Lützen U, Ghadimi MB, Schmidt C. (2016) Recruiting and Personal Development in Surgical Departments of Large Referral Centers - Current Practice and Options for Improvement from Industry and Service Business. Zentralbl Chir 23 [Epub ahead of print].

Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll (Lehrstuhlinhaber)

Pleicherwall 2 97070 Würzburg Tel.: 0931/201-72610 Fax: 0931/201-73500

E-mail: office@fmz.uni-wuerzburg.de www.fmz.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Paul Dalton Tel.: 0931/201-74081

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde ist ein Materialforschungslehrstuhl, der in den Zahnkliniken angesiedelt ist. Seine Aufgabe besteht vor allem in der Neuentwicklung innovativer, biokompatibler und bioaktiver Materialien für Anwendungen in der biomedizinischen Grundlagenforschung sowie im klinischen Bereich, mit Fokus auf regenerativen Materialien und Therapien. Dementsprechend arbeitet am Lehrstuhl ein interdisziplinäres Team aus Biologen, Chemikern, Pharmazeuten, Materialwissenschaftlern und Physikern zusammen mit klinischen Anwendern und verschiedenen universitären Kooperationspartnern an der Realisierung des Abteilungsleitbildes "Höhere Lebensqualität durch innovative Materialien". Zur Bearbeitung der Forschungstätigkeiten gliedert sich der Lehrstuhl in die fünf Kompetenzplattformen hierarchische Systeme, Biofabrikation, bioaktive anorganische Gerüste, Nano-Biotechnologie und (mikro-)biologische Testung. Die Arbeiten der Abteilung wurden in den letzten beiden lahren vom Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung des Universitätsklinikums Würzburg, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie der Europäischen Union finanziell unterstützt.

Forschungsschwerpunkte

Hierarchische Systeme

Im Körper sind Zellen von einer Extrazellulären Matrix (EZM) umgeben, welche das Überleben der Zellen gewährleistet und ihre Funktion maßgeblich beeinflusst und kontrolliert. Die Hauptkomponenten der EZM sind Hydrogele für die Homöostase des Gewebes sowie nichtlösliche Polymerfasern, die den Zellen als mechanisches Gerüst dienen. Darüber hinaus sind Gewebe hierarchisch strukturiert, sodass Bereiche mit unterschiedlicher biochemischer Zusammensetzung und mechanischer Eigenschaften, die jeweils verschiedene Zelltypen beheimaten, in einer gewebespezifischen räumlichen Struktur angeordnet sind. Oft fungieren Basalmembranen als dünne Trennschichten zwischen Geweben und sorgen für die richtige Zellpolarisierung und gerichtetes Wachstum, beispielsweise in der Haut.

Eine Kernaktivität des Lehrstuhles besteht in der Synthese, Verarbeitung und Charakterisierung von in der Regel polymerbasierten bioabbaubaren Materialien, um so Strukturen zu generieren, die sowohl die EZM, als auch die Hierarchie des Zielgewebes ihrer biochemischen Funktion und ihrem strukturellen Aufbau bestmöglich nachahmen können. Hierzu werden sowohl modifizierte Biopolymere sowie biokompatible funktionale Polymere verwendet. Um aus diesen Materialien gezielt Strukturen aufzubauen, werden Methoden wie das elektrostatische Verspinnen von Lösungen oder auch die orientierte Gefrierstrukturierung von Hydrogelen verwendet. Abbildung 1 zeigt ein dem Knorpel nachempfundenes, schichtartig aufgebautes Konstrukt mit gerichteten Mikroporen, die orthogonal zu den Schichten verlaufen und somit eine Zelleinwanderung in die verschiedenen Ebenen des Konstruktes ermöglichen.

Biofabrikation

In additiven Fertigungsverfahren wird zunächst das zu fertigende Objekt an einem Computer als Modell erstellt und in horizontale Schichten aufgeteilt. Dann erfolgt die Herstellung des Objektes ohne die Verwendung einer Form durch einen Schicht-für-Schicht Aufbau mit einer für das entsprechende Material geeigneten Technologie. Die gleichzeitige Verarbeitung von Zellen und Materialien mit solchen Verfahren für die Biomaterialforschung und die regenerative Medizin wird als Biofabrikation bezeichnet. Die Forschungsarbeiten des Lehrstuhles fokussieren sich hier auf die Entwicklung druckbarer und zellkom-

patibler Hydrogele und deren Verwendung für die Biofabrikation von Geweben. Abbildung 2 zeigt beispielhaft das Computermodell eines menschlichen Ohrs, welches mit einem Dispensdrucker aus einem Hydrogel gedruckt wurde.

Als weiteres Verfahren wurde eine neue und international einzigartige Methode etabliert, mit der Mikrometerdünne Fasern kontrolliert in hochgeordnete Gerüste ablegen lassen. Dies wird durch eine Kombination von elektrostatisch unterstütztem Verspinnen von Polymerschmelzen und einer automatisierten Bewegung der Ablagefläche erreicht.

Bioaktive Anorganische Gerüste

Die Entwicklung keramischer Trägerstrukturen für den Knochenersatz erfolgt am Lehrstuhl aus reaktiven Zementpulvern von Calcium- und Magnesiumphosphaten, die mit einer wässrigen Phase abbinden und ohne Sinterung ein stabiles Implantat bilden. Je nach Einsatzgebiet ist die Anwendung der biodegradierbaren Knochenersatzwerkstoffe in Form von Pasten, einfachen Formkörpern oder Granulaten von Vorteil. Die Übertragung der Zementsysteme auf den 3D-Pulverdruck erlaubt dabei die Herstellung patientenspezifischer Implantate (Abbildung 3). Alle Anwendungsformen resultieren in mikroporösen und dadurch bioaktiven Zementgefügen. Die Verarbeitung bei Raumtemperatur bietet zudem die Möglichkeit, organische Modifikationen wie Antibiotika oder Proteine in die Werkstoffe einzubringen. Die lokale Freisetzung der Wirkstoffe aus der Zementmatrix in den Knochen ermöglicht die kontrollierte Freisetzung pharmakologisch wirksa-

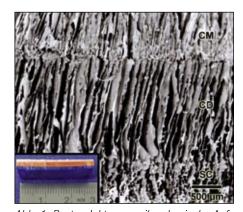


Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines dreischichtigen, gerichtet gefrierstrukturierten Konstrukts mit Schichten, deren Zusammensetzung osteochondralem Gewebe nachempfunden sind. Das kleine Bild zeigt eine digitale Fotoaufnahme eines Konstruktes mit eingefärbten Schichten zur Verdeutlichung der hierarchischen Struktur.

Zentrum für Zahn- Mund- und Kiefergesundheit (ZMKG)

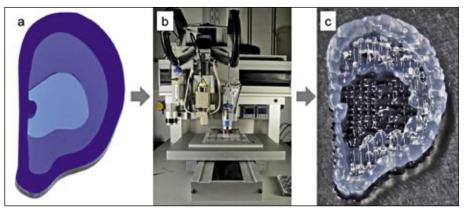


Abb. 2: (a) CAD-Modell in Form eines menschlichen Ohrs. (b) 3D Drucker für die Biofabrikation mit Hydrogelen. (c) Gedrucktes Hydrogel-Ohr.

mer Mengen ohne systemische Nebenwirkungen. Neben dem Einsatz proteinbasierter Wachstumsfaktoren wird auch die Ausstattung der Keramiken mit bioaktiven lonen wie Sr²+ oder Cu²+ erforscht. In den letzten Jahren rückte zudem die Erforschung von Hybridsystemen in den Vordergrund, zum einen durch den Einsatz von Fasern beim 3D Druck, als auch durch die Entwicklung dual-härtender Systeme aus einer Kombination von Zement mit vernetzbaren Hydrogelen.

Nano-Biotechnologie

Nanopartikel sind groß genug, um biologisch aktive Substanzen aufzunehmen und zu transportieren, aber auch klein genug, um von Zellen aufgenommen zu werden und sich aktiver biologischer Transportprozesse zu bedienen. Dies eröffnet ein enormes Potential zum gesteuerten Transport empfindlicher Wirkstoffe über Barrieren im Körper in das Zielgewebe. Am Lehrstuhl werden Nanopartikel für unterschiedliche Zwecke erforscht. Ein spezielles Arbeitsfeld bilden kolloidale partikuläre Hydrogele, so genannte Nanogele. Diese kombinieren die Charakteristika von Hydrogelen, wie Biokompatibilität, hohen Wassergehalt und einstellbare chemische und mechanische Eigenschaften, mit den Merkmalen von Nanopartikeln, nämlich großer Oberfläche und Dimensionen im Bereich von Zellkompartimenten. Dies macht sie zu faszinierenden Kandidaten, um bioaktive Moleküle einzuschließen und diese durch Bereitstellung einer hydrophilen Umgebung vor der Degradation zu schützen. Die oxidative Vernetzung von thiofunktionalen Polymeren beispielsweise führt zu Nanogelen, welche in der sauren Umgebung des Magens stabil sind, im alkalischen Milieu des Darms jedoch mukoadhäsiv werden und an der Darmwand adhärieren, wo sie ihre Beladung freisetzen. Auf diese Weise konnten Peptide nach oraler Administration in Darmzellen transportiert werden, welche dort die Resorption von Zucker regulieren.

(Mikro-)Biologische Testung

Dieser Schwerpunktbereich beschäftigt sich mit der Reaktion unterschiedlicher, prokaryotischer sowie eukaryotischer, hier zumeist humaner Zelltypen, mit den Biomaterialien und Werkstoffen, die in den anderen Schwerpunkten des Lehrstuhles erforscht werden. Themen sind unter anderem Zell-Oberflächen-Wechselwirkungen, wobei neben den Oberflächeneigenschaften in 2D sowie in 3D auch Effekte wie Porengröße in einem Gerüstmaterial, z.B. Gele und Fasern, auf Zelldifferenzierungen analysiert werden. Des Weiteren sind die Interaktion von Zellen mit Nanomaterialien sowie Kokultursysteme Gegenstand der Forschung.

Zudem ist dieser Plattform ein akkreditiertes und von der ZLG anerkanntes Testlabor angegliedert, in dem Zytokompatibilitätstests nach DIN EN ISO 10993-5 sowie Biokompatibilitätstests nach DIN EN ISO 10993-6 auch im Auftrag externer Kunden durchgeführt werden können.

Lehre

Die Lehraktivität umfasst Vorlesungen zu den Themen Biomaterialien, Biofabrikation, Polymere und Verbundwerkstoffen, sowie zur Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen. Zielgruppen sind Studenten der Zahnheilkunde, des Masterstudiengangs Biomedizin sowie – zusammen mit der Fakultät für Physik – Studenten der Nanostrukturtechnik. Insbesondere steht bei den Lehrtätigkeiten der interdisziplinäre und transfakultative Bachelor- und Masterstudiengang Funktionswerkstoffe im Fokus. Ein besonderes Lehran-

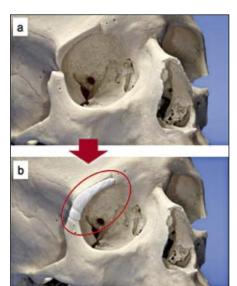


Abb. 3: (a) Schädel mit Defekt im Orbitarand. (d) Passgenau gedrucktes und eingesetztes Calciumphosphat-Implantat.

gebot besteht in dem von der EU geförderten Master-Studiengang *Biofabrication*, der zusammen mit den Universitäten Utrecht (NL), Wollongong (AUS) und Queensland University of Technology (QUT, AUS) durchgeführt wird.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Stichler, S, Jungst T, Schamel M, Zilkowski I, Kuhlmann M, Böck T, Blunk T, Teßmar J, Groll J. (2017) Thiol-ene clickable poly(glycidol) hydrogels for biofabrication. Annals of Biomedical Engineering 45:273-285.

Hochleitner G, Jüngst T, Brown TD, Hahn K, Moseke C, Jakob F, Dalton PD, Groll J. (2015) Additive Manufacturing of Scaffolds with Sub-micron Filaments via Melt Electrospinning Writing. Biofabrication 7:035002.

Schmitz M, Kuhlmann M, Reimann O, Hackenberger CPR, Groll J (2015) Side Chain Cysteine Functionalized Poly(2-oxazoline)s for Multiple Peptide Conjugation by Native Chemical Ligation. Biomacromolecules 16:1088–1094.

Geffers M, Barralet JE, Groll J, Gbureck U. (2015) Dual setting brushite-silica gel cements. Acta Biomaterialia 11:467-476.

Schacht K, Jüngst T, Schweinlin M, Ewald A, Groll J, Scheibel T. (2015) Biofabrication of Cell-loaded, 3D Recombinant Spider Silk Constructs. Angewandte Chemie International Edition 54:2816–2820. / Angewandte Chemie 127:2858–2862.

Poliklinik für Kieferorthopädie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. dent. Angelika Stellzig-Eisenhauer (Direktorin)

Pleicherwall 2 97070 Würzburg Tel.: 0931/201-73320 Fax: 0931/201-73300 E-mail: Stellzig_A@ukw.de www.kieferorthopaedie.ukw.de

Prof. Dr. rer. nat. Kathleen Wermke Tel.: 0931/201-73310

Dazu zählen im Kindes- und Jugendalter die Prophylaxe von Zahn- und Kieferfehlstellungen, die Therapie von Kieferfehllagen durch Ausnützung und Steuerung des körpereigenen Wachstums und die Korrektur von Zahnfehlstellungen. Ein besonderer Schwerpunkt der Poliklinik für Kieferorthopädie ist die Behandlung von erwachsenen Patienten unter Anwendung spezifischer festsitzender Behandlungstechniken aufgrund der besonderen parodontalen und prothetischen Situation.

Darüber hinaus ist die Krankenversorgung an der Poliklinik für Kieferorthopädie durch die interdisziplinäre Kooperation mit den zahnmedizinischen/medizinischen Nachbarfächern geprägt. Mittels kieferorthopädischer Intervention kann die Behandlung anderer Disziplinen erleichtert bzw. ermöglicht werden. Im Speziellen besteht eine enge klinische Zusammenarbeit mit der Mund-, Kieferund Plastischen Gesichtschirurgie zur Versorgung von Patienten mit komplexen kraniofazialen Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Syndrome), ausgeprägten Kieferfehlstellungen (Dysgnathien) und Kiefergelenkfortsatzfrakturen. Patienten mit lagerungsbedingten Plagiozephalus werden konservativ durch funktionsorthopädische Wachstumsfreigabe mittels einer individuellen Kopforthese in enger Zusammenarbeit mit der pädiatrischen Neurochirurgie sowie der Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie in der Poliklinik für Kieferorthopädie betreut.

In Zusammenarbeit mit der zahnärztlichen Prothetik und der Zahnerhaltungskunde/Parodontologie wird die Reorientierung der Zähne durchgeführt. Diese Therapiemaßnahme ist als Vorbereitung vor einer restaurativen Rehabilitationen des gesamten stomatognathen Systems indiziert.

Behandelt werden in der Poliklinik jährlich ca. 1.500 Patienten aller Altersstufen mit 3-6 wöchigen Kontrollterminen. Rund 600 Patienten suchen die Poliklinik pro Jahr zu einer kieferorthopädischen Beratung auf.

Forschungsschwerpunkte

Dreidimensionale stereophotogrammetrische Diagnostik des Schädels und Verlaufsanalyse bei Kindern mit Lagerungsplagiozephalus oder Sagittalnahtsynostose unter Berücksichtigung der psychomotorischen Entwicklung. Etablierung und 3-D-Evaluierung eines noninvasiven dynamischen Behandlungs-

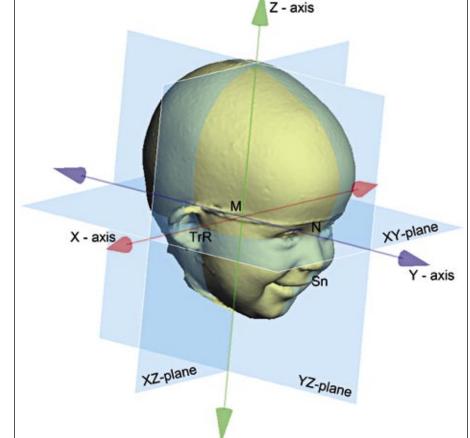


Abb. 1: Dreidimensionale Analyse eines Säuglingskopfes.

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.

Zentrum für Zahn- Mund- und Kiefergesundheit (ZMKG)

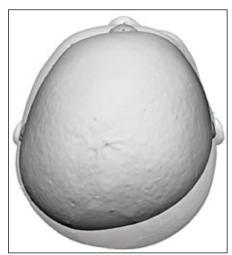


Abb. 2: Überlagerung der 3D-Datensätze eines Patienten mit lagerungsbedingter Kopfasymmetrie vor bzw. nach erfolgreicher Kopforthesentherapie.

verfahrens mittels individuell angepasster Kopforthese.

(F. Kunz (Kieferorthopädie), H. Böhm, C. Linz (Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie), T. Schweitzer (Neurochirurgie))

In Kooperation der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und der Poliklinik für Kieferorthopädie ist im Rahmen eines klinischen Forschungsprojektes eine valide, non-invasive Methode entwickelt worden, um Form und Entwicklung von Kinderschädeln dreidimensional zu erfassen und auszuwerten. Das interdisziplinäre Projekt wurde von 2010-2013 durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung der Universität gefördert. Die Resultate sollen zur Klärung offener Fragen hinsichtlich der Therapie von Kindern mit Schädelfehlbildungen (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 Neuround Viszerokraniums bei gesunden Kindern sowie Kindern mit Schädeldeformitäten. Dieses Projekt wurde 2011 mit dem 1. Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie ausgezeichnet.

Aktuell wird im Rahmen eines weiteren drittmittelgeförderten Projektes (Forschungsförderung durch die Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie) die longitudinale Wachstumsanalyse des Säuglingskopfes ohne Asymmetrie innerhalb des ersten Lebensjahres aufgezeichnet, um mittels Morphometrie dreidimensionale Daten als Normwerte der Wachstumsprozesse zu etablieren.

Einfluss von Zahn- und Kieferfehlstellungen auf die Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen

(A. Stellzig-Eisenhauer, F. Kunz in Kooperation mit dem Institut für klinische Psychologie)

Besonders im Bereich der Zahnheilkunde nimmt die subjektiv empfundene mundgesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mehr und mehr an Bedeutung zu und ist in den letzten Jahren ins wissenschaftliche Interesse gerückt.

Im Rahmen einer interdisziplinären, multizentrischen Studie der Poliklinik für Kieferorthopädie des Universitätsklinikums Würzburg in Zusammenarbeit mit der Klinischen Psychologie der Universität Würzburg wird anhand validierter Fragebögen ein möglicher Einfluss sowohl (1) von Zahn- und Kieferfehlstellungen als auch (2) deren Korrektur auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität bei kieferorthopädischen Patienten untersucht, wobei die aus der Literatur bekannten Stör- bzw. Einflussfaktoren in der Datenerhebung berücksichtigt werden. Zur Objektivierung der Ergebnisse, sowie zur Erfassung der Fremdwahrnehmung von Zahn- und Kieferfehlstellungen werden Eye-Tracking-Untersuchungen folgen.

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)

Die Primäre Durchbruchsstörung (,primary failure of eruption - PFE') – klinische und molekulargenetische Analyse

(A. Stellzig-Eisenhauer, M. Eigenthaler in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik)

Die molekulare Basis einer Störung im Durchbruchsmechanismus von primär nicht ankylosierter Zähnen war bislang nicht bekannt. Im Rahmen einer interdisziplinären klinischen und molekulargenetischen Studie konnten erstmals drei heterozygote Mutationen im PTHR1-Gen bei erkrankten Patienten beschrieben werden. Teile dieser Arbeit wurden 2011 mit der besten Publikation des Jahrgangs 2010 aus dem "Journal of Orofacial Orthopedics" aus der Hochschule prämiert. In einer aktuell IZKF-geförderten Studie in Zusammenarbeit mit dem Physiologischen Ins-

Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie wird die Parathormon-regulierte Signaltransduktion bei Patienten mit primärer Zahndurchbruchstörung und heterozygoten PTHR1-Rezeptormutationen untersucht.

Lehre

Die kieferorthopädischen Lehrveranstaltungen sollen Kenntnisse über Art, Umfang und Entstehung der Stellungsfehler der Zähne und der Kiefer vermitteln und Möglichkeiten der Prophylaxe und der kieferorthopädischen Behandlung aufzeigen.

In der Vorlesung "Einführung in die Kieferorthopädie" soll eine Übersicht über Art, Umfang und Entstehung der verschiedenen Kieferanomalien vermittelt werden.

Der Schwerpunkt in der Hauptvorlesung "Kieferorthopädie I und II" liegt in der Vorbereitung der Studenten auf die Behandlung am Patienten.

Der "Kursus für Kieferorthopädische Technik" soll Kenntnisse über Art, Indikation, Wirkungsweise und Herstellung der kieferorthopädischen Behandlungsmittel vermitteln.

Im "Kursus für Kieferorthopädische Behandlung I und II" werden die theoretischen Kenntnisse in Kleingruppen und begleitenden Seminaren vertieft. Darüber hinaus werden am Patienten diagnostische Unterlagen erstellt und die Behandlungsgeräte eingesetzt und kontrolliert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Meyer-Marcotty P, Böhm H, Linz C, Kochel J, Stellzig-Eisenhauer A, Schweitzer T. (2014) Three-dimensional analysis of cranial growth from six to twelve month of age. Eur J Orthod 36:489-96.

Brands RC, Müller-Richter UD, De Donno F, Seher A, Mutzbauer G, Linz C, Kübler AC, Hartmann S. (2016) Co-treatment of wild-type EGFR head and neck cancer cell lines with afatinib and cisplatin. Mol Med Report 13:2338-44.

Linz C, Kunz F, Krauß J, Böhm H, Wirth C, Hartmann S, Wirbelauer J, Schweitzer T. (2016) Stable fixation with absorbable sutures in craniofacial surgery. J Craniomaxillofac Surg 44:622-5.

Roth H, Fritsche LG, Meier C, Pilz P, Eigenthaler M, Meyer-Marcotty P, Stellzig-Eisenhauer A, Proff P, Kanno CM, Weber BHF. (2014) Expanding the spectrum of PTH1R mutations in patients with primary failure of tooth eruption. Clin Oral Investig 18:377-84.

Kunz F, Linz C, Baunach G, Böhm H, Meyer-Marcotty P. (2016) Expansion patterns in surgically assisted rapid maxillary expansion: Transpalatal distractor versus hyrax appliance. J Orofac Orthop 77:357-65.

titut und der Klinik und Poliklinik für Mund-,

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und **Plastische Gesichtschirurgie**

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Alexander Kübler (Direktor)

Pleicherwall 2 97070 Würzburg Tel.: 0931/201-72720 Fax: 0931/201-72700

E-mail: mkg@mail.uni-wuerzburg.de www.mkg.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik verfügt über 40 Planbetten und deckt das gesamte Spektrum der Plastischen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ab. Hierbei liegt ein Schwerpunkt auf der rekonstruktiven Chirurgie durch mikrochirurgischen Gewebetransfer. Neben der stationären Versorgung von ca. 1650 Patienten pro Jahr werden jährlich etwa 19.000 Patienten ambulant behandelt. Darüber hinaus wird eine umfangreiche konsiliarärztliche Betreuung im Rahmen der interdisziplinären Notfallversorgung und Intensivmedizin sowie in der Kinderklinik sichergestellt. Mit den benachbarten Fachrichtungen, wie 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), des Craniofacialen Zentrums Würzburg (CFCW) und des Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZESE).

Im Rahmen der stationären Behandlung sowie in unseren Spezialsprechstunden erfolgt die Betreuung von Patienten mit:

- Neoplasien im Kopf- und Halsbereich
- Verletzungen im Kiefer- und Gesichtsschädelbereich
- kraniofazialen Fehlbildungen
- Gesichtsdefekten zur plastisch-ästhetischen Rekonstruktion
- dento-alveolären Erkrankungen
- Dentalimplantaten, einschließlich Knochenaugmentation
- Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen
- Kiefergelenkserkrankungen

Forschungsschwerpunkte

Forschungsgruppe Tumorbiologie beim oralen Plattenepithelkarzinom

(U. Müller-Richter, S. Hartmann, R. Brands, A. Seher, A. Kübler)

Der Schwerpunkt der Forschung liegt auf der Identifikation der Mechanismen der Tumorentstehung und -progression. Hierbei richtet sich besonderes Augenmerk auf Signaltransduktionswege und ihre intrazellulären Schaltstellen. Darüber hinaus sollen die Möglichkeiten der Bekämpfung des oralen Plattenepithelkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen untersucht werden. Hierbei spielen auch weitere Angriffspunkte wie Tumorantigene eine herausgehobene Rolle. Auf genetischer Ebene werden in Kooperation mit dem CCC Mainfranken Untersuchungen durchgeführt, Mutationen in Proteinen des Tumorzellstoffwechsels zu entdecken und für eine Therapie nutzbar zu machen. Diese Untersuchungen bilden die Grundlage zur Teilnahme an klinischen Medikamentenstudien, die unseren Patienten in Zusammenarbeit mit Studienambulanz für Solide Tumoren, zu Verfügung gestellt werden.

Klinische Forschungsgruppe für Bisphosphonat-induzierte Kiefernekrosen

(U. Müller-Richter, J.-F. Dehner, A. Seher, A.

In der klinikweiten von der Sanderstiftung geförderten Therapieeinheit Multiples Myelom 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. Diese molekularbiologischen und knochenstoffwechselbetreffenden Therapieeinsätze werden durch die Deutsche Krebshilfe gefördert.

Forschungsgruppe Mundschleimhaut-Geweberegenration

(C. Linz, A. Fuchs, U. Müller-Richter, A. Kübler, P. Dalton (Funktionswerkstoffe in Medizin und Zahnmedizin)

In der der Forschungsgruppe wird eine meltelektrogesponnene Membran zur intraoralen Rehabilitation von Hart- und Weichgewebsdefekten entwickelt. Melt-Elektrospinning ermöglicht die vorhersagbare Herstellung weniger Mikro- bis Nanometer dicker Fasern aus geschmolzenen Polymeren, die in definierten Strukturen zu einer Membran versponnen werden können. Diese besteht aus medizinisch zugelassenem Polycaprolacton und soll die folgenden Eigenschaften aufzeigen: optimale Wachstumsbedingungen für Mundschleimhaut, bakteriendichter Kern und optimale Regenerationsbedingungen für das knöcherne Transplantatlager.

Diagnostik und Evaluierung der Therapie bei Kindern mit kraniofazialen Fehlbildungen

(H. Böhm, C. Linz, F. Kunz (Kieferorthopädie), T. Schweitzer (Neurochirurgie)

Im Rahmen verschiedener Studien werden Kinder mit einem frühzeitigen Verschluss der

Zentrum für Zahn- Mund- und Kiefergesundheit (ZMKG)

Schädelnähte und mit lagerungsbedingten Plagiozephalus untersucht. Ein Ziel ist u.a. die Etablierung 3D-Stereophotogrammetrie als non-invasives bildgebendes Verfahren. Des Weiteren werden unterschiedliche therapeutische Konzepte (mit/ohne individuell gefertigter CAD/CAM Kopforthese) untersucht und hinsichtlich der morphologischen Veränderungen des Schädels und der neuropsychologischen Entwicklungsverläufe verglichen. Hierzu werden die (vor-)sprachliche Entwicklung sowie entwicklungsneurologische Parameter longitudinal erfasst, um die Diagnostik und Therapie von Kindern mit kraniofazialen Anomalien zu verbessern.

Forschungsgruppe Knochenregeneration und Knochenersatz

(C. Linz, A. Fuchs, U. Gbureck (Funktionswerkstoffe in Medizin und Zahnmedizin)

Die Forschungsgruppe beschäftigt sich mit neuen Anwendungsformen resorbierbarer Knochenersatzwerkstoffe, die eine schnellere knöcherne Regeneration gegenüber bisher verfügbaren Materialien aufweisen sollen. Hierbei werden Calciumagnesiumphosphat-Pasten bzw. Granulate in Rahmen eines geplanten Tierversuchsvorhabens anhand von orthotopen Defektmodellen getestet. Es soll evaluiert werden, wie sich die einzelnen Materialien in knöchernen Defektsituationen verhalten. Im Fokus des Interesses stehen besonders das Degradationsverhalten der Pasten bzw. Granulate sowie deren Umbau in ortsständigen Knochen.

Forschungsgruppe moderne Bildgebung

(C. Linz, R. Brands, U. Müller-Richter, A. Buck (Nuklearmedizin), A. Kübler)

Im Rahmen der Erstdiagnostik (Staging) und der regelmäßigen Nachsorge erfolgt bei Patienten mit einer Tumorerkrankung im Kopf-, Halsbereich eine bildgebende Untersuchung. In prospektiven Studien wird die Wertigkeit und beste Kombination der Verfahren der klinischen Routine (Sonographie, DVT, MRT und CT) miteinander verglichen. Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstagings am Hals kann durch das FDG-PET/CT erhöht werden. Ziel ist die Verbesserung der Diagnostik, die frühzeitige Entdeckung von Rezidiven oder Zweittumoren und die Reduktion der Strahlenbelastung für betroffene Patienten bei gleichzeitiger Kostenreduktion.

Erforschung von Resistenzen zielgerichteter Therapien des Kopf-Karzinoms

(IZKF-Rotationsstelle Z-2/59, S. Hartmann)

Die zielgerichtete Therapie des Kopf-Hals-Karzinoms, die zumeist aus den epidermal growth factor receptor (EGFR) abzielt, ist von hohen Resistenzraten geprägt. Die Ursachen hierfür liegen in der genetischen Heterogenität der Tumoren und in einer Aktivierung alternativer Signalwege. Ziel des Projekts ist die Erforschung der Ursachen der Resistenzen gegenüber EGFR-Antikörpern und PI3K-Inhibitoren. Hierbei sind u.a. die Rezeptortyrosinkinasen (RTK) im Fokus der Untersuchungen. Weiterhin wird der Einfluss der humanen Papillomaviren auf die Expressionslevel der RTKs evaluiert.

Grundlagenforschung zur Apoptoseinduktion des oralen Plattenepithelkarzinoms

(Clinician Scientist Program/CCC Mainfranken, R. Brands)

Im Rahmen einer zielgerichteten Tumortherapie spielen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), welche eine selektive Hemmung von Signaltransduktionswegen bewirken, eine maßgebliche Rolle. Die sog. SMAC mimetics sind pro-apoptotische Moleküle, die intrazelluläre Inhibitoren der Apoptose hemmen. Ziel des Projektes ist die Erforschung der Wirksamkeit verschiedener TKIs und SMAC mimetics in Monotherapie wie auch in Kombination mit herkömmlicher Chemotherapie auf das orale Plattenepithelkarzinom. Dies geschieht in *in vitro* Untersuchungen an Tumorzelllinien.

Einsatz von BMP2-Derivaten im Multiplen Myelom

(A. Seher, U. Müller-Richter, J. Nickel (Tissue Engineering & Regenerative Medizin)

Als maligne Erkrankung des Knochenmarks, zeichnet sich das Multiple Myelom (MM) durch eine pathologische Antikörperproliferation und eine Zerstörung der Knochenstruktur aus. Die Behandlung mit Bisphosphonaten kann dazu führen, dass die Knochenstruktur des Unterkiefers weiter geschädigt wird. Mit gentechnisch veränderten Proteinen aus der Familie der bone morphogenetic proteins (BMP) sollen sowohl die Knochenhomöostase durch eine Osteoinduktion durch BMPs wiederhergestellt, als auch die apoptotische Wirkung der BMPs auf neoplastische B-Zellen des MM genutzt werden.

Lehre

Die Klinik nimmt sowohl theoretische als auch praktische Lehrverpflichtungen im Rahmen des Human- und Zahnmedizinstudiums sowie des dualen Studiengangs "Sprachtherapie und Logopädie" wahr. Der Klinikleiter ist Prodekan für Lehre und Forschung Zahnmedizin. Im Rahmen des Humanmedizinstudiums ist die Klinik an der Lehre der Querschnittsfächer und des Praktischen Jahrs beteiligt. 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, lokale zahnärztlichen anästhesiologische Verfahren, Notfallmedizin und die zahnärztliche Hygieneausbildung. 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 approbierte Kollegen. Dies findet seinen Ausdruck in zertifizierten Fortbildungen wie dem Würzburger Herbst-Symposium für Zahnmedizin, einem internationalen Dysgnathie-Operationskurs sowie Kursen für augmentative und implantologische Verfahren.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Linz C, Müller-Richter UD, Kircher S, Lapa C, Bluemel C. (2015) Value of FDG PET/CT in staging of oral cancer: four simultaneous primary malignancies. Clin Nucl Med 40:455-7.

Brands RC, Müller-Richter UD, De Donno F, Seher A, Mutzbauer G, Linz C, Kübler AC, Hartmann S. (2016) Co-treatment of wild-type EGFR head and neck cancer cell lines with afatinib and cisplatin. Mol Med Report 13:2338-44.

Linz C, Kunz F, Krauß J, Böhm H, Wirth C, Hartmann S, Wirbelauer J, Schweitzer T. (2016) Stable fixation with absorbable sutures in craniofacial surgery. J Craniomaxillofac Surg 44:622-5.

Christel T, Geffers M, Klammert U, Nies B, Höß A, Groll J, Kübler AC, Gbureck U. (2014) Fabrication and cytocompatibility of spherical magnesium ammonium phosphate granules. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 42:130-6.

Hartmann S, Seher A, Brands RC, Linz C, Lessner G, Böhm H, Kübler AC, Müller-Richter DU. (2014) Influence of epidermal growth factor receptor expression on the cetuximab and panitumumab response rates of head and neck carcinoma cells. J Craniomaxillofac Surg 42:1322-8.

Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. dent. Marc Schmitter (Direktor)

Pleicherwall 2 97070 Würzburg, Tel.: 0931/201-73020 Fax: 0931/201-73000 E-mail: schmitter_m@ukw.de http://www.klinik.uni-wuerzburg.de/prothetik

Prof. Dr. med. dent. Dipl.-Ing. Ernst-Jürgen Richter (Direktor bis 9/2016)

Aufgaben und Struktur

Die Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik (zurzeit 51 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter) ist eine von fünf Abteilungen der Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Die Hauptaufgabe der Klinik besteht in der Ausbildung der Studierenden der Zahnheilkunde – zum Einen in der theoretischen und praktischen vorklinisch-propädeutischen sowie materialkundlichen Zahnmedizin und zum Anderen auf klinisch-praktischen zahnmedizinischen Gebieten.

Das Spektrum der ambulanten Patientenbehandlung erstreckt sich über alle Teilbereiche der prothetisch-restaurativen Zahnmedizin. Hierbei spannt sich der Bogen von traditionellen prothetischen Verfahren wie Kronen-, Brücken-, Teil- und Totalprothetik über die aktuellen Techniken der metallfreien, der Adhäsiv-, der Implantat- und Perioprothetik bis hin zur Kiefer-Gesichtsprothetik sowie der Funktionslehre und der Therapie von Patienten mit myofascialen Gesichtschmerzen und Erkrankungen des Kiefergelenks.

Forschungsschwerpunkte

Klinische und labortechnische Studien befassen sich mit modernen, zahnfarbenen Werkstoffen, Bildgebung, biomechanischen Fragestellungen und Funktionsstörungen des Kauorgans.

Zahnfarbene Werkstoffe

Insbesondere die neuen Entwicklungen im Bereich der computergestützt gefertigten (CAD/CAM) vollkeramischen Restaurationen ermöglichen die ästhetisch und funktionell hervorragende Wiederherstellung von geschädigten Zähnen, aber auch deren Ersatz. Viele Fragen in diesem Bereich werden derzeit sowohl labortechnisch als auch klinisch erfasst. So wird im Rahmen eins DFG-Projekts der Einsatz vollkeramischer Kronen bei Bruxern (Menschen, die Nachts oder am Tage mit den Zähnen knirschen und/oder pressen) untersucht. Weiterhin wird der Einfluss des Einschleifens auf die mechanischen Eigenschaften der keramischen Werkstoffe untersucht. In einem anderen, klinischen Projekt wurde das Verschleißverhalten vollkeramischer Kronen untersucht. Der Einsatz dieser neuen Werkstoffe ermöglicht, auch im Zusammenspiel mit implantatgetragenem Zahnersatz, neue prothetische Versorgungsmöglichkeiten. Um diese Einsatzmöglichkeiten noch weiter auszubauen, wurde der Einsatz minimalinvasiver, vollkeramischer Restaurationen genauer untersucht. Hierzu wurden Klebebrücken aus Vollkeramik angefertigt und labortechnisch geprüft.

Bildgebung

Eine fakultätsübergreifende Arbeitsgruppe (Lehrstuhl für Experimentelle Physik V, Prof. Dr. P. Jakob) beschäftigte sich seit 2006 mit der Entwicklung der dentalen Magnetresonanztomographie (dMRT). Langfristiges Ziel dieser Untersuchungen war der Ersatz von Röntgenstrahlung in der zahnärztlichen Diagnostik sowie das Etablieren von MRT-gestützten therapeutischen Maßnahmen. So können zum Beispiel die Anatomie der Zähne und des Alveolarfortsatzes sowie das Knochenangebot bei allgemein zahnärztlichen, chirurgischen und kieferorthopädischen Fragestellungen erfasst werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse resultierten in technischen Verfahren, die klinisch anwendbar sind.

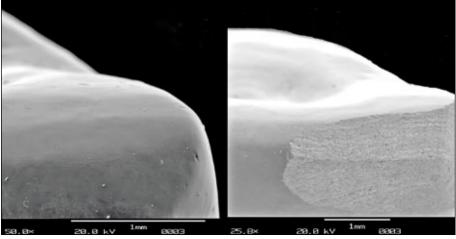


Abb. 1: Unbehandelte und eingeschliffene Keramikoberfläche einer Zahnkrone. Darstellung mittels rasterelektronenmikroskopischer Aufnahme.

Zentrum für Zahn- Mund- und Kiefergesundheit (ZMKG)



Abb. 2: Finite-Element-Situation beim Beißen auf dem Backenzahn. Die unterschiedlichen Farben repräsentieren verschiedene Spannungen im Zahnhalteapparat und im Kiefergelenk.

Vor dem Hintergrund des Fehlens einer gerichtsverwertbaren Altersbestimmung von jugendlichen Menschen wurde in einer fachübergreifenden Kooperation mit dem Ludwig-Bolzmann-Institut in Graz Grundlagenforschung zur forensischen Altersbestimmung durchgeführt. Dabei wurden verschiedene dentale Parameter in konventionellen Röntgenbildern und Magnetresonanztomographien derselben Patienten erhoben und statistisch ausgewertet. Es flossen ca. 300 Datensätze in diese Untersuchung ein. Im Ergebnis wurde eine weitere Methode zur Altersbestimmung vorgeschlagen.

Biomechanische Fragestellungen

Weitere interdisziplinäre und fächerübergreifende Forschungsprojekte bezüglich biomechanischer Aspekte des Kausystems laufen derzeit an. So sollen neben kinematischen auch kinetische Daten bei der Bewegung des Unterkiefers erfasst werden. Dies geschieht im Rahmen eines DFG-Projekts, welches voraussichtlich in ca. 3 Jahren abgeschlossen sein wird. Im Rahmen dieses Projektes werden in enger Zusammenarbeit mit dem Karlsruher Institut für Technologie computerbasierte Simulationen des gesamten Schädels erzeugt. Dies ermöglicht erstmals die Erfassung von Belastungen verschiedener Gewebe bei unterschiedlichen Bezahnungs-, Bewegungs- und Restaurationssituationen am Computermodell. Zusätzlich wird dieses Modell die computergestützte Fertigung von Zahnersatz weiter optimieren, da insbesondere die Kauflächen der künstlichen Kronen besser an die Bedürfnisse der Patienten angepasst werden können.

Funktionsstörungen des Kausystems

Schmerzen, Kieferöffnungseinschränkungen, Gelenkgeräusche, verspannte Muskulatur im

Kiefer- und gesichtsbereich können Anzeichen einer Funktionsstörung sein.

Die Ursachen können vielfältig sein: Bruxismus, psychosoziale Aspekte, zunehmendes Alter, Traumata etc. In verschiedenen Forschungsschwerpunkten werden diese Faktoren analysiert und therapeutische Ansätze entwickelt. Diese Forschungsprojekte beinhalten die Anwendung elektromyographischer, bildgebender und klinischer Untersuchungsverfahren. In einer aktuellen Studie wurde untersucht, welche altersbedingten Kiefergelenkveränderungen auftreten können und welche dieser Veränderungen auch klinische Auswirkungen haben. In der Arbeitsgruppe "Orale Physiologie" der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik werden zusätzlich beispielsweise die Auswirkung von nächtlichem Zähneknirschen u. a. auf die Schmerzentwicklung im Nackenbereich untersucht. In weiteren, interdisziplinären Projekten sollen auch genetische Aspekte dieser Funktionsstörungen näher beleuchtet werden.

Lehre

In der vorklinischen Ausbildung werden 2 Kurse (Zahnärztliche Propädeutik (60 Teilnehmer) sowie der Phantomkurs I (60) jedes Semester mit kursbegleitenden Vorlesungen abgehalten. Der 6-wöchige Phantomkurs II (120) findet einmal pro Jahr während des Sommersemesters in der vorlesungsfreien Zeit statt. 2015 waren in den praktischen Kursen insgesamt etwa 370 Studenten zu betreuen. Für den praktischen Unterricht stehen 8 Lehrfilme, 4 Kursanleitungen und zwei Werkstoffkunde-Skripts zur Verfügung, die sämtliche Lehrangebote unterstützen. Die Vorlesung "Zahnärztliche Werkstoffkunde" erstreckt sich über zwei Semester. Sämtliche schriftlichen und visuellen Lehrmaterialien stehen den Studierenden als digitale Downloads zur Verfügung. Ferner wird seit dem Sommersemester 2010 das Lehrangebot durch ein E-Learning-Projekt (konzipiert mit der virtuellen Hochschule Bayern) ergänzt.

Im klinischen Studienabschnitt werden zwei Behandlungskurse (8. und 9. Semester) angeboten, bei denen die Studierenden eigene Patienten behandeln und dabei von erfahrenen Zahnärzten, Oberärzten und Professoren betreut werden. Pro Kurs werden ca. 55 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 Sondervorlesungen spezielle Gebiete der Prothetik

abgehandelt. Die Vorlesungen werden im 2-Semesterrythmus abgehalten.

Im Schnitt werden pro Kurs und Student 2-3 Zahnersatzkonstruktionen eingegliedert, die einzeln benotet werden müssen. 2015 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 Klausuren statt. 2015 waren 6 Klausuren zu erstellen und damit etwa 300 Klausuren zu korrigieren!

Hinsichtlich der Unterrichtsmaterialen verfügt die Klinik über 8 Filme zu klinisch-praktischen Arbeitsgängen, 4 Kursanleitungen und 2 Werkstoffkundeskripten. Alle Vorlesungen stehen den Studierenden als PDF-Dateien zur Verfügung. Alle Filme können heruntergeladen und auch zu Hause gesehen werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bömicke W, Rammelsberg P, Stober T, Schmitter M. (2017) Short-Term Prospective Clinical Evaluation of Monolithic and Partially Veneered Zirconia Single Crowns. J Esthet Restor Dent 29:22-30.

Schmitter M, Lotze G, Bömicke W, Rues S. (2015) Influence of surface treatment on the in-vitro fracture resistance of zirconia-based all-ceramic anterior crowns. Dent Mater 31:1552-60.

Baumann P, Widek T, Merkens H, Boldt J, Petrovic A, Urschler M, Kirnbauer B, Jakse N, Scheurer E. (2016) Dental age estimation of living persons: Comparison of MRI with OPG. Forensic Sci Int 253:76-80.

Giannakopoulos NN, Katsikogianni EN, Hellmann D, Eberhard L, Leckel M, Schindler HJ, Schmitter M. (2016) Comparison of three different options for immediate treatment of painful temporomandibular disorders: a randomized, controlled pilot trial. Acta Odontol Scand 74:480-6.

Türp J, Schlenker A, Schröder J, Essig M, Schmitter M. (2016) Disk displacement, eccentric condylar position, osteoarthrosis – misnomers for variations of normality? Results and interpretations from an MRI study in two age cohorts. BMC Oral Health 16: 124.

Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. dent. Gabriel Krastl (Direktor)

Pleicherwall 2 97070 Würzburg Tel.: 0931/201-72420 Fax: 0931/201-72400 E-mail: krastl_g@ukw.de www.zahnerhaltung.ukw.de

Aufgaben und Struktur

Die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie (16 Zahnärztinnen/-ärzte, davon 4 in der Abt. Parodontologie, 12,5 Zahnmedizinische Assistentinnen, davon 2,5 in der Abt. Parodontologie, 2 Zahntechniker) verfügt über 10 zahnärztliche Behandlungseinheiten (davon 3 in der Abt. Parodontologie), 2 zahntechnische Laborarbeitsplätze sowie Einrichtungen zur Anfertigung von Zahnfilmröntgenaufnahmen.

Für die praktische Ausbildung der Zahnmedizinstudierenden stehen 24 zahnärztliche Behandlungseinheiten, 40 zahntechnische Laborarbeitsplätze sowie 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. 4000 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 Restaurationsmaterialien am konditionierten Zahnschmelz bzw. am Dentin auf die Präparation makromechanischer Retentionselemente und somit auf die zusätzliche Opferung gesunder Zahnhartsubstanz verzichtet werden. Ein weiterer Schwerpunkt ist im Bereich der ästhetischen Zahnheilkunde angesiedelt. Mit noninvasiven oder minimalinvasiven Maßnahmen lassen sich Korrekturen von Form-, Farb- und Stellungsanomalien der Zähne durchführen, ohne dass die Zähne wie bei einer Voll- oder Teilüberkronung abgeschliffen werden müssen. Der Erhalt gesunder Zahnsubstanz und der Verzicht auf laborgefertigte Restaurationen sind in biologischer und finanzieller Hinsicht unübersehbare Vorteile.

Bei Erkrankungen oder Verletzungen der Zahnpulpa stehen vitalerhaltende und regenerative endodontische Maßnahmen im Vordergrund und werden unter dem Operationsmikroslop durchgeführt.

2015 wurde das Zahnunfallzentrum Würzburg als erstes interdisziplinäres Kompetenzzentrum in Deutschland für dento-alveoläre Traumatologie gegründet.

Die adäquate Behandlung von komplexen Zahnverletzungen ist auch in der modernen Zahnheilkunde eine Herausforderung. Unter Anwendung aktueller Therapiekonzepte können vielfach noch Zähne erhalten werden für die es früher keine Hoffnung mehr gab.

Da vor allem Kinder und Jugendliche von einem Zahntrauma betroffen sind, gilt es neben ästhetischer Rehabilitation negative Auswirkungen auf das Kieferwachstum zu vermeiden.

Forschungsschwerpunkte

Die derzeitigen Forschungsprojekte der Poliklinik für Zahnerhaltung fokussieren auf die restaurative Zahnerhaltung, die Endodontologie und die zahnärztliche Traumatologie. Abhängig vom Fachgebiet werden die verschiedenen Projekte von den Oberärzten der Poliklinik (PD Dr. N. Hofmann, Dr. M. Jahreis, Dr. R. Krug, Dr. S. Soliman) betreut bzw. mitbetreut.

Laboruntersuchungen

Die im Rahmen der Werkstoffkunde bearbeiteten Fragestellungen beinhalten Wechselwirkungen zahnärztlicher Werkstoffe mit der Zahnhartsubstanz sowie zahnärztlicher Werkstoffe untereinander. Zur Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen steht eine Kausimulationsmaschine zur künstlichen Probenalterung, sowie 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



Abb. 1: Ästhetische, minimalinvasive Versorgung eines traumatisierten Frontzahnes.

Zentrum für Zahn- Mund- und Kiefergesundheit (ZMKG)

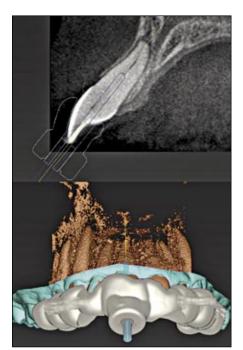


Abb. 2: "Guided Endodontics" ein neues Verfahren für die Behandlung von Zähnen mit Pulpaobliteration.

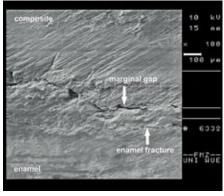


Abb. 3: Randanalyse einer Kompositrestauration mit dem Rasterelektronenmikroskop.

als auch der Temperatur während der Polymerisation zahnärztlicher Komposite, sowie die Bestimmung der Strahlungsflussdichte und des Emissionsspektrums zahnärztlicher Lichtpolymerisationsgeräte.

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 ein Rasterelektronenmikroskop eingesetzt.

Unter Anwendung eines in-vitro Modells wird in einem laufenden Kooperationsprojekt mit der Universitätszahnklinik in Basel, Schweiz, das Diskolorationspotential verschiedener endodontischer Materialien untersucht. Mit "Guided Endodontics" wurde 2015 eben-

falls in Kooperation mit der Zahnklinik Basel ein neuartiges Verfahren zur schablonengestützten Navigation im Rahmen der endodontischen Behandlung posttraumatisch obliterierter Zähne entwickelt.

Klinische Studien

Die klinischen Studien haben zum Ziel, neue Werkstoffe oder Therapieverfahren mit dem bisherigen Goldstandard zu vergleichen. In den letzten zwei Jahren wurden Wurzelkanalfüllungen aus den studentischen Behandlungskursen klinisch und röntgenologisch nach einem Zeitraum von zehn Jahren nachuntersucht. Moderne maschinelle Wurzelkanalaufbereitungen und neuere Fülltechniken sind in den studentischen Behandlungskursen seit mehreren Jahren etabliert. In aktuellen Studien wird der Einfluß moderner Verfahren auf die technische Qualität der Wurzelfüllungen sowie die Erfolgsraten der betroffenen Zähne ermittelt.

Die Überlebensrate laborgefertigter Restaurationen wird in verschiedenen Studien nachuntersucht. In der ästhetisch sensiblen Frontzahnregion gehört hierzu die Evaluierung von glasfaserverstärkten Adhäsivbrücken über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren. Im Seitenzahngebiet wird aktuell die Prognose indirekter Restaurationen aus Keramik und hochgoldhaltigen Legierung nach einer Liegedauer von acht bis zehn Jahren untersucht.

Auf dem Gebiet der dento-alveolären Traumatologie werden am Zahnunfallzentrum registrierte komplexe Verletzungen der Zahnhartsubstanz und der umliegenden Gewebe analysiert. Der Fokus liegt hier auf der Entwicklung zahnerhaltender Strategien für traumatisch schwer kompromittierte Zähne. Kronen-Wurzel-Frakturen, deren Therapie aufgrund des subkrestalen Frakturverlaufs als schwierig gilt, werden im Rahmen einer klinischen Studie unter Zuhilfenahme modernster bildgebender Verfahren bewertet. Es werden Langlebigkeit und Qualität des adhäsiven Verbundes nach adhäsiver Wiederbefestigung der Zahnkrone nach bis zu zwölf Jahren kontrolliert. Alternative Methoden wie die interalveoläre Transposition erweitern das therapeutische Spektrum für diese Verletzungsart und werden für die Jahre 2016 und 2017 systematisch hinsichtlich ihres Erfolges untersucht.

Lehre

Der studentischen Ausbildung wird in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie eine große Bedeutung beigemessen. Die praktische Ausbildung wird in 3 parallel laufenden Kursen abgehalten. Im Phantomkurs der Zahnerhaltungskunde werden an zahnärztlichen Simulationseinheiten, alle klinischen Arbeitsschritte der Zahnerhaltung trainiert.

In den beiden klinischen Kursen der Zahnerhaltungskunde und Parodontologie werden Patienten behandelt. Die enge Studentenbetreuung durch Assistenten, Oberärzte und Professoren und die großzügig bemessenen Behandlungszeiten garantieren eine qualitativ hochstehende Behandlung.

Die klinische Ausbildung entspricht modernen Standards. Der Behandlungssaal für die Studierenden der Zahnerhaltung erhielt 2015 eine Runderneuerung. Im Mittelpunkt der Neuanschaffungen stehen 24 topaktuelle High-Tech-Behandlungseinheiten. Mit dieser Ausstattung ist die Einrichtung Technologie-Vorreiter in der zahnmedizinischen Ausbildung und in den Möglichkeiten der Patientenversorgung. Zwei mobile Dentalmikroskope ergänzen die Neuausstattung des Behandlungssaals. Diese werden im Rahmen komplexer endodontischer Behandlungen hinzugezogen. Digitale Abformungen mit intraoraler Kamera sowie CAD/CAM unterstützte Herstellung von Keramikrestaurationen sind ebenfalls Teil der klinischen Ausbildung.

Die Anfertigung von indirekten Restaurationen erfolgt in einem vollausgestatteten technischen Labor. Alle entscheidenden Arbeitsschritte werden von Zahntechnikern begutachtet und gegebenenfalls korrigiert, um ein hohes Qualitätsniveau sicherzustellen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Krastl G, Zehnder MS, Connert T, Weiger R, Kühl S. (2016) Guided endodontics: A novel treatment approach for teeth with pulp canal calcification and apical pathology. Dent Traumatol 32:240-246

Soliman S, Preidl R, Karl S, Hofmann N, Krastl G, Klaiber B. (2016) Influence of cavity margin design and restorative material on marginal quality and seal of extended class II resin composite restorations in vitro. J Adhes Dent 18:7-16.

Ilgenstein I, Zitzmann NU, Bühler J, Wegehaupt FJ, Attin T, Weiger R, Krastl G. (2015) Influence of proximal box elevation on the marginal quality and fracture behavior of root-filled molars restored with CAD/CAM ceramic or composite onlays. Clin Oral Invest 19:1021-1028.

Zitzmann NU, Ozcan M, Scherrer SS, Bühler JM, Weiger R, Krastl G. (2015) Resin-bonded restorations: A strategy for managing anterior tooth loss in adolescence. J Prosth Dent 113:270-276.

Schubert A, Jahreis M, Krastl G. (2015) Ästhetische Aspekte nach Zahntrauma. Dtsch Zahnärztl Z 70:279–286.

Abteilung für Parodontologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf (Leiter)

Pleicherwall 2 97070 Würzburg Tel: 0931/201-72630 Fax: 0931/201-72680 E-mail: schlagenhauf@ukw.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 7 anderen parodontologischen Zentren in Deutschland wurde die Effektivität antiinfektiöser Strategien an einem großen Kollektiv parodontal erkrankter Patienten in einer randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie evaluiert. Nach aktuellem wissenschaftlichen Verständnis wird die Entstehung parodontaler Erkrankungen multifaktoriell durch eine proinflammatorische Dysbiose des oropharyngealen Mikrobioms begünstigt, welche ihrerseits durch Fehlernährung, Stress, Tabakkonsum sowie genetisch bedingte Risikofaktoren maßgeblich moduliert wird. Daher bestehen aktuell eine ganze Reihe wissenschaftlicher Kooperation mit anderen medizinischen Fachdisziplinen wie der Inneren Medizin, der Mikrobiologie, der Pädiatrie, der Osteologie sowie

der Gynäkologie, deren Ergebnisse, etwa im Bereich probiotischer Keime und der Ernährungslenkung bereits teilweise Eingang in die praktische Therapie und Prävention parodontaler Erkrankungen gefunden hat. Auch parodontalchirurgische Eingriffe zur minimalinvasiven Korrektur und Regeneration parodontaler Hart- und Weichgewebsdefekte gehören zu den etablierten Optionen im Leistungsspektrum der Abteilung.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung für Parodontologie sind nachfolgend aufgelistet und werden teilweise in Kollaboration mit anderen Instituten oder Kliniken bearbeitet.

Adjuvante systemische Antibiose in der Therapie chronischer und aggressiver parodontaler Erkrankungen

(U. Schlagenhauf, Y. Jockel, M. Bechtold)

Die Evaluation der Wertigkeit der adjunktiver systemischer Antibiose im Rahmen antiinfektiöser Parodontaltherapie ist bereits seit mehreren Jahren ein wissenschaftlicher Schwerpunkt der Abteilung für Parodontologie. Neben lokalen, in Kollaboration mit dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie realisierten Forschungsprojekten, war die Abteilung an der Realisierung einer multizentrischen von der DFG geförderten Internventionsstudie (ABPARO) maßgeblich beteiligt, deren Ergebnisse zur Zeit fortlaufend ausgewertet und publiziert werden.



Abb. 1: Manifeste parodontale Entzündung bei hereditärem Plasminogenmangel.

Zentrum für Zahn- Mund- und Kiefergesundheit (ZMKG)



Abb. 2: Ausgeprägte plaqueinduzierte gingivale Entzündung bei insuffizient kontrolliertem, insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Entzündungsmodulierende Wirkung des Konsums nitrathaltiger Lebensmittel

(Y. Jockel-Schneider, U. Schlagenhauf)

In einer klinischen Studie in Kooperation mit dem Institut für Lebensmittelwissenschaften und Biotechnologie der Universität Hohenheim untersuchte die Abteilung für Parodontologie die entzündungsmodulierende Wirkung nitrathaltiger Lebensmittel. Sie enthüllte eine ausgeprägte Hemmwirkung des Konsums nitrathaltigen Kopfsalatsaftes auf die Ausprägung chronischer gingivaler Entzündungen unabhängig von der Qualität der häuslichen Zahnpflege. Erste Ergebnisse wurden bereites publiziert.

Parodontale Erkrankungen und kardiovaskuläre Gesundheit

(Y. Jockel-Schneider, G. Ertl, C. Angermann, U. Schlagenhauf)

In Kollaboration mit der Klinik für Innere Medizin I durchgeführte Untersuchungen zeigten, dass parodontal erkrankte Patienten im Vergleich zu alterskorrelierten parodontal gesunden Kontrollen eine signifikant erhöhte vaskuläre Augmentation aufweisen und somit nicht nur parodontale sondern häufig auch signifikante vaskuläre Gesundheitsprobleme aufweisen. Erste Ergebnisse einer klinischen Studie, die ebenfalls in Kollaboration mit der Klinik für Innere Medizin I und mit Unterstützung der DFG durchgeführt wurde, zeigen, dass die therapeutisch bedingte Elimination parodontaler Entzündungen von einer signifikanten Reduktion entzündungskorrelierter kardiovaskulärer Parameter begleitet wird.

Socket Preservation nach Zahnextraktion

(S. Fickl)

Nach Extraktion eines Zahnes zeigt der umgebende alveoläre Knochen eine ausgepräg-

te Resorptionstendenz, die eine funktionelle und ästhetisch unaufällige 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 und orientiert sich an den Guidelines der European Federation of Periodontology (EFP) aus dem Jahre 2009 für eine Verbesserung und Vereinheitlichung der parodontologischen Ausund Weiterbildung in Europa sowie den Lernzielen des Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatatologs Zahnmedizin (NKLZ) aus dem Jahr 2015. 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 (DG PARO) die Anerkennung als Spezialist für Parodontologie der DG PARO® erlangen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Jockel-Schneider Y, Gossner SK, Petersen N, Stolzel P, Hagele F, Schweiggert RM, Haubitz I, Eigenthaler M, Carle R, Schlagenhauf U. (2016) Stimulation of the nitrate-nitrite-NO-metabolism by repeated lettuce juice consumption decreases gingival inflammation in periodontal recall patients: a randomized, double blinded, placebo controlled clinical trial. J Clin Periodontol 43:603-8.

Jockel-Schneider Y, Harks I, Haubitz I, Fickl S, Eigenthaler M, Schlagenhauf U, Baulmann J. (2014) Arterial stiffness and pulse wave reflection are increased in patients suffering from severe periodontitis. PLoS One 9,: e103449.

Fickl S, Fischer KR, Jockel-Schneider Y, Stappert CF, Schlagenhauf U, Kebschull, M. (2014) Early wound healing and patient morbidity after single-incision vs. trap-door graft harvesting from the palate—a clinical study. Clin Oral Investig 18:2213-2219.

Fickl S, Jockel-Schneider Y, Lincke T, Bechtold M, Fischer KR, Schlagenhauf U. (2013) Porcine dermal matrix for covering of recession type defects: a case series. Quintessence International 44:243-246.



Forschungszentren und Forschungs- schwerpunkte



| Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) | 124 |
|--|-----|
| Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) | 126 |
| Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCC MF) | 129 |
| Schwerpunkt Regenerative Medizin und Biofabrikation | 132 |
| Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin (RVZ) | 136 |

Zentrum für Infektionsforschung (ZINF)



KONTAKTDATEN

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

Josef Schneider Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/31-82064 E-mail: isabell.saal@uni-wuerzburg.de www.zinf.uni-wuerzburg.de/

Isabell Saal (Sekretariat) Tel.: 0931/31-82064 ZINF beteiligt. Dieser interdisziplinäre Zusammenschluss bietet die kritische Masse und das wissenschaftliche Potential für exzellente Forschung. Das ZINF trägt zu zahlreichen drittmittelgeförderten Forschungsverbünden bei und bietet ein lebendiges Forum für Veranstaltungen, wissenschaftlichen Austausch und gemeinsame Forschungsaktivitäten. Ein zentraler Bestandteil des ZINF ist das Nachwuchsgruppenprogramm. Im Zeitraum 2014-2015 wurden 4 Nachwuchsgruppen gefördert, davon die Gruppe von Dr. Christian Perez zusammen mit dem IZKF. Die ZINF-Nachwuchsgruppen befassen sich mit neuen Problemen der Infektionsforschung und sind organisatorisch mit dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) assoziiert. Es ist der Erfolg dieser Nachwuchsgruppen, der das Programm des ZINF zum Beispiel für hervorragende Förderung junger Wissenschaftler macht.

Forschungsschwerpunkte

Kleine regulatorische RNAs in den Humanpathogenen *Helicobacter pylori* und *Campylobacter jejuni*

(C. M. Sharma, seit 2010)

Die verschiedenen physiologischen Prozesse einer Zelle müssen eng kontrolliert werden. Eine Ebene der Kontrolle ist die posttranslationale Regulation der Genexpression. Bei Bakterien spielen dabei vor allem die kleinen regulatorischen RNAs (sRNAs) und RNA-Bindeproteine wichtige Rollen. Die meisten Bakterien nutzen ein zentrales RNA-Bindeprotein, Hfg. Erstaunlicherweise kommen aber einige Bakterien, die Epsilonbakterien, ohne Hfq aus. Unser Ziel ist es, zwei solche Erreger - das karzinogene Bakterium Helicobacter pylori und den häufigsten Auslöser von Lebensmittelvergiftungen, Campylobacter ieiuni - als neue Modellorganismen für RNA-Regulation in pathogenen Bakterien zu etablieren. Da sie ohne Hfg auskommen, ist anzunehmen, dass sie andere zentrale RNA Regulationsmechanismen entwickelt haben. Wir wollen diese finden und analysieren, um die generellen Mechanismen von post-transkriptioneller Regulation der Genexpression und Virulenz besser zu verstehen.

Mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung (RNAseq) haben wir viele neue sRNAs identifiziert. Im Anschluss haben wir begonnen, die Funktion einzelner sRNAs mit Hilfe vonProteomund Transkriptomanalysen genauer zu charakterisieren. Dadurch konnten wir beispielsweise zeigen, dass ein wichtiger Chemotaxisrezeptor entscheidend von einer sRNA reguliert wird.

Ein neuer Schwerpunkt ist die *in vitro* Etablierung von dreidimensionalen (3D) Gewebemodellen mit primären Darmzellen. In Infektionsstudien mit *C. jejuni* können wir diese zur Identifizierung und Charakterisierung neuer Virulenzgene, wie z.B. kleiner regulatorischer RNAs, nutzen.

Epigenetische Genregulation in Trypanosmabrucei

(N. Siegel, seit 2012)

Trypanosomen sind eukaryontische Einzeller, die seit über 300 Millionen Jahren parasitär in Insekten, Vögeln, Fischen und Säugern leben. Neben vielen nicht-pathogenen Spezies von *Trypanosoma* existieren auch einige pathogene Arten: *Trypanosoma bruceiv*erursacht die im subsaharischen Afrika verbreitete Schlafkrankheit; *Trypanosoma cruzi* ist der Erreger der Chagas-Krankheit in Zentral- und Südamerika.

Trypanosomen haben eine für Eukaryonten sehr ungewöhnliche Organisation des Erbmaterials: Alle Gene, die von der RNA Polymerase II transkribiert werden, sind in polycistronische Transkriptionseinheiten angeordnet. Es ist bisher nicht verstanden, wie das Ablesen von diesen einzelnen Einheiten koordiniert wird. Bis heute wurde noch kein Promotor der RNA-Polymerase II identifiziert und die Bedeutung von Transkriptionsfaktoren ist unklar. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass sich Trypanosomen anderer Mechanismen bedienen, um die Aktivität dieser Gene zu regulieren. Unsere Gruppe ist besonders an der Aufklärung dieser neuen Mechanismen der Genregulation interessiert. Mit Hilfe von ChIP-Sequenzierungen konnten wir zeigen, dass die Transkriptions-Initiationsstellen und Terminationsstellen der RNA-Polymerase II stark mit jeweils bestimmten Histonmodifikationen markiert sind. Wir untersuchen, wie verschiedene Faktoren wie

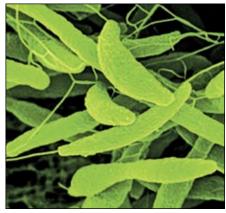


Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Campylobacter jejuni.

Allgemeine Aufgaben und Struktur

Das Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) ist eine zentrale Einrichtung der Universität Würzburg die sich seit über 20 Jahren fakultätsübergreifend der Erforschung von Infektionskrankheiten widmet. Vier Lehrstühle aus der Medizinischen Fakultät, der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, sowie fünf Lehrstühle aus der Biologischen Fakultät und der Fakultät für Chemie und Pharmazie sind am

Forschungszentren und Forschungsschwerpunkte

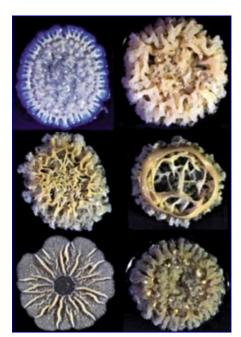


Abb. 2: Verschiedene Formen der Biofilmbildung von B. subtilis.

Histonvarianten, Histonmodifikationen und nicht-kodierende RNAs zu Veränderungen in der Chromatinstruktur führen und dadurch die Transkription regulieren.

Bakterielle Zelldifferenzierung

(D. Lopez, 2010-2015)

Bakterien kommen nicht nur als isolierte Einzeller vor, sondern können sich auch in hochorganisierten Gemeinschaften zusammenfinden, in denen Gruppen von Bakterien bestimmte Aufgaben übernehmen. Ein klassisches Beispiel hierfür sind Biofilme. Es können sich zwar viele Bakterien in Biofilmen organisieren, aber aus medizinischer Sicht ist *Staphylococcus aureus* unser wichtigster Modellorganismus, da er Oberflächen von Transplantationsmaterial besiedeln kann und damit ein häufiger Erreger von nosokomialen Infektionen ist.

In Biofilmen produzieren einige Bakterien eine extrazelluläre Matrix, durch die die Bakterien aneinander und an der Oberfläche haften können. Andere Bakterien im Biofilm bleiben beweglich und produzieren weitere wichtige Stoffe. Uns interessieren die molekularen Mechanismen, durch die Bakterien sich zu multizellulären Gemeinschaften zusammenschließen und sich in diesen so differenziert organisieren können. Wir konnten zeigen, dass generell eine intensive chemische Kommunikation der Bakterien untereinander notwendig ist, damit sich Subpopulationen bilden können. Einzelne Signalmoleküle lösen dabei bestimmte Genexpressi-

onsprogramme aus, während andere die Genexpression unterdrücken. Für die Übermittlung der molekularen Signale sind definierte Bereiche auf Bakterienmembranen, die sich in ihrer Lipidzusammensetzung von der Umgebung unterscheiden, wichtig, da sie besonders viele Sensoren und Proteine für die Zell-Zell-Komunikation enthalten. Wir konnten Proteine identifizieren, die für die Bildung dieser Lipid-Inseln essentiell sind und entwikkeln jetzt neue antimikrobielle Substanzen, die die Lipid-Inseln als Angriffsziel haben.In Zukunft soll dies eine gezielte Manipulation der Signalwege ermöglichen, wodurch die Differenzierung von Bakterienpopulationen verhindert und letztlich die Infektion abgeschwächt werden kann.

Regulatorische Mechanismen bei Candida albicans

(C.Pérez, seit 2014)

In einem gemeinsamen Forschungsprogramm mit dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) wurde die Arbeitsgruppe von C. Pérez am ZINF etabliert. Ziel ist es nachhaltig klinikrelevante Grundlagenforschungzu stärken. Die Arbeitsgruppe befasst sich mit der Rolle von Genen in regulatorischen Kreisläufen bei humanen Pilzen. Regulatorische Prozesse ermöglichen z. B. dem humanpathogenen Pilz Candida albicans verschiedene Nischen des menschlichen Körpers zu besiedeln. Die Mikroorganismen, die in unserem Gastrointestinaltrakt leben stehen nicht nur in Wechselwirkung mit dem menschlichen Wirt, sondern auch mit tausenden von anderen mikrobiellen Spezies. Globale Studien der Zusammensetzung und Dynamik unserer Mikrobiota zeigen, dass es zwischen bestimmten Mikroben starke Abhängigkeiten und Wechselwirkungen gibt. C. albicans dient als Modell, um Einblicke in Strategien zu erlangen, wie sich der Erreger in der menschlichen Mikrobiota als harmloser Kommensaler vermehren kann und wie sich diese Mikroben zu lebensbedrohlichen Krankheitserregern entwickeln können.

Lehre

Die Nachwuchsgruppen bieten Praktika und Vorlesungen für Studenten der Biologie, Medizin und Biomedizin an. Vom Zentrum werden regelmäßig Seminare, Kolloquien und infektiologisch relevante Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler veranstaltet. Darüber hinaus beteiligen sich die Gruppen an der Graduiertenausbildung und der Ausbildung von Doktoranden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Koch G, Yepes A, Förstner KU, Wermser C, Stengel S, Modamio S, Ohlsen K, Foster K, Lopez D. (2014) Evolution of resistance to a last-resort antibiotic in Staphyloccocus aureus via bacterial competition. Cell 158:1060–1071.

Zhang Q, Siegel TN, Martins RM, Wang F, Cao J, Gao Q, Cheng X, Jiang L, Hon CC, Scheidig-Benatar C, Sakamoto H, Turner L, Jensen ATR, Claes A, Guizetti J, Malmquist NA, Scherf A. (2014) Exonuclease-mediated degradation of nascent RNA silences genes linked to severe malaria. Nature 513:431-5.

Pernitzsch SR, Tirier S, Beier D, Sharma CM. (2014) A variable homopolymeric G-repeat defines small RNA-mediated post-transcriptional regulation of a chemotaxis receptor in Helicobacter pylori. PNAS 111:E501-10.

Pérez JC, Fordyce PM, Lohse MB, Hanson-Smith V, DeRisi JL, Johnson AD. (2014) How duplicated transcription regulators can diversify to govern the expression of nonoverlapping sets of genes. Genes & Development 48:1272-1277.

Firdessa R, Good L, Amstalden MC, Chindera K, Kamaruzzaman NF, Schultheis M, Röger B, Hecht N, Oelschlaeger TA, Meinel L, Lühmann T, Moll H. (2015) Pathogen- and Host-Directed Antileishmanial Effects Mediated by Polyhexanide (PHMB). PLoS Neglected Tropical Disease 9:e0004041.

Papenfort K, Espinosa E, Casadesús J, Vogel J. (2015) Small RNA-based feed-forward loop with AND-gate logic regulates extrachromosomal DNA transfer in Salmonella. PNAS 112:E4772-81.

Dugar G, Svensson SL, Bischler T, Wäldchen S, Reinhardt R, Sauer M, Sharma CM. (2016) The CsrA-FliW network controls polar localization of the dual-function flagellin mRNA in Campylobacter jejuni. Nature Communications 7:11667.

Smirnov A, Förstner KU, Holmqvist E, Otto A, Günster R, Becher D, Reinhardt R, Vogel J. (2016) Grad-seq guides the discovery of ProQ as a major small RNA binding protein. PNAS 113:11591-11506

Saliba AE, Lei Li, Westermann AJ, Appenzeller S, Stapels DAC, Schulte LN, Helaine S, Vogel J. (2016) Single cell RNA-seq ties macrophage polarization to growth rate of intracellular Salmonella. Nature Microbiology in press.

Westermann AJ, Förstner KU, Amman F, Barquist L, Chao Y, Schulte LN, Müller L, Reinhardt R, Stadler PF, Vogel J. (2016) Dual RNA-seq unveils noncoding RNA functions in host-pathogen interactions. Nature 529:496-501.

Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI)

Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Georg Ertl (Sprecher)

Straubmühlweg 2a 97078 Würzburg Tel.: 0931/201-46333 Fax: 0931/201-646333 E-mail: dzhi@ukw.de www.dzhi.de

Prof. Dr. med. Peter Heuschmann (Stellv. Sprecher) Institut für Epidemiologie und Biometrie Tel.: 0931/201-47308

Prof. Dr. med. Martin Lohse (Stellv. Sprecher bis 3/2016)

Prof. Dr. rer. nat. Laura Schreiber, MBA (Wiss. Direktorin) Lehrstuhl zelluläre und molekulare Bildgebung, CHFC Tel.: 0931/201-46365

Professor Dr. med. Stefan Störk (Wiss. Direktor) Medizinische Klinik und Poliklinik I, CHFC Tel.: 0931/201-46363

Dr. Sebastian Ziegaus (Geschäftsführer) Tel.: 0931/201-46330 Klinik und Poliklinik; Prof. Dr. Jens Volkmann, Neurologische Klinik und Poliklinik; Prof. Dr. Heike Walles, Institut für Tissue Engineering und Regenerative Medizin; Prof. Dr. Christoph Wanner, Med. Klinik und Poliklinik I.

Übersicht

Das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) erforscht mit einem strikt interdisziplinären Ansatz die Systemerkrankung Herzschwäche samt ihrer Folge- und Begleiterkrankungen und entwickelt innovative Konzepte für die Prävention und Therapie. Das Zentrum wird als eines von bundesweit acht *Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren (IFB)* vom Bundesministerium für Bildung und Forschung seit Januar 2010 unter dem Dach des Universitätsklinikums gefördert. Im Januar 2015 wurde das DZHI von einem internationalen Gutachtergremium erneut positiv evaluiert.

Die Herzschwäche ist ein wachsendes und sozioökonomisch drängendes Gesundheitsproblem. Aktuell leben rund 2–3 Millionen Betroffene in Deutschland, weltweit geschätzt 26 Millionen Menschen. Herzschwäche gilt als Endstadium vieler kardiovaskulärer Erkrankungen und führt die krankheitsbedingte Kankenhauseinweisungsrate in den westlichen Ländern an. Herzschwäche ist eine Erkrankung des älteren Patienten. Statistisch betrachtet, ist jeder zehnte Deutsche über 70 Jahren betroffen. Die Prognose ist ähnlich schlecht, wie bei vielen Krebserkrankungen und mit zahlreichen und kosten-

intensiven Rehospitalisierungen verbunden. Die Ursachen der Herzschwäche sind vielfältig, ebenso wie ihre auftretenden Komplikationen und Komorbiditäten. Dazu zählen Schlaganfall, zerebrale Dysfunktion, Niereninsuffizienz und kardiale Kachexie und der plötzliche Herztod, um nur einige zu nennen. Adäquate und effektive Strategien für die Prävention der Herzschwäche sind daher von besonders hoher medizinischer Bedeutung. Durch multidisziplinäre Forschungsansätze hat das DZHI bereits wichtige Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt und setzt sie konsequent in der Patientenversorgung um. Das Zentrum beteiligt sich zudem intensiv an Forschung und Lehre der Fakultät.

Seit seiner Gründung ist das DZHI ein Schmelztiegel der lokal ansässigen Spitzenforschung im Bereich der Medizin, Natur- und Lebenswissenschaften. Dieser interdisziplinäre Ansatz ist bislang weltweit einzigartig auf dem Gebiet der Herzforschung. Um maximale Synergien zu erzielen, hat das Zentrum den Bogen von der Grundlagen- über die klinische bis hin zur Versorgungsforschung geschlagen und vereint theoretische Institute (Physik, Chemie, Biochemie, Pharmakologie, Physiologie, Tissue Engineering, Anatomie, Epidemiologie) mit klinischen Einrichtungen (Kardiologie, Herzchirurgie, Endokrinologie, Nephrologie, Pulmologie, Radiologie, Psychologie, Psychiatrie, Hämatologie, Chirurgie). Die Forscher arbeiten in interdisziplinären Projektbereichen zusammen, die von modern ausgestatteten, wissenschaftlichen Serviceeinheiten gestützt werden (Labordiagnostik, Genanalysen, Bildgebung für

Erweitertes Direktorium/Board of Directors: Prof. Dr. Christiane Angermann, Med. Klinik und Poliklinik I/DZHI; Prof. Dr. Dr. Wolfgang Bauer, Med. Klinik und Poliklinik I; Prof. Dr. Thorsten Bley, Institut für Röntgendiagnostik: Prof. Dr. Andreas Buck. Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; Prof. Dr. Jürgen Deckert, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; Dr. Petra Eder-Negrin, Juniorgruppenleiterin; Dr. Anna Frey, Projektleiterin; Prof. Dr. Matthias Frosch, Dekan der Med. Fakultät; Prof. Takahiro Higuchi, Professur für Molekulare und Zelluläre Bildgebung; Prof. Dr. Thomas Hünig, Sprecher IZKF Würzburg/Institut für Virologie und Immunobiologie; Prof. Dr. Peter M. Jakob, Institut für Experimentalphysik V (Biophysik); Prof. Dr. Herbert Köstler, Institut für Exp. Radiologie: Prof Dr. Rainer Levh. Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie; Prof. Dr. Paul Pauli, Professur Psychologie I; Prof. Dr. Christoph Reiners, em. Ärztlicher Direktor Universitätsklinikum; Prof. Dr. Guido Stoll, Neurologische

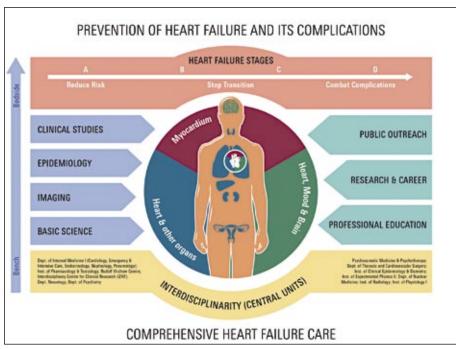


Abb. 1: Forschungsstrategie des DZHI in der BMBF-Förderperiode 2016 -2020.

Forschungszentren und Forschungsschwerpunkte



Abb. 2: Im Forschungsbereich Herz und Hirn des DZHI wird der Zusammenhang und das Wechselspiel zwischen Erkrankungen beider Zentralorgane untersucht.

Mensch und Tier, Tierhaltung, Gewebeanalysen, Etablierung von Zelllinien, Datenmanagement, Studienmanagement, Biometrie). So konnten zahlreiche innovative Konzepte für Diagnose und klinisches Management der Herzinsuffizienz entworfen werden und neue Therapiestrategien, die bereits frühzeitig in die Heilungs- und Remodeling-Prozesse des Herzens eingreifen, wurden etabliert.

Die Errichtung des DZHI fußt auf einer ehemaligen Einheit für klinische Studien in der Kardiologie, die bereits am Universitätsklinikum existierte. Sie wurde im Rahmen des DZ-HIs ausgebaut, so dass auch groß angelegte klinische Versuchsreihen durchgeführt werden können. Heute zeigt sich das DZHI mit vier eigenen Forschungsabteilungen für kardiale Bildgebung, klinische Forschung, translationale Forschung und Genetik, die jeweils von einer Forschungsprofessur geleitet werden. Bedeutsam für das Zentrum sind auch die engen Kollaborationen mit den SFBs der Universität, dem Rudolf-Virchow-Zentrum, dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung, dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie sowie der Graduate School of Life Science. Seit 2012 ist das nationale Kompetenznetz Herzinsuffizienz im DZHI ansässig. Das Zentrum unterstützt exzellente Wissenschaftler auf allen Karrierestufen, unter anderem durch Start-up Projekte, Rotationsstellen, Juniorgruppen und Forschungsprofessuren. Gemeinsam mit der GSLS wurde der Begleitstudiengang "Klinische Forschung" für Medizinstudenten eingerichtet, der Master "Clinical Sciences and Epidemiology", der sich auch an Naturwissenschaftler richtet, das Curriculum Klinische Forschung für Assistenzärztinnen und -ärzte sowie das PhD Programm "Clinical Sciences". Der im Sommer 2013 bewilligte Forschungsneubau, der vom Bund und dem Land Bayern getragen wird, befindet sich derzeit in der letzten Bauphase. Die Inbetriebnahme ist für Ende 2016 geplant, Maßnahmen der Umzugsorganisation sind in vollem Gange.

Forschungsschwerpunkte

Bis in den Herbst 2015 wurde die DZHI-Forschung in acht Projektbereichen organisiert. Die Projektbereiche stellen die wichtigsten Untereinheiten im DZHI dar, mit denen die Implementierung, Koordination, Umsetzung sowie Weiterentwicklung der Forschungsund Behandlungsstrategien erfolgt. Ab 2016 werden diese acht Projektbereiche in drei Großforschungsbereiche überführt, um das interdisziplinäre Netzwerken und die Kooperationsmöglichkeiten innerhalb des Zentrums weiter zu fördern und intensivieren (s. Abb. 1).

Projektbereich A: Verbesserung von Diagnostik und Management

(Koordinatoren: S. Störk, A. Reif, H. Faller)

Mit Hilfe bereits rekrutierter und neuer Patientenkollektive wertet der Projektbereich A den Nutzen der vielfältigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei Herzinsuffizienz aus. Er beteiligt sich an der Erstellung neuer Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Aufbauend auf dem Projekt A1 zur Charakterisierung des Verlaufs der Herzinsuffizienz und Determinanten der Krankheitsprogression werden in der STAAB-Kohortenstudie die Häufigkeit sowie Einflussfaktoren auf die frühen Stadien A und B der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung der Region Würzburg untersucht. Die prospektive Kohortenstudie Rheuma und Herz (Projekt A 3), sowie die Handheld BNP Studie (Projekt A4) bringen als assoziierte Studien standardisierte, serielle Datensätze und Biomaterialien ein. Die assoziierte INH-Studie (A5) untersucht Faktoren, die den Langzeit-Verlauf von Patienten beeinflussen, die wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert waren. Einen zweiten Schwerpunkt bildet die Erforschung von Effektorkinasen als Zielproteinen der myokardialen Hypertrophie (Projekt A2). In drei Rotationsstellen können junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zum Thema Herzklappenersatz und Herzchirurgie forschen. Darüber hinaus führt der Projektbereich A Studien in Netzwerken der Region durch, wie z.B. im Kardiologen-Netzwerk das Qualitätssicherungsprojekt *HeartFailure-Bavaria* oder im Hausärzte-Netzwerk die RECODE Studie, die Diagnose und Prognose von in Hausarztpraxen betreuten Herzinsuffizienzpatienten untersucht.

Projektbereich B: Heilung, Remodeling, Protektion

(Koordinatoren: O. Ritter, R. Leyh, B. Nieswandt)

Eine der häufigsten Ursachen für Herzinsuffizienz ist die koronare Herzkrankheit, insbesondere der Gewebeverlust durch Myokardinfarkte. Ihm folgt ein chronisches Remodeling des Herzmuskels. Im Projektbereich B werden Mechanismen untersucht, die diesem Prozess zugrunde liegen und die therapeutische Angriffspunkte liefern könnten. So wurden der Einfluss des Gerinnungsfaktors XIII auf den Heilungsprozess untersucht, die Bedeutung natriuretischer Peptide oder auch der Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und dem Verlauf der chronischen Herzschwäche.

Projektbereich C: Seltene Herzerkrankungen und genetische Grundlagen

(Koordinatoren: R. Bargou, R. Jahns, M. Gessler)

Der Projektbereich C untersucht die pathophysiologisch relevanten Grundlagen, die genauen klinischen Verläufe sowie innovative Ansätze zur Prävention und Therapie seltener Herzkrankheiten. Es wurden auch neue, potentiell kardiotoxische Anti-Krebsmittel in Studien des Projektbereiches getestet. Zudem wurde die Kinetik von myokardialen entzündlichen Prozessen bei der Entwicklung von Herzschwäche in Tiermodellen und in einer Machbarkeitsstudie am Menschen untersucht.

Projektbereich D: Endokrines System and Stoffwechsel

(Koordinatoren: B. Allolio, H.-T. Pelzer)

Morbide Adipositas ist kausal mit einer diastolischen wie auch systolischen Herzinsuffizienz verknüpft. Im abgeschlossenen Projektbereich wurde erstmals in einer randomisierten klinischen Studie untersucht, welche Wirkung eine bariatrische Operation auf die kar-

diale Funktion und Lebensqualität hat. Dazu wurden in Tiermodellen die biochemischen, molekularen und hämodynamischen Parameter dieser Intervention untersucht. In einer prospektiven Kohortenstudie wurde ergänzend dazu ein Register etabliert, um prognostische Faktoren zu identifizieren, die die kardiale Symptomatik und Funktion bei morbid adipösen Patienten vorhersagen können.

Projektbereich E: Herz und Niere

(Koordinatoren: C. Wanner, V. Krane, F. Weidemann, P. Heuschmann)

Ein Nierenversagen ist eine häufige Komplikation der Herzinsuffizienz. Im Projektbereich E wird das komorbide Wechselspiel zwischen Herz und Niere untersucht. Ein Projekt ging der Frage nach, ob Autoantikörper β-adrenerge Rezeptoren aktivieren. In anderen Untersuchungen wird der Frage nachgegangen, ob bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen neue Risikofaktoren bezüglich der Herzschwäche identifizierbar sind, da diese Patienten sehr häufig auch an kardiovaskulären Erkrankungen leiden. Für diese Studie werden Patienten aus der Deutschen Diabetes Dialyse Studie gewonnen. Die Rotationsstelle im Projektbereich E wertete Prävalenz und Risikofaktoren beider Erkrankungen anhand der Daten aus der EUROASPIRE IV Studie aus. Ein Start-up Projekt untersuchte den Zusammenhang zwischen COMT Enzymaktivität und klinischen Endpunkten nach herzchirurgischen Eingriffen.

Projektbereich F: Emotion, Kognition, Zerebrale Dysfunktion

(Koordinatoren: S. Frantz, G. Stoll, K.-P. Lesch, M. Heckmann)

Der Projektbereich F untersucht die Zusammenhänge zwischen chronischer Herzschwäche und Depression, kognitiver Störung, neurologischen Ausfallerscheinungen und Hirnveränderungen: In einem Experimentalprojekt wurde untersucht, ob Mäuse nach Myokardinfarkt Ängstlichkeit und Depression zeigen und ob eine Depression die Entwicklung der chronischen Herzinsuffizienz beschleunigt. Das Projekt wird in der zweiten Förderphase weitergeführt. Welche Auswirkungen die chronische Herzschwäche auf die Hirnfunktion hat, wird in anderen Teilprojekten untersucht und parallel zu den Tierversuchen laufen Humanstudien, bei denen der Einfluss der Erkrankung auf die Gehirnmorphologie beschrieben wird. Die Wechselwirkungen zwischen kardialen Erkrankungen und Schlaganfall sind ein weiteres wichtiges Forschungsfeld.

Project Area G: Advanced/ Terminal Heart Failure: Tissue Engineering and Regenerative Medicine

(Koordinatoren: C. Angermann, I. Aleksic, H. Walles, A. Müller)

Im klinischen Teil des Projektbereiches wurde eine systematische Daten -und Biomaterialsammlung von Patienten mit terminalen strukturellen Herzerkrankungen und klinisch manifestierter Herzschwäche erarbeitet. In einem weiteren Projekt wurde erörtert, ob für Patienten nach der Implantation eines Devices psychologische Hilfe durch ein internetgestütztes Präventionsprogramm förderlich ist. Diese Daten sind auch für die Versorgung und Betreuung der herzkranken Nicht-Device Träger von hoher Bedeutung. Im experimentellen Projekt wurden unterschiedliche Zelltypen aus humanen Biopsien isoliert und nach Expansion auf ihre Fähigkeit in funktionelle Kardiomyozyten zu differenzieren, geprüft. Mit Methoden des Tissue Engineering wurden zudem unterschiedliche dreidimensionale kollagene Trägerstrukturen mit diesen Zellen besiedelt, um langfristig Methoden zur Herstellung eines funktionellen vaskularisierten, autologen Myokardpatches zu realisieren.

Core Facility Bildgebung

(Koordinatoren: W. Bauer, T. Bley, A. Buck, J. Deckert, G. Ertl, P. Jakob, H. Köstler, M. Lohse, S. Samnick, L. Schreiber, L. Solymosi, F. Weidemann)

Die Core Facility erarbeitet die molekulare und zelluläre Bildgebung der myokardialen Heilung mittels nuklearmedizinischer Verfahren und MRT. Auch wird an der Verbesserung der MR Koronarangiographie mit MRT gearbeitet. Anwendung finden diese Techniken bereits bei Patienten mit Myokarditis/ Sarkoidose und Infarkt. In Start-up Proiekten wurden in der Core Facility modellbasierte Rekonstruktionstechniken für die schnelle Datenakquisition von Messungen am Herz mit MTC entwickelt. Die Core Facility führte zudem auch eigenständig Forschungsprojekte durch, wie beispielsweise zur Speicherung von Natrium im Herzmuskel bei primärem Hyperaldosteronismus oder zur Verbesserung der MR Koronarangiographie mittels MRT. Die Serviceeinheit Imaging ist ab dem 1.11.2015 (2. Förderperiode DZHI) ein eigenes Forschungsdepartment, das durch die Entwicklung und Durchführung optimierter Bildgebungsmethoden alle Studien am DZHI mitträgt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, ..., Faller H, Deckert J, Ertl G. (2016) Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Ran-domized Clinical Trial. JAMA 315:2683-2693.

Kopecky C, Ebtehaj S, Genser B, Drechsler C, Krane V, Antlanger M, Kovarik JJ, Kaltenecker CC, Parvizi M, Wanner C, Weichhart T, Säemann MD, Tietge UJ. (2016) HDL Cholesterol Efflux Does Not Predict Cardiovascular Risk in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol pii: ASN.2016030262.

Schmid E, Neef S, Berlin C, ..., Ertl G, Müller O J, Maier LS, Lohse M J, Lorenz K. (2015) Cardiac RKIP induces a beneficial \(\partial\)-adrenoceptor-dependent positive inotropy. Nature Medicine 21:1298-130

Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, ..., Rodondi N, Peeters RP; Thyroid Studies Collaboration. (2016) Thyroid Function within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab jc20162255.

Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H, Cowie MR. (2016) Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. Lancet Respir Med pii: S2213-2600.

Schmid E, Neef S, Berlin C, ..., Maier LS, Lohse MJ, Lorenz K. (2015) Cardiac RKIP induces a beneficial \(\mathbb{L}\)-adrenoceptor-dependent positive inotropy. Nat Med 21:1298-306.

Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, ..., Bertherat J, Strom TM, Allolio B. (2014) Constitutive Activation of PKA Catalytic Subunit in Adrenal Cushing's Syndrome. N Engl J Med 370:1019-28.

Weirather J, Hofmann U, Beyersdorf N, Ramos GC, Vogel B, Frey A, Ertl G, Kerkau T, Frantz S. (2014) Foxp3+CD4+ T Cells Improve Healing after Myocardial Infarction by Modulating Monocyte/ Macrophage Differentiation. Circ Res 115:55-67.

Steinberg C, Padfield GJ, ..., Gerull B, ..., Gardner M, Krahn AD. (2016) Cardiac Abnormalities in First-Degree Relatives of Unexplained Cardiac Arrest Victims: A Report From the Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry. Circ Arrhythm Electrophysiol pii: e004274.

Wiedmann S, Hillmann S, Abilleira S, Dennis M, Hermanek P, Niewada M, Norrving B, Asplund K, Rudd AG, Wolfe CD, Heuschmann PU; on behalf of the European Implementation Score Collaboration. (2015) Variations in Acute Hospital Stroke Care and Factors Influencing Adherence to Quality Indicators in 6 European Audits. Stroke 46:579-81.

Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCC MF)



Comprehensive Cancer Center Mainfranken

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Ralf Bargou (Direktor)

Josef-Schneider-Straße 6 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-35150 Fax: 0931/201-35952 E-mail: anmeldung_CCC@ukw.de www.ccc.uk-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Michael Flentje (Stellv. Direktor) Tel.: 0931/201-28890

Prof. Dr. phil. Martin Eilers (Stellv. Direktor - Forschung) Tel.: 0931/31 84111

Prof. Dr. med. Wolfgang Scheppach (Stellv. Direktor – Zusammenarbeit mit der Region)

Tel.: 0931/393-1701

PD Dr. rer. biol. hum. Jutta Riese (Geschäftsführung) Tel.: 0931/201-35151

Aufgaben und Struktur

Das CCC Mainfranken ist aus dem 1983 gegründeten "Interdisziplinären Tumorzentrum an der Universität Würzburg" hervorgegangen. Im Jahr 2011 wurde es von der Deutschen Krebshilfe e.V. als Onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet. In diesem integrativen Krebsbehandlungs- und Krebsforschungszentrum werden Patienten mit Tumor-Erkrankungen nach dem aktuellen Stand des Wissens behandelt. Hierzu kooperieren alle Fachdisziplinen eng miteinander, die an der Prävention, Diagnostik und Therapie onkologischer Erkrankungen beteiligt sind. Die klinischen Experten arbeiten eng mit Grundlagenwissenschaftlern unterschiedlicher Fachrichtungen zusammen, um die Krebsforschung auf internationalem Niveau weiter voranzutreiben. Somit organisiert das CCC MF als interdisziplinäres Zentrum im wesentlichen drei Schwerpunktbereiche: multidisziplinäre Krankenversorgung, translationale und klinische Forschung sowie ein Versorgungsnetzwerk für die Region Unterfranken und angrenzende Regionen ("Outreach"). Im Jahr 2014 wurde das CCC MF durch ein internationales Expertengremium wieder begutachtet und erhielt erneut für weitere 4 Jahre die Auszeichnung als Onkologisches Spitzenzentrum.

In 2010 wurde der Bereich Multi-disziplinäre Krankenversorgung als Onkologisches Zentrum (OZW: Onkologisches Zentrum Würzburg) durch die Deutsche Krebsgesellschaft erst-zertifiziert. Im November 2013 wurde das Zentrum erfolgreich re-zertifiziert. Unter dem Dach des CCC MF und des OZW wurden in den letzten Jahren acht Organkrebszentren sowie das Zentrum für Stammzelltransplantation etabliert und erfolgreich zertifiziert:

- (1) Brustkrebszentrum (Leitung: Prof. A. Wöckel)
- (2) Gynäko-Onkologisches Zentrum (Leitung: Prof. A. Wöckel)
- (3) Darmkrebszentrum (Leitung: Prof. C. Germer)
- (4) Pankreaskrebszentrum (Leitung: Prof. C. Germer)
- (5) Hautkrebszentrum (Leitung: Prof. M. Göbeler)
- (6) Neuro-Onkologisches Zentrum (Leitung: Prof. R.I. Ernestus)
- (7) Kopf-Hals Tumorzentrum (Leitung: Prof. R. Hagen, Prof. A. Kübler)
- (8) Prostatakrebszentrum (Leitung: Prof. H. Riedmiller, Prof. M. Flentje)
- (9) Stammzelltransplantations-Zentrum (Leitung: Prof. H. Einsele, Prof. P.G. Schlegel)

Multidisziplinäre Krankenversorgung

Die medizinische Betreuung und Beratung von Tumorpatienten erfolgt an der Universitätsklinik Würzburg und den weiteren Einrichtungen des CCC MF gemeinsam und in interdisziplinären Teams. Das CCC MF bietet für diese Zusammenarbeit den strukturellen Rahmen. So finden wöchentlich 15 interdisziplinäre Tumorkonferenzen mit Experten aus allen an der Behandlung beteiligten Fachdisziplinen statt. Hier wird für jeden Patienten des CCC MF ein individueller Behandlungsplan erarbeitet, basierend auf Leitlinien, die den aktuellen Wissensstand für eine erfolgreiche Behandlung widerspiegeln.

In den letzten Jahren wurden zusätzlich zu den interdisziplinären Tumorkonferenzen neue interdisziplinäre Sprechstunden im Bereich Gl-Tumore, endokrine Tumore, Prostatakarzinom, thorakale Tumore, gynäkologische Tumore, urologische Tumore und Kopf-Halstumore etabliert. Im Zentralgebäude des CCC (C16) befinden sich neben dem zentralen QM Team, das Tumorregister, die zentrale Studienambulanz, die interdisziplinäre Studienambulanz für solide Tumore (ISAST), die ambulante Sprechstunde für Psycho-Onkologie und Palliativversorgung und die interdiszip-

linäre onkologische Tagestherapieambulanz (IOT).

Das Leistungsangebot des CCC MF umfasst zudem:

- Sozialrechtliche Beratung
- Unterstützung des Selbsthilfeangebots
- Informationsveranstaltungen für Patienten, Angehörige und die interessierte Öffentlichkeit über unterschiedliche Themen aus den Bereichen Tumorbehandlung und Prävention
- Gruppenkurse und Seminare zu supportiven Maßnahmen (Yoga, Entspannung, Kosmetik, Nikotinentwöhnung, Sport, Ernährung)
- Beratung und Betreuung von Patienten und Angehörigen mit hereditären Tumorerkrankungen
- Weiterbildungs- und Fortbildungsangebote für Fachpersonal

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, Haak H, Kroiss M, Quinn Dl. Hesseltine E, Ronchi CL, Terzolo M, Choueiri TK, Poondru S, Fleege T, Rorig R, Chen J, Stephens AW, Worden F, Hammer GD. (2015) Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a doubleblind, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 16:426-435.

Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Holscher T, Gut P, Guckenberger M, Hildebrandt G, Muller AC, Plasswilm L, Papachristofilou A, Stalder L, Biaggi-Rudolf C, Sumila M, Kranzbuhler H, Najafi Y, Ost P, Azinwi NC, Reuter C, Bodis S, Kaouthar K, Wust P, Thalmann GN, Aebersold DM. (2015). Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. J Clin Oncol 33:4158-4166.

Kneitz B, Krebs M, Kalogirou C, Schubert M, Joniau S, van Poppel H, Lerut E, Kneitz S, Scholz CI, Strobel P, Gessler M, Riedmiller H, Spahn M. (2014). Survival in patients with high-risk prostate cancer is predicted by miR-221, which regulates proliferation, apoptosis, and invasion of prostate cancer cells by inhibiting IRF2 and SOCS3. Cancer Res 74:2591-2603.

Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Miguelez CG, Slampa P, Allgauer M, Lossl K, Polat B, Kovacs G, Fischedick AR, Wendt TG, Fietkau R, Hindemith M, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Potter R, Gall C, Malzer M, Uter W, Polgar C, Groupe Europeen de Curietherapie of European Society for, R., and Oncology (2015) 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for lowrisk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 10.1016/S0140-6736(15)00471-7.

Im Jahr 2014 wurde ein zentrales Lotsensystem etabliert, mit dem Ziel, jeden Patienten des CCC MF durch die notwendigen Stationen der interdisziplinären Patientenversorgung bis hin zur Nachsorge möglichst reibungslos zu führen. Dabei sind die Lotsen verlässliche Ansprechpartner für Patienten, Angehörige und mitbehandelnde Ärzte.

Um die interdisziplinäre Behandlung weiter zu verbessern wird zurzeit ein bauliches Konzept für ein zentrales ambulantes Eingangsportal für alle Tumorpatienten mit nachgeschalteter interdisziplinärer Kernambulanz entwickelt.

Outreach/Regionales Versorgungsnetzwerk

Neben den Kliniken und Instituten des Universitätsklinikums und der Universität sind die Akademischen Lehrkrankenhäuser (Julius-Spital und Missionsärztliche Klinik in Würzburg sowie die Kliniken in Aschaffenburg und Schweinfurt), weitere Krankenhäuser und die niedergelassenen Onkologen der Region, z.B. in Coburg, Lohr, Bad Neustadt, Aschaffenburg, Kronach und Bad Mergentheim assoziierte Mitglieder des CCC MF. Um die Versorgung auch außerhalb des Universitätsklinikums weiter zu verbessern unterstützt das CCC MF die Zertifizierung von Onkologischen Zentren und Organkrebszentren in der Region (aktuell: 3 Onkologische Zentren, 27 Organkrebszentren).

Zusätzlich organisiert das CCC MF gemeinsame Tumorboards und Videokonferenzen mit Einrichtungen und Ärzten in der Region. So wurden im Jahr 2014 etwa 10.000 Tumorpatienten in Unterfranken im Rahmen des regionalen Versorgungsnetzwerkes in interdisziplinären Tumorboards besprochen, etwa ein Drittel davon in gemeinsamen einrichtungsübergreifenden Tumorboards. Des Weiteren organisiert das CCC MF ein regionales Studiennetzwerk, ein Trainings- und Ausbildungsprogramm für die Region und unterstützt verschiedene Einrichtungen der Region bei der Tumordokumentation und Qualitätskontrolle. In den strukturschwachen ländlichen Gegenden unterstützt das CCC MF Versorgungseinrichtungen durch personellen Austausch mit Experten des Uniklinikums, die teilzeit in externen Mitgliedseinrichtungen vor Ort arbeiten (Main-Spessart Kliniken, Bad Neustadt, Schweinfurt, Kitzingen, Ansbach). Im Jahr 2015 hat das CCC MF begonnen, zusätzlich zu dem bereits gut etablierten Verbund für hereditäre gynäkologische Tumore ein regionales Versorgungs- und Beratungsnetzwerk für hereditäre gastro-intestinale Tumore aufzubauen.

Translationale Forschung

In die Forschungsprogramme des CCC MF sind das Universitätsklinikum, sowie die klinisch-theoretischen und die theoretischen Institute der Medizinischen Fakultät fest eingebunden.

Hauptziel der translationalen Forschung am CCC MF ist die Identifizierung molekularer Zielstrukturen und darauf aufbauend die Entwicklung therapeutischer Ansätze insbesondere für genetisch instabile und komplex veränderte Tumore. Seit 2009 hat das CCC drei translational ausgerichtete Forschungsschwerpunkt-Programme entwickelt: (A) Identifizierung kritischer Regulatoren des Tumorzell-Stoffwechsels, (B) Tumorimmunologie und Immuntherapie und (C) zielgerichtete Radiotherapie und molekulares Imaging. Seit 2013 ist die Tumorgenom-Sequenzierung und die personalisierte Medizin als neues und viertes Schwerpunktprogramm etabliert (D).

In den letzten Jahren konnten Ergebnisse aus der präklinischen Forschung dieser Programme erfolgreich klinisch umgesetzt werden. Beispielsweise konnten Wissenschaftler des CCC MF weltweit zum ersten Mal in klinischen Studien zeigen, dass es mit Hilfe einer reinen T-Zell-basierten Immuntherapie möglich ist, große Tumormassen zu eradizieren und Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung zu heilen (Programm B).

Ein weiteres translationales Forschungs-Highlight ist die Identifizierung neuer molekularer Zielstrukturen, die es ermöglichen, zentrale Onkogene, die bislang therapeutisch nicht beeinflussbar waren, einem pharmakologischen Behandlungsansatz zugänglich zu machen (Programm A). Teile dieses Forschungsprogrammes sind so weit fortgeschritten, dass sie bereits in klinischen Phase-I Studien getestet werden.

Im Bereich des Forschungsschwerpunktprogramms C (Präzisions-Radiotherapie und molekulares Imaging) wurden in den letzten Jahren neue Therapieansätze sowie neue bildgebende diagnostische Verfahren für endokrine Tumore, hämatologische Neoplasien, Prostatakarzimon und Bronchialkarzinome entwickelt. Die Kombination aus neuen molekularen bildgebenden Verfahren. Tumorgenomik und Chirurgie hat sich in den letzten Jahren zu einem völlig neuen Forschungsfeld am CCC MF entwickelt und ist ein wesentliches Element der Präzisonsonkoologie und personalisierten Medizin. Eine weitere neue Forschungsrichtung zielt hier auf die Kombination von Radiotherapie mit Immuntherapie und zielgerichteten Therapieverfahren.

Das Genom-Sequenzierungsprogramm (Forschungsschwerpunkt D) wurde bei einer Reihe unterschiedlicher Tumorentitäten (Lymphome, Melanom, multiples Myelom, endokrine Tumore, Bronchialkarzinom, Wilm's Tumore und Hirntumore) erfolgreich etabliert und führte in jüngster Zeit zur Identifizierung neuer pathogenetischer Pathways und neuer Zielstrukturen als Grundlage für die Entwicklung zielgerichteter und personalisierter Therapieansätze. Neue Programme für gynäkol. Tumore und Kopf-Hals-Tumore sind in Vorbereitung. Die erweiterte Genomdiagnostik wird zudem für einige Entitäten bereits schrittweise in die klinische Versorgung von Krebspatienten umgesetzt.

Klinische Forschung

Zusätzlich zu den oben beschriebenen translationalen Forschungsprogrammen hat das CCC MF ein klinisches Forschungsprogramm initiiert. Dieses Programm fokussiert auf verschiedene Aspekte der Versorgungsforschung einschließlich Supportivtherapie, Outcome Research, Psycho-Onkologie, Palliativmedizin und Investigator-initiierte Therapie-Optimierungsstudien. Ziele dieser Forschung ist es die Versorgungsstandards von Tumorpatienten kontinuierlich weiter zu entwickeln und zu verbessern.

Outcome Research und das Klinisches Krebsregister

Ein wesentliches Instrument der Versorgungsforschung als auch der Qualitätssicherung ist das Tumorregister mit dem klinischen und dem epidemiologischen Krebsregister. Das Tumorregister sammelt Langzeit-Follow-up Daten der am CCC MF behandelten Tumorpatienten am Universitätsklinikum und der Region Unter-

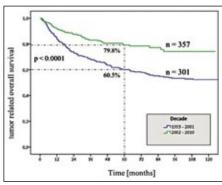


Abb. 1: Gesamtüberleben von Patienten des CCC MF mit Rektumkarzinom über die Zeitabschnitte 1993-2001 (blau, n=301) und 2002-2010 (grün, n=357). (Wiegering et al. BMC, Cancer, 2014).

Forschungszentren und Forschungsschwerpunkte





Baseline

3 months

Abb. 2: PET-CT Aufnahmen eines Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, der im Rahmen einer Phase-I Studie in der Early Clinical Trial Unit des CCC MF behandelt wurde.

franken. Im Rahmen des Nationalen Krebsplanes wird die Datenerhebung für die Region in den nächsten Jahren weiter ausgebaut werden (www.krebsregister-bayern.de). Das Register erlaubt regionale und zeitliche Unterschiede von Krebsinzidenzen zu erfassen und ist ein wichtiges Element für Ursachenforschung und Outcome Research. So zeigt die Auswertung von Verlaufsdaten des Krebsregisters, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten des CCC MF mit kolorektalem Karzinom in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert hat (Abb. 1). Andere Projekte fokussieren auf die Identifizierung von Risikofaktoren, Prognosefaktoren und Biomarkern. So konnten in den letzten Jahren neue prognostische Faktoren und Biomarker für gastro-intestinale Tumore, das Blasenkarzinom und das Prostatakarzinom identifiziert werden.

Klinische Studien

Die Studienzentrale des CCC Mainfranken bietet die gesamte Infrastruktur zur Planung und Durchführung von Phase-I, -II und -III Studien für alle Kliniken des Universitätsklinikums. Dies umfasst Studienassistenz, Dokumentationsunterstützung, Datenmanagement, Qualitätsmanagement sowie Fort- und Weiterbildung für Ärzte/Wissenschaftler und Studienassistenten.

Eine besondere Einrichtung des CCC Mainfranken ist die Early Clinical Trial Unit (ECTU, Phase-I Unit). In dieser Einrichtung werden klinische Studien der Phasen I und Ila/b mit neuesten Substanzen für Patienten mit zumeist fortgeschrittener Tumorerkrankung angeboten und durchgeführt. Die Phase I Unit war die erste Einrichtung dieser Art in Deutschland und ist eine der größten Pha-

se-I Units des Landes. Seit Beginn der Etablierung dieser Einrichtung hat die Zahl der experimentellen Phase I Studie kontinuierlich zugenommen und lag in den Jahren 2014 und 2015 zwischen 15-20 aktiv rekrutierenden Studien pro Jahr. Der Schwerpunkt liegt in der Entwicklung personalisierter und immunologischer Therapieansätze. Die ECTU ist somit ein wichtiges Strukturelement zur Umsetzung translationaler Forschungsprojekte in die Klinik (Abb. 2). Sie trägt auch wesentlich mit dazu bei, dass primär für erwachsene Patienten entwickelte neue Therapieverfahren jetzt auch bei pädiatrischen Patienten klinisch getestet und entwickelt werden.

Zusätzlich zur Phase I Unit hat das CCC MF mit der interdisziplinären Studienambulanz für solide Tumore (ISAST) eine weitere neuartige Studieneinheit geschaffen. Die ISAST fokussiert auf die Initiierung von großen Phase-II und Phase III Studien im Bereich häufiger solider Tumore. Eine weitere Besonderheit ist, dass die ISAST-Studien im Rahmen multidisziplinärer Prüfarztteams durchgeführt wurden. Somit stellt die ISAST ein komplementäres Strukturelement zur ECTU dar. Seit ihrer Gründung im Jahr 2013 hat die ISAST ein umfangreiches multidisziplinäres Studienprogramm im Bereich Bereich Gynäko-Onkologie, Uro-Onkologie, Gl-Tumore, Thorakale und Lungentumore sowie Kopf-Hals Tumore etabliert.

Eine weitere wichtige Strukturmaßnahme zur Stärkung der klinischen Forschung ist der Aufbau eines regionalen Studiennetzwerkes. Hierbei werden Onkologen und Spezialisten aus unterschiedlichen Versorgungseinrichtungen der Region Unterfranken (Lehrkrankenhäuser, Kommunale Häuser, niedergelassene Ärzte) aktiv in klinische Forschungsprojekte und klinische Studien des CCC MF einbezogen. Dies hat die Rekrutierung von Patienten in klinische Studien in den letzten Jahren deutlich verbessert und ermöglicht für Patienten der Region auch außerhalb des Universitätsklinikums den Zugang zu neuesten Therapieansätzen. So wurden im Jahr 2014 mehr als 1800 Tumorpatienten im Einzugsgebiet des CCC MF im Rahmen klinischer Studien behandelt. Mit mehreren Reha Einrichtungen der Region wurden zudem Versorgungsforschungsprogramme im Bereich der Nachsorge und Rehabilitation von Krebspatienten initiiert.

Basierend auf dieser Infrastruktur hat das CCC MF in den letzten Jahren ein umfangreiches klinisches Studien-Programm aufgebaut. Einige dieser Programme führten in den letzten Jahren zu Ergebnissen, die in Zukunft die Behandlungsstandards verschiedener Tumorerkrankungen weiter verbessern werden

(practice changing). Aktuelle Schlüsselarbeiten des CCC MF dieser Art kommen aus den Bereichen Hämato-Onkologie, endokrine Tumore, Psycho-Onkologie und Supportivtherapie, gastro-intestinale Tumore und Nicht-Kleinzellige Bronchialkarzinome.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, Dombret H, Fielding AK, Heffner L, Larson RA, Neumann S, Foa R, Litzow M, Ribera JM, Rambaldi A, Schiller G, Bruggemann M, Horst HA, Holland C, Jia C, Maniar T, Huber B, Nagorsen D, Forman SJ, Kantarjian HM. (2015). Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, singlearm, phase 2 study. Lancet Oncol 16:57-66.

Goebeler M-E, Knop S, Viardot A, Kufer P, Topp MS, Einsele H, Noppeney R, Hess G, Kallert S, Mackensen A, Rupertus K, Kanz L, Libicher M, Nagorsen D, Zugmaier G, Klinger M, Wolf A, Dorsch B, Quednau BD, Schmidt D, Scheele J, Baeuerle PA, Leo E, and Bargou RC. (2016) Bispecific T-Cell Engager (BiTE®) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase 1 Study. J Clin Oncol 34:1104-11.

von Eyss B, Jaenicke LA, Kortlever RM, Royla N, Wiese KE, Letschert S, McDuffus LA, Sauer M, Rosenwald A, Evan Gl, Kempa S, Eilers M. (2015) A MYC-Driven Change in Mitochondrial Dynamics Limits YAP/TAZ Function in Mammary Epithelial Cells and Breast Cancer. Cancer Cell 28:743-757.

Walz S, Lorenzin F, Morton J, Wiese KE, von Eyss B, Herold S, Rycak L, Dumay-Odelot H, Karim S, Bartkuhn M, Roels F, Wustefeld T, Fischer M, Teichmann M, Zender L, Wei CL, Sansom O, Wolf E, Eilers M. (2014) Activation and repression by oncogenic MYC shape tumour-specific gene expression profiles. Nature 511:483-487.

Wegert J, Ishaque N, Vardapour R, Georg C, Gu Z, Bieg M, Ziegler B, Bausenwein S, Nourkami N, Ludwig N, Keller A, Grimm C, Kneitz S, Williams RD, Chagtai T, Pritchard-Jones K, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Acha T, O'Sullivan MJ, Bode PK, Niggli F, Tytgat GA, van Tinteren H, van den Heuvel-Eibrink MM, Meese E, Vokuhl C, Leuschner I, Graf N, Eils R, Pfister SM, Kool M, Gessler M. (2015) Mutations in the SIX1/2 pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA microprocessor complex underlie high-risk blastemal type Wilms tumors. Cancer Cell 27:298-311.

Wiegering A, Uthe FW, Jamieson T, Ruoss Y, Huttenrauch M, Kuspert M, Pfann C, Nixon C, Herold S, Walz S, Taranets L, Germer CT, Rosenwald A, Sansom OJ, Eilers M. (2015) Targeting Translation Initiation Bypasses Signaling Crosstalk Mechanisms That Maintain High MYC Levels in Colorectal Cancer. Cancer Discov 5:768-781.

Jaenicke LA, von Eyss B, Carstensen A, Wolf E, Xu W, Greifenberg AK, Geyer M, Eilers M, Popov N.(2016) Ubiquitin-Dependent Turnover of MYC Antagonizes MYC/PAF1C Complex Accumulation to Drive Transcriptional Elongation. Mol Cell 61:54-67.

Schwerpunkt Regenerative Medizin und Biofabrikation

KONTAKTDATEN

Muskuloskelettales Centrum Würzburg (MCW) 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

Fraunhofer-Translationszentrum Regenerative Therapien für Krebs- und Muskuloskelettale Erkrankungen Prof. Dr. human. biol. Heike Walles (Sprecherin)

Röntgenring 11 97070 Würzburg Tel.: 0931/31-80183 Fax: 0931/31-81068

E-mail: heike.walles@uni-wuerzburg.de www.igb.fraunhofer.de/de/kompetenzen/ translationszentrum-wuerzburg.html

BayerischesPolymerinstitut – KeyLab Polymers for Medicine Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll (Leitung)

Pleicherwall 2 97070 Würzburg Tel.: 0931/201-72610 Fax: 0931/201-73500

E-mail: office@fmz.uni-wuerzburg.de www.fmz.uni-wuerzburg.de

Aus dem Muskuloskelettalen Centrum Würzburg (MCW) sind in den letzten Jahren mehrere große nationale und internationale Forschungsförderungen im Bereich der Regenerativen Medizin und der Biomaterialforschung hervorgegangen. Dadurch ist Würzburg in diesem Bereich zu einem international sichtbaren Zentrum geworden. In jüngster Vergangenheit wurden die Forschungsaktivitäten durch strukturelle Maßnahmen ergänzt. Zum einen wurde an der Universität Würzburg die erste Professur für Biofabrikation in Deutschland geschaffen. Weiterhin wurde das Fraunhofer Translationszentrum Regenerative Therapien für Krebs- und Muskuloskelettale Erkrankungen als gemeinsame Einrichtung der Fraunhofer Gesellschaft und des Universitätsklinikums Würzburg gegründet, um die Umsetzung von Forschungsergebnissen in die Klinik zu unterstützen und zu beschleunigen. Neueste Entwicklung ist die Einrichtung eines sogenannten Key-Laboratories Polymere in der Medizin im Rahmen des Bayerischen Polymerinstitutes. Hier liegt der Schwerpunkt auf Forschungen zu polymerbasierten Biomaterialien, vor allem für die Biofabrikation. Sowohl das Translationszentrum als auch das Bayerische Polymerinstitut wurden durch finanzielle Unterstützung des Landes Bayern realisiert. Abbildung 1 zeigt schematisch die Zusammenarbeit und den Zusammenhang der drei Einheiten, die im Folgenden im Detail vorgestellt werden.

Muskuloskelettales Centrum Würzburg (MCW)

(Prof. Dr. med. Franz Jakob, Sprecher)

Aufgaben und Struktur

Das Muskuloskelettale Centrum Würzburg MCW ist ein Zusammenschluss von 20 Kliniken und Lehrstühlen zur Versorgung Muskuloskelettaler Erkrankungen und Verletzungen. Muskuloskelettale Erkrankungen erlangen mit zunehmender Lebenserwartung und mit der Alterung der Gesellschaft eine immer größere Bedeutung. Derzeit verbrauchen Muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen 16 % unserer gesamten Aufwendungen für die Gesundheit. Sie sind die häufigste Ursache von Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung und bedingen in höherem Alter oft Institutionalisierung und 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, insbesondere mit der Inneren Medizin, der Nuklearmedizin, der Kinderheilkunde, der Chirurgie, der Neurologie und den Instituten für Radiologie, Pathologie und Genetik.

Die interdisziplinäre Grundlagenforschung und die translationale Forschung wird getragen von den Lehrstühlen für Tissue Engineering und Regenerative Medizin und Fraunhofer IGB, Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde, Technologie der Materialsynthese und Fraunhofer ISC, Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, sowie von den Forschungseinheiten der Kernkliniken.

Unterstützung in der Netzwerkforschung erfährt der Verbund durch die Kooperation mit dem IZKF, dem ZEMM, der Biologie, der Biophysik, der Bioinformatik, sowie mit der Theologie und den Rechtswissenschaften für rechtliche und ethische Fragen. Die zentralen Anliegen des Verbunds im MCW sind die interdisziplinäre und fakultätsübergreifende Grundlagenforschung mit starker translationaler Ausrichtung, die interdisziplinäre Versorgung von Patienten nach dem allerneuesten Stand, und die Ausbildung und Weiterbildung in der Medizin und Medizintechnologie. Die schnelle Translation von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung wird durch die Etablierung eines Fraunhofer Translationszentrums durch die Bayerische Staatsregierung gestützt. Ziel dieser Einrichtung ist die Vernetzung zwischen Grundlagenwissenschaften und klinischer Medizin. Intensive Forschungsarbeit im Interface zwischen Forschung, Entwicklung und industrieller Produktion bedingt die enge

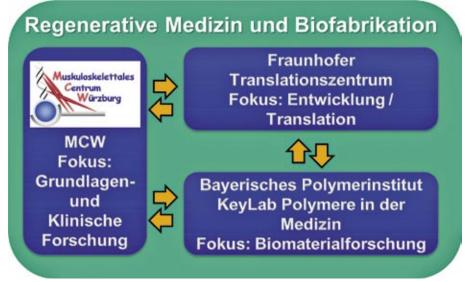


Abb. 1: Darstellung des Zusammenhangs der Forschungs- und Translationsstrukturen im Bereich Regenerative Medizin und Biofabrikation.

Forschungszentren und Forschungsschwerpunkte

Zusammenarbeit mit der Fraunhofer-Gesellschaft und die Unterstützung von Ausgründungen.

Die klinische Forschung in den Kernkliniken des MCW beschäftigt sich mit Gewebeersatz, Implantaten und Versorgung von Verletzungen. Zunehmende Bedeutung hat die Ausbildung von "ClinicianScientists" in Kooperation mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie. Eng verknüpft damit ist erneut die Translation und die Durchführung Klinischer Studien Phase II-IV, zusammen mit dem Translationszentrum. Ein besonderer Fokus der Klinischen Forschung liegt auch auf den Seltenen Erkrankungen, deren Bearbeitung im Rahmen des neu gegründeten Zentrums für Seltene Erkrankungen ZESE erfolgt. Eine Arbeitsgruppe für Seltene Skeletterkrankungen in Kooperation zwischen der Orthopädie und der Universitätskinderklinik und dem Institut für Humangenetik hat sich zu einem Zentrum für Hypophosphatasie mit weltweiter Sichtbarkeit entwickelt.

In der Lehre wird neben der currikularen Lehre der Kernkliniken innerhalb des Medizinund Zahnmedizin-Studiums besonderer Wert gelegt auf die Beteiligung der Lehrstühle und assoziierten ProfessorInnen und DozentInnen an modernen interdisziplinären fakultätsübergreifenden Studiengängen. Besonders der Studiengang "Funktionswerkstoffe" wird in hohem Maße von Mitgliedern des MCW mit getragen. Die Beteiligung an der Ausbildung in Studiengängen wie "Biomedizin" und "Life Science" im Rahmen der Würzburger Graduate School of Life Sciences ist dem Centrum ein Anliegen. Die intensive Betreuung von Studentinnen und Studenten während ihrer Praktika, ihrer Bachelor- und Master-Arbeiten und im Rahmen des folgenden Promotionsstudiums ist in den Forschungseinrichtungen des MCW gelebte Praxis.

Forschungsschwerpunkte

Die aktuellen Forschungsschwerpunkte werden an den Bedürfnissen der kliniknahen Forschung ausgerichtet, die Fragen an die Forschung entstehen in der Patientenversorgung und werden nach grundlagen-assoziierter Aufarbeitung in die Translation und für klinische Studien zurückgegeben. Ein bedeutendes Forschungsgebiet ist die Aufklärungder Prinzipien der Gewebe-Regeneration mit einem Fokus auf Muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen. Ein Schwerpunkt der Regenerationsforschung bearbeitet die molekularen und zellulären Mechanismen der frühen Phasen der Geweberegeneration, deren Kenntnis eine besondere Bedeutung hat für die Entwicklung neuer Materialien und für das Tissue Engineering in situ und ex vivo. In diesem Themenbereich wird eine Nachwuchsgruppe mit Mitteln des IZKF unterstützt. Besondere Kompetenzen der Partner liegen in der Zellbiologie und der Epigenetik 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 sowie der Synthese neuer Oberflächen. Wichtige Arbeitsgebiete sind die Regeneration von Knochen, Knorpel, Muskulatur, Fettgewebe, Sehnen und Bändern, die Translation neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Verletzungen und degenerativen Erkrankungen im Bereich Muskuloskelettaler Systeme inklusive der Mund- Kiefer- und Gesichtsregion. Am Lehrstuhl Orthopädie und in der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus wird mit Mitteln des Europäischen Fond für Regionale Entwicklung EFRE ein Zentrum für Bewegungsforschung aufgebaut. Das Forschungsprogramm ist hier ausgelegt auf den Technologietransfer in die forschenden Industrieunternehmen mit besonderem Fokus auf kleine und mittlere Unternehmen. Bearbeitet werden Regenerationsmechanismen im Rahmen von Bewegung in Trainings- und Rehabilitationsprogrammen, sowie technische Hilfsmittel für die Prävention und Rehabilitation. Auch diese Arbeiten erfolgen in enger Kooperation mit dem Fraunhofer Translationszentrum.

WissenschaftlerInnen des MCW organisieren und / oder sind beteiligt an lokalen, überregionalen und internationalen Forschungsverbünden: Therapieeinheit Multiples Myelom der Sanderstiftung, DFG-Forschergruppe FOR 1586, SFB630, BMBF-Konsortium DIMEOs, Deutsch-Französisches Konsortium OBELICS, EU-Konsortien ADIPOA, VASCUBONE, HydroZONES, STEP (EU FP7) sowie BioChip und HemAcure (EU H2020), sowie am Konsortium der Bayerischen Forschungsstiftung FORMOSA. Prof. Jürgen Groll erhielt 2013 einen ERC Consolidator Grant des European Research Council.

Fraunhofer-Translationszentrum Regenerative Therapien für Krebs- und Muskuloskelettale Erkrankungen

(Prof. Dr. human. biol. Heike Walles, Sprecherin)

Aufgaben und Struktur

Im Würzburger Fraunhofer-TranslationszentrumRegenerative Therapien für Krebs- und Muskuloskelettale Erkrankungen steht die regenerative Medizin im wissenschaftlichen Mittelpunkt und werden Medizinprodukte und Therapieverfahren auf der Grundlage innovativer Wirkstoffe und zellbasierter Therapien entwickelt. Vor dem Hintergrund steigender Lebenserwartung, eines höheren Gesundheitsbewusstseins und wachsenden Kostendrucks im Gesundheitswesen gewinnen personalisierte oder individualisierte Medizinprodukte und Therapien an Bedeutung. Hierbei werden die Regenerative Medizin und die Entwicklung innovativer Wirkstoffe eine Schlüsselrolle spielen, die sich in den Kompetenzfeldern des Translationszentrums widerspiegeln.

Die Kompetenzfelder des Translationszentrums sind darauf fokussiert, den Transfer neuer Materialien und/oder zellbasierter regenerativer Therapien zur individualisierten Patientenversorgung zügig in die medizinische Anwendung zu bringen. Um den Transfer dieser neuen Therapien in die klinische Entwicklung und die medizinische Versorgung zu beschleunigen, unterstützt das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie den Aufbau des Translationszentrums Würzburg mit insgesamt 10 Millionen Euro für Projekte über eine Laufzeit von fünf Jahren.

Durch den Aufbau eines großen interdisziplinären Netzwerkes kann die komplette Wertschöpfungskette abgedeckt werden – von

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Lühmann T, Mong SK, Simon MD, Meinel L, Pentelute BL. (2016) A perfluoroaromatic abiotic analog of H2 relaxin enabled by rapid flow-based peptide synthesis. Org Biomol Chem14:3345-9.

Marcus G, Memmel E, Braun A, Jürgen S, Meinel L, Lühmann T. (2016) Biocompatible azidealkyne"click" reactions for surface decoration of glyco-engineered cells. Chem bio chem 17:866.

Rosenbaum C, Schick MA, Wollborn J, Heider A, Scholz CJ, Cecil A, Niesler B, Hirrlinger J, Walles H, Metzger M. (2016) Activation of Myenteric Glia during Acute Inflammation In Vitro and In Vivo. PLoS One 11:e0151335.

Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, Thompson DD, Bishop N, Hofmann C. (2015) Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 101:334-42

Ziegler C, Neshkova I, Schmidt K, Meffert R, Jakubietz M, Jakubietz R. (2016) Surgical treatment of ulnar collateral ligament injuries of the thumb metacarpophalangeal joint. Oper Orthop Traumatol 28:111.

Schneider M, Tang Z, Richter M, Marschelke C, Förster P, Wegener E, Amin I, Zimmermann H, Scharnweber D, Braun HG, Luxenhofer R, Jordan R. (2016) Patterned Polypeptoid Brushes. Macromol Biosci 16:74. der Biomaterialentwicklung und dem Herstellen bzw. Optimieren von Bioreaktoren, über In-vitro-Testsysteme (als Alternativen zu Tierversuchen) bis hin zur therapiebegleitenden Diagnostik (Theranostik) und zur Zulassung zellbasierter Implantate und (biologisierter) Medizinprodukte. Ferner ist eine langjährige Expertise für zulassungsrelevante Tiermodelle sowie für die Durchführung (prä-)klinischer Studien vorhanden.

Schwerpunkte

Innovative Produkte für den therapeutischen Einsatz im oder am Menschen unterliegen komplexen regulatorischen Anforderungen. Wir beraten und unterstützen bei der Planung und Durchführung von präklinischen und klinischen Studien. Zusammen mit der Zentrale für Klinische Studien (ZKS) Würzburg erarbeiten wir Strategien, die eine Durchführung der präklinischen und klinischen Prüfung nach international anerkannten Qualitätsstandards gewährleistet (GLP, GCP).

Ein Alleinstellungsmerkmal des Fraunhofer- IGB Teams ist die vaskularisierte Trägerstruktur BioVaSc zur Herstellung von Implantaten, die während einer Implantation an das Blutkreislaufsystem angeschlossen werden kann. Die komplexen Gewebemodelle wurden 2014 als Marke angemeldet. Dazu zählen die Modelle der menschlichen Haut (SkinVa-



Abb. 2: Inkubator für den Betrieb von speziellen Bioreaktorsystemen zur Kultivierung von 3-dimensionalen Geweben im Tissue Engineering.

Sc-TERM®), Darm (GutVaSc-TERM®), Trachea (TraVaSc-TERM®), Lunge (LunVaSc-TERM)®. Diese Technologie wurde auf die Dezellularisierung anderer Organe wie Lunge oder Herz transferiert, um gewebespezifische Proteine zu isolieren. Die erhaltenen ECM-Proteine können mit Polymeren direkt für die Herstellung der Trägerstrukturen der Implantate gemischt oder für die Modifikation und Biologisierung von Implantatoberflächen genutzt werden.

Im Translationszentrum Würzburg entwickeln wir mit Methoden des Tissue Engineering humane 3D-In-vitro-Testsysteme, die als Alternativen zu Tierversuchen eingesetzt werden, da Daten tierexperimenteller Studien die Situation im humanen Organismus oftmals nicht widerspiegeln. Hierbei fokussieren wir uns u. a. auf die der menschlichen Barrieren; Haut, die Atemwege sowie den Verdauungstrakt und bilden mit unseren Gewebemodellen sowohl gesundes als auch erkranktes Gewebe ab. Unsere Testsysteme werden zur Risikoabschätzung biologischer Substanzen und synthetischer Materialien, für Infektionsstudien, insbesondere mit human obligaten Krankheitserregern, sowie im Bereich Onkologie eingesetzt. Auch simulieren wir mit den Gewebemodellen Wechselwirkungen von Medizinprodukten, z. B. Stents, mit dem menschlichen Organismus, um so die Oberflächen der Implantate zu op-

Die Arbeiten der Abteilung »Theranostik« konzentrieren sich auf die Entwicklung der Produkte, die eine hocheffiziente und eine personalisierte therapiebegleitende In-vitro-Diagnostik ermöglichen oder sogar die Diagnose mit einer Therapie in situ kombinieren.

In der Abteilung Bioreaktoren wird eine Bioreaktorplattform für Anwendungen im Tissue Engineering, der regenerativen Medizin und der extrakorporalen Erhaltung von Organen und Geweben entwickelt. Eine grundlegende Spezifikation unseres Systems ist, dass die Bioreaktorplattform für einen großen Benutzerkreis im Bereich der Forschung und Entwicklung sowie innerhalb der Industrie anwendbar ist. Zudem werden spezielle und generische Inkubatoren entwickelt, in denen die unterschiedlichen Bioreaktorsysteme betrieben werden können (Abb. 2).

Bayerisches Polymerinstitut – KeyLab Polymers for Medicine (Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll, Leitung)

Aufgaben und Struktur

Im Bayerischen Polymerinstitut (BPI) bündeln und vernetzen die Universitäten Bayreuth, Erlangen-Nürnberg und Würzburg ihre

leistungsfähigen und ausgewiesenen Kompetenzen auf dem Gebiet Polymerwissenschaften und Polymertechnologie. Durch das BPI wird eine einheitliche Forschungs- und Know-how-Kette aufgebaut, die notwendig ist, um in diesem stark interdisziplinären Gebiet zukunftsweisende Forschungsprojekte zu bearbeiten und Spitzenforschung voranzutreiben. Ein wesentliches forschungsstrategisches Element des BPI ist eine aufeinander abgestimmte Forschungsinfrastruktur in Form von Key Laboratorien (KeyLabs), die an den drei Standorten aufgebaut und etabliert werden. Die KeyLabs ergänzen und verbinden die Kompetenzen der einzelnen Lehrstühle und Arbeitsgruppen an den beteiligten Universitäten. Das KeyLab Polymers for Medicine nimmt hierbei eine Brückenfunktion zwischen den material- und fabrikationsorientierten Key Laboratorien des BPI, der weiteren universitären Grundlagenforschung im Material- und Polymerbereich sowie dem Fraunhofer-Translationszentrum Regenerative Therapien für Krebs- und Muskuloskelettale Erkrankungen dar.

Forschungsschwerpunkte

Polymere nehmen in der Medizin eine immer bedeutendere Rolle ein. Sowohl nicht abbaubare (PE, PP, PVDF, Teflon, PMMA, PEO) als auch abbaubare (v.a. Polyester) Polymere sind für Anwendungen im Menschen zugelassen und werden routinemäßig in der Klinik verwendet. Die Anwendungen umfassen dabei verschiedenste Fragestellungen und reichen von Knochenzementen über Inlays bei lasttragenden Implantaten zu adhäsionsverhindernden Barrieren und textilen Geweben und Gewirken.

Für eine Vielzahl von Anwendungen sind die zugelassenen Polymere jedoch nicht optimal geeignet, sodass beispielsweise mechanische Eigenschaften, Verarbeitbarkeit sowie Abbauverhalten verbessert werden müssen, beispielsweise für die Herstellung maßgeschneiderter medizinischer Textilien. Hier spielt zudem die Kontrolle der Oberflächeneigenschaften eine entscheidende Rolle. Die Adsorption von Proteinen ist ein erster und entscheidender Schritt für die folgende Anlagerung von Zellen und der Wirtsreaktion des Körpers, sodass die Strukturierung, Beschichtung und Charakterisierung polymerer Grenzflächen einen entscheidenden Aspekt darstellt.

Polymere sind jedoch insbesondere in der modernen Biomaterialforschung von zentraler Bedeutung. Neben Bulk-Materialien stehen hier vor allem hydrophile Polymere sowie deren (reversible) Bildung dreidimensionaler Netzwerke (Hydrogele) im Mittelpunkt.

Forschungszentren und Forschungsschwerpunkte

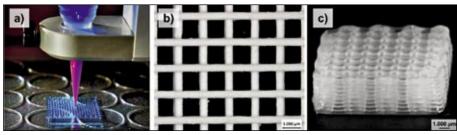


Abb. 3: 3-dimensionaler Druck eines Hydrogels mittels Dispensdrucken (a) und Beispiele eines gedruckten thermoplastischen bioabbaubaren Polymers (b) sowie eines gedruckten Hydrogelkonstruktes (c).

Maßgeschneiderte Synthesen für eine gezielte Einstellung der chemischen Reaktivität (Anzahl, Art und Verteilung reaktiver Gruppen), der Amphiphilie (Einbau hydrophober oder auch geladener Reste zur Induktion der Selbstanordnung und Steuerung der Wirkstoffinteraktion) und der Abbaubarkeit eröffnen neue Anwendungen für den Wirkstofftransport (Nanomedizin) und in der Regenerativen Medizin. Hierfür ist auch die Verarbeitung und Formulierung der Polymere von entscheidender Bedeutung, sodass für den Wirkstofftransport Nanopartikuläre Systeme mit enger Größenverteilung und für die Regenerative Medizin Zellträger und Zell/Material-Kompositstrukturen mit der richtigen Geometrie hergestellt werden können. Hier sind Thermoplaste als mechanisch stabilere Gerüste sowie Hydrogele als biomimetische Umgebung von Zellen die zentralen Materialkomponenten. Aktuell ist in diesem Zusammenhang die Herstellung hierarchischer Materialien mit gewebeanalogen Strukturen mittels generativer Fertigungsverfahren (Biofabrikation) ein zentraler Aspekt der Biomaterialforschung. (Abb. 3). In diesem Zusammenhang wurde federführend aus Würzburg in einem Konsensartikel der internationalen Gesellschaft für Biofabrikation die Definition dieses sich schnell entwickelnden Forschungsfeldes aktualisiert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Nawroth JF, McDaniel JR, Chilkoti A, Jordan R, Luxenhofer R. (2016) Maleimide-Functionalized Poly(2-Oxazoline)s and Their Conjugation to Elastin-Like Polypeptides. Macromol Biosci 16:322.

Holzapfel BM, Hutmacher DW, Nowlan B, Barbier V, Thibaudeau L, Theodoropoulos C, Hooper JD, Loessner D, Clements JA, Russell PJ, Pettit AR, Winkler IG, Levesque JP. (2015) Tissue engineered humanized bone supports human hematopoiesis in vivo. Biomaterials 61:103-14.

Konrads C, Reppenhagen S, Plumhoff P, Hoberg M, Rudert M, Barthel T. (2016) No significant difference in clinical outcome and knee stability between patellar tendon and semitendinosus tendon in anterior cruciate ligament reconstruction. Arch Orthop Trauma Surg 136:521.

Dickhuth J, Koerdt S, Kriegebaum U, Linz C, Müller-Richter UD, Ristow O, Kübler AC, Reuther T.(2015) In vitro study on proliferation kinetics of oral mucosal keratinocytes. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol120:429-35.

Ebert R, Benisch P, Krug M, Zeck S, Meißner-Weigl J, Steinert A, Rauner M, Hofbauer L, Jakob F. (2015) Acute phase serum amyloid A induces proinflammatory cytokines and mineralization via toll-like receptor 4 in mesenchymal stem cells. Stem Cell Res 15:231-9.

Hochleitner G, Jüngst T, Brown TD, Hahn K, Moseke C, Jakob F, Dalton PD, Groll J. (2015) Additive manufacturing of scaffolds with sub-micron filaments via melt electrospinning writing. Biofabrication 7:035002.

Steinert AF, Kunz M, Prager P, Göbel S, Klein-Hitpass L, Ebert R, Nöth U, Jakob F, Gohlke F. (2015) Characterization of bursa subacromialis-derived mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther 6:114.

Kleinhans C, Mohan RR, Vacun G, Schwarz T, Haller B, Sun Y, Kahlig A, Kluger P, Finne-Wistrand A, Walles H, Hansmann J. (2015) A perfusion bioreactor system efficiently generates cell-loaded bone substitute materials for addressing critical size bone defects. Biotechnol I 10:1727.

Jordan MC, Hoelscher-Doht S, Fehske K, Gilbert F, Jansen H, Meffert RH. (2015) Bunnell or cross-lock Bunnell suture for tendon repair? Defining the biomechanical role of suture pretension. J Orthop Surg Res 10:192.

Wittmann K, Dietl S, Ludwig N, Berberich O, Hoefner C, Storck K, Blunk T, Bauer-Kreisel P. (2015) Engineering vascularized adipose tissue using the stromal-vascular fraction and fibrin hydrogels. Tissue Eng Part A 21:1343-53.

Groll J, Boland T, Blunk T, Burdick JA, Cho D-W, Dalton PD, Derby B, Forgacs G, Li Q, Mironov VA, Moroni L, Nakamura M, Shu W, Takeuchi S, Vozzi G, Woodfield TBF, Xu T, Yoo JJ, Malda J. (2016) Biofabrication: Reappraising the definition of an evolving field. Biofabrication 8:013001.

Jüngst T, Smolan W, Schacht K, Scheibel T, Groll J. (2016) Strategies and Molecular Design Criteria for 3D Printable Hydrogels. Chemical Reviews 116:1496–1539.

Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin (RVZ)



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Caroline Kisker (Leiterin des RVZ und Sprecherin des Vorstandes)

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt (Leiter des RVZ und Sprecher des Vorstandes)

Josef-Schneider-Str. 2 , Haus D15 97080 Würzburg Tel.: 0931/31-80330 Fax: 0931/31-83255 E-mail: rvz@virchow.uni-wuerzburg.de www.virchow-zentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Martin Lohse (Sprecher bis 3/2016)

Prof. Dr. h.c. mult. Roland Benz (2010 - 2013) (Membranbiophysik)

Dr. Shashi Bhushan (2010 - 2013) (Strukturelle Untersuchung der Proteinsynthese)

Prof. Dr. Martin Eilers (2010 – 2013 RVZ Netzwerk) (Molekularen Kontrolle der Zellproliferation)

Prof. Dr. Utz Fischer (2008 – 2014 RVZ Netzwerk) (RNA-Metabolismus und neuronale Krankheiten)

Prof. Dr. Antje Gohla (2009 - 2015) (HAD Phosphatasen) Tel.: 0931/31-80099

Dr. Katrin Heinze (ab 2011) (Biophotonik) Tel.: 0931/31-84214

Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Heisenberg (ab 2010) (Gehirn und Verhalten) Tel.: 0931/31-84451

PD Dr. Heike Hermanns (2007 – 2014) (Signalprozesse entzündungsfördernder Zytokine)

Prof. Dr. Carsten Hoffmann (ab 2012) (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) Tel.: 0931/31-48304

Dr. Asparouh Iliev (2008 - 2013) (Membran/Zytoskelett Interaktionen)

Dr. Stephan Kissler (2007 - 2012) (Signalprozesse von Immunzellen)

Prof. Dr. Kristina Lorenz (2012 – 2013 RVZ Netzwerk) (Kardiovaskuläre Pharmakologie)

Dr. Sonja Lorenz (ab 2014) (Molekulare Mechanismen der Ubiquitinierung und Phosphorylierung) Tel.: 0931/31-80526

Allgemeine Angaben und Struktur

Im ersten, bundesweiten Wettbewerb der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für Forschungszentren im Jahre 2001 war die Universität Würzburg unter 80 eingereichten Konzepten mit ihrem Rudolf-Virchow-Zentrum erfolgreich. Im Juli 2009 zogen Wissenschaftler des Rudolf-Virchow-Zentrums sowie des Zentrums für Infektionsforschung gemeinsam in ein neues Gebäude, die frühere Chirurgische Klinik. Das Zentrum wurde als Forschungszentrum 12 Jahre lang von der DFG gefördert; seit Juli 2013 wird es als Zentrale Einrichtung der Universität mit Mitteln des Freistaats Bayern, der Universität und der Medizinischen Fakultät fortgeführt.

Das Zentrum ist als Zentrale Einrichtung der Universität fakultätsübergreifend und untersteht der Hochschulleitung; seine Arbeitsgruppenleiter sind, soweit sie Professoren sind, Mitglieder der Medizinischen Fakultät und ggf. in einer Doppelmitgliedschaft in weiteren Fakultäten. Im Fokus der interdisziplinären Forschung stehen so genannte Schlüsselproteine – "target proteins", die auf verschiedenen Ebenen vom Molekül bis hin zur Krankheit untersucht werden.

Das Rudolf-Virchow-Zentrum hat sich die Aufgabe gestellt, neue Strukturen an der Universität zu erproben. Hierzu gehört ein Nachwuchsgruppeninstitut, in dem junge Wissenschaftler unabhängig an Projekten arbeiten können, exzellente Gruppenleiter können mittels temporärer Forschungsprofessuren gehalten werden (tenure track). Im Kernzentrum sind dauerhaft eingerichtete Arbeitsgruppen zusammengefasst, die neue oder besondere Methoden nutzen. Mit den Forschungsprofessuren - nach dem Vorbild der amerikanischen Howard-Hughes-Professuren - sollen exzellente etablierte Wissenschaftler die Möglichkeit bekommen, sich für fünf Jahre auf ein high-risk Forschungsprojekt zu konzentrieren. Die Forschungsprogramme werden im Wesentlichen durch Drittmittel gefördert. Das Zentrum für Biologische Bildgebung ("Bio-Imaging Center") umfasst Arbeitsgruppen, die Land und Universität als Grundausstattung in das Rudolf-Virchow-Zentrum einbringen und die biologische Probleme mit optischen Methoden untersuchen. Zur Förderung von Kooperations-Projekten mit Einrichtungen der Universität wurde das RVZ Netzwerk gegründet. Auch der 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. Auch an den neueren Studiengängen Biochemie (BSc/MSc), Experimentelle Medizin (MSc), und dem FOKUS-Studiengang "Life Sciences" ist das Zentrum beteiligt. Für die Ausbildung von Doktoranden ist zunächst eine "Graduate School" für Biomedizin entstanden, aus der sich in mehreren Schritten schließlich eine universitätsweite Einrichtung entwickelt hat. Das Public Science Center des Rudolf-Virchow-Zentrums pflegt den Kontakt zu den Medien und informiert die Öffentlichkeit über aktuelle Forschungsergebnisse. Es bietet zusätzlich verschiedene Laborprojekte und Veranstaltungen für Schüler(innen) und Erwachsene an, um Wissenschaft aus erster Hand kennenzulernen

Forschungsschwerpunkte

Der Schwerpunkt der meisten Projekte auf liegt dabei auf Oberflächenrezeptoren, Signalproteinen und Nukleinsäure-Bindeproteinen.

HAD Phosphatasen

(A. Gohla)

Phosphatasen vom HAD-Typ sind eine noch sehr wenig erforschte Klasse von Enzymen mit wichtigen Funktionen für Transkription, Metabolismus und Zytoskelett-Dynamik. Unser Ziel ist es, die Struktur, Regulation und (patho)physiologischen Eigenschaften der von uns entdeckten HAD-Phosphatasen Chronophin und AUM zu verstehen. Ein Schwerpunkt unserer Forschung liegt auf der Rolle dieser Phosphatasen für die Regulation des Aktin-Zytoskeletts im Zusammenhang mit der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen und maligner Tumoren.

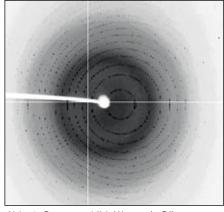


Abb. 1: Beugungsbild: Wenn ein Röntgenstrahl auf einen Kristall aus einem bestimmten Protein trifft, wird der Strahl gestreut. Ein Detektor liefert ein Bild wie das hier gezeigte. Aus vielen solchen Mustern kann man die Struktur des Proteins errechnen. Bild: AG Schindelin / RVZ.

Forschungszentren und Forschungsschwerpunkte

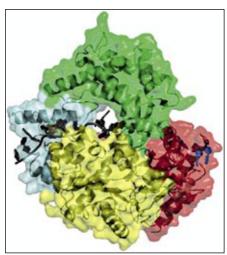


Abb. 2: Das wichtige RNA-Reparaturprotein XPD. Die einzelnen Domänen des Proteins sind in unterschiedlichen Farben dargestellt. Um eventuellen Reparaturbedarf festzustellen, wird der DNA Faden (schwarz) durch das Loch in der Mitte gezogen. Bild: AG Kisker / RVZ.

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.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

(C. Hoffmann)

Der Schwerpunkt unserer Arbeiten liegt in der Erforschung der Mechanismen zur Aktivierung und Deaktivierung von G-Proteingekoppelten Rezeptoren (GPCR). Insbesondere im Vordergrund des Interesses stehen dabei die Entwicklung neuer Verfahren zur Untersuchung dieser Mechanismen in Echtzeit und lebenden Zellen. Dazu werden FRETbasierte Sensoren für GPCRs entwickelt, die es erlauben, Konformationsänderungen dieser Rezeptoren mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich zu messen. Mit Hilfe solcher Methoden können Liganden direkt am Rezeptor untersucht werden. Dadurch können die Effekte potentieller Arzneimittel an diesen Proteinen im Detail studiert werden und mit Effekten auf nachgeschaltete Signalwege korreliert werden.

Strukturbiologie: DNA-Reparatur und strukturbasiertes Drug-Design

(C. Kisker)

Der Großteil der menschlichen Krebsarten ist auf eine Schädigung der DNA zurückzuführen. Unter den verschiedenen DNA Reparaturmechanismen, die der Zelle zur Verfügung stehen, ist das zelluläre Nukleotid Excision Repair System (NER) besonders interessant, da es eine Vielzahl verschiedener Schädigungen erkennt und repariert. Die Gruppe möchte den fundamentalen Mechanismus der pro- und eukaryotischen-NER 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.

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 sekundären Botenstoffe in intakten Zellen bildlich darstellen und die intrazellulären Signale räumlich wie zeitlich auflösen zu können.

Molekulare Mechanismen der Ubiquitinierung und Phosphorylierung

(S. Lorenz)

Zellen antworten auf eine Vielzahl unterschiedlicher Reize, in dem sie die Menge, die Lokalisation und die Aktivität von Proteinen regulieren. Posttranslationale Modifikationen sind in diesem Zusammenhang von zentraler Bedeutung. Die Gruppe erforscht die struktu-

rellen Grundlagen und die funktionalen Auswirkungen posttranslationaler Modifikationen mit besonderem Schwerpunkt auf dem Ubiquitin-System sowie Tyrosinkinasen. In dem interdisziplinären Labor werden Röntgenkristallographie und NMR-Spektroskopie mit weiteren biophysikalischen sowie biochemischen und zellbiologischen Methoden kombiniert.

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

AG Gohla:

Segerer G, Hadamek K, Zundler M, Fekete A, Seifried A, Mueller MJ, Koentgen F, Gessler M, Jeanclos E, Gohla A. (2016) An essential developmental function for murine phosphoglycolate phosphatase in safeguarding cell proliferation. Sci Rep 6:35160.

AG Heinze

Kalleda N, Amich J, Arslan B, Poreddy S, Mattenheimer K, Mokhtari Z, Einsele H, Brock M, Heinze KG, Beilhack A. (2016) Dynamic Immune Cell Recruitment After Murine Pulmonary Aspergillus fumigatus Infection under Different Immunosuppressive Regimens. Front Microbiol 7:1107.

AG Heisenberg:

Batsching S, Wolf R, Heisenberg M. (2016) Inescapable Stress Changes Walking Behavior in Flies - Learned Helplessness Revisited. PLoS ONE 11: e0167066.

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. Hermann Schindelin (ab 2005) (Proteinstruktur und Funktion) Tel.: 0931/31-80382

Prof. Dr. Andreas Schlosser (ab 2012) (Massenspektrometrische Analyse posttranslationaler Proteinmodifikationen) Tel.: 0931/31-86888

Dr. Grzegorz Sumara (ab 2013) (Hormonregulation des Metabolismus) Tel.: 0931/31-89263

Dr. Ingrid Tessmer (ab 2008) (Einzelmolekülstudien der DNA-Reparatur) Tel.: 0931/31-80425

Dr. Ann Wehman (ab 2013) (Membranbiologie) Tel.: 0931/31-81906

PD Dr. Alma Zernecke (2009 - 2013) (Immunpathogenese der Arteriosklerose)

und aggregierte Proteine, die zum Beispiel auf Defekten des ER-assoziierten Degradationswegs beruhen, führen zu einer Vielzahl von Erkrankungen, wie den neurodegenerativen Störungen Alzheimer und Parkinson.

Massenspektrometrische Analyse posttranslationaler Proteinmodifikationen

(A. Schlosser)

Der Schwerpunkt unserer Forschung ist die Analyse posttranslationaler Proteinmodifikationen mittels massenspektrometrischer Methoden. Obwohl in den letzten Jahre 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 und Acetylierung. Außerdem entwickeln wir neue Methoden für die Proteinspaltung, die Trennung und Anreicherung von Peptiden, und für die Analyse von massenspektrometrischen Daten.

Hormonregulation des Metabolismus

(G. Sumara)

Um zu überleben, müssen sich Organismen an Schwankungen in der Verfügbarkeit von Nährstoffen anpassen können. Die spezifischen Antworten verschiedener Organe auf Hunger oder Nahrungsaufnahme werden durch ein komplexes Zusammenspiel von Hormonsignalen reguliert. Störungen in der Wahrnehmung von Nährstoffen führen zu Stoffwechselkrankheiten, inklusive Typ-2-Diabetes. Wir kombinieren genetische und biochemische Ansätze, um die komplexen Sig-

nale in verschiedenen Organen (z.B. Leber und Fettgewebe) bei Hunger, Nahrungsaufnahme und anderen physiologischen Zuständen zu verstehen.

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.

Membranbiologie

(A. Wehman)

Damit ein Organismus koordiniert auf Reize antworten kann, müssen die einzelnen Zellen untereinander kommunizieren. In extrazellulären Vesikeln können Zellen Signale freisetzen, die Differenzierungsziele oder die Immunantwort ändern. Wir wollen herausfinden, wie diese Vesikel an der Oberfläche von Zellen entstehen und inwieweit dieser Vorgang mit der viralen Knospung vergleichbar ist. Dies ist ein entscheidender erster Schritt, um eines Tages die Entstehung von extrazellulären Vesikeln verstärken oder unterdrücken zu können und so den Schweregrad einer Erkrankung zu überwachen oder zu beeinflussen.

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 Hoffmann:

Nuber S, Zabel U, Lorenz K, Nuber A, Milligan G, Tobin AB, Lohse MJ, Hoffmann C. (2016) β-Arrestin biosensors reveal a rapid, receptor-dependent activation/deactivation cycle. Nature 531:661-4.

AG Kisker:

Rohleder F, Huang J, Xue Y, Kuper J, Round A, Seidman M, Wang W, Kisker C. (2016) FANCM interacts with PCNA to promote replication traverse of DNA interstrand crosslinks, Nucleic Acids Res44:3219-32.

AG Lohse:

Schmid E, Neef S, Berlin C, Tomasovic A, Kahlert K, Nordbeck P, Deiss K, Denzinger S, Herrmann S, Wettwer E, Weidendorfer M, Becker D, Schäfer F, Wagner N, Ergün S, Schmitt JP, Katus HA, Weidemann F, Ravens U, Maack C, Hein L, Ertl G, Müller OJ, Maier LS, Lohse MJ, Lorenz K. (2015) Cardiac RKIP induces a beneficial â-adrenoceptor-dependent positive inotropy. Nat Med 21:1298-306.

AG Lorenz:

Lorenz S, Cantor AJ, Rape M, Kuriyan J. (2013) Macromolecular juggling by ubiquitylation enzymes. BMC Biology 11:65.

AG Nieswandt:

Stritt S, Nurden P, Favier R, Favier M, Ferioli S, Gotru SK, van Eeuwijk JM, Schulze H, Nurden AT, Lambert MP, Turro E, Burger-Stritt S, Matsushita M, Mittermeier L, Ballerini P, Zierler S, Laffan MA, Chubanov V, Gudermann T, Nieswandt B, Braun A. (2016) Defects in TRPM7 channel function deregulate thrombopoiesis through altered cellular Mg(2+) homeostasis and cytoskeletal architecture. Nat Commun.7:11097.

AG Schindelin:

Hänzelmann P, Schindelin H. (2016) Structural Basis of ATP Hydrolysis and Intersubunit Signaling in the AAA+ ATPase p97. Structure 24:127-139.

AG Schlosser:

Hofstetter C, Kampka JM, Huppertz S, Weber H, Schlosser A, Mueller AM, Becker M. (2016) Inhibition of KDM6 activity during murine ES cell differentiation induces DNA damage. J Cell Sci 129:788-803.

AG Sumara:

Trujillo Viera J, El-Merahbi R, Nieswandt B, Stegner D, Sumara G. (2016). Phospholipases D1 and D2 Suppress Appetite and Protect against Overweight. PLoS ONE 11:e0157607.

AG Tessmer:

Buechner CN, Maiti A, Drohat AC, Tessmer I. (2015) Lesion search and recognition by thymine DNA glycosylase revealed by single molecule imaging. Nucleic Acids Res. 43:2716-29.

AG Wehman:

Wehman AM, Poggioli C, Schweinsberg P, Grant BD, Nance J. (2011) The P4-ATPase TAT-5 inhibits the budding of extracellular vesicles in C. elegans embryos. Curr Biol 21:1951-9.



Sonderforschungsbereiche und Transregios



| Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System | 142 |
|--|-----|
| Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära | 144 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen | 145 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 124, Netzwerke der Interaktion zwischen pathogenen Pilzen und ihren menschlichen Wirten | 147 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 166, Hochleistungs-Lichtmikroskopie zur Aufklärung der Funktion von Membranrezeptoren – ReceptorLight | 149 |

Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt (Sprecher)

Institut für Experimentelle Biomedizin Universitätsklinikum und Rudolf-Virchow-Zentrum Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/31-80406 Fax: 0931/31-61652 E-mail: sfb688@ukw.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

Dr. rer. nat. David Stegner (wiss. Sekretär) Tel.: 0931/31-80419

Kerstin Siegmann (Sekretariat) Tel.: 0931/31-81457

Aufgabe und Struktur

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und daraus resultierende akutischämische Komplikationen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sind weltweit für die meisten Todesfälle verantwortlich. Die Behandlung dieser Volkskrankheiten ist jedoch nach wie vor unbefriedigend. Der 2006 begründete und 2013 für eine dritte Förderperiode bis 2017 bewilligte SFB 688 ist ein Zusammenschluss von Würzburger Wissenschaftlern aus 11 Instituten und Kliniken von 4 Fakultäten der Universität. Er hat zum Ziel, zentrale pathophysiologische Prozesse wie z.B. die Thrombenbildung im Gefäßsystem und nachgeschaltete Schädigungskaskaden an Herz, Gefäßsystem und Gehirn besser zu verstehen.

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 nachhal-

tig beeinträchtigen können. Unter Einsatz der Ultrahochfeld-MRT (bis 17,6 Tesla), neuen fluorbasierten MRT Kontrastmitteln und PET Tracern sowie neuen hochauflösenden fluoreszenzmikroskopischen Verfahren soll erreicht werden, dass in Zukunft die Herz- und Gefäßfunktion sowie pathophysiologische Prozesse am lebenden Organismus in Echtzeit analysiert werden können.

Projektbereich A: Grundlagen und Mechanismen vaskulärer Zell-Zell-Wechselwirkungen

Der Projektbereich beschäftigt sich mit der Initiierung pathologischer Zell-Zell-Wechselwirkungen insbesondere von Thrombozyten, Monozyten, Leukozyten und Endothelzellen im vaskulären System (Konzept der "Thromboinflammation"). Diese Zellen spielen eine zentrale Rolle nicht nur bei der Blutstillung und Immunabwehr, sondern auch bei der zur Organfehlfunktion führenden Gefäßthrombose und Inflammation. Der SFB hat auch in den vergangenen 2 Jahren einige herausragende neue Erkenntnisse zu den Mechanismen, die diesen Pathologien zugrunde liegen, gewinnen können:

So konnten wir zeigen, dass die Serinprotease Plasmakallikrein (PK), die ein essentieller Bestandteil des Kontakt-Kinin Systems ist, eine zentrale Rolle beim ischämischen Schlaganfall spielt (siehe Abbildung 2). So führte eine PK-Defizienz in Mäusen zu erheblichem Schutz vor den Folgen eines Schlaganfalles,

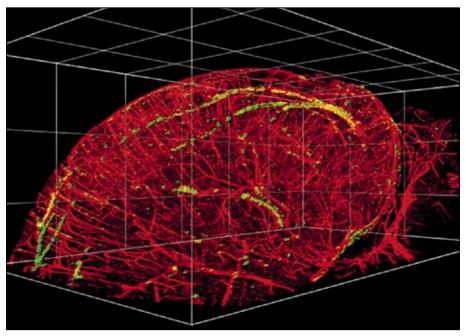


Abb. 1: Lichtblattmikroskopie der thrombotischen Aktivität im ischämischen Gehirn. Thromben (grün) und Blutgefäße (rot) in der ischämischen Gehirnhälfte der Maus 24 Stunden nach experimentellem Schlaganfall (Stegner et al., unpubliziert).

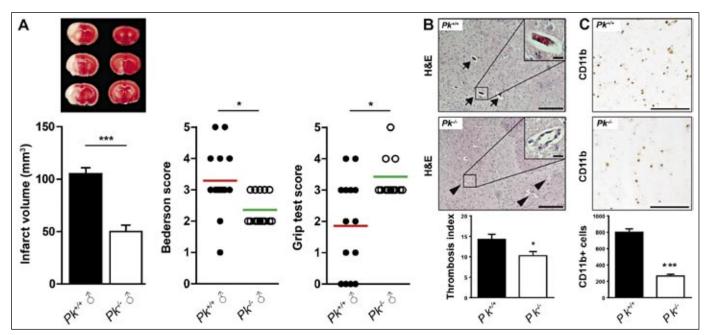


Abb. 2: Reduzierte Thrombo-Inflammation in Plasmakallikrein-defizienten Mäusen nach Schlaganfall. (A) PK-defiziente Mäuse entwickeln an Tag 1 nach experimenteller zerebraler Ischämie signifikant kleinere Hirninfarkte und geringere neurologische Ausfallerscheinungen. (B) Das Fehlen von PK führt zu reduzierter Thrombenbildung in der ischämischen Mikrozirkulation und (C) zu einer Abschwächung der Schlaganfall-bedingten Inflammation.

ohne das Risiko intrazerebraler Blutungen zu erhöhen (Göb *et al.*, Ann Neurol 2015).

In einer anderen Arbeit konnten wir wichtige Funktion von regulatorischen T-Zellen bei Umbauprozessen im geschädigten Herzgewebe nachweisen und zeigen, dass dieser Prozess experimentell therapeutisch beeinflussbar ist (Mathes et al., J Mol Cell Cardiol 2016).

Bei der Arteriosklerose, die als eine chronische Entzündung der Gefäßwand verstanden werden kann, sind neben Monozyten/Makrophagen und dendritischen Zellen auch antiund pro-inflammatorische T-Zellpopulationen und -antworten maßgeblich an der Kontrolle der Erkrankung beteiligt. Wir konnten nun zeigen, dass CD8+ T-Zellen durch einen Einfluss auf die Monozytenbildung die Plaque-Makrophagenakkumulation und die Atherosklerose fördert (Cochain et al., Circ Res 2015).

Fernziel dieser Verbundforschung sind verbesserte Therapieoptionen für Patienten mit Arteriosklerose, Thrombose, Herzinfarkt und Schlaganfall, sowie eine effektivere und sicherere Prävention von thrombembolischen Ereignissen.

Projektbereich B und Z2: Molekulare und funktionelle Bildgebung des kardiovaskulären Systems und seiner Zell-Zell-Wechselwirkungen

Bildgebende Verfahren stellen im SFB 688 ein zentrales Instrument dar, um kardiovaskuläre Erkrankungen am Kleintier und Menschen zu untersuchen. In der Förderperiode 2014-2016 konnten dazu verschiedene neuartige MRT-Methoden und radioaktive Tracer entwickelt werden, die den Anwendern jetzt zur Verfügung stehen. Im Bereich der MRTbasierten Bildgebung konnten beispielsweise ein modellbasiertes Perfusionsverfahren mit retrospektiver Herztriggerung, das eine ortsaufgelöste Quantifizierung der Herzdurchblutung der Maus zu beliebigen Zeitpunkten im Herzzyklus ermöglicht sowie ein verfeinertes Modell zur Herzperfusion, das verschiedene Korrekturmechanismen zur verbesserten Quantifizierung beschreibt (Kampf et al., Magn Res Med 2014), vorgestellt werden. Auf der nuklearmedizinischen Seite wurde z.B. ein neuartiger Tracer (68Ga-Fucoidan) entwickelt, der das Potential aufweist vulnerable Plagues im Tiermodell zu identifizieren. Daneben konnten wir eine Somatostatin-Rezeptor-basierte PET/CT-Bildgebung zur Identifizierung entzündeten Herzgewebes als neuen Biomarker für das Herzremodeling entwickeln (Lapa et al., Int J Cardiol 2015). Parallel wurden neue fluoreszenzoptische Techniken zur Visualisierung von Zell-Zell-Interaktionen ex vivo und in vivo etabliert. Hierbei erlaubt die 4-Farben-Lichtblattmikroskopie eine Darstellung großer Organbereiche wie beispielsweise des Gehirns nach Schlaganfall (siehe Abbildung 1) mit subzellulärer Auflösung, wohingegen die intravitale 2-Photonenmikroskopie zur Visualisierung dynamischer Prozesse tief im Gewebe im lebenden Tier eingesetzt wird.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Göb E, Reymann S, Langhauser F, Schuhmann MK, Kraft P, Thielmann I, Göbel K, Brede M, Homola G, Solymosi L, Stoll G, Geis C, Meuth SG, Nieswandt B, Kleinschnitz C. (2015) Blocking of plasma kallikrein ameliorates stroke by reducing thromboinflammation. Ann Neurol 77:784-803.

Mathes D, Weirather J, Nordbeck P, Arias-Loza AP, Burkard M, Pachel C, Kerkau T, Beyersdorf N, Frantz S, Hofmann U. (2016) CD4+ Foxp3+ T-cells contribute to myocardial ischemia-reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol pii: S0022-2828:30383-2.

Cochain C, Koch M, Chaudhari SM, Busch M, Pelisek J, Boon L, Zernecke A. (2015) CD8+ T Cells Regulate Monopoiesis and Circulating Ly6Chigh Monocyte Levels in Atherosclerosis in Mice. Circ Res 117:244-53.

Lapa C, Reiter T, Li X, Werner RA, Samnick S, Jahns R, Buck AK, Ertl G, Bauer WR. (2015) Imaging of myocardial inflammation with somatostatin receptor based PET/CT-A comparison to cardiac MRI. Int J Cardiol 194:44-49.

Kampf T, Helluy X, Gutjahr FT, Winter P, Meyer CB, Jakob PM, Bauer WR, Ziener C. (2014) Myocardial perfusion quantification using the T1-based FAIR-ASL method: The influence of heart anatomy, cardiopulmonary blood flow and looklocker readout. Magn Res Med 71:1784-1797.

Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Rudel (Sprecher Würzburg)

Lehrstuhl für Mikrobiologie, Biozentrum Am Hubland 97074 Würzburg Tel.: 0931 31-84401 Fax: 0931 888-4402

E-mail: Thomas.rudel@biozentrum.

uni-wuerzburg.de

PD Dr. rer. nat. Knut Ohlsen (Stellvertretender Sprecher Würzburg)

Institut für Molekulare Infektionsbiologie Josef-Schneider-Str. 2, Bau D15 97080 Würzburg Tel.: 0931 31-82155

Fax: 0931 31-82578

E-mail: knut.ohlsen@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Barbara Bröker (Verantwortliche Sprecherin)

Universitätsmedizin Greifswald Abteilung für Immunologie Ferdinand-Sauerbruch-Straße, DZ7 17475 Greifswald, Germany Tel.: 03834-865595 E-mail: broeker@uni-greifswald.de www.uni-greifswald.de/forschen/sonderforschungsbereiche/staphylokokken.html

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Peschel (Sprecher)

Eberhard-Karls-Universität Tübingen Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin (IMIT) Elfriede-Aulhorn-Straße 6 72076 Tübingen

Tel.: 07071-2981515

Email: andreas.peschel@uni-tuebingen.de

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 Mikroorgansimen (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.

Teilprojektleiter Würzburg:

PD Dr. K. Ohlsen (A2, Z3) Prof. Dr. T. Dandekar (A8, Z1) PD Dr. W. Ziebuhr (B4) Prof. Dr. J. Vogel (C6) Prof. Dr. T. Rudel (C11) Dr. M. Fraunholz (C11)

Forschungsschwerpunkte

Die bearbeiteten Projekte sind in vier Bereiche gegliedert: Projektbereich A (4 Projekte) beschäftigt sich mit generellen physiologischen Fragestellungen von S. aureus. Im Mittelpunkt der Arbeiten stehen Untersuchungen zur Steuerung metabolischer Vorgänge und Stressantwort in Zusammenhang mit pathophysiologischen Prozessen. Die Regulation von Virulenzdeterminanten steht im Zentrum des Projektbereichs B (3 Projekte). Projektbereich C (11 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. Das Teilprojekt B4 erforscht den Einfluss des Methionin-Stoffwechsels auf den Metabolismus und die Virulenz von Staphylokokken. Das Projekt C6 beschäftigt sich mit Post-Invasionsvorgängen bei S. aureus-infizierten Wirtszellen. Durch moderne Transkriptom- und Proteomanalysen sollen die beteiligten Komponenten und Wege aufgeklärt werden. Im Teilprojekt C11 werden Signalwege analysiert, die nach der Infektion von Wirtszellen zu zytotoxischen Effekten führen. Mittels moderner Techniken des Modellierens metabolischer und zellulärer Netzwerke sollen bislang unbekannte Aspekte der Physiologie der Staphylokokken erkannt werden (TPA8). Dabei fließen die Daten der funktionellen Genomanalysen und der Untersuchungen zur Zellantwort unter ver-

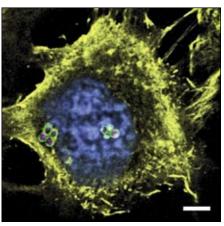


Abb.1: Staphylococcus aureus (cyan) nach Invasion in eine Wirstzelle (Aktin=gelb; Nucleus blau). Aus dem Phagosom ausgebrochene Staphylokokken rekrutieren den "escape"-Marker (grün), Maßstab 5 µm.

schiedenen 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.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Koch G, Yepes A, Forstner KU, Wermser C, Stengel ST, Modamio J, Ohlsen K, Foster KR, Lopez D. (2014) Evolution of resistance to a last-resort antibiotic in Staphylococcus aureus via bacterial competition. Cell 158:1060-1071.

Nguyen MT, Kraft B, Yu W, Demicrioglu DD, Hertlein T, Burian M, Schmaler M, Boller K, Bekeredjian-Ding I, Ohlsen K, Schittek B, Gotz F. (2015) The vSa alpha specific lipoprotein like cluster (lpl) of S. aureus USA300 contributes to immune stimulation and invasion in human Cells. PLoS Pathogens 11:e1004984.

Ziebuhr W, Vogel J. (2015) The end is not the end: remnants of tRNA precursors live on to sponge up small regulatory RNAs. Molecular Cell 58:

Blättner S, Das S, Paprotka K, Eilers U, Krischke M, Kretschmer D, Remmele CW, Dittrich M, Müller T, Schuelein-Voelk C, Hertlein T, Mueller MJ, Huettel B, Reinhardt R, Ohlsen K, Rudel T, Fraunholz MJ. (2016) Staphylococcus aureus exploits a non-ribosomal Cyclic dipeptide to modulate survival within epithelial cells and phagocytes. PLoS Pathog 12:e1005857.

Das S, Lindemann C, Young BC, Muller J, Österreich B. Ternette N. Winkler AC. Paprotka K. Reinhardt R, Förstner KU, Allen E, Flaxman A, Yamaguchi Y, Rollier CS, van Diemen P, Blättner S, Remmele CW, Selle M, Dittrich M, Müller T, Vogel J, Ohlsen K, Crook DW, Massey R, Wilson DJ, Rudel T, Wyllie DH, Fraunholz MJ. (2016) Natural mutations in a Staphylococcus aureus virulence regulator attenuate cytotoxicity but permit bacteremia and abscess formation. Proc Natl Acad Sci USA 113:F3101-10.

Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen

Fear, Anxiety, Anxiety Disorders Furcht, Angst, Angsterkrankungen



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert (Sprecher Standort Würzburg)

Zentrum für Psychische Gesundheit Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Füchsleinstrasse 15 97080 Würzburg Tel.: 0931/20177010 Fax: 0931/20177020 E-mail: deckert_j@ukw.de http://sfbtrr58.uni-muenster.de/

Prof. Dr. Hans-Christian Pape (verantwortlicher Sprecher) Institut für Physiologie I Westfälische Wilhelms-Universität Münster Robert-Koch-Str. 27a 48149 Münster

Prof. Dr. Christian Büchel (Sprecher Standort Hamburg)

Aufgaben und Struktur

Der Transregio-SFB 58 wurde Mitte 2008 initiiert und nach Ablauf der ersten Förderperiode und Begutachtung Ende 2012 bis Mitte 2016 verlängert. Er besteht aus Arbeitsgruppen der Universitäten Hamburg, Münster, und Würzburg. Sprecher sind C. Büchel (stellv. Sprecher Hamburg), H.-C. Pape (Sprecher Münster) und J. Deckert (stellv. Sprecher Würzburg). Insgesamt arbeiten im Rahmen des TRR-SFB 58 über 80 Wissenschaftler in 18 Teilprojekten interdisziplinär zusammen und zahlreiche Diplomanden und Doktoranden werden in strukturierten Doktorandenprogrammen ausgebildet, in Würzburg im Rahmen der GSLS und des GK1253.

Furcht und Angst, die beiden stammesgeschichtlich ältesten Emotionen stehen im Mittelpunkt der Forschung. Diese Emotionen können beim Menschen in Form von krankhaften Angstzuständen auftreten und können als Angsterkrankungen den Depressionserkrankungen vorangehen, wobei beide Erkrankungsgruppen die häufigsten psychischen Erkrankungen überhaupt darstellen. Gemeinsam mit den Kollegen an den anderen Standorten untersuchen die Würzburger Forscher die Entstehung von Angst und ihrer krankhaften Entgleisungen auf einer breiten und übergreifenden Basis vom Gen über die einzelne Zelle und komplexe Zellnetze bis hin zum Verhalten beim Menschen. Auf der Grundlage eines besseren Verständnisses der zugrunde liegenden komplexen molekularen und psychologischen Mechanismen sollen langfristig innovative und individuell zugeschnittene Therapieformen entwickelt werden.

Forschungsschwerpunkte

Ziel des Transregio-SFB ist es, in einem translationalen Ansatz die Pathogenese normaler und pathologischer Angst vom Gen bis zu an Angsterkrankungen erkrankten Menschen zu erforschen. Nachdem in der ersten Antragsphase Mechanismen von Furchtkonditionierung- und extinktion im Vordergrund standen, sind in der zweiten Antragsphase Mechanismen der Furchtaufrechterhaltung (sustained fear) und der Generalisierung von Furcht im Fokus der Untersuchungen. Um dies zu erreichen, arbeiten Neurobiologen und Neurophysiologen, Physiker und Psychologen, Neurologen und Psychiater eng vernetzt und interdisziplinär zusammen. Befunde aus Modellorganismen wie zum Beispiel Knockout-Mäusen werden in innovativen experimentellen Ansätzen (Imaging Genomics, EpiGenomics) am Menschen validiert. Genetische Befunde im Menschen werden wiederum experimentell im Tiermodell überprüft (Reverse Genetics). Um diese Ziele zu erreichen, besteht der TRR-SFB 58 aus drei eng verzahnten Forschungsbereichen mit Beteiligung Würzburger Arbeitsgruppen an 9 der insgesamt 18 Teilprojekte:

Forschungsbereich A - **Grundlagenforschung** - molekulare Mechanismen der Furcht- und Angstentstehung in Tiermodellen (Abbildung1). Untersuchungen in Serotonin-Transporter-Knockout-Mäusen als bestetabliertem Tiermodell für Furcht zur Über-

prüfung der mismatch-Hypothese bei der Entstehung von Angsterkrankungen und der Rolle epigenetischer Programmierung dabei (A01 und A05; Lesch, Schmitt) werden ergänzt durch Studien zur Rolle von hippokampalen BDNF und NOS1-abhängiger 5-HT1A-Transmission bei der kontextuellen Regulation von Furcht und Angst (A09 und B06; Blum, Sendtner, Reif). Als ein wesentliches Ergebnis im Rahmen hypothesenfreier genomweiter Expressions- und Methylierungsuntersuchungen konnte Myelinbasisches Protein als Mediator von Stress identifiziert werden (Schraut et al., 2014).

Im Forschungsbereich B - Verhaltensforschung - werden gesunde Probanden mit experimentellen psychophysiologischen Paradigmen, die für Furcht und Angst relevant sind, auf mehreren Ebenen untersucht. Dabei wird berücksichtigt, ob funktionelle Kandidatengenpolymorphismen die Verhaltensantwort modulieren. Zum Einsatz kommen Untersuchungen zur Furchtkonditionierung - und generalisierung durch Cues oder Kontext in einer virtuellen Realität (B01; Pauli) und der Rolle von Erwartung und Wahrnehmung körperlicher Symptome unter Einsatz von neurophysiologischen und funktionellen Kernspinuntersuchungen (B05; Wieser). Hierdurch konnte unter anderem die Modulation der Generalisierung von Furcht durch einen funktionellen Polymorphismus im BDNF Gen gezeigt werden (Mühlberger et al. 2014).

Forschungsbereich C - Translationelle Forschung - widmet sich der Untersuchung von Pathomechanismen, die für phasische/spezifische und aufrechterhaltene/generalisierte Angsterkrankungen und deren Behandlung differentiell relevant sind. Dabei kommen sowohl epigenetische Untersuchungsansätze (C02; Domschke, Lesch, Deckert) als auch elektrophysiologische und funktionellen Kernspinuntersuchungen (C06; Herrmann) zum Einsatz. Als wesentliche Ergebnisse konnten die Reversibilität von Methylierungsmuster durch psychotherapeutische Intervention (Domschke et al., in Druck) und differentielle Aktivierungsmuster bei phasischer versus aufrechterhaltender Furcht

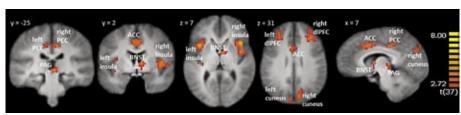


Abb. 1: Aktivierung des Angstnetzwerkes bei aufrechterhaltener Furcht (Abbildung von M. Herrmann, C06).

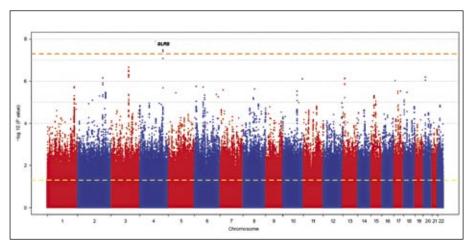


Abb.2: Genomweite Assoziationsuntersuchung eines dimensionalen Angstphänotypen bei 1372 gesunden Probanden der Z02-Kohorte der ersten Förderperiode (Abbildung von H. Weber, Z02).

(Herrmann et al., in Druck; Abbildung 1) gezeigt werden.

Die Bereitstellung einer großen (n=1643) Kohorte phänotypisch gut charakterisierter und vorab genotypisierter Kontrollprobanden für die Studien der Bereiche B und C einschliesslich einer genomweiten Assoziationuntersuchung der erhobenen dimensionalen Furchtund Angstphänotypen durch das Zentralprojekt Z02 (Deckert, Reif, Pauli) wird in der zweiten Antragsperiode durch die Rekrutierung einer zusätzlich für Furchtgeneralisierung experimentell charakterisierten Kohorte (n = 1500) erweitert. Auch in dieser wird eine genomweite Assoziationsuntersuchung als Grundlage für die Entwicklung von polygenic risk scores durchgeführt. Im Sinne des Entwicklungsaspektes und der Prävention wurde sie durch eine Kohorte (n=500) von Kindern und Jugendlichen (Romanos) ergänzt. Hierbei zeigte sich eine ausgeprägtere Generalisierung bei Kindern als bei Erwachsenen (Schiele, Reinhard et al., in Druck). Wie in der ersten Antragsperiode hat diese Kohorte wieder Probanden für die Studien der Bereiche B und C bereitgestellt und durch die Analyse der komplexen Genetik von Furcht und Angst im Rahmen der Assoziationsuntersuchungen (Abbildung 2) mehrere neue Kandidatenmoleküle für den Projektbereich A im Rahmen der dritten Förderperiode geliefert.

Ein Beispiel für die interdisziplinäre und synergistische Forschung im Rahmen der beiden ersten Förderperioden des SFB ist die Forschung zu Neuropeptid S und seinem Rezeptor. Seine Rolle für die Entstehung, Aufrechterhaltung und Therapie von 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 mehr als 20 Pu-

blikationen veröffentlicht. Als translationales Ergebnis dieser Forschung sind zwischenzeitlich Agonisten am NPSR-Rezeptor in klinischer Erprobung als neue Anxiolytika.

Von der Universität Würzburg sind aktuell folgende Institutionen beteiligt:

Medizinische Fakultät, Zentrum für Psychische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Projektleiter: J.Deckert, K.Domschke, K.P.Lesch, M.J.Herrmann, A.Schmitt), Klinik und Poliklinik für Kinder-und Jugendpsychiatrie,-psychosomatik und -psychotherapie (M.Romanos), Institut für Klinische Neurobiologie (R.Blum, M.Sendtner) und Institut für Physiologie (assoziiertes Mitglied E.Wischmeyer); Fakultät für Humanwissenschaften, Institut für Psychologie I (Projektleiter: P.Pauli, M.Wieser). A.Fallgatter, A. Reif, B. Gerber und A. Mühlberger haben Würzburg für W3-Lehrstühle in Tübingen bzw. Frankfurt (Kliniken und Polikliniken für Psychiatrie und Psychotherapie), Leipzig (Institut für Biologie, Genetik) und Regensburg (Institut für Psychologie) verlassen, sind aber weiterhin mit dem SFB assoziiert.

Symposia:

- International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Münster, 10.-12.12.2009
- International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Würzburg, 15.-17.9.2011
- 3. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Hamburg, 11.-13.10.2013
- International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Würzburg, 25.-27.9.2015

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Herrmann MJ, Boehme S, Becker MP, Tupak SV, Guhn A, Schmidt B, Brinkmann L, Straube T. (2015) Phasic and sustained brain responses in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation. Hum Brain Mapp 37:1091-102.

Mühlberger A, Andreatta M, Ewald H, Glotzbach-Schoon E, Troger C, Baumann C, Reif A, Deckert J, Pauli P. (2014) The BDNF Val66Met polymorphism modulates the generalization of cued fear responses to a novel context. Neuropsychopharmacology 39:1187-1195.

Schiele MA, Reinhard J, Reif A, Domschke K, Romanos M, Deckert J, Pauli P. (2016) Developmental aspects of fear: Comparing the acquisition and generalization of conditioned fear in children and adults. Dev Psychobiol 58:471-81.

Schraut KG, Jakob SB, Weidner MT, Schmitt AG, Scholz CJ, Strekalova T, El Hajj N, Eijssen LMT, Domschke K, Reif A, Haaf T, Ortega G, Steinbusch HWM, Lesch KP, van den Hove DL. (2014) Prenatal stress-induced programming of genome-wide promoter DNA methylation in 5-HTT deficient mice. Translational Psychiatry 4:e473.

Ziegler C, Richter J, Mahr M, Gajewska A, Schiele MA, Gehrmann A, Schmidt B, Lesch KP, Lang T, Helbig-Lang S, Pauli P, Kircher T, Rief W, Vossbeck-Elsebusch AN, Arolt V, Wittchen HU, Hamm AO, Deckert J, Domschke K. (2016) MAO-A hypomethylation in panic disorder – Reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. Translational Psychiatry 6:e773.

Transregio-Sonderforschungsbereich 124, Netzwerke der Interaktion zwischen pathogenen Pilzen und ihren menschlichen Wirten



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Hermann Einsele (Sprecher, Standort Würzburg)

Medizinische Klinik und Poliklinik II Universitätsklinikum Würzburg Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-40000 Fax: 0931/201-640001 E-mail: einsele_h@ukw.de www.funginet.de/organisations.html

Prof. Dr. Axel Brackhage (Sprecher, Standort Jena)

Lehrstuhl für Mikrobiologie und Molekulare Biologie Friedrich-Schiller-Universität Jena Beutenbergstr. 11 a 07745 Jena

Tel.: 03641/532-1001 Fax: 03641/532 0802

E-mail: Axel.brakhage@hki-jena.de

im Projektbereich B realisiert - Systembiologie und strukturierte bioinformatische Expertise in der Datenprozessierung, im Datenmanagement und Dateninterpretation aus beiden Standorten zusammengefasst. Diese Expertise soll dazu genutzt werden, die experimentellen Projekte der Projektbereiche A und C zu verbinden und einen translationalen Ansatz in der Pilzforschung zu unterstützen. In den Projektbereichen A und C wird schwerpunktmäßig an zwei wichtigen Pilzerregern, nämlich Candida albicans und Aspergillus fumigatus die Interaktion der Pilzerreger mit der adaptiven und angeborenen Immunantwort analysiert und auch für die beiden wichtigen Pilzerregern miteinander verglichen. Der translationale Ansatz in dem Sonderforschungsbereich wird durch bestehende Infrastruktur an beiden Standorten unterstützt, so durch das Zentrum für Sepsiskontrolle in Jena und die Early Clinic Trial Unit und die Interdisziplinäre GMP-Einrichtung in Würzburg.

Forschungsschwerpunkte

Im Projektbereich A, "Aspergillus fumigatus: From environmental microorganism to pathogen", sollen die infektionsrelevanten Netzwerke von Aspergillus fumigatus und Wirtszellen mittels Methoden der funktionellen Genom-Analyse als auch der Analyse des Proteoms und Transkriptoms analysiert werden. Sowohl Transkription als auch Proteom des Pathogens als auch des Wirtes bzw. der Immunzellen des Wirtes (angeborene als auch erworbene Immunität) werden unter-

sucht. Besondere Ziele in dem Projektbereich A sind die verschiedenen Ebenen der Infektionsbiologie systematisch zu untersuchen, beginnend von der Interaktion des Pathogens mit einzelnen Zelltypen, wie z.B. epithelialen Zellen, dendritischen Zellen, alveolaren Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) über komplexere Infektionsmodelle, die verschiedene Zelltypen beinhalten, bis hin zu Mausmodellen und zur klinischen Situation der invasiven Aspergillose. Außerdem sollen die regulatorischen Netzwerke sowohl im Pathogen als auch in den Hostzellen über Methoden der funktionellen Genomik definiert und besser verstanden werden. Schließlich soll die Relevanz einzelner Gene, Proteine in diesen Prozessen über funktionelle Analysen (Generierung von knock-out Mutanten, biochemische Analysen, Zellkultur, RNAi-Techniken und in Tiermodellen weiter abgeklärt werden, und schließlich wird anhand von in Biobanken asserviertem Material und anhand von parallel gesammelten klinischen Daten versucht, die Hypothesen, die in den experimentellen Modellen (primären Zellen, Zellkulturen, Tiermodellen sowie in Computermodellen) generiert wurden in der klinischen Situation zu überprüfen und zu validieren.

Der Projektbereich B, Bioinformatics / Computational systems biology of infection, verbindet die Projektbereiche A und C und ist essenziell für den vergleichenden Ansatz in dem SFB/TR. So werden in dem Projektbereich B Daten unterschiedlicher Herkunft und Struktur analysiert, um dynamische Netzwerkmodelle zu generieren und

Aufgaben und Struktur

Der Transregio TR124 Jena-Würzburg wurde im Jahre 2013 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) etabliert und begann seine Forschungstätigkeit am 1.10.2013. Langfristiges Forschungsziel des Transregio TR124 ist es, durch die Kombination von Forschungsaktivitäten in der Mykologie und Immunologie neue Einblicke in die Pathophysiologie von invasiven Mykosen zu erhalten, eine Infektproblematik von stark zunehmender Bedeutung. In der Langzeitperspektive ist es ein spezielles Ziel dieser Initiative, moderne High -Throughput Techniken in der Grundlagenwissenschaft einzusetzen, um Erkenntnisse und Wissen zu schaffen, die dann zu einer verbesserten Diagnostik und Behandlung von Pilzinfektionen führen wird. Da die Generierung von vielen Daten aus der Anwendung von High-Throughput Techniken eine umfangreiche Datenanalyse und Dateninterpretation benötigt, wird - wie

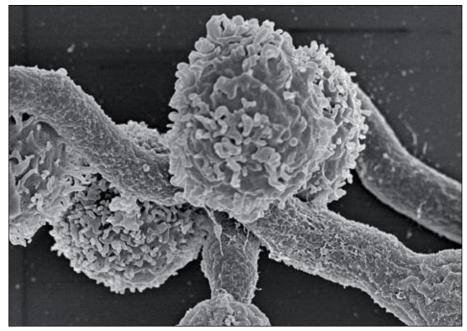


Abb. 1: Aspergillus fumigatus Hyphen mit aktivierten humanen Natürlichen Killerzellen.

schließlich die Netzwerke, die beide Pathogene in ihrer Interaktion mit dem Wirt charakterisieren, zu vergleichen. Schließlich wird das Projekt INS dazu beitragen, in standardisierter Form und Verarbeitung die Daten der verschiedenen Pilzerreger und Zellen auszuwerten. Dazu wurden bereits ein Data-Warehouse und Standard-operating-Procedures entwickelt, die bereits für die beiden Arbeitsgruppen in Würzburg und Jena Passwort-geschützt zur Verfügung stehen. Die Standardisierung der Experimente der pathogenen Pilze, Immunzellen und ihre Interaktion sichert die Generierung von vergleichbaren und damit auswertbaren Datensätzen, so dass dann signifikante Schlussfolgerungen gezogen und entsprechende Modelle mit hohem prädiktiven Wert entwickelt werden können. Ziel ist es, über solche Modelle und Auswertungen die Diagnostik und personalisierte Medizin von Pilzinfektionen zu optimieren.

Der Projektbereich B wird sich vor allem damit beschäftigen, Transkriptomdaten von Immunzellen und Wirtsgewebe als auch von pathogenen Pilzen zu analysieren, mit dem Ziel, Nischen- und Stadium- spezifische Expressionsprofile zu erarbeiten und dies auch für die Proteom-Daten zu entwickeln. Zusätzlich werden auch genetische mikrobielle und biochemische Daten als auch klinische Daten asserviert und ausgewertet. Schließlich werden Daten in spatiotemporaler Auflösung generiert, die den Infektionsprozess sowohl zeitlich als auch räumlich schreiben und modellieren. Dazu werden Techniken eingesetzt, die bereits in den Projektbereichen A und B zur Verfügung stehen, wie z.B. konfokale Laserscanning, Mikroskopie, Timelapse, Fluoreszenz, in vivo Imaging, als auch MALDI-Imaging. Spezielle komplementäre bioinformatische Methoden, die im Projektbereich B eingesetzt werden, um die hostpathogene Interaktion besser zu charakterisieren, sind die metabolische Rekonstruktion und Game Theory, Buttom-up, Signalling Molecules, Knowledge-based Networks, Boolean. Top-Down Ansätze wie Rekonstruktion dynamischer genregulatorischer Netzwerke und schließlich Bildgebungsdatenanalysen und agentbasiertes spatiales Modelling.

Im Projektbereich C, Candida albicans: from commensal to pathogen, wird die Transition von Candida albicans von dem kommensalen Wachstum bis zu den frühen Stadien der schweren lebensbedrohlichen Infektion analysiert. Auch werden regulatorische Netzwerke untersucht, die die Translokation von Candida albicans vom Darm, dem Hauptreservoir, in die Blutbahn und die darauf folgenden Antworten der humanen, angeborenen und erworbenen Immunität analysiert. Zusätzlich zu High-Throughput Tech-

niken der Proteom- und Transkriptom-Analyse, Mutantenbibliotheken, die in FungiNet produziert werden oder bereits wurden, und moderne Bildgebungsverfahren werden genutzt, um diese Netzwerke der pathogenen Hostinteraktion zu charakterisieren. Spezielle Ziele des Projektbereichs C sind zum einen molekulare Netzwerke zu identifizieren, die die Gewebsinvasion durch Candida albicans ermöglichen und regulieren, indem die verschiedenen Stufen der Invasion und Disseminierung des Pilzpathogens systematisch analysiert werden. Über high-throughput Methoden und fortgeschrittene Imaging-Bildgebungsverfahren werden die Mechanismen der Wirtsantwort gegenüber der Interaktion von verschiedenen Wirtszellen und Geweben (Epithelien, Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen) mit Candida albicans analysiert und dies in verschiedenen Modellen von der Infektion von Zelllinien bis zu komplexeren Setups, welche die primären Humanzellen und in vivo Modelle umfassend analysiert. Schließlich soll die Kommunikation zwischen Candida albicans und dem menschlichen Wirt charakterisiert werden. Hierbei liegt der Fokus auf der Rolle der Mediatoren, welche sowohl vom Pathogen als auch von den Wirtszellen sezerniert werden, um antifungale Immunantworten zu Triggern zu modulieren oder zu verstärken. Schließlich werden Dateninformationen für zukünftige translationale Ziele in der Diagnostik und Therapie der Pilzinfektion gesammelt und ausgewertet. Hierbei wird klinisches Material von lokalen Biobanken als auch klinische Daten genutzt, welche bereits angelegt wurden und im Rahmen des SFB/TR noch weiter ausgebaut werden. Dies soll vor allem helfen, potentielle Marker, die im Rahmen der Zellpathogen-Interaktion definiert wurden, für die klinische Anwendung weiter zu überprüfen.

Am SFB/TR124 in Würzburg sind folgende Teilprojekte beteiligt:

- A2 Prof. Dr. Hermann Einsele und Prof. Dr. Jürgen Löffler, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg
- A3 Prof. Dr. Andreas Beilhack, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, und Dr. Katrin Heinze, Rudolf-Virchow-Zentrum, Universität Würzburg
- A4 Prof. Dr. Max Topp, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg
- B1 Prof. Dr. Thomas Dandekar, Zentrum für Infektionsforschung, LS Bioinformatik, Universität Würzburg
- B2 Prof. Dr. Thomas Dandekar, Dr.Dr. Mar-

- cus Dittrich, beide Zentrum für Infektionsforschung, LS Bioinformatik, Universität Würzburg
- C2 Prof. Dr. Joachim Morschhäuser, Zentrum für Infektionsforschung, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg
- C6 Prof. Dr. Thomas Hünig, Dr. Niklas Beyersdorf, beide Zentrum für Infektionsforschung, Institut für Virologie und Immunbiologie

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rieber N, Singh A, Carevic M, Öz H, Bouzani M, Amich J, Ost M, Schäfer I, Mezger M, Klimosch S, Weber A, Handgretinger R, Liese J, Engeholm M, Schüle R, Salih H, Marodi L, Speckmann C, Grimbacher B, Ruland J, Brown G, Beilhack A, Loeffler J, Hartl D. (2015) Pathogenic fungi regulate T-cell immunity by including neutrophil myeloid-derived suppressor cells through a dectin-1 / CARD9 and ROS-mediated mechanisms. Cell Host and Microbe 17:507-514.

Hefter M, Lother J, Weiß E, Schmitt A, Fliesser M, Einsele H, Loeffler J. (2016) Human primary myeloid dendritic cells interact with the opportunistic fungal pathogen Aspergillus fumigatus via the C type lectin receptor Dectin-1. Medical Mycology doi:10.1093/mm/myw105.

Dix A, Czakai K, Springer J, Fliesser M, Bonin M, Guthke R, Schmitt , Einsele H, Linde J, Löffler J. (2016) Genome-wide Expression Profiling Reveals \$100B as Biomarker for Invasive Aspergillosis", Frontiers in Microbiology, doi: 10.3389/fmicb.2016.00320.

Beitzen-Heineke A, Bouzani M, Schmitt A, Kurzai O, Huenniger K, Einsele H, Loeffler J. (2016) Invariant Natural Killer T cells possess immune-modulating functions during Aspergillus fumigatus infection. Medical Mycology 54:169-176.

Fliesser M, Morton O, Bonin M, Ebel F, Hünniger K, Kurzai O, Einsele H, Löffler J. (2015) Hypoxia-inducible factor 10. modulates metabolic activity and cytokine release in anti-Aspergillus fumigatus immune responses initiated by human dendritic cells", International Journal of Medical Microbiology 305:865-872.

Transregio-Sonderforschungsbereich 166, Hochleistungs-Lichtmikroskopie zur Aufklärung der Funktion von Membranrezeptoren – ReceptorLight

KONTAKTDATEN

Professor Dr. Markus Sauer (Sprecher Standort Würzburg)

Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik Biozentrum Am Hubland D-97074 Würzburg

Tel.: 0931/31-88687 Fax: 0931/31-84509

E-mail: m.sauer@uni-wuerzburg.de

Allgemeine Informationen

Beteiligte Einrichtungen: Friedrich-Schiller-Universität Jena Julius-Maximilians-Universität Würzburg Universitätsklinikum Jena Universitätsklinikum Würzburg Rudolf-Virchow-Zentrum Würzburg

Teilnehmende nichtuniversitäre Einrichtung: Leibniz-Institut für Photonische Technologien

Sonderforschungsbereich/Transregio 166 wurde im Jahr 2015 von der DFG eingerichtet und startete seine wissenschaftliche Arbeit zum 1. Juli 2015. Im SFB/TR ReceptorLight werden lichtmikroskopische Verfahren mit höchster räumlicher und zeitlicher Auflösung angewandt und weiterentwickelt, um tiefere Einblicke in die Funktionsweise von Membranrezeptoren zu erhalten. Membranrezeptoren erzeugen nach dem Binden sogenannter Liganden spezifische Signale, wodurch die Zellen eines Organismus in vielfältigster Weise gesteuert werden. In den vergangenen Jahren haben neue lichtmikroskopische Methoden wichtige Erkenntnisse über die Funktion von Membranrezeptoren hervorgebracht, zum Beispiel zur Kinetik der Ligandenbindung und der Konformationsänderungen in den Membranrezeptoren. Bei der Lokalisation der Rezeptoren wurde eine räumliche Auflösung im Bereich von 20 nm erreicht, d.h. weit unter der optischen Auflösungsgrenze von Ernst Abbe. Die Receptor-Light-Arbeitsgruppen in Würzburg und Jena

bündeln ihre methodische Expertise auf dem Gebiet der Hochleistungs-Lichtmikroskopie mit der auf den Gebieten der Physiologie und Biophysik von Membranrezeptoren.

Forschungsschwerpunkte

Diese Zusammenarbeit lässt einerseits wesentliche neue Erkenntnisse über die Funktion und Verteilung einer Vielzahl von Membranrezeptoren und andererseits neue methodische Entwicklungen der Hochleistungs-Lichtmikroskopie erwarten. Die 22 Teilprojekte setzen u.a. hochauflösende Mikroskopie, 3-dimensionales Zwei-Photonen Calcium-Imaging, Einzelmolekül-Strategien, "tipenhanced" Raman Spektroskopie, konfokale Patch-Clamp Fluorometrie, Förster Resonanz Energie Transfer, Fluoreszenz-Korrelationsspektroskopie und auch Kombinationen dieser Methoden ein. Diese hochmodernen lichtmikroskopischen Methoden sowie komplexe mathematische Verfahren für die Auswertung der Daten werden von den Receptor-Light-Arbeitsgruppen gemeinsam genutzt und weiter entwickelt.

Das Forschungsprogramm ist in drei Bereiche aufgeteilt:

- A Methodische Entwicklungen
- B Ligandenabhängige Ionenkanäle
- C GPCRs und andere Membranrezeptoren

Die folgenden Projekte aus Würzburg sind am SFB/TR 166 beteiligt:

A3 Prof. Dr. Georg Nagel, Julius-von-Sachs-

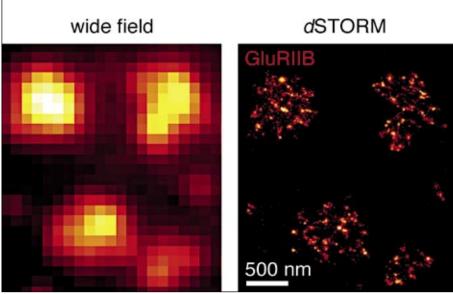


Abb. 1: Ein Beispiel für die höhere räumliche Auflösung mit hochauflösender Licht-Mikroskopie (dSTORM, rechts) im Vergleich zur Weitfeld-Mikroskopie (links), dargestellt am Ionotropen Glutamatrezeptor α -GluR-IIB. Die Abbildungen wurden von M. Sauer zur Verfügung gestellt.

- Institut für Biowissenschaften, Lehrstuhl für Botanik I - Pflanzenphysiologie und Biophysik, Universität Würzburg
- A4 Prof. Dr. Markus Sauer, Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik, Biozentrum, Universität Würzburg in Kooperation mit Prof. Dr. Rainer Heintzmann, Institut für Physikalische Chemie, Universität Jena
- B2 PD Dr. Sören Doose, Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik, Biozentrum, Universität Würzburg in Kooperation mit Prof. Dr. Christian Geis, Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum lena
- B4 Dr. Robert J. Kittel, Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiology, Universität Würzburg in Kooperation mit Prof. Dr. Markus Sauer, Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik, Biozentrum, Universität Würzburg
- B6 Prof. Dr. Manfred Heckmann, Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiology, Universität Würzburg in Kooperation mit Prof. Dr. Anna-Leena Sirén, Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg
- B8 Prof. Dr. Rainer Hedrich, Julius-von-Sachs-Institut für Biowissenschaften Lehrstuhls für Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik, Universität Würzburg in Kooperation mit Prof. Dr. Dietmar Geiger, Julius-von-Sachs-Institut für Biowissenschaften, Lehrstuhl für Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik, Universität Würzburg
- C1 Dr. Davide Calebiro, Lehrstuhl für Pharmakologie, Rudolf-Virchow-Zentrum und Bio-Imaging Center, Universität Würzburg
- C2 Prof. Dr. Carsten Hoffmann, Lehrstuhl für Pharmakologie, Rudolf-Virchow-Zentrum und Bio-Imaging Center, Universität Würzburg
- C3 PD Dr. Tobias Langenhan, Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiology, Universität Würzburg
- C4 Prof. Dr. Martin Lohse, Lehrstuhl für Pharmakologie, Rudolf-Virchow-Zentrum und Bio-Imaging Center, Universität Würzburg in Kooperation mit Prof. Dr. Klaus Benndorf, Institut für Physiologie II, Universitätsklinikum Jena
- C6 Dr. Katrin Heinze, Rudolf-Virchow-Zentrum und Bio-Imaging Center, Universität Würzburg in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Lohse, Lehrstuhl für Pharmakologie, Rudolf-Virchow-Zentrum und Bio-Imaging Center, Universität Würzburg
- C7 Prof. Dr. Michaela Kuhn, Physiologisches Institut, Lehrstuhl für vegetative Physiologie, Universität Würzburg

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Dawydow A, Gueta R, Ljaschenko D, Ullrich S, Hermann M, Ehmann N, Gao S, Fiala A, Langenhan T, Nagel G, Kittel RJ. (2014) Channelrhodopsin-2-XXL, a powerful optogenetic tool for low-light applications. Proc Natl Acad Sci USA 111:13972-13977.

Ehmann N, van de Linde S, Alon A, Ljaschenko D, Keung XZ, Holm T, Rings A, DiAntonio A, Hallermann S, Ashery U, Heckmann M, Sauer M, Kittel RJ. (2014) Quantitative super-resolution imaging of Bruchpilot distinguishes active zone states. Nat Commun 5:4650-4661.

Werner C, Pauli M, Doose S, Weishaupt A, Haselmann H, Grünewald B, Sauer M, Heckmann M, Toyka KV, Asan E, Sommer C, Geis C. (2015) Human autoantibodies to amphiphysin in-duce defective presynaptic vesicle dynamics and composition. Brain 319:365-379.

Langenhan T, Piao X, Monk KR. (2016) Adhesion G protein-coupled receptors in nervous system development and disease. Nat Rev Neurosci 17:550-61.

Paul MM, Pauli M, Ehmann N, Hallermann S, Sauer M, Kittel RJ, Heckmann M. (2015) Bruch-pilot and Synaptotagmin collaborate to drive rapid glutamate release and active zone differentiation. Front Cell Neurosci 9:29.



Wissenschaftliche Infrastruktur



| Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) | 154 |
|--|-----|
| Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM) | 157 |
| Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw) | 159 |
| Core Unit Systemmedizin | 161 |
| Zentrale für Klinische Studien Würzburg (ZKSW) | 163 |

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)



KONTAKTDATEN

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

Josef-Schneider-Straße 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-56431 Fax: 0931/201-656430 E-mail: izkf@uk-wuerzburg.de www.izkf.ukw.de

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

(stellv. Sprecher) Tel.: 0931/201-40001

Dr. Andrea Thelen-Frölich (Geschäftsführerin) Tel.: 0931/201-56430

Aufgaben und Struktur

Das IZKF Würzburg organisiert die interne Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg. Ziel ist die Stärkung der klinischen Forschung auf der Basis interdisziplinärer Kooperationen zwischen klinischer Forschung und biomedizinischer Grundlagenforschung.

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 F\u00f6rderinstrumente zur Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen vor Ort (Strukturf\u00f6rderung).

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 F\u00f6rderentscheidungen unterliegen sowie
- dem externen wissenschaftlichen Beirat, der die Aktivitäten des Zentrums begleitet und an der Begutachtung jedes Projektantrags beteiligt ist.

Das IZKF Würzburg wurde 1996 im Rahmen des BMBF-Programms "Gesundheitsförderung 2000" eingerichtet und ist seit dem

| Tab. 1: Übersicht zur IZKF-Projektförderung 2014/2015 | | | | |
|---|------------------------|---|--|--|
| Projektbereich | geförderte Projekte | Beteiligte Kliniken/Institute (Kooperationen) | | |
| Projektbereich A: Pathophysiologie von Entzündungsreaktionen | 6 | Neurologie/Neuroimmunologie Frauenklinik/Virologie Immunlogie/Rheumatologie Neurologie/Neurochirurgie Med. Klinik II/RVZ Virologie/Kinderklinik | | |
| Projektbereich B: Maligne Transformation und Tumor/Wirt-Interaktion | 7 | Biochemie/Chirurgie I Medizinische Klinik II/Pathologie Mikrobiologie/Frauenklinik Hautklinik/Klinische Biochemie und Molekularbiologie Klinische Biochemie und Molekularbiologie/Med. Klinik II Medizinische Klinik I/ Pharmakologie Bioinformatik/Regenerative Medizin/Herz-Thoraxchirurgie | | |
| Projektbereich D: Transplantation und Tissue Engineering | 6 | Chirurgie II/Pharmazie Chirurgie II/FMZ/Orthopädie Pathologie/Chirurgie I Medizinische Klinik II/Regenerative Medizin Medizinische Klinik II/Pathologie/Immunologie MSZ/Orthopädie | | |
| Projektbereich E: Vaskulopathien und Myokarderkrankungen | 2 | Neurologie/RVZ Anatomie/Medizinische Klinik I | | |
| Projektbereich F: Neue diagnostische und bildgebende Verfahren | 4 | Nuklearmedizin/Strahlentherapie Nuklearmedizin/Neurochirurgie Neurologie (Klinisch und Experimentell) Mathematik/Röntgendiagnostik/Chirurgie I | | |
| Projektbereich N: Klinische und experimentelle Neurobiologie | 8 | Anatomie/Anästhesie Psychiatrie/Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung Anatomie/Neurologie Humangenetik/Psychiatrie Physiologie II/Neurochirurgie Neurologie/Physiologie II Neurobiologie/Anästhesiologie Psychiatrie/Neuroradiologie/Kinder- und Jugendpsychiatrie | | |

Jahr 2004 vollständig in die Finanzierung des Freistaates Bayern übergegangen. Das Budget beträgt seit 2010 rd. 5 Millionen Euro jährlich.

Forschungsschwerpunkte – Projektförderung

Die Forschungsschwerpunkte spiegeln sich vor allem in der IZKF-Projektförderung wieder. Ziel dieser themenfokussierten Förderung ist es, die vorhandenen wissenschaftlichen Schwerpunkte der Fakultät stärker sachbezogen aufeinander auszurichten sowie neue Themenfelder aufzugreifen und weiterzuentwickeln. Für die Projekte ist eine Kooperation von klinischen Forscherinnen und Forschern mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus der biomedizinischen Grundlagenforschung Voraussetzung für die Förderung. Nach einer bis zu dreijährigen IZKF-Förderung wird erwartet, dass die Projekte in eine externe Drittmittelförderung überführt werden. Alle IZKF-Projekte werden auf Basis einer internen und externen Begutachtung ausgewählt. Die Ausschreibung und Begutachtung findet im Turnus von eineinhalb Jahren statt. Im Berichtszeitraum 2014/2015 gab es zwei Antragstellungen. Im Durchschnitt werden pro Antragstellung etwa 32 Anträge eingereicht wovon bis zu 12 Projekte eine Förderung erhalten. 2014 und 2015 förderte das IZKF im Schnitt 31 Einzelvorhaben in 6 Projektbereichen mit einer Beteiligung von insgesamt 36 Kliniken und Instituten.

Nachwuchsförderung

Ziel der IZKF-Nachwuchsförderung ist es, über ein spezifisches Förderinstrumentarium eine forschungsorientierte gezielte Zusatzausbildung mit besonderem Augenmerk auf eine möglichst frühe Verzahnung von klinischer und biomedizinischer Forschung zu jedem Zeitpunkt der medizinischen Laufbahn anzubieten.

IZKF-forschungsgruppen

Die IZKF-forschungsgruppen/-Nachwuchsgruppen sind integrativer Bestandteil im Portfolio der Karriereförderung im IZKF. Zugleich sollen die Gruppen für eine langfristige und nachhaltige Stärkung der Forschung in den Kliniken durch zielgerichtete neue wissenschaftliche und strukturelle Impulse sorgen. Ihre thematische Ausrichtung orientiert sich an den Schwerpunkten der Medizinischen Fakultät. Die Förderdauer beträgt insgesamt fünf Jahre. Die Gruppenleiter werden im Rah-

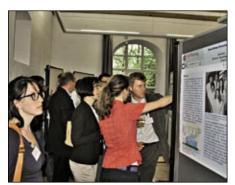


Abb. 2: Postersession auf Kloster Banz, IZKF-Retreat 2015.



Abb. 3: Teilnehmer IZKF Retreat 2015.

men einer internationalen Ausschreibung ausgewählt und vom externen wissenschaftlichen Beirat begutachtet und bestätigt.

IZKF-forschungsgruppe 1

"Common pathways of Cardiovascular and Neuropsychiatric Diseases", gefördert als gemeinsame Gruppe des IZKF und des DZHI, Psychiatrie und Medizinische Klinik I, Leitung: Dr. Dr. Leif Hommers;

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (kardiovaskuläre Erkrankungen) und psychische Erkrankungen mit organischen Ursachen (neuropsychiatrische Erkrankungen) stellen gegenwärtig die häufigsten Ursachen für verlorene erkrankungsfreie Lebensjahre dar, insbesondere dann, wenn sie zusammen auftreten. Die IZKF/DZHI-forschungsgruppe "Gemeinsame Signalwege von Kardiovaskulären und Neuropsychiatrischen Erkrankungen" erforscht grundlegende molekulare Prozesse, um das Verständnis von Gemeinsam-



Abb. 1: Accumulation of lipids in HepG2 hepatoma cells cultured for 24h in the presence of 100mM palmitic acid. Visualization of lipids was achieved by Nile Red staining. (Projekt A-242, Prof. Geier, Dr. Schmitt, (Medizinische Klinik II), PD Dr. Hermanns (RVZ).

keiten kardiovaskulärer und neuropsychiatrischer Erkrankungen zu erweitern und neue Perspektiven in der Entwicklung von Therapieansätzen zu gewinnen.

IZKF-forschungsgruppe 2

"In vivo Imaging in preclinical models to develop, establish and validate novel concepts in immune- and tumor therapies", Medizinische Klinik II und Kinderklinik, Leitung: Prof. Dr. Dr. Andreas Beilhack

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschergruppe von Prof. Andreas Beilhack liegt in den Bereichen Tumorimmunologie, Infektionsimmunologie und Transplantationsimmunologie. Um komplexe Immunprozesse aufzuklären, entwickelt die IZKF-Forschergruppe neue Bildgebungs- und Mikroskopietechniken. Ziel ist die Entwicklung, Etablierung

und Validierung neuer Konzepte in der Immun- und Krebstherapie.

IZKF-forschungsgruppe 3

"Imaging for molecular biomarkers for clinical heterogeneity and disease progression in Parkinson's disease", Leitung: Prof. Dr. loannis Isaias

Parkinson ist die zweithäufigste neurogenerative Erkrankung nach der Alzheimer Erkrankung und betrifft schätzungsweise 0,3 Prozent der Gesamtbevölkerung mit ungefähr 8-18 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen im Jahr. Die Forschungsgruppe um Dr. Isaias untersucht bei speziellen Untergruppen von Patienten mit Parkinson (PD) Muster von Neurodegenerationen, kompensatorischen Mechanismen und Biomarkern, die für das Voranschreiten der Krankheit verantwortlich sind.

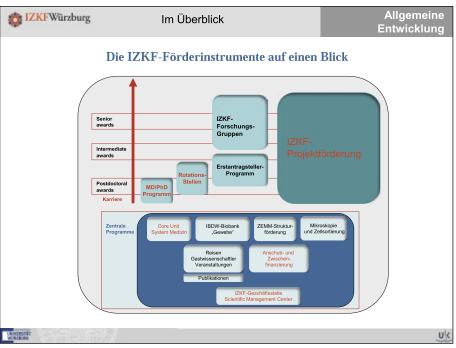


Abb. 4: Schaubild Forschungsförderung IZKF.

IZKF-forschungsgruppe 4 "Mammalian host colonization by the commensal and pathogenic yeast *Candida albicans*", Leitung: Dr. Christian Perez

Die Oberfläche der menschlichen Schleimhaut ist besiedelt mit Billionen von Mikroorganismen mit einer Schlüsselrolle für den Gesundheitszustand des Menschen. Diese Mikroorganismen können sich in Wechselwirkung mit dem Wirt von harmlosen Kommensalen zu lebensbedrohlichen Krankheitserregern entwickeln. Die Forschungsgruppe erforscht am Beispiel der wichtigsten Pilzart im menschlichen Körper die grundlegenden Prinzipien der Wechselwirkung zwischen Candida albicans und der mikrobiellen Darmflora sowie dem Wirt.

2016 schreibt das IZKF eine weitere IZKF-forschungsgruppe im Schwerpunkt Regenerative Medizin aus mit dem Titel "Tissue Regeneration in Musculoskeletal Diseases".

Weitere Karriereprogramme für den medizinischen Nachwuchs

• Das Würzburger MD/PhD Programm ist Teil der Graduiertenschule für Lebenswissenschaften (GSLS) und richtet sich an Ärztinnen und Ärzte, die bereits eine experimentelle medizinische Promotion abgeschlossen haben. Ziel ist die Etablierung einer exzellenten postgraduierten Qualifizierung für den wissenschaftlichen akademischen Nachwuchs in der Medizin durch den Erwerb des Dr. rer. nat. bzw. PhD nach der Promotionsordnung der GSLS. Das MD/PhD Programm wurde 1997 auf Initiative des IZKF gegründet. Seit 2013 vergibt das Zentrum Stipendien für herausragende Bewerber im MD/PhD-Programm. Von den Stipendiaten wird erwartet, dass sie nach der Ausbildung für die Rückkehr in die Klinik anstreben.

- Das Erstantragsteller-Programm (EAST) ermöglicht jungen Medizinerinnen und Medizinern nach der Promotion eigene Forschungsansätze über zwei Jahre auszubauen und diese mit Unterstützung eines Mentors in eine externe Drittmittelförderung zu überführen. Das EAST wird alle zwei Jahre ausgeschrieben. Seit 2007 hat das IZKF 33 Erstantragstellerprojekte gefördert. Die Antragszahlen liegen im Schnitt bei 21 Anträgen und einer Bewilligungsquote von 42 Prozent. Das Programm trägt wesentlich zum erfolgreichen Einstieg junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in die Forschung bei.
- 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 eigene Forschungsansätze zu verfolgen. Seit 2014 werden die Stellen zweimal jährlich ausgeschrieben. In den Jahren 2014 und 2015 wurden insgesamt 11 Rotationsstellen vergeben.
- Neben den IZKF-Karriereförderprogrammen entwickelt das Zentrum zusammen mit dem Else-Kröner-Forschungskolleg spezielle Rahmenangebote für Nachwuchswissenschaftler, z.B. individuelle Coachingangebote und Beratung zu externen Drittmittelförderungen.

Infrastruktur- und Strukturförderung

Zur Verbesserung der Infrastruktur vor Ort unterstützt das IZKF vier Core Facilities (siehe Tab. 2).

Mit dem Ziel auch direkt flexible Fördermöglichkeiten vor Ort anzubieten bietet das IZKF eine Zwischenfinanzierung von drittmittelreif Forschungsprojekten im Umfang von bis zu 25.000 Euro/Projekt. Außerdem fördert es den externen und internen wissenschaftli-

chen Austausch durch die Unterstützung von Gastwissenschaftleraufenthalten, nationalen und internationalen Symposien, die Finanzierung von wissenschaftlichen Kongressreisen der Zentrumsmitglieder sowie das jährliche IZKF-Retreat, das allen Mitgliedern der Medizinischen Fakultät offen steht.

Die IZKF-Geschäftsstelle ist organisatorisch der Abteilung "Internes und externes Fördermittelmanagement" (FoMM) des Universitätsklinikums zugeordnet. Neben administrativen und forschungskoordinierenden Aufgaben für das Zentrum bietet die Abteilung allen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Medizinischen Fakultät Beratung und Unterstützung in der Einwerbung externer Forschungsmittel an.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Siehe auch: Jahresberichte des IZKF (zu beziehen bei der IZKF-Geschäftsstelle)

Chopra M, Brandl A, Siegmund D, Mottok A, Schäfer V, Biehl M, Kraus S, Bäuerlein CA, Ritz M, Mattenheimer K, Schwinn S, Seher A, Grabinger T, Einsele H, Rosenwald A, Brunner T, Beilhack A, Wajant H. (2015) Blocking TWEAK-Fn14 interaction inhibits hematopoietic stem cell transplantation-induced intestinal cell death and reduces GvHD. Blood 126:437-444.

Wiegering A, Uthe FW, Jamieson T, Ruoss Y, Hüttenrauch M, Küspert M, Pfann C, Nixon C, Herold S, Walz S, Taranets L, Germer CT, Rosenwald A, Sansom OJ, Eilers M. (2015). Targeting Translation Initiation Bypasses Signaling Crosstalk Mechanisms That Maintain High MYC Levels in Colorectal Cancer: Cancer Discov 5:768-81.

Schneider R, Meusel M, Betz B, Held C, Möller-Ehrlich K, Büttner-Herold M, Wanner C, Gekle M, Sauvant (2014) Oat 1/3 restoration protects against renal damage after ischemic AKI. Am J Physiol Renal Physiol. 308: F 198-208.

Mencacci NE, Isaias IU, Reich et al., (2014) International Parkinson's Disease Genomics, Consortium, U. CL-exomes consortium, U. CL-exomes consortium (2014) Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. Brain 137:2480-92.

Weber H, Richter J, Straube B, Lueken U, Domschke K, Schartner C, Klauke B, Baumann C, Pané-Farré C, Jacob CP, Scholz CJ, Zwanzger P, Lang T, Fehm L, Jansen A, Konrad C, Fydrich T, Wittmann A, Pfleiderer B, Ströhle A, Gerlach AL, Alpers GW, Arolt V, Pauli P, Wittchen HU, Kent L, Hamm A, Kircher T, Deckert J, Reif A. (2016) Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing. Mol Psychiatry 21:813-22.

| Tab. 2: Infrastrukturförderung | | |
|---|---|--|
| Core facilties | Ansprechpartner | Serviceangebot |
| Core Unit Systemmedizin | Dr. Sascha Sauer Dr. Claus Jürgen Scholz | Nukleinsäure-Sequenzierung, Microarray- basierte Techniken, Bioinformatik und Einzelzellanalyse |
| Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank (ibdw) Teilbereich: Gewebe | Prof. Dr. Roland Jahns Prof. Dr. Andreas Rosenwald Prof. Dr. Christoph Germer | Asservierung und Nutzung von Biomaterialien (Die ibdw wurde 2011als zentrale Serviceplattform der Medizinischen Fakultät zusammen mit BMBF-Fördermitteln als eine von fünf nationalen BMBF-geförderten Biobanken eingerichtet .) |
| Serviceeinheit für konfokale Mikroskopie und Durchflusszytometrie- basierte Zellsortierung | Dr. Nora Müller Dr. Christian Linden Prof. Dr. Thomas Hünig | Anwendung von Fluoreszenztechniken (Systemeinweisung, Betreuung und Beratung bei der experimentellen Planung und Möglichkeiten zur Datenanalyse) |
| ZEMM-Strukturförderung | Prof. Dr. Albrecht Müller | Zugang zur zentralen Tierhaltung im ZEMM |

Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM)

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller (Akademische Leitung)

Zinklesweg 10 97078 Würzburg Tel.: 0931/201-45848 Fax: 0931/201-45147

E-Mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de

www.zemm.uni-wuerzburg.de

Dr. med. vet. Heike Wagner (Leitung Tierhaltung) Tel.: 0931/201-44077

Prof. Dr. rer. nat. Michael R. Bösl (Leitung Transgene Technologie) Tel.: 0931/201-44078

dem Bereich der Medizin und der Biomedizin gehörenden Arbeitsgruppen stehen den Wissenschaftlern mehrere Kleintier- und ein Großtieroperationssaal zur Verfügung. In den experimentellen Tierhaltungsbereich des ZEMM werden Tiere übernommen, sofern besondere Fragestellungen des jeweiligen Tierversuchs nicht eine dezentrale Haltung notwendig machen.

Im Jahr 2015 beherbergte das ZEMM von rund 70 verschiedenen Nutzergruppen durchschnittlich 16.200 Mäuse. Diesen sind mehr als 460 verschiedene transgenen Mauslinien zuzuordnen. Im laufenden Jahr wurde an einer Vielzahl von genehmigten Tierversuchsprojekten im ZEMM gearbeitet, von denen ca. 65 auch in 2016 weiterlaufen.

Das ZEMM beherbergt zudem rund 900 m² Büro- und Laborflächen, die antragsbasiert für Drittmittelprojekte vergeben werden. Momentan sind Arbeitsgruppen aus der Medizinischen Klinik I, der Medizinischen Klinik II sowie die Arbeitsgruppe Stammzellbiologie (Prof. Dr. Albrecht Müller) im ZEMM angesie-

Transgene Technologie

Die Maus ist das wichtigste Säugetiermodell in der Grundlagenforschung und in der translationalen Forschung. Genetisch veränderte Mäuse sind unverzichtbare Werkzeuge für die funktionale Genomik, die angewandte biomedizinische Forschung sowie die Entwicklung von Modellen für Erkrankungen des Menschen.

Forschung mit genetisch veränderten Mausmodellen erfordert die Verfügbarkeit spezieller Technologien, eine hochspezialisierte Laborausstattung und ausgebildetes Personal. Die Transgene Technologie stellt die Laborinfrastruktur zur Verfügung für die Zucht und die Generierung transgener Mausmodelle und das komplette Repertoire des Gene Targetings und der Transgenese unter den spezifisch pathogenfreien (SPF) Bedingungen der ZEMM Tierhaltung. Das Labor bietet Unterstützung und Beratung in rekombinanter embryonaler Stammzell (ES-) Technologie, der de novo Etablierung von ES-Zelllinien der Maus und bei Gene Targeting Experimenten.

Als wissenschaftlichen Service führt die Transgene Technologie folgende Leistungen durch:

- 1. Die Generierung von Mausmodellen durch Gene Targeting/Injektion rekombinanter ES-Zellen in Wirtsembryonen zur Herstellung chimärer Mäuse
- 2. Die Generierung von Mausmodellen durch additiven Gentransfer und neue Methoden der Genomeditierung
- 3. Die Rederivation von Mauslinien
- 4. Die Kryokonservierung von Mauslinien

1. Die Generierung von Mausmodellen durch Gene Targeting

Die Generierung chimärer Mäuse durch die Injektion rekombinanter ES-Zellen in Wirtsembryonen ist der Schlüsselschritt bei Gene Targeting Experimenten, um eine gezielte Genmodifikation von der molekular-

Aufgaben und Struktur

Als Einrichtung der Medizinischen Fakultät steht das ZEMM Forschergruppen für die Durchführung zeitlich und thematisch umrissener Forschungsvorhaben mit Tierhaltungsbezug zur Verfügung. Neben dem Laborbereich beherbergt das ZEMM die zentrale Tierhaltung der Universität Würzburg.

Die Tierhaltung besteht aus drei etwa gleich großen Bereichen: experimentelle Tierhaltung, Zuchtbereich und SPF-Bereich für die Zucht und Haltung von Tieren unter hygienisch einwandfreien Bedingungen. An die Tierhaltungsräume sind umfangreiche Versorgungsbereiche und eine komplexe Lüftungs- und Klimaanlage angeschlossen, welche eine Tierhaltung unter höchsten Reinheitsansprüchen ermöglichen.

Neben der zentralen Zucht, Haltung und Bevorratung von nichtinfektiösen Versuchstieren der zu den Hochschuleinrichtungen aus



Abb. 1: Blick auf ein einzelbelüftetes IVC Käfigsystem.

und zellbiologischen Ebene in die Komplexität des höheren Organismus zu überführen. Diese erfordert eine hochspezialisierte Ausstattung. Unser Labor ist mit einer Laser-unterstützten Mikroinjektionsanlage ausgestattet. Die Laser-assistierte Mikromanipulation von Mausembryonen erleichtert nicht nur die Standardinjektion von ES-Zellen in das Blastozystenstadium, sondern ist besonders hilfreich für die Injektion in 8-Zellembryonen. Die 8-Zellinjektion hat den Vorteil, dass sie weitgehend unabhängig ist vom genetischen Hintergrund der verwendeten ES-Zell-/Wirtsembryonenkombination. Wir verwenden diese Technik erfolgreich, um ES-Zellklone im C57BL/6 Hintergrund in albino Auszuchtembryonen zu injizieren. Durch den Einsatz rekombinanter ES-Zellklone, die im Rahmen des Internationalen Knockout Mauskonsortiums generiert werden, profitieren wir von dieser wertvollen wissenschaftlichen Ressource.

2. Die Generierung von Mausmodellen durch additiven Gentransfer und neue Methoden der Genomeditierung

Die klassische Methode des additiven Gentransfers durch die Injektion von DNA-Konstrukten in den Vorkern ist immer noch ein wichtiges Werkzeug in der Transgenese. Der additive Gentransfer durch Infektion der befruchteten Eizellen mit rekombinanten Lentiviren wird allerdings kaum noch nachgefragt. Dagegen werden die Möglichkeiten der Genomeditierung durch Adaptation und Modifikation des ursprünglich bakteriellen CRIS-PR-Cas9 Systems entscheidend erweitert, die Effizienz im Vergleich zu den schon etablierten Zinkfinger-Nukleasen und den TALENs deutlich erhöht und die Anwendung vereinfacht, so dass sich völlig neue Möglichkeiten der gezielten Modifikation des Genoms von Zellen und Organismen für die Biomedizin und Biotechnologie erschlie-Ben. Die Generierung genetisch modifizierter Mausmodelle durch direkte Editierung des Mausgenoms in befruchteten Eizellen mit dem CRIS-PR-Cas9 System, entweder durch Injektion von Expressionsvektoren in den Vorkern oder der für das System kodierenden RNAs in den Vorkern und das Zytoplasma, kann analog zur Pronukleusinjektion durchgeführt werden. Die vorhandene Injektionsanlage wurde mit einem Piezo-gesteuerten Antrieb ergänzt.

3. Die Rederivation von Mauslinien

Jede Mauslinie, die in den Bereich II oder III der ZEMM Tierhaltung importiert wird, wird



Abb. 2: Chimäre Maus als Zwischenstufe des Gene Targetings. Das individuelle Farbmuster entsteht durch das Zusammenspiel der unterschiedlichen Fellfarbenmarkergene des Wirtsembryos und der injizierten rekombinanten embryonalen Stammzellen.

hygienisch saniert, um das lokale SPF-Hygieneniveau zu sichern. Nach ihrer Ankunft werden die Tiere je nach Hygienestatus im Bereich I oder in der im Gebäude des Großtierhauses eingerichteten Quarantäne gehalten. Die Männchen werden mit superovulierten Spenderweibchen verpaart, Embryonen werden gewonnen, gewaschen und in scheinträchtige Ammenmäuse unter SPF Bedingungen transferiert. Vor der endgültigen Aufnahme der Nachkommen in die SPF Tierhaltung wird ein Hygienemonitoring durchgeführt. Mit einem analogen Protokoll werden kryokonservierte Mausembryonen rederiviert. Die Rederivation kryokonservierter Spermien erfolgt in zwei Schritten: Durchführung einer in vitro Fertilisation und Transfer der 2-Zellembryonen in Ammenmäuse unter SPF Bedingungen. Der Import von Mauslinien aus dem In- und Ausland erfolgt immer häufiger in Form kryokonservierter Embryonen oder Spermien, die vor Ort aufgetaut und rederiviert werden.

4. Die Kryokonservierung von Mauslinien

Die Kryokonservierung ist die Methode der Wahl, um ein Sicherheitssystem aufzubauen, das eine Mauslinie vor einer hygienischen oder genetischen Kontamination der Zuchtkolonie schützt. Sie dient zudem der Langzeiterhaltung von Linien, die nicht länger wissenschaftlich genutzt werden, ohne dass Zucht- und Haltungskosten sowie Tierverbrauch anfallen. Der Goldstandard für wer-

tvolle Linien ist die Kryokonservierung von Embryonen, die allerdings zeit- und materialaufwändig ist, dafür aber eine rasche und sichere Rederivation erlaubt, indem die Embryonen aufgetaut und direkt in Ammenmäuse transferiert werden. Eine schnellere und kostengünstigere Alternative ist die Kryokonservierung von Spermien. Jedoch ist die Rederivation durch in vitro Fertilisation aufwändiger und die Erfolgsrate wird stark beeinflusst durch den genetischen Hintergrund des Mausstammes, wobei der am häufigsten verwendete Stamm C57BL/6 reduzierte Effizienzen zeigt. Mit Hilfe eines Spermienanalysator werden die Qualität und die Eignung von Spermienpräparationen für die in vitro Fertilisation und Kryokonservierung beurteilt und dokumentiert. Neben etablierten Protokollen ist für den Erfolg der Kryokonservierung eine zuverlässige und sichere Langzeitlagerung in flüssigem Stickstoff entscheidend. Um dies zu verbessern, wurden 2015 mit Mitteln des RVZ zwei neue Lagertanks mit Füllautomatik und elektronischen Überwachungssystemen angeschafft. Vor deren Inbetriebnahme wird parallel die zentrale Stickstoffversorgungsanlage des ZEMM technisch nachgerüstet.

Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw)



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Roland Jahns (Direktor)

Straubmühlweg 2a 97078 Würzburg Tel.: 0931/201-47 000 Fax: 0931/201-647 000 E-mail: ibdw@ukw.de www.ibdw.ukw.de

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald (Vorstand des Instituts für Pathologie) Tel.: 0931/31-47 777

Dr. sc. hum. Michael Neumann (Leiter IT der ibdw, stellv. Leiter ibdw) Tel.: 0931/201-45 040

Gabriele Hill-Gómez (Sekretariat ibdw) Tel.: 0931/201-47 001 höchsten Qualitätsstandards langfristig aufzubewahren (OECD/ISBER-Richtlinien).

Zudem stellt die ibdw als unabhängige und eigenständige Service-Einrichtung der Medizinischen Fakultät den Zugang zu den gespendeten Bioproben und klinischen Kerndaten der Patienten unter Beachtung aller datenschutz-rechtlichen Vorschriften und ethischen Grundsätze (Nationaler Ethikrat, Arbeitskreis der Medizin. Ethikkommissionen Deutschlands) am Standort Würzburg sicher.

Der von Beginn an fachübergreifend-integrative wie auch longitudinale Ansatz der Biomaterialsammlung (u.a. zeitgleich gewonnene Gewebe- und Blutproben derselben Patienten zu jeweils verschiedenen Zeitpunkten) sowie die Vernetzung der ibdw-Datenbank mit dem "Clinical Data Warehouse" des Klinikums stellen sicher, dass die ibdw für alle beteiligten Mediziner und Wissenschaftler eine wertvolle Serviceplattform für international kompetitive medizinische Grundlagenund klinische Forschung darstellt.

Struktur und Forschungsschwerpunkte

Die ibdw ist eine eigenständige gemeinsame Einrichtung des Universitätsklinikums und der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Sie ist eine autonome, keinem Fachbereich spezifisch zugeordnete Service-Einrichtung. Die Organisationsstruktur der ibdw besteht aus drei zentralen Säulen (der Flüssig-Biobank, der Gewebebank und der zugehörigen Datenbank, Abb.1.) sowie einzelnen fachspezifischen dezentralen Biobanken, die jedoch alle den Regularien und Qualitätsvorschriften der ibdw unterliegen.

Vor dem Hintergrund ihrer akademisch-wissenschaftlichen Ausrichtung verfolgt die ibdw ein kooperatives Konzept: Biomaterialien (BM) und zugehörige pseudonymisierte klinische oder wissenschaftlich-analytische Informationen können nach Prüfung der datenschutzrechtlichen Unbedenklichkeit und der wissenschaftlichen Fragestellung zwischen ibdw und anderen akademischen oder auch kommerziell ausgerichteten Einrichtungen ausgetauscht werden. Zur besseren Standardisierung und weitgehenden Automatisierung der technischen Verarbeitungsprozesse (Abb.2.) kooperiert die ibdw bei flüssigen humanen BM (Blut, Serum, Urin, Ascites, Liquor) eng mit dem Zentrallabor des Klinikums, bei festen BM (Gewebe, Biopsien) eng mit dem Institut für Pathologie unter fester Einbindung der operativen Fächer des Zentrums für Operative Medizin (ZOM). Daher unterhält die ibdw in direkter Nähe der Operations-Säle eine ibdw/CCCM-Gewebebank unter fachlicher Aufsicht des Instituts für Pathologie (Abb.3).

Die Verwaltung der BM-identifizierenden, der BM-Analysedaten und die Abfrage der medizinischen Kerndaten erfolgt über eine zentrale ibdw-Datenbank. Diese wird - unabhängig von den BM-lagernden Einrichtungen - gemeinsam mit dem Service-Zentrum für Medizininformatik (SMI, Abteilung Forschung & Lehre) des Universitätsklinikums betrieben. Auf virtuellen Servern wurde ein fakultätsweit verfügbares Biobank-Managementsystem (BBMS) mit festen Zugangsregeln eingerichtet, unter Einbindung der Tumor-Datenbank des CCCM, des IT-Systems vom Zentrallabor und des IT-Systems des Instituts für Pathologie, deren klinische Daten und Befunde in das "Clinical Data Warehouse" des Klinikums eingespeist werden.

Die ibdw ist wichtiger Bestandteil der am Standort Würzburg in den letzten Jahren etablierten und gegenwärtig weiter ausgebauten Netzwerke im Bereich der molekularen biomedizinischen und klinischen Forschung; diese umfassen u.a. das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), das Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCM), das Rudolf Virchow Zentrum, DFG-Forschungszentrum für experimentelle Biomedizin (RVZ) und das Zentrum für Infektionsforschung (ZINF).

Im Juni 2013 wurde die ibdw mit der offiziellen Schlüsselübergabe feierlich eröffnet, gefolgt von einem "Tag der offenen Biobank" zur Information der Bevölkerung im Einzugsbereich der Würzburger Universitätsklinik. Seit Dezember 2013 ist die ibdw mit dem Arbeitspaket Ethik/Öffentlichkeitsarbeit am Aufbau des BMBF-geförderten "Deutschen Biobank-Knotens" (German Biobank Node, GBN) als "Brückenkopf" zur europäischen Biobank Infrastruktur (BBMRI-ERIC) beteiligt. Ziele des GBN sind die Koordinierung

Die ibdw ist eine eigenständ Einrichtung des Universität

Medizinische Forschung auf der Basis von biochemischen, histologischen und genetischen Untersuchungen an humanen Biomaterialien zusammen mit den zugehörigen klinischen Verlaufsdaten ist eine wesentliche Voraussetzung für den medizinischen Wissenszuwachs und – darauf aufbauend – für zukünftige Fortschritte in der Früherkennung, Diagnosestellung, Therapie und auch Vorbeugung multifaktorieller häufig vorkommender wie auch sog. "seltener" Erkrankungen.

Allgemeine Angaben

Zu diesem Zweck wurde – durch Fördermittel der *Nationalen Biobanken-Initiative* des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt – an der hiesigen Medizinischen Fakultät die *interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg* (ibdw) als eine von 5 zentralen Nationalen Biobanken aufgebaut. Die ibdw verfolgt konstant das Ziel von allen Patienten der Würzburger Universitätskliniken auf freiwilliger Basis flüssige (z.B. Vollblut, Serum/Plasma, Urin) und feste Biomaterialien (z.B. Gewebeproben, Biopsien – in der ibdw/CCCM-Gewebebank unter Federführung des Instituts für Pathologie) nach

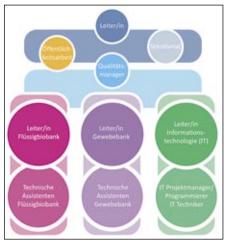


Abb 1: Organigramm der ibdw.



Abb 2: Pipettier-Roboter zur Generierung von Probenröhrchen (aus Routine-Blutentnahmegefäßen) und vollautomatische –80°C Gefrierlager zur kontrollierten Langzeitlagerung flüssiger Biomaterialien (ca. 1.1. Mio Probenröhrchen) in der ibdw.

und Harmonisierung deutscher Biobank-Aktivitäten; dies umfasst die Harmonisierung von Datenerhebung und Datenaustausch (Interoperabilität von Datenformaten), die Standardisierung von Qualitäts- und Zertifizierungskriterien für deutsche Biobanken, sowie die nationale Abstimmung hinsichtlich der Aspekte Ethik, Recht, Datenschutz und Öffentlichkeitsarbeit. Diese Vorarbeiten werden im Rahmen der Deutschen Biobank Allianz (GBA) ab Ende 2016 in Richtung einer

Abb 3: Zentrale Gewebebank der ibdw/ CCCM im Zentrum Operative Medizin. Bilder zeigen die online temperatur-überwachten Gewebe-Tiefkühlschränke (-80°C).

Europa-weiten Vernetzung (BBMRI-ERIC) vorangetrieben. Dies sind sehr gute Voraussetzungen für die Beteiligung der ibdw an europäischen (BBMRI) und internationalen Biobank-Projekten.

Aufgaben/Grundprinzipien der ibdw umfassen:

- Etablierung von fakultätsweit harmonisierten Gewinnungs-/Prozessierungspfaden für flüssige und feste BM (einheitliche BM-Kodierung, Registrierung, Wegverfolgung, Lagerung und Wiederfindung, die z.B. später eine Parallel-Untersuchung zeitgleich gewonnener Blut- und Gewebeproben im Verlauf einer bestimmten Erkrankung ermöglichen);
- Kurzzeitlagerung von BM für 2-5 Jahre (-80°C, sofortiger Zugriff, rasches Auslesen und Zusammenstellen der Bioproben für Forschungsprojekte);
- Langzeitlagerung von BM >10 Jahre (-160°C, für besondere Fragestellungen [Seromics, Proteomics, Metabolomics] in der Gasphase von Flüssig-Stickstoff);
- Erarbeiten einheitlicher SOPs und Handling Guidelines für ibdw/universitäre Einrichtungen;
- Implementierung eines mehrstufigen Daten-Schutzkonzepts sowie eines besonders gesicherten Zugangskonzepts für BM und/oder Daten der ibdw;
- Kompilieren des Kerndatensatzes und ggf.erweiterterkrankheitsspezifischer Datensätze über das "Clinical Data Warehouse" aus dem Klinikinformationssystem (KIS);

- Teilnahme am Nationalen Biobanken-Register und seit 12/2013 aktive Beteiligung am Deutschen Biobankknoten (German Biobank Node GBN, Berlin), aktive Beteiligung an der German Biobank-Alliance (GBA ab 11/2016) geplant;
- Projekt-basierte Kooperation mit der Biobank des Bayerischen Blutspendedienstes (TMF-gefördertes Bio-KEP Projekt von 07/2013 bis 03/2016);
- Projekt-basierte Netzwerkbildung auf nationaler, europäischer (BBMRI-ERIC) und internationaler Ebene.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Beck F, Geiger J, Gambaryan S, Veit J, Vaudel M, Nollau P, Martens L, Walter U, Sickmann A, Zahedi RP. (2014) Time-resolved characterization of cAMP/PKA-signaling reveals platelet inhibition is a process involving many pathways. Blood 123: e1-e10.

Baumann U, Fernandez-Saiz V, Rudelius M, Lemeer S, Rad R, Knorn A, Slawska J, Engel K, Jeremias I, Li Z, Tomiatti V, Illert A, Targosz BS, Braun M, Perner S, Leitges M, Klapper W, Dreyling M, Lenz G, Rosenwald A, Kuster B, Bassermann F. (2014) Disruption of the PRKCD-FBXO25-HAX-1 axis attenuates the apoptotic response and drives lymphomagenesis. Nat Med 20:1401-1409.

Muppidi JR, Schmitz R, Green JA, Xiao W, Larson AB, Braun SE, An J, Xu Y, Rosenwald A, Ott G, Gascoyne RD, Rimsza LM, Campo E, Jaffe E, Delabie J, Smeland EB, Tubbs RR, Cook JR, Weisenburger DD, Chan WC, Vaidehi N, Staudt LM, Cyster JG. (2014) Loss of signalling via Go.13 in germinal centre B-cell-derived lymphoma. Nature 516:254-258.

Boivin V, Beyersdorf N, Palm D, Nikolaev V, Schlipp A, Müller J, Schmidt D, Kocoski V, Kerkau T, Hünig T, Ertl G, Lohse MJ, Jahns R. (2015) Novel receptor-derived cyclopeptides to treat heart failure caused by anti-beta1-AR antibodies in a human-analogous rat model. PloS ONE 10: e0117589.

Jahns R. (2016) Establishing and operating a human biobank: Ethical aspects (Errichtung und Betrieb von Humanbiobanken: Ethische Aspekte. Bundesgesundheitsblatt 59:311-316.

Core Unit Systemmedizin

KONTAKTDATEN

Dr. rer. nat. Sascha Sauer (Leiter bis 7/2016)

Josef-Schneider-Straße 2 97080 Würzburg Fax: 0931/31-82578 www.sysmed.uni-wuerzburg.de/start/ die Beschaffung und Implementierung leistungsfähiger, hoch-paralleler und schneller Sequenziertechnologien gestärkt.

Arbeitsschwerpunkte der CU Systemmedizin umfassten Grundlagen-orientierte funktionelle Genom-Forschungsprojekte (z.B. RNAbasierte Regulationsmechanismen und epigenetische Phänomene) sowie medizinisch relevante Projekte (z.B. zur Dechiffrierung genetischer oder genregulatorischer Mechanismen mit Relevanz in Krankheitsprozessen bei Krebs, Diabetes und Infektionserkrankungen). Ein besonderer Fokus der CU Systemmedizin lag und liegt zudem in der Entwicklung und Anwendung von hochparallelen molekularen Einzelzellanalysen.

Weitere Untereinheiten, insbesondere zur Unterstützung systembiologischer Datenanalysen und Modellierung unter Einbeziehung verschiedenartiger Datensätze (diagnostische Marker, Proteom-, Metabolom-Daten etc.), sind in Vorbereitung. Hierzu betreibt die CU Systemmedizin Pilotstudien im Bereich der Systembiologie.

Neben der Unterstützung der Forschung von Wissenschaftlern sämtlicher Fakultäten der Universität und des Universitätsklinikums Würzburg kollaborierte die CU Systemmedizin mit auswärtigen Wissenschaftlern sowie Forschungsverbünden, um anspruchsvolle systembiologische/medizinische Fragenstellungen zu lösen.

Unter anderem leitete Dr. Sascha Sauer neben der CU Systemmedizin die Europäische Sequenzierungs- und Genotypisierungs-Infrastruktur (ESGI; www.esgi-infrastructure.

eu), die an zentralen Technologieimplementierungen ("3rd generation sequencing", Einzelzell-Sequenzierung, bioinformatische Tools) sowie konsortialen europäischen Genomforschungsprojekten in den letzten Jahren maßgeblich beteiligt war.

Struktur und Forschungsschwerpunkte

Generell arbeiteten wir schwerpunktmäßig an der Etablierung und Durchführung von Sequenzierungsapplikationen sowie bioinformatischen Sequenzdatenanalysen und Datenintegration. Hierzu prozessierten und kombinierten wir Daten, die mit Hochdurchsatzmethoden wie "second generation sequencing" und Mikroarrays gewonnen wurden. Dabei fokussierten wir uns zum einen auf "RNA-seg" Datenanalysen, um bestimmte RNA-Spezies und deren Interaktionen mit anderen RNAs oder Proteinen zu detektieren und quantifizieren. Während einige unserer Projekte gezielt darauf hin arbeiten, Regulationsmechanismen in pathogenen Bakterien aufzuklären, unterstützten wir in vielfältiger Weise Genomanalysen von weiteren Forschungsgruppen, die sich auf andere Spezies und bzw. Domänen des Lebens spezialisiert haben.

Zudem beschäftigten wir uns in enger Kollaboration mit experimentell orientierten Partnern mit der Entwicklung von (open source) bioinformatischen Tools und engagieren uns im Design von Hochdurchsatzexperimenten und der Datenvisualisierung.

Allgemeine Angaben

Die Core Unit (CU) Systemmedizin ist eine Einrichtung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg und des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) des Universitätsklinikums Würzburg. Die CU Systemmedizin steht insbesondere den Würzburger Wissenschaftlern für die Anwendung und Entwicklung von Hochdurchsatztechnologien zur Bearbeitung systembiologischer und systemmedizinischer Fragestellungen zur Verfügung.

Zurzeit besteht die CU Systemmedizin aus etablierten Untereinheiten zur Unterstützung und Durchführung von verschiedenartigen Genomanalysen – insbesondere mittels "Next Generation Sequencing" – mit zugehöriger bioinformatischer Datenanalyse. Im Jahr 2015 wurde CU Systemmedizin nochmals durch

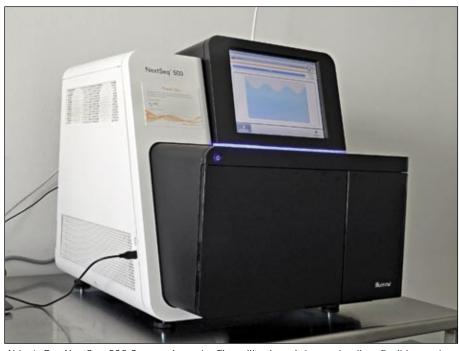


Abb. 1: Der NextSeq 500 Sequenzierer der Firma Illumina wird zur schnellen, flexiblen und hoch-parallelen Sequenzierung von biologischen und medizinischen Proben eingesetzt.

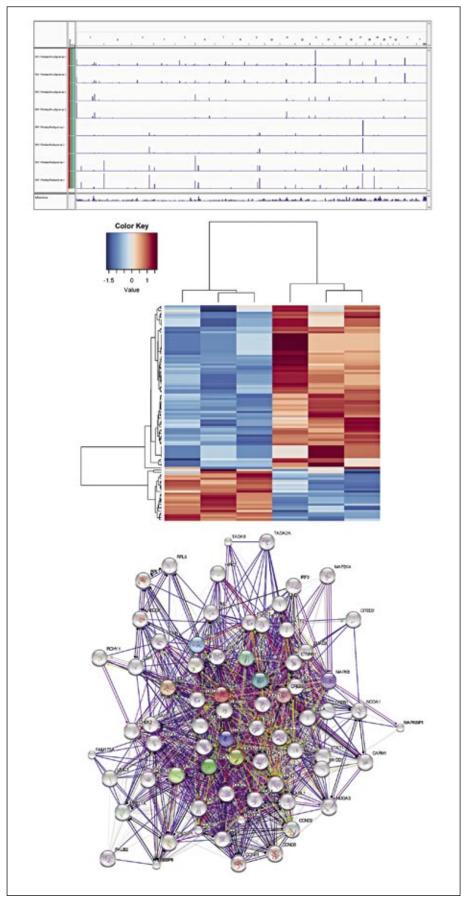


Abb. 2: Komplexe Genomik-Daten werden von der Core Unit Systemmedizin aufbereitet, um wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen.

Das aktuelle Methodenspektrum der CU Systemmedizin umfasst konkret Variantencalling und Vergleiche von Tumor und Normalgewebe bei Panel-, Exom- und Genomsequenzierung, Bisulfitsequenzierung (DNA-Methylierungsanalyse), Transkriptom-Sequenzierung (mRNA, InRNA, miRNAs) sowie Einzelzell-RNA-Sequenzierung.

Ein weiterer Teil unserer Arbeiten bestand in der Entwicklung von neuen Methoden und der Anwendung in systembiologischen Fragestellungen, krankheitsorientierter Forschung (z.B. metabolische und immunologische Erkrankungen) und translationaler Forschung.

Weiterhin haben wir uns in der Lehre im Rahmen von IT- und Bioinformatik-orientierten Kursen beteiligt.

Das Team bestand aus folgenden Personen: Dr. Silke Appenzeller, Frau Margarete Göbel, Dr. Konrad Förstner, Dr. Antoine-Emmanuel Saliba, Dr. Claus-Jürgen Scholz und Dr. Sascha Sauer.

AUSGEWÄHLTE REFERENZEN

Cui H, Schlesinger J, Schoenhals S, Tönjes M, Dunkel I, Meierhofer D, Cano E, Schulz K, Berger MF, Haack T, Abdelilah-Seyfried S, Bulyk ML, Sauer S, Sperling SR. (2016) Phosphorylation of the chromatin remodeling factor DPF3a induces cardiac hypertrophy through releasing HEY repressors from DNA. Nucleic Acids Res 44:2538-53.

Weber H, Richter J, Straube B, Lueken U, Domschke K, Schartner C, Klauke B, Baumann C, Pané-Farré C, Jacob CP, Scholz CJ, Zwanzger P, Lang T, Fehm L, Jansen A, Konrad C, Fydrich T, Wittmann A, Pfleiderer B, Ströhle A, Gerlach AL, Alpers GW, Arolt V, Pauli P, Wittchen HU, Kent L, Hamm A, Kircher T, Deckert J, Reif A. (2016) Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing. Mol Psychiatry 21:813-822.

Briese M, Saal L, Appenzeller S, Moradi M, Baluapuri A, Sendtner M. (2016) Whole transcriptome profiling reveals the RNA content of motor axons. Nucleic Acids Res 44:e33.

Saliba AE, Vonkova I, Gavin AC. (2015) The systematic analysis of protein-lipid interactions comes of age. Nature Rev Mol Cell Biol 16:753-61.

Wegner J, Hackenberg S, Scholz CJ, Chuvpilo S, Tyrsin D, Matskevich AA, Grigoleit GU, Stevanoviæ S, Hünig T. (2015) High-density preculture of PBMCs restores defective sensitivity of circulating CD8 T cells to virus- and tumor-derived antigens. Blood 126:185-94.

Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg (ZKSW)



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann (Wissenschaftliche Leitung)

Klemens Hügen (Geschäftsführer)

Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-39342 Fax: 0931/201-639342 E-mail: zksw@ukw.de www.zksw.ukw.de

Forschungsspektrum

Die Zentrale für Klinische Studien Würzburg (ZKSW) ist die zentrale akademische klinische Forschungsorganisation der Medizinischen Fakultät Würzburg, organisatorisch eingebunden in das Universitätsklinikum Würzburg.

Mit der ZKSW werden die Aktivitäten und Kompetenzen der Medizinischen Fakultät Würzburg im Bereich klinischer Studien gebündelt und regional ausgebaut. Insbesondere soll die Infrastruktur für die lokale und regionale Studiendurchführung weiter professionalisiert und die Patientenrekrutierung in klinischen Studien gesteigert werden.

Die ZKSW hat sich als Studienzentrale vornehmlich für investigator-initiierte klinische Studien der Phasen I bis IV etabliert. Ziel ist die Unterstützung wissenschaftlicher Partner von der ersten Idee zu einer klinischen Studie, über die Entwicklung eines tragfähigen Konzepts, gemeinsame Einwerbung von Drittmitteln, die Vorbereitungs- und Durchführungsphase bis hin zur Auswertung und Publikation der Ergebnisse. Das interdisziplinär zusammengesetzte Team der ZKSW verfügt über die notwendigen Kompetenzen in den Bereichen biometrische Planung und Auswertung, rechtliche und regulatorische Aspekte, Monitoring, Datenmanagement, IT und Datenbanken sowie Studienkoordination und Projektmanagement.

Aufgaben

Die ZKSW hat sich auf die Durchführung akademisch initiierter klinischer Studien der

Phase I-IV spezialisiert. Sie bietet konkreten Studiensupport im Rahmen der Entwicklung neuer Arzneimittel, Medizinprodukte und Therapien für nationale und internationale Studienprojekte an und stellt personelle und logistische Ressourcen für die medizinische Forschung zur Verfügung. Durch eine enge Kooperation und einen kontinuierlichen Dialog mit den verantwortlichen Untersuchern, können unsere Angebote spezifisch auf die individuellen Bedürfnisse der Studie angepasst werden und umfassen in Absprache mit den Projektleitern die Betreuung der gesamten Studie oder auch nur von einzelnen Teilprozessen oder Modulen, wie z.B. Datenmanagement, Biometrie, klinisches Monitoring oder Projektmanagement. Die ZKSW unterstützt und betreut, neben anderen Forschungsprojekten, die klinischen AMG-Studien der Phase I-IV und MPG-Studien, beginnend mit deren Konzeption, über ihre Planung und Durchführung bis hin zur Auswertung gemäß den Richtlinien der "guten klinischen Praxis". Die ZKSW unterstützt die Universität bzw. das Universitätsklinikum Würzburg bei der Wahrnehmung ihrer Sponsorfunktion gemäß Arzneimittel- bzw. Medizinprodukterecht. Sie ist Teil des Spon-(Sponsor-QA) sor-Qualitätsmanagements und der Sponsorkommission des UKW.

Im Zeitraum 2014/2015 wurden Dienstleistungen der ZKSW für 25 laufende Studienprojekte in Anspruch genommen und 31 Studienprojekte in der Planungsphase unterstützt. Beratungen mit individuellen Fragen zu Planung, Durchführung, Antragseinreichung bei den Behörden und biometrischstatistischen Auswertung erfolgten für 121 Projekte.

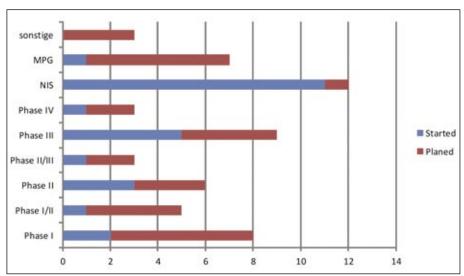


Abb. 1: Verteilung Klinische Studien nach Typ und Phasen. Arzneimittelstudien entsprechen den Phasen I bis IV. Medizinproduktestudien (MPG). Nichtinterventionelle Studien oder z.B. operative Studien (NIS) und sonstige Vorhaben für die Jahre 2014/2015.

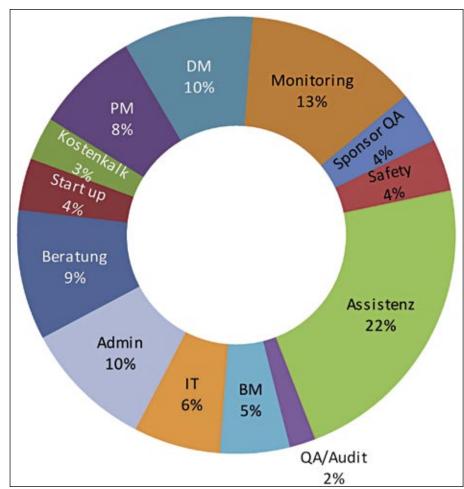


Abb. 2: Ressourcenverteilung einzelner Dienstleistungen der ZKSW. DM = Datenmanagement, PM = Projektmanagement, BM = Biometrie/Statistik, QA = Quality Assurance, IT = Informationstechnologie).

Kooperationen

Das ZKS arbeitet zudem national und international mit Institutionen. Wissenschaftlern und Ärzten zusammen, die eine klinische Studie konzipieren und durchführen wollen. Es bestehen enge Beziehungen zu anderen Universitäten Deutschlands sowie zu überregionalen Studiengruppen. Innerhalb Würzburg sind das Universitätsklinikum Würzburg AöR sowie akademische Lehrkrankenhäuser der Universität Würzburg wichtige Partner. Die Kooperation mit Kliniken, Instituten, Schwerpunktzentren und interdisziplinären Zentren nimmt stetig zu. In den letzten zwei Jahren verhalf die ZKSW 15 Kliniken, 2 Interdisziplinären Forschungszentren und 3 Klinischen Profilzentren ihre Studienprojekte erfolgreich zu koordinieren und qualitativ hochwertige Studien nach internationalen Standards zu realisieren. Ebenso beteiligt sich die ZKSW an dezentralen operativen Studieneinrichtungen am UKW. Die ZKSW kooperiert eng mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), dem Comprehensive Cancer

Center Main Franken (CCC MF), der Nephrologischen Studienzentrale (NSZ), dem Servicezentrum Medizininformatik (SMI) sowie dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B).

Aus- und Weiterbildung

Zu den weiteren Aufgaben der ZKSW Würzburg gehört die Kompetenzentwicklung im Bereich Klinischer Studien durch Qualifizierungs- und Trainingsmaßnahmen. Die ZKSW bietet Seminare und weiterbildende Kurse für Prüfarzte, Studienleiter und Studienassistenten an.

AUSGEWÄHLTE REFERENZEN

Bluemel C, Cramer A, Grossmann C, Kajdi GW, Malzahn U, Lamp N, Langen HJ, Schmid J, Buck AK, Grimminger HJ, Herrmann K. (2015) "iROLL: does 3-D radioguided occult lesion localization improve surgical management in early-stage breast cancer?"; Eur J Nucl Med Mol Imaging 42:1692-9.

Neudecker J., Malzahn U., Heuschmann P., Behrens U., Walles T. (2015) Pulmonary wedge resection plus parietal pleurectomy (WRPP) versus parietal pleurectomy (PP) for the treatment of recurrent primary pneumothorax (WOPP trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 16:540.

Loeffler C., Kapp M., Grigoleit G.U., Mielke S., Loeffler J., Heuschmann P.U., Malzahn U., Hupp E., Einsele H., Stuhler G. (2015) Control of relapsed or refractory acute myeloid leukemia by clofarabine in preparation for allogenic stem cell transplant. Leuk Lymphoma 56:3365-9.

Linz C., Müller-Richter U.D.A., Buck A.K., Mottok A., Ritter C., Schneider P., Metzen D., Heuschmann P., Malzahn U., Kübler A.C., Herrmann K., Bluemel C. (2015) Performance of cone beam computed tomography in comparison to conventional imaging techniques for the detection of bone invasion in oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg 44:8-15.

Rücker V, Keil U, Fitzgerald AP, Malzahn U, Prugger C, Ertl G, Heuschmann PU, Neuhauser H. (2016) Predicting 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Germany: An Update Based on the SCORE-Deutschland Risk Charts. PLoS ONE 11: e0162188.



Lehre und Nachwuchs-förderung



| Lehre | 168 |
|---|------|
| Graduate School of Life Sciences (GSLS) | 171 |
| MENTORING med | .174 |
| Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg | .176 |
| Habilitationsstipendienprogramm für Ärztinnen | 178 |

KONTAKTDATEN

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

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Alexander Kübler (Prodekan Zahnmedizinische Lehre und Forschung)

Prof. Dr. med. Manfred Gessler (Studiendekan B.Sc./M.Sc. Studiengänge in der Medizin)

Evaluation

Zur Steigerung der Rücklaufquote wurde das Instrument zur Evaluation der Lehre grundlegend überarbeitet und vereinfacht. Für die Umsetzung der Evaluation wurde vom Lehrstuhl für Informatik VI (Prof. Puppe) eine eigene Software entwickelt. Das Erhebungsinstrument wird in einer Version für PC und für die Nutzung per Smartphone angeboten.

PJ-Mobilität

Die nationale Mobilität der Studierenden hat auf Grund der durch die Änderungsnovelle zur ÄappO aus dem Jahr 2012 geschaffenen Möglichkeit zur Ableistung des Praktischen Jahres an anderen Universitätskliniken bzw. an Lehrkrankenhäusern anderer Universitäten sehr stark zugenommen. Da der damit verbundene administrative Aufwand mit dem zur Verfügung stehenden Personalbestand nicht mehr zu bewältigen war, wurde zusammen mit Herrn Prof. Puppe vom Lehrstuhl für Informatik VI eine neue Software zur Abwicklung der Verteilung der Ausbildungsplätze im Praktischen Jahr erarbeitet und erfolgreich im Studiendekanat eingesetzt. Zeitgleich wurde auch die Möglichkeit der Nutzung einer bundesweiten Vergabeplattform eruiert, die zu einer weiteren Vereinfachung der Vergabevorgänge führen soll. Seit November 2015 nutzt die Medizinische Fakultät die von der Universität Münster angebotene bundesweite PJ-Plattform. Die ersten Erfahrungen bezüglich Bedienbarkeit, Supportleistung durch die Betreiber sowie Studentenzufriedenheit sind sehr positiv.

PJ-Vergütung

Seit PJ-Beginn Mai 2015 erhalten die PJ-Studierenden am Universitätsklinikum eine monatliche Aufwandsentschädigung von 200 Euro.

PJ-Führerschein

Im Rahmen der KTQ-Zertifizierung des Universitätsklinikums wurde für Studierende im Praktischen Jahr ein PJ-Führerschein eingeführt. Der PJ-Führerschein ist nach dem Ampelmodell aufgeteilt in einen roten Bereich, der Tätigkeiten enthält, die dem Arztvorbehalt unterfallen und daher in keinem Fall von einem Studenten im Praktischen Jahr ausgeübt werden dürfen, einen grünen Bereich, der die Option zu weitgehend selbständiger Tätigkeit enthält und einen gelben, der klinikspezifische Tätigkeiten, die unter direkter ärztlicher Aufsicht ausgeübt werden dürfen, enthält. Ohne PJ-Führerschein dürfen PJ-Studierende im Universitätsklinikum nicht tätig werden. Verbunden mit dem PJ-Führerschein ist der Besuch einer eintägigen Pflichtveranstaltung am ersten Tag des PJ-Tertials. Im Rahmen der Veranstaltung werden unter anderem Informationen zu Hygienerichtlinien, Verhalten im OP und bei medizinischen Notfällen, Datenschutz und Arbeitssicherheit vermittelt.

PJ-Logbücher

Infolge der PJ-Mobilität ergibt sich die Notwendigkeit zur Etablierung von bundeseinheitlichen Mindeststandards für die PJ-Aus-

Kapazitätserweiterung

Im Berichtszeitraum studieren infolge der vorübergehenden Kapazitätserweiterung weiterhin in jedem Semester statt 140-150 insgesamt 155-165 Studierende. Die zusätzlichen Studierenden sind inzwischen im klinischen Abschnitt des Studiums angekommen. Aus den zugewiesenen Mitteln für die Kapazitätserweiterung werden für die Jahre 2014 bis 2016 die für die Ausbildung zusätzlicher Studierender benötigten Bettenkapazitäten bei der Neurogerontopsychiatrischen Tagesklinik Bürgerspital sowie bei den Main-Spessart-Kliniken in Karlstadt / Lohr geschaffen.



Abb. 1: Instrumentenkunde im Rahmen des Kurses "Verhalten im OP" in der Lehrklinik.

bildung. Im Juli 2014 wurde am Universitätsklinikum Würzburg für die Pflichtfächer Innere Medizin und Chirurgie sowie für die Wahlfächer Kinderheilkunde und Frauenheilkunde eine Probebegehung durch die MFT Tochtergesellschaft MFT-Zert als Praxistest für die aufgestellten Zertifizierungskriterien durchgeführt. Bei dieser Gelegenheit wurde eine stärkere Kompetenzorientierung der PJ-Logbücher angeregt. Eine Arbeitsgruppe aus Chirurgen, Internisten, Studiendekanat und Fachschaft entwickelte daraufhin grundlegend überarbeitete Logbücher für die Pflichtfächer Chirurgie und Innere Medizin. Diese Logbücher wurden im Rahmen der PJ-Messe 2015 den Studierenden sowie ärztlichem Personal aus dem Uniklinikum und den Lehrkrankenhäusern vorgestellt. Die Überarbeitung der Logbücher für die Wahlfächer startete im November 2015. Seit Beginn der PJ-Kohorte Mai 2016 sind die neuen Logbücher der Wahlfächer im Einsatz. Zukünftig soll das Logbuch in elektronischer Version für PC und Smartphone zur Verfügung gestellt werden.

Lehrklinik

Die Lehrklinik wurde im Jahr 2004 als Skills Lab gegründet und erstmals für den studentischen Unterricht genutzt. Das 10-jährige Bestehen der Lehrklinik sowie ihre äu-Berst erfolgreiche Entwicklung wurden am 08.10.2014 im Rahmen einer Feier mit zahlreichen Gästen gewürdigt. Eine der wichtigsten Säulen der Lehrklinik stellt das Peer-Teaching dar. Die Mitarbeit als studentischer Tutor oder Tutorin in der Lehrklinik erfreut sich weiterhin großer Beliebtheit: In den Jahren 2014 bis 2016 hat sich jede(r) sechste Studierende des jeweils fünften Semesters für eine Mitarbeit beworben. Deutlich ausgeweitet und professionalisiert wurde die fachliche und didaktische Schulung, die auf diese verantwortungsvolle Aufgabe vorbereitet. Zur weiteren Standardisierung und Qualitätssicherung im Pflichtkurs "Praktische Klinische Untersuchungsmethoden" im ersten klinischen Semester tragen die selbst produzierten Lehrfilme bei.

Kompetenznetz Medizinlehre Bayern

In der dritten Förderperiode des Kompetenznetzes Medizinlehre Bayern arbeitet die Medizinische Fakultät Würzburg schwerpunktmäßig an Projekten im Bereich Fakultätsentwicklung, Prüfungen und E-Learning. Im Bereich Fakultätsentwicklung wurde das "Zertifikat Medizindidaktik Bayern" entwickelt, von den Studiendekanen der Medizinischen Fakultäten genehmigt und dem Bayerischen Staats-

ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst vorgelegt. Das Zertifikat ermöglicht die Bescheinigung der medizindidaktischen Qualifikation auf drei Stufen. Diese entsprechen den Qualifizierungsstufen des Zertifikates Hochschullehre der Bayerischen Universitäten, beinhalten jedoch den fachdidaktischen Aspekt innerhalb der Medizin.

Internationalisierung

Mit dem 2014 neu eingeführten Erasmus+ Programm erhalten Studierende bereits vor dem Auslandsaufenthalt eine schriftliche Zusicherung, welche der im Ausland angestrebten Studienleistungen in Würzburg angerechnet werden. Erasmus-Studienaufenthalte erfreuen sich weiterhin wachsender Beliebtheit in beide Richtungen. Jährlich studieren 45 Studierende aus Würzburg an Erasmus-Partneruniversitäten, fast 40 Studierende kommen für 1-2 Semester nach Würzburg. Die insgesamt 10 Austauschplätze (für Famulaturen und PJs) an den Partneruniversitäten der Fakultät mit Nagasaki und Mwanza sind unter Würzburger Studierenden überaus begehrt und werden komplett ausgeschöpft. Der DAAD sagt für weitere vier Projektjahre (2015-2018) finanzielle Unterstützung durch das Ärzteprogramm zu, welches nicht nur die Förderung des Studierendenaustausches zwischen Würzburg und Mwanza ermöglicht, sondern auch die Fortsetzung der nunmehr auf mittlerweile drei Partner ausgeweiteten und überaus fruchtbaren Ärztekooperation zwischen den Universitäten von Würzburg, Mwanza und Stellenbosch. Neue Impulse für eine Intensivierung der Internationalisierung in der nahen Zukunft dürfen durch die Berufung von Prof. Deckert zum Prodekan für Internationale Angelegenheiten erwartet werden, der auch den Vorsitz der zeitgleich neu besetzten Kommission Internationalisierung übernommen hat. Dank der Initiative von Kommissionsmitglied Prof. Higuchi wird im Herbst 2015 ein neues Partnerschaftsabkommen mit der Kanazawa University (Japan) unterzeichnet. Die Mentoring Programme für ausländische Studierende wurden mit BMBF-Förderung (Kompass) fortgeführt und erweitert.

Lehrpreise

Zur Förderung und Verbesserung der Lehre an der Medizinischen Fakultät Würzburg wird seit Herbst 2003 der Albert Koelliker - Lehrpreis zweimal jährlich vergeben. Der Preis ist mit 10.000 EUR dotiert und nicht teilbar, das Preisgeld ist zweckgebunden und muss zur weiteren Verbesserung der Lehre eingesetzt werden. Im Rahmen der Examensfei-

ern im Frühjahr bzw. Herbst 2014 erhielten Prof. Dr. Esther Asan (Institut für Anatomie und Zellbiologie) und Prof. Dr. Klaus Brehm (Institut für Hygiene und Mikrobiologie) den Preis für herausragende Leistungen in der Lehre. Im Frühjahr 2015 konnte der Preis an Prof. Dr. August Stich (Abteilung Tropenmedizin der Missionsärztlichen Klinik) vergeben werden, im Herbst 2015 an Prof. Dr. Thorsten Bley (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie). Frau Prof. Asan erhielt im Dezember 2015 in Bayreuth auch den Preis für gute Lehre des Bayerischen Staatsministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst. Im Frühjahr 2016 wurden Prof. Dr. Martin Fassnacht, Prof. Dr. Stefanie Hahner, Dr. Dr. Matthias Kroiß und posthum Prof. Dr. Bruno Allolio (Medizinische Klinik I) mit dem Koelliker-Lehrpreis bedacht, im Herbst 2016 ging die Auszeichnung an Prof. Dr. Jürgen Deckert, Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie) sowie Prof. Dr. Marcel Romanos (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie).

Master of Medical Education

Zum Ausbildungsbeginn 2015 haben drei Teilnehmer aus dem Universitätsklinikum bzw. der Medizinischen Fakultät den Postgraduierten-Studiengang "Master of Medical Education" begonnen. Sie sollen zur weiteren Professionalisierung der Lehre beitragen und werden durch Mittel aus Studienzuschüssen gefördert.

Lehrstuhl Allgemeinmedizin

Mit der Änderungsnovelle zur Ärztlichen Approbationsordnung vom Juli 2012 hat die Allgemeinmedizin eine deutliche Stärkung erfahren. Nicht zuletzt in Reaktion auf diese Entwicklung wurde an der Medizinischen Fakultät ein Verfahren zur Einrichtung eines Lehrstuhls für Allgemeinmedizin eingeleitet.

Lehrstuhl Medizindidaktik

Ende Oktober 2014 konnte nach Genehmigung durch das Bayerische Staatsministerium für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst der Lehrstuhl Medizindidaktik ausgeschrieben werden. Die hohe Qualität der Ausbildung in der Human- und Zahnmedizin zu sichern, weiterzuentwickeln und zu verbessern ist ein wichtiges Ziel der Medizinischen Fakultät. Hierzu soll der mit Frau Prof. Dr. med. Sarah König (bisher Universitätsme-

dizin Göttingen) besetzte Lehrstuhl für Medizindidaktik einen ganz entscheidenden Beitrag leisten. Anfang 2017 wurde an der Medizinischen Fakultät das Zentrum für Studiengangsmanagement und –entwicklung (ZSME) gegründet. Dieses Zentrum soll die bisher im Studiendekanat sowie der Lehrklinik angesiedelten Funktionen bündeln, stärken und weiterentwickeln. Sprecherin des Zentrums ist Frau Prof. Dr. med. Sarah König, MME.

Zahnmedizin

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

Durch den großzügigen Umbau des "Zentrums für Zahn-, Mund und Kiefergesundheit" sind die einzelnen Abteilungen in der Lage, nach dem neuesten technischen Stand die Patientenversorgung und die Hochschullehre durchzuführen. Erst im Frühjahr 2015 wurde der Behandlungssaal der Zahnerhaltung und Parodontologie für die moderne Zahnmedizinausbildung mit dem neuesten technischen Equipment ausgestattet. In einzelnen Bereichen werden interaktive Lehrkonzepte und problemorientiertes Lernen angeboten und in die Kliniklehre eingebunden. Der 2015 veröffentlichte "Nationale Lernzielkatalog Zahnmedizin (NKLZ)" soll nun schrittweise in der Lehre umgesetzt werden. Für das Eigenstudium der Studierenden steht eine umfangreiche Bibliothek mit zahlreichen Arbeitsplätzen mit PCs und Internetanschluss zur Verfügung. Die der Zahnklinik jährlich zugewiesenen staatlichen Studienzuschüsse werden vorwiegend für Tutorien, eine Lehrkoordinatorenstelle sowie für die Finanzierung der teilweise recht teuren Instrumentarien und Verbrauchsmaterialien in den Studentenkursen eingesetzt. Hiermit wird versucht, einen Teil der hohen finanziellen Belastung, welche ein Zahnmedizinstudium heutzutage mit sich bringt, für die Studierenden zu reduzieren.

Im Wintersemester 2015/16 wurde ein Prodekan für Lehre und Forschung Zahnmedizin ernannt, dessen Ziel die ständige Weiterentwicklung und Verbesserung der Lehre im Hinblick auf die seit langem angekündigte Einführung einer neuen Approbationsordnung für Zahnmediziner (ZÄPrO) sein wird.

Bachelor- und Masterstudiengänge

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

Der Studiengang **Biomedizin** wird von der Medizinischen Fakultät gemeinsam mit der Fakultät Biologie angeboten und bildet Studierende an der Schnittstelle zwischen klassischen Naturwissenschaften und klinischer Forschung aus. 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.

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

Der Zuspruch ist ungebrochen hoch mit weit über 1.000 Bewerbungen pro Jahr für 33 Studienplätze des Bachelor-Studiengangs. Aktuell sind 87 Studierende im B.Sc Studiengang und weitere 21 im M.Sc. Studiengang eingeschrieben. Die bisherigen Absolventen haben sich überwiegend für eine weitere wissenschaftliche Qualifikation im Rahmen einer Promotion entschieden, davon etwa 40 % in Würzburg, der Rest an anderen Standorten in Deutschland oder im Ausland.

Seit 2009 bietet die Medizinische Fakultät zusammen mit der Fakultät für Chemie und Pharmazie zudem einen B.Sc. Studiengang **Biochemie** an. Auch hier besteht eine sehr große Nachfrage nach den derzeit 60 Studienplätzen. Der Fokus liegt dabei auf dem molekularen und funktionellen Verständnis von Lebensprozessen. Innerhalb des konsekutivem M.Sc. Studiengang wurde zum Wintersemester 2015/16 eine neue Spezialisierungsrichtung "Molekulare Onkologie" geschaffen, die insbesondere auch geeignete Bewerber aus

dem Ausland ansprechen soll und eine fokussierte Ausbildung an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Translation anstrebt.

Seit Wintersemester 2015/16 können Studierende den Masterstudiengang **Translational Neuroscience** absolvieren. Hierbei handelt es sich um einen wissenschaftlich orientierten Studiengang der Medizinischen Fakultät, der seine Stärke in der engen Verknüpfung von Fragestellungen aus der neurobiologischen Grundlagenforschung mit denen der klinisch-orientierten Forschung und Anwendbarkeit in Therapie und Klinik sieht. Der Studiengang verfügt über maximal 25 Ausbildungsplätze pro Jahr. Ziel ist es, die Absolventen für wissenschaftliche Tätigkeiten im Bereich der Lebenswissenschaften mit dem Schwerpunkt auf den Neurowissenschaften zu qualifizieren.

Begleitstudiengänge für Studierende der Medizin

Für Studierende der Medizin werden die Begleitstudiengänge Experimentelle Medizin sowie Klinische Forschung und Epidemiologie angeboten. In der Experimentellen Medizin wird ein fundiertes molekular- und zellbiologisches Wissen in verschiedenen biomedizinischen Fachgebieten vermittelt und in Laborpraktika vertieft. In der Klinischen Forschung und Epidemiologie liegt der Schwerpunkt der Ausbildung auf der patientenorientierten klinischen Forschung und der Vermittlung epidemiologischer und biometrischer Methoden in Theorie und Praxis. Darüber hinaus wird in beiden Studiengängen die Interpretation und eigene Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse trainiert. Durch eine zusätzliche Masterarbeit kann ein M.Sc. Abschluss im jeweiligen Fach erworben werden. Mit diesen breit gefächerten Angeboten stellt die Fakultät sicher, dass unser hoch qualifizierter wissenschaftlicher Nachwuchs hervorragend für zukünftige Medizin-relevante Aufgaben und Tätigkeiten ausgebildet wird.

Bachelor-Studiengang Akademische Sprachtherapie / Logopädie

Zum Wintersemester 2014/15 wurde der Bachelor-Studiengang Akademische Sprachtherapie / Logopädie in Zusammenarbeit mit der Berufsfachschule Logopädie Würzburg der Caritas-Schulen gGmbH Würzburg eingeführt. Der duale Studiengang verfügt über 25 Ausbildungsplätze pro Jahr und vermittelt einen Doppelabschluss: zum einen wird die staatliche Prüfung für Logopäden abgelegt, zum anderen wird der akademische Abschluss "Bachelor of Science" erworben.

Graduate School of Life Sciences (GSLS)



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Caroline Kisker (Dekanin, GSLS)

Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg Tel.: 0931/31-80381 E-mail: caroline.kisker@virchow.uniwuerzburg.de www.graduateschools.uni-wuerzburg.de/ life_sciences

Prof. Dr. med. Martin Lohse (Direktor, UWGS; stellv. Dekan, GSLS) (bis 11/2016)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Heidrun Moll (stellv. Dekanin, GSLS)

Dr. rer. nat. Gabriele Blum-Oehler (Managing Director, GSLS) Tel.: 0931/31-81474

Allgemeine Angaben und Struktur

Durch das MD/PhD Programm und verschiedene DFG-geförderte Graduiertenkollegs der medizinischen und biologischen Fakultät wurden seit vielen Jahren Erfahrungen zu strukturierten Promotionen im kleineren Rahmen gesammelt.

Gesamtuniversitäre Diskussionen darüber, wie eine moderne Doktorandenausbildung aussehen könnte, führten schließlich zur Gründung der "International Graduate School" (IGS) durch den Universitätssenat im Dezember 2003. Die IGS wurde eingeführt, um das gesamte Fächerspektrum der Universität mit jeweils separaten Graduiertenschulen zu umfassen. Diese Schulen sollen die eigene Wissenschaftskultur der jeweiligen Disziplin, aber vor allem auch die spezifischen Bedürfnisse hinsichtlich Wissenschaft und Ausbildung ihrer Promovenden widerspiegeln.

Sektion Biomedizin

In einem ersten Schritt schlossen sich im Jahr 2003 verschiedene Programme zusammen und gründeten die Sektion Biomedizin in der IGS. Ziel dieses Zusammenschlusses war es, gemeinsame Strukturen und Curricula zu identifizieren und weiter zu entwickeln. Darüber hinaus wurden gemeinsame Veranstaltungen organisiert und einheitliche Standards aufgestellt (siehe Box). 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).

Die Dachgesellschaft UWGS stellt als zentrale wissenschaftliche Einrichtung sicher, dass gemeinsame Richtlinien eingehalten und weiter entwickelt werden. Außerdem bietet sie übergreifende Leistungen an. So wurde eine "Promotionsordnung" entwickelt und 2006 durch den Universitätssenat verabschiedet. Diese Promotionsordnung enthält einen Satz gemeinsamer Artikel mit spezifischen Richtlinien für die einzelnen Schulen. Diese schließen ein Mentoring-Programm sowie Vorgaben für die Einschreibung und formelle Anforderungen ein (siehe Box). Eine ge-

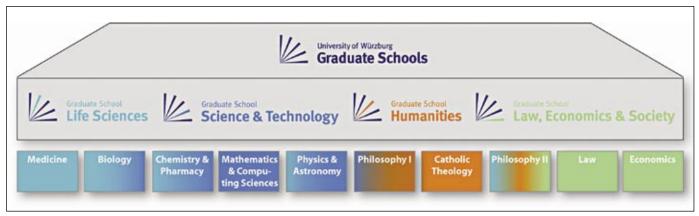


Abb. 1: Struktur der University of Würzburg Graduate Schools.

meinsame Satzung der UWGS und aller individuellen Graduiertenschulen, welche die Mitgliedschaft und das Antragsverfahren regelt, wurde im August 2007 durch den Senat verabschiedet. Die UWGS hat somit Eckpfeiler für eine strukturierte Doktorandenausbildung entwickelt, die trotz der unterschiedlichen disziplinären Kulturen auf alle Graduiertenschulen übertragbar sind. Die Studienprogramme der "Graduate School of Life Sciences" und der "Humanities" wurden Ende 2007 vom Bayerischen Wissenschaftsministerium genehmigt.

Jüngste Entwicklungen in der Graduate School of Life Sciences

Die "Graduate School of Life Sciences" (GSLS) ist die derzeit größte und in ihrer Entwicklung am weitesten fortgeschrittene Graduiertenschule in Würzburg. Sie setzt die Pläne in die Tat um, die in der erfolgreichen Antragstellung im Zuge der Exzellenzinitiative ausgearbeitet wurden.

In der GSLS sind Doktoranden aller vernetzten Forschungsprogramme untergebracht: Doktoranden aus DFG finanzierten Sonderforschungsbereichen und Graduiertenkollegs sowie Klinischen Forschergruppen und Doktoranden aus anderen Programmen, die z.B. vom BMBF oder der EU gefördert werden. Die Schule ist derzeit in fünf Sektionen gegliedert. Zusätzlich zu den Sektionen "Biomedizin" "Infektion und Immunität", "Neurowissenschaften", und "Integrative Biologie" wurde die Sektion "Klinische Wissenschaften" 2011 etabliert. Die Doktoranden des MD/PhD Programms sind in die jeweiligen Sektionen integriert. Diese Sektionen sind sowohl die wissenschaftliche als auch die soziale "Heimat" der Doktoranden (siehe Abb. 2).

Stipendiatenprogramm der GSLS: Ein spezielles Stipendiatenprogramm der GSLS stellt das Kernelement der Förderung im Rahmen der Exzellenzinitiative dar. Im Herbst 2015 begann die 10. internationale Rekrutierungsrunde für das Stipendiatenprogramm. Mehr als 3000 standardisierte Bewerbungen in schriftlicher Form wurden bislang evaluiert und mehr als 450 Kandidateninterviews von der Auswahlkommission durchgeführt – in Würzburg, mittels Videokonferenzen und im Ausland. Die bislang 111 geförderten Stipendiaten stammen aus 25 verschiedenen Ländern. Dies unterstreicht den internationalen Charakter der GSLS.

Im Jahre 2015 stieg die Zahl der Mitglieder aller beteiligten Fakultäten der GSLS auf über 220 an. Derzeit sind mehr als 360 Doktoranden im Promotionsstudiengang "Life Sciences" registriert.

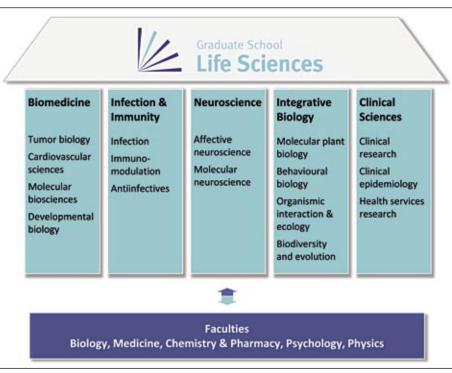


Abb. 2: Struktur der Graduate School of Life Sciences.

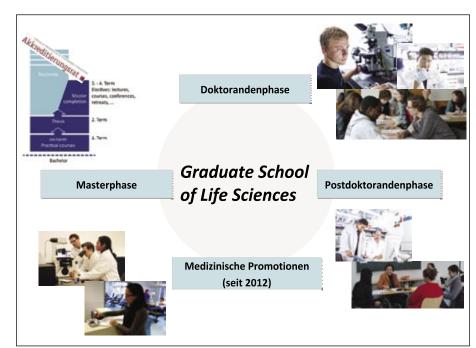
Exzellenzprogramm für medizinische Promovierende: Im Juli 2012 wurde der Fortsetzungsantrag der GSLS im Rahmen der zweiten Phase der Exzellenzinitiative für weitere fünf Jahre bewilligt. In der zweiten Förderperiode stellen neben dem Aufbau eines internationalen MSc-Programms und der Aufnahme von Postdoktoranden zur Förderung ihrer Selbständigkeit, die Etablierung eines Exzellenzprogramms für medizinische Promovierende neue Eckpfeiler der GSLS dar (siehe Abb. 3).

Seit März 2013 wurden 86 medizinische Doktoranden in das Exzellenzprogramm der GSLS aufgenommen; 2016 werden die ersten Abschlüsse erwartet. Folgende Voraussetzungen müssen für die Aufnahme erfüllt sein:

- Bewilligung eines Promotionsstipendiums der Medizinischen Fakultät bzw. der GSLS
- Durchführung einer experimentellen bzw. klinisch epidemiologischen medizinischen Doktorarbeit
- Bestandener 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- Die Verpflichtung für ≥ 9 Monate Vollzeit wissenschaftlich tätig zu sein
- Die Etablierung eines Promotionskomitees bestehend aus drei Personen

Bewerbungen für die medizinischen Promotionsstipendien können jederzeit bei der Medizinischen Fakultät eingereicht werden. Während des ca. 1-jährigen Programms werden medizinische Doktoranden in der GSLS 1/3 des für naturwissenschaftliche Doktoranden vorgesehenen Ausbildungsprogramms, bestehend aus Seminaren, Journal Clubs, Methodenkursen, Workshops, Retreats und den Besuch einer internationalen Konferenz, absolvieren. Darüber hinaus können die medizinischen Doktoranden Kurse aus dem transferable skills Programm der GSLS wählen. Vor Abschluss ihrer Arbeit müssen sie eine Co-Autorenschaft auf mindestens einer wissenschaftlichen Veröffentlichung in einem internationalen, begutachteten Journal nachweisen können.

Studiengang FOKUS Master Life Sciences: Voraussetzung für die Zulassung zur Promotion in der GSLS ist ein Master- bzw. Diplomabschluss. Exzellente Bachelorabsolventen konnten nach einer ca. einjährigen Qualifikationsphase, die die Anfertigung einer sog. "mini thesis" und das Bestehen von drei mündlichen Prüfungen umfasst, ebenfalls zugelassen werden. Mit dem erfolgreichen Abschluss der Qualifizierungsphase ist jedoch nicht der Erwerb eines Masterabschlusses verbunden. Um gute internationale Bachelorabsolventen früher für den Forschungsstandort Würzburg zu gewinnen, wurde zum WS 2012/13 von der GSLS und der Fakultät für Biologie sowie den weiteren an der GSLS beteiligten Fakultäten, der Fast-Track-Masterstudiengang FOKUS Life Sciences eingeführt. Der Studiengang wird vollständig in englischer Sprache durchge-



der Antrag gestellt, Postdoktoranden mit einem Verbrauchsmitteletat ein Jahr unterstützen zu können, der es ihnen erlauben sollte, wichtige Vorarbeiten durchzuführen und darauf aufbauend eigene Drittmittelanträge zu stellen. Die Bilanz dieses Programmes ist sehr positiv. Im Zeitraum 2013 bis 2015 konnten 15 Postdoktoranden unterstützt werden und die Förderung führte zu fünf Publikationen und vier Drittmittelanträgen (u.a. DFG- und EU-Anträge).

Abb. 3: Die Programme der Graduate School of Life Sciences.

führt und wurde 2013 akkreditiert. Im ersten Semester durchlaufen die Studierenden zwei speziell zugeschnittene Vorlesungsreihen sowie mehrere Praktika, die sie für die Forschungsgebiete in der GSLS vorbereiten. Dabei liegen die Hürden für die Studierenden auch nach der Zulassung hoch: Nur Studierende, die das erste Semester mit sehr guten Noten in allen Klausuren und Praktika abschließen, können die Fast-Track-Option wahrnehmen und im zweiten Semester direkt mit der Masterarbeit beginnen. Idealerweise legt die Masterarbeit das Fundament für eine Promotion, welche im dritten Semester begonnen werden kann. Die für das Erreichen des Masterabschlusses benötigten ECTS Punkte werden dann parallel zur Doktorarbeit erworben, so dass der Masterabschluss während der Promotionsphase verliehen werden kann. Mit der Möglichkeit nach Abschluss des Bachelorstudiums binnen eines Jahres mit der Promotion zu beginnen und parallel zur Promotion den Masterabschluss zu erwerben, ist das Studium in Würzburg auch im internationalen Vergleich sehr attraktiv.

Bewerber durchlaufen ein stringentes, dreistufiges Auswahlverfahren. Seit Einführung des Programms im WS 2012/13 wurden 31 Studierende zugelassen. Zwölf Studierende haben das Programm mittlerweile abgeschlossen und mit einer Ausnahme eine Promotion begonnen. Fünf Studierende haben sich erfolgreich für ein GSLS-Stipendium beworben, drei konnten 2015 mit der Fast-Track-Option nach dem 1. Masterjahr die Promotion beginnen.

Das PostDoc Plus Programm: Ein zentrales Anliegen der GSLS ist es Postdoktoranden möglichst früh in die wissenschaftliche Unabhängigkeit zu führen. Im Rahmen der 2. Runde der Exzellenzinitiative wurde deshalb

Schwerpunkte der Ausbildung in den Graduiertenschulen

- Der traditionelle "Doktorvater bzw. Doktormutter" wird durch ein Promotionskomitee bestehend aus drei Personen ersetzt.
- Verschiedene Kurse werden angeboten, aus denen die Promovenden zusammen mit ihrem Komitee ein individuelles Trainingsprogramm zusammen stellen ("individual prescription").
- Promovenden nehmen aktiv an dem Programm teil, indem sie selbst Kurse und Symposien anbieten und organisieren.
- Transparente Anforderungen garantieren vergleichbare Qualitätsstandards.

Mentoring-System

Für jeden Promovenden wird ein individuelles, beratendes Komitee zusammengestellt, das sich regelmäßig mit dem Doktoranden trifft, um den Fortschritt und den Stand der Dissertation zu diskutieren und die Forschungsaktivitäten und Kurse daran anzupassen. Darüber hinaus berichtet der Doktorand über sein wissenschaftliches Projekt innerhalb der Forschungsgruppe und innerhalb der Forschungsprogramme, um Ideen auszutauschen und Feedback zu erhalten.

Ausbildung

Lehrveranstaltungen umfassen ca. 4-6 Stunden pro Woche (je nach Graduiertenschule). Sie beinhalten Seminare, Journal Clubs, Methodenkurse, Workshops, Retreats und den Besuch internationaler Konferenzen.

Gemeinsame Promotionskommission

Die teilnehmenden Fakultäten sind innerhalb der jeweiligen Graduiertenschule durch eine gemeinsame Promotionskommission vertreten, die für die Promotion aller Doktoranden an der Graduiertenschule verantwortlich ist. Dies setzt gemeinsame Standards über die Disziplinen hinweg und fördert interdisziplinäre Kooperationen innerhalb der Doktorandenausbildung.

MENTORING med - Karriereprogramme an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum



KONTAKTDATEN

Sibylle Brückner (Projektkoordination)

Josef-Schneider-Straße 2

97080 Würzburg Tel.: 0931/201-53850 Fax: 0931/201-55205 E-mail: Brueckner_\$3@ukw.de www. uni-wuerzburg.de/med_mentoring

Ziel

Als modernes Instrument wird MENTORING med gezielt in der akademischen Karriereentwicklung eingesetzt, um die Karrieren von qualifizierten Nachwuchskräften zu planen und zu unterstützen. Zur individuellen Begleitung und Unterstützung setzt MENTO-RING med auf direkte und partnerschaftliche Austauschbeziehungen. Im One-to-one-Setting werden weibliche Nachwuchskräfte mit etablierten und erfahrenen Führungskräften zusammengebracht. MENTORING med bietet Vernetzungsmöglichkeiten, die den Teilnehmenden zukünftig bessere Berufs- und Karrierechancen eröffnen. Das Programm hat drei Bausteine: Begleit-und Qualifizierungsprogramm, Networking und Mentoring-Beziehung.

Teilnehmende

MENTORING med ist eine Kooperation der Medizinischen Fakultät mit dem Universitätsklinikum und der Frauenbeauftragter der Medizinischen Fakultät, die bis 31. Mai 2015 durch Drittmittel der EU (Europäischer Sozialfonds ESF) co-finanziert wurde, explizit um Frauen in Führungspositionen zu fördern. Seit 2008 haben in vier Durchgängen, von jeweils 18 Monaten Dauer, insgesamt 164 weibliche Mentees (ca. 40 w/Runde) und ebenso viele Mentorinnen und Mentoren teilgenommen, wobei sich viele Mentorinnen und Mentoren mehr als einmal in den verschiedenen Runden als Mentor und Mentorin engagiert haben.

2014/2015

ImBetrachtungszeitraumdieses Forschungsberichts fand die vierte Runde MENTORING med (Oktober 2013 - Mai 2015) statt. An dieser Runde waren 40 Mentorinnen und Mentoren beteiligt, davon 18 weiblich und 22 männlich, sieben Externe: zwei aus Erlangen, drei aus München, eine/r Freiburg und eine/r Hamburg, 29 Medizinerinnen /Mediziner, eine Psychologin, neun Naturwissenschaftler und eine Veterinärmedizinerin. Die insgesamt 47 Mentees dieser Runde waren alle weiblich, davon 31 Medizinerinnen, eine Zahnmedizinerin, elf Naturwissenschaftlerinnen, zwei Psychologinnen. Drei Babys wurden in der laufenden Runde geboren. Zwei Mentees haben das Programm vorzeitig verlassen, drei Mentees sind dafür während der Laufzeit in das Programm eingetreten.

Es fanden neben den Veranstaltungen des Basisprogramms (Auftakt, Einführung, Halbzeitbilanz und Abschluss) außerdem fünf Netzwerkveranstaltungen (Meetings) statt, sowie 14 Workshops und Seminare zu karriererelevanten Themen, wie beispielsweise Berufungstraining, Drittmittelakquise und Führungskompetenz.

Ergebnisse

Die von Prof. Dr. Christine Färber, HAW Hamburg, durchgeführte externe Evaluation zeigt eine sehr hohe Zustimmung der Mentees bezüglich deren subjektiver Zufriedenheit mit MENTORING med und seinen Effekten.

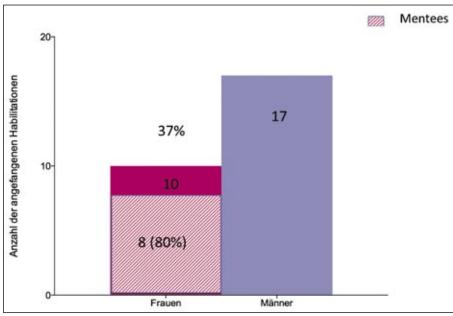


Abb. 1: Angefangene Habilitationen 10/2013 bis 3/2015. Aus: Bericht der Frauenbeauftragten der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, Sommer 2015.

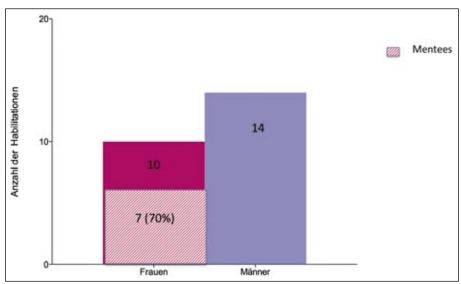


Abb. 2: Anteil der Mentees bei den Habilitationen 2015. Aus: Bericht der Frauenbeauftragten der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, Winter 2015.

Außerdem sprechen auch die objektiven Daten für einen großen Erfolg der Maßnahme. Dies zeigt sich zunächst an den im Betrachtungszeitraum angefangenen Habilitationen an der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität:

2014/15 haben insgesamt zehn Frauen und 17 Männer die Habilitation begonnen, das macht einen Anteil von 37% für die Frauen. Von den zehn Frauen waren acht am MENTORING med Programme beteiligte Mentees bzw. ehemalige Mentees (Alumnae), das heißt 80 % der weiblichen Habilitationsvorhaben kommen aus dem MENTORING med Programm.

Ebenfalls liefern die in 2015 abgeschlossenen Habilitationen erfreuliche Ergebnisse:

2015 haben insgesamt zehn Frauen und 14 Männer die Habilitation abgeschlossen, das macht einen Anteil von 41% für die Frauen. Von den zehn Frauen waren sieben am MENTORING med Programm beteiligt Mentees bzw. ehemalige Mentees (Alumnae), das heißt 70 % der von Frauen abgeschlossenen Habilitationen kommen aus dem MENTORING med Programm.

Verstetigung

Ursprünglich mit Projekt-Charakter zur Karriereförderung des weiblichen akademischen Nachwuchses entstanden, ist MENTORING med seit 1. Juni 2015 als Karriereförderungsinstrument fest etabliert und in den Haushalt des Universitätsklinikums übernommen worden, die Position der Programmleitung wurde bereits zum 1. Oktober 2014 entfristet.

Neukonzeptionierung

Nach Abschluss der vierten Runde MENTO-RING med Ende Mai 2015 wurde mit der Zukunftsplanung begonnen und im Sommer ein neues Konzept erstellt. Anfang 2016 wird sich MENTORING med als MENTORING med PEER auch für männliche Mentees öffnen, als Peer-Mentoring für zehn weibliche und zehn männliche Mentees. Das neue Programm soll dabei den Vernetzungsgedanken ganz besonders fokussieren, geschlechterübergreifend und interdisziplinär. Geplant ist, dass sich sogenannte Peers (statusähnliche Kolleginnen und Kollegen) kontinuierlich in Kleingruppen treffen und gemeinsam Karriereziele und Wege dorthin besprechen und persönliche Erfahrungen austauschen. Die Peer-Gruppen sollen zu ihren Treffen Mentorinnen und Mentoren einladen, die zu spezifischen Themen beraten und bei konkreten Fragen helfen sollen. Im jährlichen Wechsel sollen beide Programmvarianten, das bewährte MENTORING med ONE to ONE für Frauen und MENTORING med PEER künftig fortlaufend starten.

Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg

KONTAKTDATEN





KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Dr. med. univ. Andreas Beilhack (Koordinator)

IZKF-Forschergruppe für Experimentelle Stammzelltransplantation Medizinische Klinik und Poliklinik II und Universitäts-Kinderklinik Tel.: 0931/201-44040 E-mail: beilhack_a@ukw.de

Prof. Dr. rer. nat. Jörg Wischhusen (Sprecher)

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung Frauenklinik und Poliklinik Tel.: 0931/201-25291 E-mail: Wischhusen_J@ukw.de

Dr. Andrea Thelen-Frölich Maike Rothgang, M.A. (Administration und Organisation) Tel.: 0931-201-56432

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Würzburger Else-Kröner-Forschungskolleg für interdisziplinäre translationale Immunologie für junge Ärztinnen und Ärzte ist ein fachübergreifendes Forschungs- und Ausbildungsprogramm mit dem Ziel, eine strukturierte, kliniknahe und wissenschaftsorientierte Ausbildung auf dem Gebiet der Immunologie zu vermitteln. Unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Andreas Beilhack (Medizinische Klinik und Poliklinik II) und Prof. Dr. Jörg Wischhusen (Universitäts-Frauenklinik) wird das Forschungskolleg zur Ausbildung von clinician scientists seit 2012 mit einer Million Euro durch die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung gefördert. Im Jahr 2014 wurde das Kolleg nach einer Begutachtung für weitere drei Jahre (laufend ab Dezember 2015) verlängert.

Das Else-Kröner-Forschungskolleg unterstützt eine optimale Karriereentwicklung junger Mediziner an der Schnittstelle zwischen ärztlicher Tätigkeit, klinischer und experimenteller Forschung. Einerseits werden den acht ausgewählten Kollegiaten ärztliche Fertigkeiten in der Ausbildung zum Facharzt im Rahmen dieses Programms bestmöglich vermittelt. Andererseits werden die Else-Krö-

ner-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 die acht Else-Kröner-Fellows aus verschiedenen Kliniken in aktuelle Methoden der biomedizinischen Forschung eingeführt werden und einen vertieften Einblick in die immunbiologischen Grundlagen der Medizin erhalten. Auslandsaufenthalte, die diesem Zweck dienen, werden ebenfalls vom Else-Kröner-Kolleg unterstützt.

Zahlreiche Krankheitsbilder der klassischen medizinischen Fachdisziplinen sind entscheidend von (Fehl-)Funktionen des Immunsystems geprägt. Eine verbesserte Vernetzung der immunologischen Grundlagenforschung mit der klinischen Translation ist deshalb eine wichtige Voraussetzung für innovative therapeutische Ansätze. Weil sich die immunologische Ausbildung junger Mediziner nicht auf das Studium alleine beschränken darf, wird diese auch innerhalb der klinischen Weiterbildung forciert.

Das Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg berücksichtigt die Notwendigkeit zur patientenspezifischen Personalisierung vieler Immuntherapien. Da Regulationsmechanismen des Immunsystems, die für eine unzureichende Abwehrfunktion bei Krebs- und Infektionserkrankungen verantwortlich sind, gleichzeitig geeignet sein könnten, um überschießende Immunreaktionen bei Allergien, Autoimmun- und Abstoßungsreaktionen abzuschwächen, werden sämtliche dieser Themenkomplexe ins Forschungskolleg integriert, so dass die Kollegiaten Gemeinsamkeiten verschiedener Krankheiten über die klassischen Fachgrenzen hinweg kennen lernen.

Obwohl es sich noch um ein vergleichsweise neues Programm handelt, erwies sich das Else-Kröner-Forschungskolleg bereits als höchst geeignetes Förderinstrument, mit dem auch langfristig die interdisziplinäre Zusammenarbeit gestärkt und die – im Bereich der Immuntherapie häufig mögliche – Übertragung therapeutischer Ansätze für neue Indikationen in anderen Zusammenhängen gefördert werden kann.

Klinikorientierte immunologische Forschung

Um eine gute Verknüpfung zwischen immunologischer experimenteller und klinischer Forschung garantieren, haben sich acht Würzburger Kliniken und Institute im Else-Kröner-Kolleg miteinander vernetzt.

Eine moderne, individualisierte Immuntherapie beginnt zwangsläufig bei der Identifizierung von Zielgenen, die u.a. am Institut für Pathologie, einem Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie, mittels modernster Sequenzierungstechniken analysiert werden (Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project, International Cancer Genome Consortium).

Proteine, die eine besondere Bedeutung für Zellfunktionen und damit auch die Entstehung, Diagnose und Behandlung von Krankheiten haben, werden im Rudolf-Virchow-Zentrum mit verschiedensten Verfahren der höchstauflösenden Mikroskopie sowie mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert.

In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I wurde u.a. gezeigt, dass Autoantikörper gegen β 1/2-adrenerge Rezeptoren wesentlich zur Pathogenese der

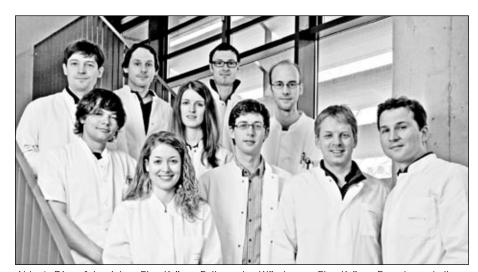


Abb. 1: Die erfolgreichen Else-Kröner-Fellows des Würzburger Else-Kröner-Forschungskollegs für interdisziplinäre translationale Immunologie.

Herzinsuffizienz beitragen können. Die daraus entwickelten klinischen Konzepte werden im Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) weiterentwickelt, das an die an die Med. Klinik I angegliedert ist.

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II befasst sich schwerpunktmäßig mit innovativen Immuntherapien bei hämatologischen Tumoren. Sie hat die deutschlandweit einzigartige Early Clinical Trial Unit ins Leben gerufen und gemeinsam mit der Universitäts-Kinderklinik das Stammzelltransplantationszentrum aufgebaut, in dem neue Ansätze in der Stammzelltransplantation evaluiert werden. Die 2012 etablierte IZKF-Forschergruppe für Experimentelle Stammzelltransplantation testet in präklinischen Modellen neue immunologische Therapiekonzepte für Leukämien, solide Tumore und Infektionen sowie zur Verhinderung der Graftversus-host Erkrankung nach Stammzelltransplantation. Ab 2016 kann mit Hilfe einer m4 Pre-Seed Förderung auch die präklinische Entwicklung eines proprietären Antikörpers zur Immuntherapie vorangetrieben werden. Auch andere Gruppen innerhalb der Klinik verfolgen translationale immunonkologische Ansätze wie z.B. die Generierung von CAR T Zellen zur adoptiven Tumortherapie.

Adoptive Immuntherapien können von einem in der Kinderklinik neu entwickelten Protokoll zur effizienten Generierung Tumorantigenspezifischer 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 ($\gamma\sigma$ 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 wurde 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 feto-maternalen Grenzzone im Zentrum des Interesses. Die Sektion für Experimentelle Tumorimmunologie entwickelt zudem kliniknahe Strategien zur Verbesserung bereits existenter Immuntherapien mit Hilfe eines neuen Antikörpers sowie Ansätze 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 interdiziplinären Schwerpunkt Immunologie, sowie eine profunde Ausbildung in der Translation präklinischer Ergebnisse in klinischen Studien. Das Mentoring-Programm des Else-Kröner-Forschungskollegs unterstützt junge clinician scientists bei der Bewältigung der vielfältigen Herausforderungen des Hochschul- und Klinikalltags und hilft ihnen, ihre individuellen Karrierechancen zu optimieren.

Während des Orientierungssemesters ermöglichen wöchentliche Gruppentreffen der Else-Kröner-Fellows mit Klinikern und Forschern eine schnelle Vernetzung und vor allem persönliche Kontakte mit Experten verschiedener Disziplinen. Während des Orientierungssemesters absolvieren die Else-Kröner-Fellows einwöchige Laborrotationen in bis zu drei verschiedenen Arbeitsgruppen, um anschließend eine fundierte Entscheidung für das geplante Forschungsprojekt treffen zu können und zusätzlich konkrete Kollaborationsmöglichkeiten für ihr zukünftiges Projekt auszuloten. Anschließend erarbeitet der/die Fellow gemeinsam mit der Betreuungskommission ein individuelles Programm, das eine möglichst optimale Abstimmung des 12-monatigen Forschungsprojekts mit der klinischen Ausbildung ermöglicht.

Ein externer Mentor begleitet die persönliche Karriereentwicklung des Fellows, ohne dass Interessenskonflikte mit der Fakultät oder Betreuungskommission berücksichtigt werden müssen. Auf Wunsch bestand zwar die Möglichkeit die Rotation ins Forschungslabor in mehrere kürzere Zeitintervalle zu unterteilen, jedoch wurde die 12monatige geschützte Forschungszeit bislang von allen Kollegiaten durchgängig in einem Turnus absolviert. Aus der Tatsache, dass die Else-Kröner-Fellows das aufnehmende Labor selber auswählen durften, ergab sich für die Projektleiter die Notwendigkeit, die spezifischen Bedürfnisse der Stipendiaten hinreichend zu berücksichtigen. Während dieser geschützten Zeit durften den Kollegiaten keine klinischen Verpflichtungen auferlegt werden. Zusätzlich werden im Rahmen des Ausbildungsprogramms, neben regelmäßigen (Gast-)Vorträgen, Schwerpunktseminare angeboten, die einen vertiefenden Einblick in relevante Themengebiete ermöglichen (Statistik, Bioinformatik, Methoden, Literatur, spezielle Immunologie, angewandte Immunologie, Studiendesign, Biobanking, Bioethik etc.). Durch Fortbildungen und Qualifizierungsprogramme werden berufsbezogene soziale Kompetenzen gefördert und Bewältigungsstrategien für Herausforderungen in Beruf und Privatleben erlernt. Hierdurch werden die Else-Kröner-Kollegiaten bei der erfolgreichen Bewältigung der täglichen Herausforderungen in Hochschul- und Klinikalltag unterstützt. Höhepunkte der ersten Förderperiode waren insgesamt drei internationale Symposien zur interdisziplinären translationalen Immunologie, bei denen jeweils 20 international renommierte Gastwissenschaftler Vorträge hielten und sich während zweieinhalb Tagen intensiv mit den Fellows austauschten

Als Folge aus dem Kolleg wird die Umsetzung erzielter Forschungsergebnisse in Drittmittelanträge ausdrücklich angestrebt. Dies ist einzelnen Kollegiaten bereits gelungen. Darüber hinaus bietet sich das IZKF-Erstantragstellerprogramm an, über das IZKF Scientific Management Center wird aber auch eine Antragstellung bei externen Förderorganisationen unterstützt. Dies soll erfolgreichen Else-Kröner-Fellows den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe ermöglichen.

Habilitationsstipendienprogramm für Ärztinnen der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Esther Asan (Kommission zur Vergabe der Habilitationsstipendien) Institut für Anatomie und Zellbiologie Röntgenring 9 97070 Würzburg Tel.: 0931/31-82715 E-mail: esther.asan@uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Stefanie Hahner (Kommission für Nachwuchs- und Frauenförderung) Medizinische Klinik und Poliklinik I Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-39200 E-mail: Hahner_S@ukw.de

Die Habilitationsstipendien der Medizinischen Fakultät für Ärztinnen verstehen sich als Instrument zur Förderung des weiblichen wissenschaftlichen Nachwuchses in der Medizin. Ziel ist es, Habilitationsvorhaben von Ärztinnen zu unterstützen und damit den Anteil von Frauen in Führungspositionen der akademischen Medizin zu erhöhen. Gefördert werden promovierte Medizinerinnen der Kliniken und der theoretischen Institute der Medizinischen Fakultät, die eine Habilitation anstreben und bereits sehr gute wissenschaftliche Leistungen auf ihrem Habilitationsgebiet nachweisen können. Die Stipendien sollen die Erfüllung der nach Habilitationsordnung notwendigen Anforderungen zur Anmeldung zum Habilitationsverfahren ermöglichen und werden daher an die speziellen Erfordernisse der Geförderten angepasst.

Gefördert werden können Rotationsstellen, sonstiges Personal und Sachmittel. Die Stipendiatinnen nehmen ebenfalls an dem Programm für Postdoktorandinnen und Habilitandinnen MENTORING med teil. Das Stipendium wird zunächst für bis zu 2 Jahre bewilligt. Die Auswahl der Kandidatinnen erfolgt auf Basis einer internen Begutachtung der eingegangenen Anträge durch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät Würzburg und einer Evaluierung der Anträge und Gutachten durch die Kommission für Habilitationsstipendien für Ärztinnen.

Seit Ende 2010 wurden 15 Ärztinnen in das Programm aufgenommen. Alle sechs Stipendiatinnen, deren Förderung vor 2014 begonnen hatte, konnten ihre Projekte erfolgreich abschließen und ihre Habilitation anmelden, drei davon wurden im Berichtszeitraum habilitiert, z.B.:

PD Dr. med. Christine Hofmann, Kinderklinik und Poliklinik (2014) Thema: Seltene entzündliche Knochenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter



Die Hypophosphatasie ist eine seltene, angeborene Störung des Knochenstoffwechsels, die sich bei schwer Betroffenen als lebensbedrohliche Multisystemerkrankung äußert und durch

eine Dysfunktion der alkalischen Phosphatase charakterisiert ist. Christine Hofmann hat sich in ihrem Projekt insbesondere auf diese Erkrankung fokussiert und die zellulären Funktionen der alkalischen Phosphatase im Knochen und anderen Geweben, den intra- und perizellulären Phosphat-Stoffwechsel und die Genotyp/Phänotyp-Korrelation der betroffenen Patienten analysiert. Seit 2011 koordiniert sie eine internationale, multizentrische Phase-II Studie zur Enzymersatztherapie bei lebensbedrohlichen Formen der Hypophosphatasie und leitet gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. Girschick und Herrn Prof. Dr. Jakob das Netzwerk Hypophosphatasie in Deutschland.

PD Dr. med. Verena Wiegering, Kinderklinik (2015)

Thema: Identifikation von Biomarkern zur Früherkennung der chronischen Graft-versus-Host-Disease nach allogener Stammzelltransplantation - am Beispiel einer gestörten B-Zell-Homöostase.



Eine schwere Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation ist die Graft-versus-Host-Disease, die mit einer hohen Morbidität und Letalität assoziiert ist. Ätiologisch wird eine gestör-

te B-Zellhomöostase vermutet. Biomarker zur Früherkennung sowie selektiv wirkende Medikamente werden dringend benötigt. In ihrem Habilitationsprojekt hat Frau Wiegering B-Zellsubpopulationen und Zytokinexpressionen bei Patienten mit und ohne GvHD im zeitlichen Verlauf untersucht und damit sowohl zu einem besseren Verständnis der Pathogenese dieser Erkrankung als auch zu einer optimier-

ten Risikostratifizierung hinsichtlich wichtiger Therapieentscheidungen beigetragen.

2014 wurden sechs Stipendiatinnen neu aufgenommen, drei weitere Stipendiatinnen wurden in einer Auswahlrunde 2015 für eine Förderung ab 2016 ausgewählt. Die Themen der im Berichtszeitraum geförderten bzw. zur Förderung ausgewählten Habilitationsvorhaben zeigen das breite Spektrum der Forschungsaktivitäten junger Ärztinnen in den Kliniken und theoretischen Instituten der Fakultät: die Projekte beschäftigen sich mit kardio-respiratorischen Aspekten der systolischen Herzinsuffizienz, Pharmakovigilanz zur individuellen Nutzen-Risiko-Optimierung der Psychopharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen, pathophysiologischen Mechanismen bei Patienten mit Karzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, der Rolle der Darm-Leber-Achse in der Pathogenese chronischer Lebererkrankungen, der Rolle von Mitochondrien für Zellmetabolismus, -tod und Gentranskription, forensischer Fotografie und Spektrometrie, dem lokalen Glukosestoffwechsel bei kardialem Remodeling und Herzinsuffizienz, der Bedeutung von Ranvierschen Schnürringen als Angriffspunkt bei entzündlichen Neuropathien und der Interaktiven Rolle von Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz. Die nächste Ausschreibung ist für das Jahr 2017 geplant.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Egberts K, Karwautz A, Plener PL, Mehler-Wex C, Kölch M, Dang SY, Taurines R, Romanos M, Gerlach M. (2015) Pharmakovigilanz in der Kinderund Jugendpsychiatrie. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 43:21-8.

Güder G, Gelbrich G, Edelmann F, Wachter R, Pieske B, Pankuweit S, Maisch B, Prettin, C, Brenner S, Morbach C, Berliner D, Deubner N, Ertl G, Angermann CE, Störk S. on behalf of the Competence Network Heart Failure Germany (2015) Reverse epidemiology in different stages of heart failure. Int J Cardiol 184C:216-24.

Seidlmayer LK, Juettner VV, Kettlewell S, Pavlov EV, Blatter LA, Dedkova EN. (2015) Distinct mPTP activation mechanisms in ischaemia-reperfusion: contributions of Ca2+, ROS, pH, and inorganic polyphosphate. Cardiovas Res 106:237-48.

Rau M, Schilling AK, Meertens J, Hering I, Weiss J, Jurowich C, Kudlich T, Hermanns HM, Bantel H, Beyersdorf N, Geier A. (2016) Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Marked by a Higher Frequency of Th17 Cells in the Liver and an Increased Th17/Resting Regulatory T Cell Ratio in Peripheral Blood and in the Liver. J Immunol 196:97-105.

Winkler B, Taschik J, Haubitz I, Eyrich M, Schlegel PG, Wiegering V. (2015) $TGF\beta$ and IL 10 have an impact on risk group and prognosis in childhood ALL. Pediatr Blood Cancer 62:72-9.

Die Fachschaftsvertretung

KONTAKTDATEN

Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg

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

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

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

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

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

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

In unseren Räumlichkeiten finden die Segmed, ein bundesweiter Zusammenschluss von Medizinstudierenden, die günstig medizinische Ausrüstung (z.B. Stethoskope) anbieten, sowie die bvmd, die Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland e.V., welche sich unter anderem um internationale Austauschprogramme für Medizinstudierende kümmert, einen Raum für ihre Sprechstunden. Seit einigen Semestern kooperieren wir intensiver mit der Fachschaft Zahnmedizin und freuen uns über eine produktive Zusammenarbeit.

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

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

Als Ergebnisse sind unter anderem die AG LehrkoordinatorInnen zu nennen, welche eine eigene Kooperation mit den LehrkoordinatorInnen darstellt, die auf diese Weise innovative Lehrstrategien auf den Weg bringen, sowie der PromoMed-Kongress, der den Studierenden beim Suchen und Finden einer medizinischen Promotionsarbeit unterstützt. In den kommenden Semestern wollen wir uns weiterhin für die Verbesserung der Lehre engagieren. Die rege Nutzung der Lehrklinik mit Bibliothek, Praktisch-Klinischen Untersuchungskursen, Aufenthalts-, Lern- und Seminarräumen sowie dem Angebot von freiwilligen Kursen bestätigt den Erfolg unserer Bemühungen. Wir freuen uns auf eine weiterhin aktive und konstruktive Zusammenarbeit innerhalb der Fakultät.

Die Fachschaftsvertretung der Medizinischen Fakultät



Kerndaten der Fakultät



Sonderforschungsbereiche, Klinische Forschergruppen, Graduiertenkollegs, Forschergruppen

SFB 688: Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System

SFB / Transregio 34: Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära

SFB / Transregio 58: Furcht, Angst und Angsterkrankungen

SFB / Transregio 124: FungiNet – Pathogene Pilze und ihr menschlicher Wirt: Netzwerke der Interaktion

SFB / Transregio 166: ReceptorLight -Hochleistungs-Lichtmikroskopie zur Aufklärung der Funktion von Membranrezeptoren

KFO 216: Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Mye-Iom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze Graduiertenkolleg 2157: 3D Tissue Models for Studying Microbial Infections by Human Pathogens

Forschergruppe 2123: Sphingolipid dynamics in infection control

Forschergruppe 2314: Targeting therapeutic windows in essential cellular processes for tumor therapy

Klinische Profilzentren / Exzellenzzentren

Achalasiezentrum
Adipositaszentrum
ARDS/ECMO Zentrum
Allergiezentrum Mainfranken
Comprehensive Hearing Center CHC
Craniofaciales Zentrum Würzburg
Fabry Zentrum Fazit
Herzzentrum Würzburg
Leberzentrum Würzburg

Lippen-Kiefer-Gaumen-SegelspaltenZentrum
Muskulo-Skelettales Zentrum Würzburg MCW
Neuromuskuläres Zentrum
Palliativzentrum
Perinatalzentrum
Rheumazentrum Würzburg
Schilddrüsenzentrum Würzburg
Schlaganfallzentrum

Schmerzzentrum
Sozialpädiatrisches Zentrum
Stammzellzentrum
Strahlenunfallzentrum
Thoraxzentrum Mainfranken
Transplantationszentrum
Zahnunfallzentrum
Zentrum für Seltene Erkrankungen
Nordbayern ZESE

Ehrenpromotionen durch die Medizinische Fakultät (seit 1948)

- 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
- 2014 Prof. Dr. Hartmut Wekerle München
- 2015 Prof. Dr. Dr. Helmut Remschmidt Marburg

| Verleihung | der | Rinec | ker-N | ledail | le |
|------------|-----|-------|-------|--------|----|
| | | | | | - |

| 1890 | Prof. Dr. Robert Koch |
|------|------------------------|
| | Berlin |
| 1001 | Deef De Caraille Calai |

- 1891 Prof. Dr. Camillo Golgi Pavia, Italien
- 1994 Prof. Dr. Emil von Behring Marburg
- 1897 Prof. Dr. Johannes von Kries Freiburg i. B.
- 1900 Prof. Dr. Karl Schleich Charlottenburg
- 1903 Dr. Ernst Overton Würzburg
- 1909 Prof. Dr. Clemens von Pirquet Breslau
- 1912 Geheimrat Dr. Max Rubner Berlin

- 1917 Prof. Dr. Heinrich Albers-Schönberg Hamburg
- 1922 Prof. Dr. Franz Hofmeister Würzburg
- 1929 Prof. Dr. Ludolf von Krehl Heidelberg
- 1936 Prof. Dr. Adolf Butenandt Danzig
- 1943 Prof. Dr. Bernhard Bavink Bielefeld
- 1950 Prof. Dr. Georg Sticker Zell a. Main
- 1956 Prof. Dr. Erich Grafe Garmisch-Partenkirchen
- 1965 Prof. Dr. Hans Rietschel Würzburg

- 1973 Prof. Dr. Dr. Viktor Emil Freiherr v. Gebsattel Würzburg/Bamberg
- 1982 Prof. Dr. Loris Premuda Padua, Italien
- 1986 Prof. Dr. Shaul G. Massry Los Angeles, USA
- 1993 Prof. Dr. Miklos Palkovits Budapest, Ungarn
- 1995 Prof. Dr. Ernst J.M. Helmreich Würzburg
- 2009 Prof. Dr. Volker ter Meulen Würzburg
- 2012 Prof. Dr. Kurt Kochsiek Würzburg
- 2016 Prof. Dr. Christoph Reiners Würzburg

Verleihung der Carl Caspar von Siebold-Medaille

- 2009 Prof. Dr. Walter Eykmann Würzburg
- 2009 Manfred Ach Margetshöchheim
- 2011 Renate Schülke-Schmitt Würzburg
- 2013 Elterninitiative leukämie- und tumorkranker Kinder e.V. Würzburg
- 2015 Interessengemeinschaft zur Förderung der Kinder der Würzburger Intensivstation (KIWI e.V.)
 Würzburg

Virchow-Lectures

- 1997 Prof. Dr. Melitta Schachner Hamburg
- 1997 Prof. Dr. Donald Metcalf Melbourne, Australien
- 1997 Prof. Dr. Carlo Croce Philadelphia, USA
- 1997 Prof. Dr. Ralph Steinmann New York, USA
- 1998 Prof. Dr. Salvador Moncada London, England
- 1998 Prof. Dr. Max Perutz Maryland, USA
- 1999 Prof. Dr. Heiner Westphal Cambridge, USA
- 2000 Prof. Dr. Harald zur Hausen Heidelberg
- 2000 Prof. Dr. Rudolf Jänisch Cambridge, USA

- 2001 Prof. Dr. Manfred Eigen Göttingen
- 2002 Prof. Dr. Axel Ullrich Martinsried
- 2002 Prof. Dr. Alfred Wittinghofer Dortmund
- 2002 Prof. Dr. Dieter Gallwitz Göttingen
- 2003 Prof. Dr. Peter Gruss München
- 2004 Prof. Dr. Kai Simons Dresden
- 2004 Prof. Dr. Peter Walter San Francisco, USA
- 2005 Prof. Dr. Hartmut Michel Frankfurt
- 2005 Prof. Dr. Svante Pääbo Leipzig

- 2006 Prof. Dr. Günter Blobel New York, USA
- 2007 Prof. Dr. Oliver Smithies Chapel Hill, USA
- 2007 Prof. Dr. Klaus Rajewsky Boston, USA
- 2008 Prof. Dr. Hans C. Clevers Utrecht, Niederlande
- 2010 Prof. Dr. Meinrad Busslinger Wien. Österreich
- 2011 Prof. Dr. Roger Tsien San Diego, USA
- 2014 Prof. Diane E. Griffin Baltimore, USA

Preisträger des Albert-Koelliker-Lehrpreises (der vergangenen 10 Jahre)

| Semester Frühjahr 2007 | Preisträger 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. Dr. Dr. Dr. U. Dietz (Chirurgie), PD Dr. T. Meyer (Chirurgie), PD Dr. E. Gerharz (Urologie), S. Böning (Urologie), cand. med. S. Beck, cand. med. J. Filser, cand. med. J. Jahn, cand. med. P. Jahn, cand. med. S. Koerdt |
| Frühjahr 2008 | Prof. Dr. H. Hebestreit, Kinderklinik und Poliklinik |
| Herbst 2008 | Lehrärzte des Faches Allgemeinmedizin: Dr. M. Ertel, Dr. P. Rost und Dr. W. Heppner stellvertretend für die mehr als fünfzig vertraglich verpflichteten Lehrarztpraxen |
| Frühjahr 2009 | Prof. Dr. H. Klinker, Medizinische Klinik und Poliklinik II Prof. Dr. A. Renk, Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik |
| Herbst 2009 | Prof. Dr. CT. Germer, Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie |
| Frühjahr 2010 | Prof. Dr. EB. 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 Prof. 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) |
| Frühjahr 2012 | Prof. Dr. J. Volkmann, Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik |
| Herbst 2012 | PD Dr. S. Knop, Medizinische Klinik und Poliklinik II Prof. Dr. B. Klaiber, Direktor der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie |
| Frühjahr 2013 | PD. Dr. U. Dietz, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie Dr. R. Wagner, Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie |
| Herbst 2013 | Prof. Dr. A. Friebe, Physiologisches Institut |
| Frühjahr 2014 | Prof. Dr. E. Asan, Institut für Anatomie und Zellbiologie |
| Herbst 2014 | Prof. Dr. K. Brehm, Institut für Hygiene und Mikrobiologie |
| Frühjahr 2015 | Prof. Dr. A. Stich, Abteilung Tropenmedizin der Missionsärztlichen Klinik |
| Herbst 2015 | Prof. Dr. T. Bley, Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie |
| Frühjahr 2016 | Prof. Dr. M. Fassnacht, Prof. Dr. S. Hahner, Dr. Dr. M. Kroiß, Prof. Dr. B. Allolio (posthum). Medizinische Klinik und Poliklinik I |
| Herbst 2016 | Prof. Dr. J. Deckert, Prof. Dr. K. Domschke Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Prof. Dr. M. Romanos, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie |

Preise und Auszeichnungen

Frau Prof. Dr. Esther Asan, Institut für Anatomie und Zellbiologie, hat für ihre herausragenden Lehrleistungen den "Preis für gute Lehre an den staatlichen Universitäten Bayerns" erhalten.

Prof. Dr. Andreas Beilhack und Prof. Dr. Harald Wajant, Medizinische Klinik und Poliklinik II, wurden für ihr Projekt zur Reaktivierung es Immunsystems in der Tumorbekämpfung mit dem mit jeweils 500.000,- € dotierten m⁴-Award durch das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie ausgezeichnet.

Dr. Markus Bender, Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin – Schwerpunkt Vaskuläre Medizin, ist mit dem mit 30.000,-Euro dotierten "Bayer Thrombosis Research Award" ausgezeichnet worden.

Frau Prof. Dr. Eva-Bettina Bröcker, ehemals Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, wurde mit der Bene-Merenti-Medaille in Gold der Universität Würzburg ausgezeichnet.

Dr. Thomas Bumm und **Dr. Gernot Stuhler**, beide Medizinische Klinik und Poliklinik II, haben für die Entwicklung eines neuen Antikörpers in der Krebstherapie den dritten "Innovationspreis der BioRegionen" erhalten.

PD Dr. Davide Calebiro, Bio-Imaging Center und Institut für Pharmakologie und Toxikologie, hat den Ruf auf eine W2-Professur für Experimentelle Pharmakotherapie an der Universität Jena sowie einen Ruf auf eine "Full Professorship" (äquivalent zu W3) an der Universität Birmingham erhalten.

Das **Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz** wurde mit dem Gold-Award der Europäischen Heart Failure Association ausgezeichnet.

Frau Prof. Dr. Katharina Domschke, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, wurde der "Forschungspreis 2014 für Molekulare Forschung" der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der Angsterkrankungen und Depressionen verliehen. Ferner hat Sie den Ruf auf eine W3-Professur für Psychiatrie verbunden mit der Direktion der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Freiburg erhalten und angenommen.

Prof. Dr. Frank Edenhofer, Institut für Anatomie und Zellbiologie, hat den Ruf auf eine Professur für Genomics an der Universität Innsbruck angenommen.

Prof. Dr. Martin Eilers, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie, wurde in die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina aufgenommen.

Prof. Dr. Süleyman Ergün, Institut für Anatomie und Zellbiologie, wurde vom Institut für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) in die Überprüfungskommission für den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung berufen.

Prof. Dr. Ralf-Ingo Ernestus, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, wurde zum Präsidenten der Neurochirurgischen Akademie für Aus-, Fort- und Weiterbildung gewählt.

Prof. Dr. Martin Fassnacht-Capeller, Medizinische Klinik und Poliklinik I, erhielt den "European Journal of Endocrinology Prize", wurde in den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie gewählt, für das Fach "Endokrinologie, Diabetologie" in die Fachkollegien der DFG gewählt und zum Präsidenten der Europäischen Nebennierentumor-Gesellschaft (ENSAT) gewählt.

Prof. Dr. Stefan Frantz, Medizinische Klinik und Poliklinik I, hat einen Ruf auf eine Professur der BesGr. W3 für Kardiologie an die Universität Halle-Wittenberg erhalten und angenommen.

Prof. Dr. Manfred Gerlach, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, wurde anlässlich des "World Congress on ADHD: From Child to Adult Disorder" für weitere vier Jahre zum Schatzmeister der World Federation of ADHD (WFADHD) gewählt und als Vorsitzender des wissenschaftlichen Programmkomitees des o. g. Weltkongresse bestätigt.

Prof. Dr. Franz Grehn, ehemals Augenklinik und Poliklinik, wurde zum Ehrenmitglied der Bulgarischen Glaukomagesellschaft gewählt.

Prof. Dr. Jürgen Groll, Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde, wurde zum 01.01.2016 als Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der Bayerischen Forschungsstiftung bestellt.

Prof. Dr. Peter Heuschmann, Institut für Klinische Epidemiologie und Biomentrie, wurde in den Vorstand des Bayerischer Forschungs- und Aktionsverbund Public-Health e.V. gewählt.

Dr. Michael Hudecek, Medizinische Klinik und Poliklinik II, wurde in das Junge Kolleg der Bayerischen Akademie der Wissenschaften berufen. Ferner wurde er zusammen mit Frau Dr. Julia Wegner für ein Projekt zur personalisierten Krebsimmuntherapie mit dem mit jeweils 500.000,- € dotierten m4-Award durch das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie ausgezeichnet.

Prof. Dr. Roland Jahns, Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg, wurde vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie zum Jurymitglied für das Programm "Existenzgründungen aus der Wirtschaft (EXIST) – Forschungstransfer" berufen.

Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz, Neurologische Klinik und Poliklinik, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Neurologie an der Universität Duisburg-Essen angenommen und wurde für das Fach "Molekulare und Zelluläre Neurologie, Neuropathologie" in die Fachkollegien der DFG gewählt.

Dr. Burkhard Kneitz, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, wurde von der European Association of Urology für die Publikation Kneitz, B. et al. über "high risk prostate cancer" mit dem Prostate Cancer Research Award 2015 ausgezeichnet.

PD Dr. Peter Kraft, Neurologische Klinik und Poliklinik, wurde für seine Grundlagenforschung im Kampf gegen den Schlaganfall mit dem Hentschel-Preis ausgezeichnet.

Prof. Dr. G. Krastl und Mitarbeiter, Klinik und Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, wurden mit dem Hochschulpreis Endodontie für die beste publizierte wissenschaftliche Arbeit mit endodontologischer Fragestellung einer deutschsprachigen Universität ausgezeichnet. Er erhielt weiterhin den Dental Innovation Award 2016.

Frau Prof. Dr. Gabriela Krasteva-Christ, Institut für Anatomie und Zellbiologie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Anatomie an der Universität des Saarlandes erhalten und angenommen. Frau Prof. Dr. Stefanie Kürten, Institut für Anatomie und Zellbiologie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Anatomie an der Universität Erlangen angenommen. Den Ruf auf eine W3-Professur an die Universität Kiel hat Sie abgelehnt.

Prof. Dr. Tobias Langenhan, Lehrstuhl für Physiologie / Schwerpunkt Neurophysiologie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Allgemeine Biochemie mit dem Schwerpunkt Proteinbiochemie / Signaltransduktion an der Universität Leipzig erhalten und angenommen.

Frau Prof. Dr. Kristina Lorenz, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für "Mechanismen kardiovaskulärer Erkrankungen" an der Universität Duisburg-Essen angenommen.

Frau Prof. Dr. Angela Mally, Lehrstuhl für Toxikologie, wurde durch die WHO als Expertin für das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) für den Zeitraum 2016 bis 2020 berufen.

Prof. Dr. Rudolf Martini, Neurologische Klinik und Poliklinik, wurde in das Scientific Board der Charcot-Marie-Tooth-Association (USA) gewählt.

PD Dr. Philipp Meyer-Marcotty, Poliklinik für Kieferorthopädie, hat den Ruf auf eine Professorenstelle der BesGr. W3 an die Universität Göttingen erhalten und angenommen. Den Ruf auf eine Professorenstelle der BesGr. W3 an die Universität Jena hat er abgelehnt.

PD Dr. Robert Mlynski, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen, hat den Ruf auf eine W3-Professur an die Universität Rostock angenommen.

PD Dr. Henner Morbach, Kinderklinik und Poliklinik, wurde der Forschungspreis für Klinisch-Translationale Forschung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie für seine Arbeiten zu molekularen Mechanismen immunologischer Toleranz bei seltenen monogenetischen Erkrankungen verliehen.

Prof. Dr. Urs Müller-Richter, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, wurde der Ruf auf eine W3-Professur an der Universität Halle-Wittenberg erteilt und er wurde zum Vorsitzenden des interdisziplinären Arbeitskreises Oralpathologie und Oralmedizin gewählt. Den Ruf nach Halle hat er abgelehnt.

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt, Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin – Vaskuläre Medizin, hat die an ihn ergangenen Rufe auf eine Professorenstelle der BesGr. W3 an die LMU München sowie auf eine Professorenstelle der BesGr. W3 an die Universität Münster abgelehnt.

PD Dr. Viacheslav Nikolaev hat den Ruf auf eine Professorenstelle der BesGr. W3 für Experimentelle Herz-Kreislaufforschung am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf angenommen.

Prof. Dr. Andreas Reif, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, hat einen Ruf auf eine W3-Professur an das Universitätsklinikum Frankfurt angenommen.

Prof. Dr. Christoph Reiners, ehemaliger Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums, wurde für seine hervorragenden Verdienste um den Freistaat Bayern und dem bayerischen Volk mit dem Bayerischen Verdienstorden ausgezeichnet. Er wurde erneut als Sachverständiger in die Notfallorganisation der Strahlenschutzkommission (SSK-Krisenstab) berufen und ist außerdem zum Mitglied des Hochschulrates der Hochschule für Musik Würzburg bestellt worden. Ferner wurde er in den Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin berufen.

Frau PD Dr. Heike Rittner, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, hat den Ruf auf eine W2-Professur für Chronische Schmerztherapie an die RWTH Aachen erhalten.

Frau Dr. Cristina L. Ronchi, Medizinische Klinik und Poliklinik I, wurde mit einem Graduierten-Stipendium der Novartis-Stiftungen für ihre Forschungsarbeiten zu Nebennierentumoren ausgezeichnet.

Prof. Dr. Andreas Rosenwald, Pathologisches Institut, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Pathologie verbunden mit der Leitung der Berliner Pathologie abgelehnt. Ferner ist er zum Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina gewählt worden.

Prof. Dr. Manfred Schartl, Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften (Physiologische Chemie) wurde zum Faculty Fellow des "Texas Institute for Advanced Studies" berufen, verbunden mit dem Status eines Visiting Professors am College of Science der Texas A&M University in College Station / USA.

Prof. Dr. Ulrich Schlagenhauf, Abteilung für Parodontologie, wurde zum Präsidenten der Vereinigung der Hochschullehrer für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde gewählt und zusammen mit weiteren Wissenschaftlern mit dem "Wrigley Prophylaxe Preis" für seine herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der Kariesprophylaxe ausgezeichnet.

Dr. Michael Schuler, Abteilung für Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften, hat den Zarnekow-Preis für Rehabilitationsforschung der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften erhalten.

Prof. Dr. Michael Sendtner, Institut für Klinische Neurobiologie, ist für eine zweite Amtsperiode als Mitglied des Senats der "Deutschen Forschungsgemeinschaft" (DFG) wiedergewählt worden.

Prof. Dr. Stefan Silbernagl, ehemals Physiologisches Institut, wurde anlässlich des Stiftungsfestes der Universität Würzburg mit der Bene-Merenti-Medaille in Gold ausgezeichnet

Frau Prof. Dr. Cynthia Sharma, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Molekulare Genetik an der Technischen Universität Kaiserslautern erhalten. Ferner ist Sie mit dem mit 20.000,- Euro dotierten Heinz-Maier-Leibnitz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgezeichnet worden, der als der wichtigste Preis für den Wissenschaftsnachwuchs in Deutschland gilt.

Prof. Dr. Christian P. Speer, Kinderklinik und Poliklinik, wurde für seine herausragenden Leistungen in der Perinatalmedizin mit dem "Maternité-Award 2014" der "European Association of Perinatal Medicine" ausgezeichnet.

Frau Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer, Poliklinik für Kieferorthopädie, wurden das Ehrenzeichen der Bayerischen Landeszahnärztekammer verliehen.

Frau Dr. Vera Sterzig, Institut für Rechtsmedizin, wurde in den Expertenpool des Justice Rapid Response (JRR) berufen.

Frau Prof. Dr. Helga Stopper, Lehrstuhl für Toxikologie, hat den Preis der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung 2015 erhalten. Ferner wurde Sie zur Vizepräsidentin der European Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EEMGS) und damit als President-Elect gleichzeitig zur künftigen Präsidentin für die Amtszeit 2017 bis 2019 gewählt.

Prof. Dr. Max Topp, Medizinische Klinik und Poliklinik II, hat einen Ruf auf die W3-Professur für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämato-Onkologie an die Universität Greifswald erhalten.

Frau PD Dr. Nurcan Üceyler, Neurologische Klinik und Poliklinik, hat für ihre besonderen Leistungen auf dem Gebiet der Schmerzforschung den Preis der Sertürner Gesellschaft Einbeck erhalten.

Prof. Dr. Jörg Vogel, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, wurde als Mitglied in den Apparateausschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gewählt und er hat für den Zeitraum 2016 - 2019 den Ehrentitel "Visiting Professor" vom Imperial College London, Division of Infectious Diseases, erhalten. Zudem hat er den Ruf auf eine Professur für RNA-Forschung an die Universität Bern erhalten und wurde für seine exzellenten Forschungsleistungen mit dem Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgezeichnet.

Prof. Dr. Jens Volkmann, Neurologische Klinik und Poliklinik, ist zum Mitglied der Sachverständigenkommissionen am Institut für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) berufen worden und wurde zum 1. Vorsitzenden der Parkinson-Gesellschaft gewählt.

Frau Prof. Dr. Heike Walles, Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin, wurde in die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech) berufen.

Prof. Dr. Thorsten Walles, Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und Thorakale Gefäßchirurgie, wurde in die Fachkollegien der DFG gewählt.

Prof. Dr. Andreas Warnke, ehemals Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, wurde anlässlich des Stiftungsfestes der Universität Würzburg mit der Bene-Merenti-Medaille in Gold ausgezeichnet.

Prof. Dr. Andreas Wöckel, Frauenklinik und Poliklinik, wurde für die Dauer von 2015 bis 2019 in die Kontrollkommission des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) berufen.

Prof. Dr. Ursula Zollner, Frauenklinik und Poliklinik, wurde zur stellvertretenden Vorsitzenden der Bayerischen Ethikkommission für Präimplantationsdiagnostik berufen.

Habilitationen

2014

Klinische Fächer

Dr. med. Frölich, Katrin Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Dr. med. Löhr, Mario Neurochirurgie Dr. med. Morbach, Henner Kinder- u. Jugendmedizin Dr. med. Nordbeck, Peter Johann Innere Medizin Dr. med. Schneider, Reinhard Innere Medizin Dipl.-Ing. Dr. rer. nat. Neuhaus, Winfried Molekulare Medizin Dr. med. Hofmann, Christine Kinder- u. Jugendmedizin Dr. med. Schweitzer, Tilmann Neurochirurgie Kinder- und Jugend-Dr. med. Taurines, Regina psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Dr. med. Kreissl, Michael Nuklearmedizin Dr. med. Grigoleit, Götz Ulrich Innere Medizin Dr. med. Ginzkey, Christian Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Dr. med. Buttmann, Mathias Neurologie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

| Dr. phil. Vogel, Heinrich | Medizinische |
|---|--------------|
| | Psychologie |
| Dr. med. M.Sc. D.Phil. (Oxon) Langenhan, Tobias | Physiologie |

2015

Klinische Fächer

| Dr. med. dent. Kochel, Janka B. | Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbes. Kieferortho- pädie |
|--|---|
| Dr. rer. nat. Schäfer, Arne | Klinische Psycho- somatik |
| Dr. med. Winkler, Beate | Kinder- und Jugend- medizin |
| Dr. med. Rauch, Stefan | Anästhesiologie |
| Dr. med. Häusler, Sebastian F. M. | Gynäkologie und Geburtshilfe |
| Dr. rer. nat. Hagemann, Carsten | Experimentelle Neurochirurgie |
| Dr. med. Kerstan, Andreas | Dermatologie und Venerologie |
| Dr. med. Gräfin Strachwitz, Claudia N. | Augenheilkunde |
| Dr. med. van Oorschot, Birgitt | Palliativmedizin |
| Dr. med. Blanke, Philipp | Radiologie |
| Dr. med. Hölscher-Doht, Stefanie | Unfallchirurgie |
| Dr. med. Kraft, Peter | Neurologie |
| Dr. med. Weininger, Markus | Radiologie |
| Dr. med. Weismann, Dirk | Innere Medizin |
| Dr. med. Wiegering, Verena Amrei | Kinder- und Jugend- medizin |
| Dr. med. Zeller, Daniel | Neurologie |
| Dr. rer. nat. Neufang, Susanne | Neuropsychologie im Kindes- und Jugendalter |
| Dr. med. Drechsler, Christiane | Innere Medizin |
| Dr. med. Liangos, Orfeas | Innere Medizin |
| Dr. med. Schraven, Philipp | Hals-, Nasen- und |

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

| Dr. rer. nat. Rost, Simone Dr. Ph.D. Iliev, Asparouh | Humangenetik Pharmakologie und |
|---|-----------------------------------|
| Dr. rer. nat. Berberich-Siebelt, Friederike | Toxikologie Immunologie |
| Dr. Ph.D. Calebiro, Davide | Pharmakologie und Toxikologie |

Ohrenheilkunde

Habilitationen

2016

Klinische Fächer

Dr. med. Sebastian Haferkamp Dermatologie und Venerologie

Dr. med. Armin Wiegering Chirurgie

Dr. med. Marion Wobser Dermatologie und

Venerologie Chirurgie

Dr. med. Mia Kim
Chirurgie
Dr. med. Florian J. D. Seyfried
Chirurgie

Dr. rer. nat. Malgorzata Burek
Dr. (MD, Ph.D.) Cristina L. Ronchi
Dr. med. Daniel Vergho

Molekulare Medizin
Innere Medizin
Urologie

Dr. med. Wiebke Fenske
Dr. med. Dr. rer. nat. Matthias Kroiss
Dr. med. Kristen Rak
Innere Medizin
Hals-, Nasen- und
Ohrenheilkunde

Dr. med. Petra Roll Innere Medizin
Dr. med. Stefan Unterecker Psychiatrie und
Psychotherapie
Dr. rer. nat. Jörg Geiger Klinische Biochemie

Dr. med. Sascha Goebel
Dr. med. Thorsten Klink
Dr. med. Klaus Martin Kortüm
Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz
Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz

Kimische Brochemic
Radiologie
Innere Medizin
ZMK, insbes. Mund-,
Kiefer- u. Gesichts-

chirurgie

Dr. med. Agmal Scherzad Hals-, Nasen- und

Ohrenheilkunde Innere Medizin

Dr. med. Gülmisal Güder Innere Medi.
Dr. med. Katica Krajinovic Chirurgie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. rer. nat. Matthias Becker Molekulare

Zellbiologie

Zulassungszahlen

Human- und Zahnmedizin

| Jahr | Humanmedizin / davon weiblich | Zahnmedizin / davon weiblich |
|--------------|----------------------------------|---------------------------------|
| SS 2014 | 170/108 | 53/33 |
| WS 2014/2015 | 158/94 | 56/34 |
| SS 2015 | 153/99 | 54/35 |
| WS 2015/16 | 169/105 | 58/39 |
| SS 2016 | 180/130 | 54/40 |
| WS 2016/17 | 157/93 | 57/38 |

Bachelor- und Masterstudiengänge

| Jahr | Biomedizin B.Sc. / davon weiblich | Biomedizin M.Sc. / davon weiblich | Experimentelle Medizin M.Sc. / davon weiblich | Biochemie B.Sc. / davon weiblich | Biochemie M.Sc. / davon weiblich |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|----------------------------------|
| SS 2014 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| WS 2014/2015 | 35/30 | 5/5 | 0 | 75/41 | 32/21 |
| SS 2015 | 0 | 0 | 1/1 | 0 | 2/2 |
| WS 2015/16 | 36/27 | 8/8 | 1/0 | 95/52 | 23/10 |
| SS 2016 | 0 | 0 | 1/0 | 0 | 0 |
| WS 2016/17 | 42/34 | 15/9 | 0 | 82/44 | 32/22 |

Begleitstudiengänge

| Jahr | Experimentelle Medizin / davon weiblich | Klinische Forschung und Epidemiologie / davon weiblich |
|--------------|---|---|
| SS 2014 | 1/0 | 1/1 |
| WS 2014/2015 | 2/1 | 4/4 |
| SS 2015 | 0 | 3/2 |
| WS 2015/16 | 4/3 | 5/4 |
| SS 2016 | 0 | 0 |
| WS 2016/17 | 4/0 | 8/1 |

Abschlüsse

Human- und Zahnmedizin

| Jahr | Humanmedizin / davon weiblich | Zahnmedizin / davon weiblich |
|---------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Frühjahr 2014 | 143/78 | 58/28 |
| Herbst 2014 | 107/55 | 47/34 |
| Frühjahr 2015 | 123/61 | 42/30 |
| Herbst 2015 | 142/80 | 43/26 |
| Frühjahr 2016 | 128/75 | 48/25 |
| Herbst 2016 | 154/84 | 51/36 |

Bachelor- und Masterstudiengänge

| Jahr | Biomedizin B.Sc. / davon weiblich | Biomedizin M.Sc. / davon weiblich | Experimentelle Medizin M.Sc. / davon weiblich | Biochemie B.Sc. / davon weiblich | Biochemie M.Sc. / davon weiblich |
|---------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Frühjahr 2014 | 13/11 | 4/4 | 1/0 | 36/23 | 4/3 |
| Herbst 2014 | 2/2 | 6/6 | 0 | 9/7 | 6/2 |
| Frühjahr 2015 | 15/15 | 3/3 | 2/1 | 30/14 | 1/1 |
| Herbst 2015 | 2/1 | 9/6 | 3/2 | 9/4 | 6/5 |
| Frühjahr 2016 | 15/12 | 2/1 | 1/0 | 28/19 | 12/4 |

Begleitstudiengänge

| Jahr | Experimentelle Medizin / davon weiblich | Klinische Forschung und Epidemiologie/ davon weiblich |
|---------------|---|---|
| Frühjahr 2014 | 5/1 | |
| Herbst 2014 | 5/3 | |
| Frühjahr 2015 | 3/0 | |
| Herbst 2015 | 1/0 | |
| Frühjahr 2016 | 3/0 | |
| Herbst 2016 | 1/0 | 1/1 |

Promotionen (ohne naturwissenschaftliche Promotionen)

| Jahr | Nicht-klinisch | Klinisch | Gesamt |
|------|----------------|----------|--------|
| 2014 | 30 | 165 | 195 |
| 2015 | 24 | 149 | 173 |
| 2016 | 24 | 168 | 192 |

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 SONNENSCHEIN
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
                  Prof. Dr. med. dent. Rudolf NAUJOKS
1965 bis 1966
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
                  Prof. Dr. med. Hans Konrad MÜLLER-HERMELINK
1991 bis 1994
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

- Kliniken, Institute und Lehrstühle des Universitätsklinikums
- Vorklinische und klinisch-theoretische Institute und Lehrstühle der Medizinischen Fakultät
- Wissenschaftliche Einrichtungen der Medizinischen Fakultät
- Portraitfotos: Universitätsklinikum Würzburg (K. Heyer) oder privat
- Portraitfoto J. Vogel: EMBO, Heidelberg
- Seite 4, 5 und 7: Medizinische Fakultät

Layout und Druck

Schimmel Satz & Graphik GmbH Im Kreuz 9 97076 Würzburg

Umschlag

Der Umschlag zeigt Abbildungen zu Forschungsprojekten in der Medizinischen Fakultät

Digitale Version

Dieser Forschungsbericht ist in deutscher und in englischer Sprache auch als PDF-File unter

http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/dekant/abrufbar





Universitätsklinikum Würzburg



Medizinische Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/startseite