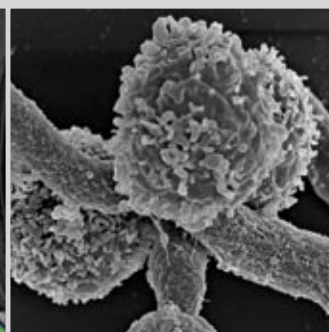
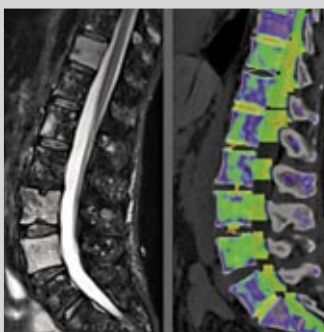
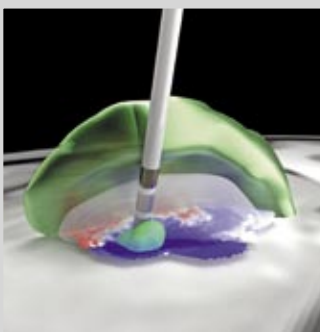
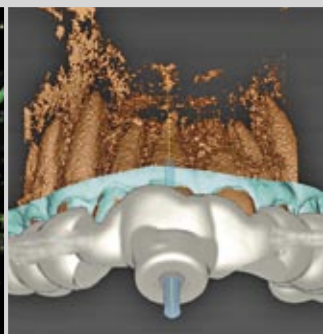
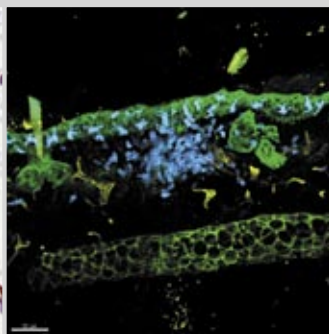
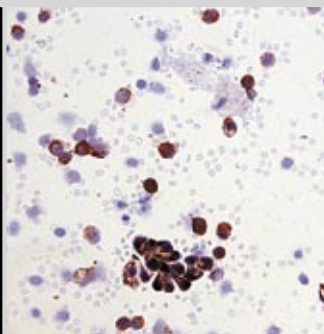
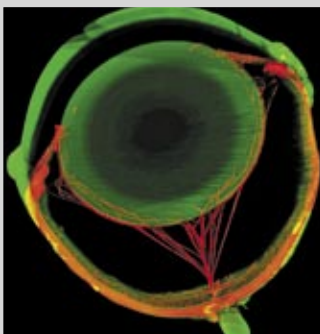




Medizinische Fakultät
UNIVERSITÄT WÜRZBURG

FORSCHUNGS- BERICHT 2019

Julius-Maximilians-
**UNIVERSITÄT
WÜRZBURG**



Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Vorwort | 2 |
| Die Geschichte der Würzburger Medizinischen Fakultät | 4 |
| Institute und Kliniken..... | 6 |
| Forschungszentren..... | 128 |
| Assoziierte außeruniversitäre Einrichtung - Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) | 148 |
| Sonderforschungsbereiche und Transregios..... | 154 |
| Wissenschaftliche Infrastruktur | 174 |
| Lehre und Nachwuchsförderung | 184 |
| Die Fachschaftsvertretung | 200 |
| Kerndaten der Fakultät..... | 202 |



Verehrte Leserinnen und Leser,

der erfolgreiche Brückenschlag zwischen Forschung und Lehre sowie der ärztlichen Tätigkeit in der universitären Krankenversorgung ist eine Herausforderung der Universitätsmedizin. Die hierfür notwendigen Rahmenbedingungen zu schaffen, ist eines der großen Anliegen der Medizinischen Fakultät, auch um die besten Köpfe für den Wissenschaftsstandort Würzburg nachhaltig zu begeistern. Daher ist es mir wieder eine besonders große Freude, Kolleginnen und Kollegen vorzustellen, die in den vergangenen beiden Jahren neu an unsere Fakultät berufen wurden:

Herr Prof. Dr. Stefan Frantz übernahm die Leitung der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Herr Prof. Dr. Hubert Kübler die Leitung der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie und Herr Prof. Dr. Christoph Maack die Leitung des Departments Translationale Forschung am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI). Des Weiteren wurde an der Medizinischen Fakultät eine Reihe von neuen Lehrstühlen eingerichtet. Herr Prof. Dr. Philip Tovote übernahm den im Rahmen einer Heisenberg-Professur neu geschaffenen Lehrstuhl für Systemische Neurobiologie am Institut für Klinische Neurobiologie. Am Institut für Molekulare Infektionsbiologie wurde Frau Prof. Dr. Cynthia Sharma auf den Lehrstuhl für Molekulare Infektionsbiologie II berufen, während mit der Berufung von Herrn Prof. Dr. Oliver Kurzai der erste und bislang einzige Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Mykologie in Deutschland etabliert wurde. Im Zusammenhang mit der Einrichtung der Max-Planck-Forscherguppe für Systemimmunologie konnten Herr Prof. Dr. Wolfgang Kastenmüller und Herr Prof. Dr. Georg Gasteiger auf die neu gegründeten Lehrstühle für Systemimmunologie I und II berufen werden. Eine strukturelle Erweiterung erfuhr die Medizinische Fakultät auch durch die Gründung des Instituts für Allgemeinmedizin im Januar 2018. An dessen Spitze stehen Frau Prof. Dr. Ildikó Gágyor und Frau Prof. Dr. Anne Simmenroth, die sich ihre Aufgaben in Forschung und Lehre teilen. Darüber hinaus wurden in den Jahren 2017 und 2018 insgesamt 11 W2- und 4 W1-Professuren im klinischen und vorklinisch-theoretischen Bereich neu besetzt. Ihre Arbeiten werden in diesem Forschungsbericht ausführlich dargestellt.

Studierende möglichst frühzeitig für die Wissenschaft zu begeistern und sie durch geeignete Maßnahmen auf eine wissenschaftliche Laufbahn oder eine wissenschaftsbezogene Tätigkeit vorzubereiten, ist ein Hauptaugenmerk der Medizinischen Fakultät. Diesem gerecht zu werden ist auch das Ziel der neu an-

gebotenen Elitestudiengänge „Translational Medicine“ und „Translational Neuroscience“, die als Zusatzstudium für Medizinstudierende angeboten werden können. Gekennzeichnet sind diese durch das Elitenetzwerk Bayern finanzierten Studiengänge durch ein besonders anspruchsvolles, nach internationalem Maßstab exzellentes Lehrangebot auf der Grundlage neuer interdisziplinärer Konzepte und hoher Betreuungsintensität.

Die Medizinische Fakultät hat darüber hinaus schon frühzeitig auf die Nachwuchsproblematik in der klinischen Forschung reagiert und Strukturen und Positionen geschaffen, um Medizinerinnen und Mediziner in der Facharztausbildung neben der zeitintensiven Behandlung von Patienten die Zeit zum Forschen zu ermöglichen. Um diesen Anspruch auch weiterhin gerecht zu werden, wurden mit der Gründung des Integrative Clinician Scientist College (ICSC) nachhaltige Strukturen und neue Qualifizierungskonzepte entwickelt, die dem wissenschaftlichen ärztlichen Nachwuchs den Freiraum zur Forschung ermöglicht und für ihren weiteren Weg als forschende Ärztinnen und Ärzte besonders qualifiziert. Das ICSC ist am Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) angesiedelt und sorgt als Dachstruktur neben einem umfangreichen Fortbildungsangebot für einheitliche organisatorische Rahmenbedingungen und Qualitätsstandards. Zu den Clinician Scientist Programmen zählt das von der DFG 2018 eingeworbene Clinician Scientist Programm „Understanding In-

terOrgan Networks in Cardiac and Vascular Diseases (UNION-CVD)“, das die translationale Forschung zu Organinteraktionen bei kardialen und vaskulären Erkrankungen bzw. zu kardialen/vaskulären Begleitscheinungen nicht-kardiovaskulärer Erkrankungen behandelt. Mit dem Ziel, dem Mangel an jungen Krebsforschern entgegenzuwirken, hat die Medizinische Fakultät in einem hoch kompetitiven Verfahren den Zuschlag für die Einrichtung eines von bundesweit nur fünf Mildred-Scheel-Nachwuchszentren erhalten. Mit insgesamt 10 Millionen Euro sollen über die nächsten fünf Jahre hinweg junge Talente aus der Medizin und den Naturwissenschaften bestmögliche Arbeitsbedingungen und eine gute Vereinbarkeit von Familie und Beruf geboten bekommen. Bis zu acht Forschungsgruppen werden demnächst ihre Forschungsarbeiten auf dem Medizin-Campus starten können. Eine Besonderheit des Programms stellt das Konzept zur Förderung von interdisziplinären Tandems aus *Clinician Scientists* und *Medical Scientists* dar, das von den Gutachtern als sehr zukunftsweisend angesehen wurde.

Besonders zukunftssträchtige Forschungsgebiete sukzessive auszubauen und strukturell zu stärken, ist ebenso ein zentrales Anliegen der Medizinischen Fakultät. Mit dem im Januar 2017 vollzogenen Bezug des neuen Forschungsbaus des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz (DZHI) können sich Forscher und Kliniker aus verschiedenen Fachdisziplinen, nun unter einem Dach vereint, der



Prof. Dr. Jörg Vogel (l.), Gründungsdirektor des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung, mit der damaligen Bayerischen Staatsministerin für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie Ilse Aigner (m.) und Prof. Dr. Dirk Heinz (r.), Wissenschaftlicher Geschäftsführer des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung, bei der offiziellen Vertragsunterzeichnung im Fürstensaal der Residenz am 24. Mai 2017. (Foto: Rudi Merkl)

Grundlagenforschung, klinischen Forschung und Patienten-Behandlung widmen. Damit konnte die national führende und international sichtbare Rolle der Würzburger Herzinsuffizienzforschung abermals unterstrichen werden, die nicht zuletzt durch die zuvor bereits erwähnte Berufung von Prof. Christoph Maack weiter ausgebaut wurde.

Ein herausragender Meilenstein für den Wissenschaftsstandort Würzburg war auch die erfolgreiche Ansiedlung von zwei neuen außeruniversitären Einrichtungen. So durfte die Julius-Maximilians-Universität Würzburg und die Helmholtz-Gemeinschaft im Mai 2017 die Einrichtung des zum Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) gehörenden Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) feiern. Seit der Gründung ist der Aufbau des HIRI weit vorangeschritten und neben dem Gründungsdirektor Prof. Jörg Vogel

konnten bereits sechs weitere Arbeitsgruppenleiter aus Deutschland, den USA, Frankreich, Irland und aus der Türkei nach Würzburg rekrutiert werden. Um die Vernetzung zwischen bestehenden Forschungsschwerpunkten der beteiligten Einrichtungen zu verstärken, wurden seit Juli 2017 bereits 1,9 Millionen Euro für gemeinsame Forschungsprojekte an Wissenschaftler des HIRI, der Universität Würzburg und des HZI ausgeschüttet. Und nicht zuletzt wurde auch der Aufbau der Max-Planck-Forschergruppe für Systemimmunologie weiter vorangetrieben. Neben der Berufung von Prof. Georg Gasteiger und Prof. Wolfgang Kastenmüller haben bereits zwei weitere Nachwuchsgruppen ihre Forschungsarbeiten in Würzburg aufgenommen.

Viele weitere erfolgreiche Antragsstellungen zeugen von der Stärke der biomedizinischen

Forschung in Würzburg, darunter eine Reihe neu bewilligter Transregio-Sonderforschungsbereiche, in denen sich die Würzburger Universitätsmedizin als attraktiver Partner gemeinsam mit anderen Standorten aktuellen Themen der Medizin zum Wohle der Bevölkerung widmet.

Mein Dank gilt an dieser Stelle der Universitätsleitung, allen Forschungsförderorganisationen, Politikern, Mitarbeitern in den Ministerien und Freunden der Medizinischen Fakultät. Nur mit ihrer Hilfe, Förderung und Unterstützung kann das in Würzburg vorhandene exzellente Potential erst zu seiner vollen Entfaltung gelangen.

Würzburg im Mai 2019,
Prof. Dr. Matthias Frosch
Dekan

Ehrungen durch die Medizinische Fakultät

Verleihung der Ehrendoktorwürde an **Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Otmar Wiestler** im Rahmen der Promotionsfeier am 13. Mai 2017 in der Neubaukirche.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. O. Wiestler nahm 1992 zunächst den Ruf auf den Lehrstuhl für Neuropathologie an der Universität Bonn an, wo er das Institut für Neuropathologie zu einem führenden Zentrum der Erforschung von Gehirntumoren, menschlichen Epilepsien und neuronalen Stammzellen ausbaute. 2004 wechselte er nach Heidelberg, wo er die Nachfolge von Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Harald zur Hausen als Vorstandsvorsitzender und Wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums übernahm. 2015 wurde Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. O. Wiestler zum Präsidenten der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren berufen.

Die Medizinische Fakultät ehrte mit Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. O. Wiestler einen herausragenden Wissenschaftler und einen weitsichtigen, neue Maßstäbe setzenden Wissenschaftspolitiker. Mit der Gründung des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung ist die Universität Würzburg nun auch strukturell mit der Helmholtz-Gemeinschaft verbunden.



Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Otmar Wiestler (3.v.l.) umrahmt von den Gratulanten: Prof. Dr. Jörg Vogel (l.), Prof. Dr. Matthias Frosch (2.v.l.), Prof. Dr. Georg Ertl (3.v.r.), Prof. Dr. Hermann Einsele (2.v.r.) und Prof. Dr. Ralf Bargou (r.). (Foto: Angie Wolf)

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 „arzt in Wirzburg“ firmierte. Es war eine *Summa* der gelehrten mittelalterlichen Medizin, zusammengeschrieben, wie es in einem späteren Druck hieß, „aus allen artztbüchern, 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 außergeöhnlich 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 von 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 Zellulärpathologie insgesamt eine neue theoretische Basis. Hinzu kamen Arbeiten von Forschern an anderen Würzburger Fakultäten, die auch für die Entwicklung der Medizin und der Lebenswissenschaften von größter Bedeutung waren. Die Entdeckung der Röntgenstrahlen



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 jahrhundertalte, 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. Seit der Jahrtausendwende 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. Im Jahr 2017 konnte zudem mit der Einweihung des Forschungsbau für das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz ein weiterer Höhepunkt der baulichen Entwicklung der Medizinischen Fakultät erreicht werden.

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

Institute und Kliniken



Vorklinische Institute und Lehrstühle

| | |
|--|----|
| Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie I | 8 |
| Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie II .. | 10 |
| Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Vegetative Physiologie | 12 |
| Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiologie..... | 14 |
| Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Physiologische Chemie | 16 |
| Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie | 18 |
| Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Entwicklungsbiochemie | 20 |

Klinisch-theoretische Institute

| | |
|--|----|
| Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Lehrstuhl für Hygiene und Mikrobiologie | 22 |
| Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Mykologie | 24 |
| Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Lehrstuhl für Molekulare Infektionsbiologie I | 26 |
| Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Lehrstuhl für Molekulare Infektionsbiologie II | 28 |
| Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) | 30 |
| Institut für Rechtsmedizin | 32 |
| Pathologisches Institut | 34 |
| Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Pharmakologie | 36 |
| Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie | 38 |
| Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Immunologie | 40 |
| Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Virologie | 42 |
| Institut für Systemimmunologie, Lehrstuhl für Systemimmunologie I und II | 44 |
| Institut für Humangenetik | 46 |
| Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ) | 48 |
| Institut für Geschichte der Medizin | 50 |

Zentrum für Operative Medizin (ZOM)

| | |
|--|----|
| Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie | 52 |
| Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I) | 54 |
| Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie..... | 56 |
| Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie | 58 |
| Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie | 60 |

Zentrum für Innere Medizin (ZIM)

| | |
|---|----|
| Medizinische Klinik und Poliklinik I | 62 |
| Medizinische Klinik und Poliklinik II | 65 |
| Abteilung Molekulare Innere Medizin | 68 |
| Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie | 70 |

Zentrum für Radiologie (ZRAD)

| | |
|---|----|
| Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie | 72 |
| Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie ... | 74 |
| Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin..... | 76 |
| Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie | 78 |

Frauen-, Kinder- und Hautklinik

| | |
|--|----|
| Frauenklinik und Poliklinik | 80 |
| Kinderklinik und Poliklinik..... | 82 |
| Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie | 84 |

Kopfkliniken

| | |
|--|----|
| Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen | 86 |
| Augenklinik und Poliklinik | 88 |
| Neurochirurgische Klinik und Poliklinik | 90 |
| Neurologische Klinik und Poliklinik | 92 |

Zentrum für Psychische Gesundheit (ZEP)

| | |
|---|-----|
| Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie | 94 |
| Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie | 96 |
| Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) | 98 |
| Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften..... | 100 |

Wissenschaftliche Einrichtungen am Klinikum

| | |
|--|-----|
| Institut für Experimentelle Biomedizin, Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin I | 102 |
| Institut für Experimentelle Biomedizin, Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin II..... | 104 |
| Institut für Klinische Neurobiologie, Lehrstuhl für Klinische Neurobiologie - Lehrstuhl für Systemische Neurobiologie..... | 106 |
| Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERM) | 108 |
| Lehrstuhl für Orthopädie | 110 |
| Institut für Allgemeinmedizin | 112 |
| Institut für Medizinische Lehre und Ausbildungsforschung | 114 |

Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit (ZMKG)

| | |
|---|-----|
| Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde | 116 |
| Poliklinik für Kieferorthopädie..... | 118 |
| Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie | 120 |
| Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik | 122 |
| Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie..... | 124 |
| Abteilung für Parodontologie | 126 |

KONTAKTDATEN



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

Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82707
Fax: 0931/31-82712
E-mail: sueleyman.erguen@uni-wuerzburg.de
www.anatomie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Barbara M. Braunger
(ab 11/2017)
Tel.: 0931/31-84387

Aufgaben und Struktur

Am Lehrstuhl I des Instituts für Anatomie und Zellbiologie fokussieren sich die Forschungsarbeiten zu einen zu den Themen auf dem Gebiet der neuronalen und neurovaskulären Prozesse in der Retina sowie der Rolle von Mikrogliazellen in diesen Prozessen und zum zweiten auf die Themengebiete der Tumormikroumgebung, Angiogenese und Tumorextrazellulärmatrix. Die Arbeitsgruppe (AG) retinale Forschung verfolgt das übergeordnete Ziel, Mechanismen und Zellpopulationen zu identifizieren, die zum Beginn retinaler Erkrankungen beitragen. Dabei befasst sich die AG mit Mechanismen der Neurodegeneration und -protektion, der Gefäßhomöostase und -pathologie sowie der Rolle von CEACAM1 in der Retina. Die Arbeitsgruppe Tumorangio-genese verfolgt das Ziel, den Einfluss der Tumorextrazellulärmatrix auf das Wachstum, die Vaskularisierung, die Resistenz gegenüber Therapeutika und somit den Krankheitsverlauf zu untersuchen.

Die Forschungsarbeiten am Lehrstuhl I werden gegenwärtig durch 3 promovierte Wissenschaftlern/-innen, 3 Doktoranden/-innen und 2 technischen Assistentinnen durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte

Mechanismen der Neurodegeneration und -protektion

(B. Braunger, N. Wagner, S. Schmitt, C. Bielmeier, K. Elsner)

Hereditäre Netzhautdegenerationen, aber auch die altersabhängige Makuladegeneration, stellen eine häufige Ursache für Erblindung in der westlichen Welt dar. Diesen Erkrankungen ist gemeinsam, dass das Absterben der Photorezeptoren durch Apoptose zum Sehverlust führt. Eine kausale Therapie existiert nicht. Erste klinische Studien zeigen jedoch, dass die Applikation eines neuroprotektiven Faktors (ciliary neurotrophic factor (CNTF)) die Degeneration der Photorezeptoren verlangsamt, einhergehend mit einer Stabilisierung der verbleibenden Sehkraft. Ziel der Arbeitsgruppe ist es, die neuroprotektive Komponente des transforming growth factor (TGF)- β , vascular endothelial growth factor (VEGF) und Endothelin-Rezeptor Typ B (EDNRB)-vermittelten Signalwegs detailliert und zelltypspezifisch zu analysieren. Dazu arbeiten wir im Mausmodell unter Anwendung von komplementären Schadensmodellen, zum einen des Lichtschadensmodells und zum anderen eines genetischen Modells der Photorezeptordegeneration. Zudem generieren wir mithilfe des CRISPR/Cas-9 Knockout-systems Photorezeptorzelllinien mit stabiler Deletion z.B. des EDNRB, um zugrunde liegende molekulare Mechanismen klarer herausarbeiten zu können. Mittelfristig könnten durch unsere Erkenntnisse neue neuroprotektive Therapien entwickelt werden.

Mechanismen der Gefäßhomöostase und -pathologie

(B. Braunger, A. Schlecht (Alumni))

In diesem Projektteil interessieren wir uns für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Gefäßen. Die Arbeitsgruppe fokussiert dabei besonders auf das Entstehen von pathologischen Gefäßproliferationen wie sie z.B. bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) beobachtet werden. Charakteristischerweise kommt es bei dieser Erkrankung zu einem unkontrollierten Einwachsen choroidaler Gefäße (CNV) in den subretinalen Raum. Hierbei konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass allein eine Hemmung des TGF-

β -Signalwegs in Endothelzellen ausreicht, um das Entstehen choroidaler Neovaskularisationen (CNV) zu verursachen (Schlecht et al., 2017). Nun planen wir zu analysieren, welche Rolle der endotheliale TGF- β -Signalweg bei den anatomischen Barrierestrukturen wie zum Beispiel der inneren Grenzmembran oder der Bruch-Membran spielt. Wir wollen klären, welche molekularen Faktoren von TGF- β -defizienten Endothelzellen sezerniert werden, um zum Beispiel den Abbau extrazellulärer Matrix anzuregen. Dabei verfolgen wir langfristig die Vision, dass durch eine Stabilisierung des Gefäßbettes die Progression retinaler/choroidaler Vaskulopathien zu einem sehr frühen Zeitpunkt gestoppt werden könnte.

Mikrogliazellen im Rahmen vaskulärer Pathologie und Neurodegeneration

(B. Braunger)

Zukünftig wird sich die Arbeitsgruppe vermehrt auf Mikrogliazellen konzentrieren, um den Einfluss einer lokalen Immunreaktion auf das Entstehen choroidaler Neovaskularisationen (CNV) zu untersuchen. Dazu werden wir sowohl mit unseren genetischen Modellen arbeiten, als auch das Modell der Laser induzierten CNV einsetzen. Wir möchten klären, welche Rolle der endotheliale TGF- β -Signalweg beim Entstehen von CNV spielt und ob Mikrogliazellen einen additiven Effekt ausüben. Unter den Zellpopulationen und Mecha-

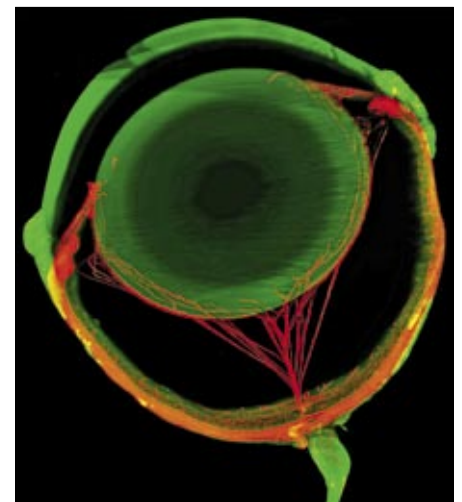


Abb. 1: Light-sheet Fluoreszenzmikroskopie eines optisch transparenten Auges nach Lectin-Injektion einer 6 Wochen alten Maus mit einer Deletion des Tgfb β 2 im gesamten Auge. Zu erkennen sind strukturell sehr unregelmäßige retinale Gefäßplexus, die Anastomosen zwischen retinalen und choroidalen Gefäßen ausbilden, sowie eine Persistenz der eigentlich nur in der frühen Entwicklung vorhandenen A. hyaloidea im Glaskörper.

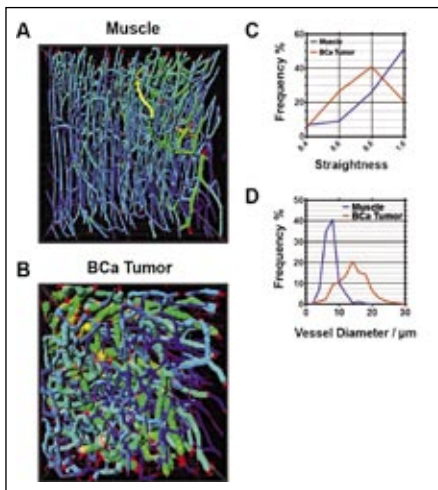


Abb. 2: Quantitative Modellierung tumorvaskulärer Veränderungen. 3D-Darstellung der Vaskulatur in Muskelgewebe (A) und einem Brusttumor (B). Die farbige Codierung nach der Bildbearbeitung und -analyse zeigt den Durchmesser der Gefäße an. Durch die Analyse können eine Vielzahl von Parametern wie die Geradlinigkeit (C) der Gefäßsegmente und deren Durchmesser (D) berechnet und tabelliert werden. Hier zeigen sich bereits deutliche Abweichungen im Tumor: Die Gefäße sind deutlich gekrümmt (Abweichung vom Idealwert 1,0). Der durchschnittliche Durchmesser der Kapillaren ist nicht stark erhöht, der breite Verlauf der Kurve zeigt auch eine starke Varianz an.

nismen, die zum Beginn einer Erkrankung wie zum Beispiel der altersbedingten Makuladegeneration beitragen, erachten wir die Mikrogliazellen als eine sehr spannende Zellpopulation.

Rolle von CEACAM1 in der Retina

(B. Braunger, N. Wagner, F. Kleefeldt, S. Ergün)

Das Carcinomembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule-1 (CEACAM1) ist ein Signal-vermittelndes Zelladhäsionsmolekül, das in unterschiedliche zellbiologische Prozesse involviert ist, darunter auch in die Morphogenese der Blutgefäße und die Regulation der endothelialen Barrierefunktion. Unsere ersten Vorarbeiten zu einer potentiellen Rolle von CEACAM1 zeigen, dass die Morphologie der Retina durch die Deletion von CEACAM1 nicht offensichtlich beeinträchtigt wird. Allerdings zeigen CEACAM1 Knockout Mäuse zu unterschiedlichen Altersstufen jeweils eine signifikante Erhöhung von TGF- β 1 in der Retina und ältere CEACAM1 Knockout Mäuse weisen regelmäßig eingewanderte Mikrogliazellen/Makrophagen im subretinalen Raum

auf. Dies könnte z.B. durch eine Störung der (äußeren) Blut-Retinaschranke resultieren, was wir nun näher untersuchen wollen. Ebenfalls ist es unser Ziel zu untersuchen, ob CEACAM1 Knockout Mäuse im Modell der Laser induzierten CNV mit einer verstärkten lokalen Immunantwort und daraus resultierend mit verstärkter Angiogenese reagieren.

Tumormatrix-Modulierung zur Effizienzsteigerung in der Krebstherapie

(E. Henke, R. Nandigama, S. Ergün)

Das Tumorstroma besteht aus einer Vielzahl von Zelltypen mit verschiedensten Funktionen und der extrazellulären Matrix (ECM). Diese Tumormikroumgebung beeinflusst das Wachstum aber auch Resistenz gegenüber Therapeutika. Gegenüber gesundem Gewebe ist die Mikroumgebung deutlich verändert. So sekretieren Tumore häufig erhöhte Mengen an Matrixproteinen aber auch Enzyme, die zu einer Quervernetzung und damit Versteifung der ECM führen. Die höhere Steifigkeit des Tumormatrix führt zu einer verringerten Durchlässigkeit für Nährstoffe aber auch für Medikamente. Die schlecht durchlässige ECM schützt damit als physikalische Barriere die Tumorzellen vor den Wirkstoffen. Wir erforschen die Möglichkeit, durch geeignete pharmakologische Modulierung der Tumormatrix die Effizienz von Krebstherapien zu verbessern und damit auch deren Nebenwirkungen zu minimieren.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt liegt in der Erforschung der Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Bestandteilen der Tumormikroumgebung, insbesondere zwischen der pathologisch veränderten Matrix und den Zellen des Immunsystems. Eine gezielte Destabilisierung der Tumor-ECM ermöglicht eine verstärkte Infiltration der Immunzellen und damit eine bessere Bekämpfung des Tumors durch die körpereigene Abwehr.

Quantitative Modellierung tumorvaskulärer Veränderungen

(E. Henke, R. Nandigama, S. Ergün)

Blutgefäße in Tumoren sind häufig schadhaf und dysfunktional. Dies führt zu einer konstanten Unterversorgung und damit zu verstärktem malignem Verhalten und Therapieresistenz. Eine Reihe von therapeutischen Ansätzen versucht dies zu beheben. In Kollaboration mit dem Rudolf-Virchow-Zentrum erstellen wir quantitative Modelle der Vaskulatur in verschiedenen Brusttumormodellen im Vergleich zu normalen Organen. Dabei werden modernste lichtmikros-

kopische Verfahren (Laserfluoreszenz-Lichtblattemikroskopie) und computerunterstützte 3D-Bildauswertungsverfahren eingesetzt. Ziel ist eine komplette Parametrisierung der verschiedenen Gefäßsysteme einschließlich eines Rankings der erhaltenen Parameter bezüglich ihres Wertes für die Erfassung der Gefäßsystemqualität.

Unter Verwendung transgener Mausmodelle sowie gefäßgerichteter Wirkstoffe untersuchen wir den Einfluss der Tumorgefäße und ihrer Durchlässigkeit auf die Therapieeffizienz. Die gewonnenen pharmakologischen Daten werden dann mit den Daten der virtuellen Gefäßsysteme korreliert.

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

Kugler M, Schlecht A, Fuchshofer R, Schmitt SI, Kleiter I, Aigner L, Tamm ER, Braunger BM. (2017) SMAD7 deficiency stimulates Müller progenitor cell proliferation during the development of the mammalian retina. *Histochem Cell Biol* 148:21-32.

Nandigama R, Upcin B, Aktas BH, Ergün S, Henke E. (2018) Restriction of drug transport by the tumor environment. *Histochem Cell Biol* 150:631-648.

Rohrig F, Vorlova S, Hoffmann H, Wartenberg M, Escorcía FE, Keller S, Tenspolde M, Weigand I, Gatzner S, Manova K, Penack O, Scheinberg DA, Rosenwald A, Ergün S, Granot Z, Henke E. (2017) VEGF-ablation therapy reduces drug delivery and therapeutic response in ECM-dense tumors. *Oncogene* 36:p1-12.

Rossow L, Veitl S, Vorlová S, Wax JK, Kuhn AE, Maltzahn V, Upcin B, Karl F, Hoffmann H, Gätzner S, Kallius M, Nandigama R, Scheld D, Irmak S, Herterich S, Zernecke A, Ergün S, Henke E. (2018) LOX-catalyzed collagen stabilization is a proximal cause for intrinsic resistance to chemotherapy. *Oncogene* 37:4921-4940.

Schlecht A, Leimbeck SV, Jäggle H, Feuchtinger A, Tamm ER, Braunger BM. (2017) Deletion of endothelial TGF- β signaling causes choroidal neovascularization *Am J Pathol* 187:2570-2589.

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.anatomie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Srikanth Karnati
(ab 8/2018)
Tel.: 0931/31-81522

Aufgaben und Struktur

Am Lehrstuhl II finden Forschungsarbeiten auf folgenden Gebieten statt: Die kardiovaskuläre Arbeitsgruppe (AG) beschäftigt sich a) mit der Rolle des Zelladhäsionsmoleküls CEACAM1 bei der Regulation der Endothelbarriere und der Atherosklerose und b) mit den Gefäßwand-residenten Stammzellen im Rahmen des Herzinfarktes. Die AG Tumorangio-genese untersucht a) die Rolle von CEACAM1 bei der Tumervaskularisierung und Metastasierung und b) die Rolle Gefäßwand-residenten Stammzellen bei diesen Prozessen anhand von *in vivo*-Tumormodellen sowie c) den Einfluss der Extrazellulär-matrix auf die Tumorangio-genese. Die AG Stammzellen und Regenerative Medizin beschäftigt sich mit der Herstellung von iPS (induced pluripotent stem cells), der Herstellung von vaskularisierten Organoid-Modellen und dem Differenzierungs- sowie Regenerationspotenzial von Stammzellen aus der „vaskulogenen Zone“ in der Adventitia adulter Blutgefäße. Die AG Neuromorphologie untersucht den Einfluss monoaminerger und peptiderger Systeme auf Verarbeitungsprozesse in der Amygdala (Mandelkernkomplex). Die AG Peroxisomen in der kardiovaskulären Biologie beschäftigt sich mit der Rolle von Peroxisomen in zellulären Redox-Kommunikationsnetzwerken bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Zudem besteht eine AG Imaging mit dem Schwerpunkt in der Bildgebung der Laser-Konfokal- sowie der Elektronenmikroskopie TEM und serial block face REM-CLEM.

Die Forschungen am Lehrstuhl II werden durch 11 promovierte Wissenschaftler/-innen, 6 Doktoranden/-innen und 5 technischen Assistentinnen durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte

Stammzellen und regenerative Medizin

(S. Ergün, P. Wörsdörfer, S. R. Mekala, F. Kleefeldt, H. Bömmel)

Durch Herstellung und gezielten Differenzierung von iPS-Zellen z.B. zu neuronalen Zellen und vaskulären Vorläuferzellen sowie Kardiomyozyten stehen uns methodische und technische Tools zur Verfügung, mit denen wir komplexe, vaskularisierte, mit Stromzellen ausgestattete Organoid-Modelle (Abb. 1A) unter Laborbedingungen generieren können. Neben der Eignung dieser Modelle für die Grundlagenforschung lassen sie sich auch unter Verwendung Patienten-abgeleiteter iPS-Zellen als Krankheitsmodelle verwenden. Neben den durch genetische Manipulation hergestellten iPS-Zellen beschäftigen wir uns intensiv mit adulten Stammzellen aus der Adventitia von Blutgefäßen. Diese Stammzellnische, die von unserer AG erstmalig als „vaskulogene Zone“ beschrieben wurde, existiert auch in der Wand menschlicher Blutgefäße, die Stamm- und Progenitorzellen mit unterschiedlichem Immunphänotyp beherbergt. Kürzlich gelang es uns anhand der Mauseorta zu zeigen, dass CD34⁺Flk1⁺Sca-1⁺ Stammzellen aus dieser Nische in der Lage sind, sich ohne genetische Manipulation zu spontan schlagenden Herzmuskelzellen zu differenzieren (Mekala et al., 2018) (Abb. 1B).

Forschungsarbeiten zum 3D-Bioprinting von Blutgefäßen unter Verwendung von Stammzellen werden im Rahmen des SFB-Transregio 225 von der DFG gefördert.

Endotheliale Barriere, vaskuläre Inflammation und Atherosklerose

(S. Ergün, U. Rückschloß, F. Kleefeldt, N. Wagner, H. Bömmel)

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor Todesursache Nr.1 in den Industrienationen. Häufig ist eine Fehlfunktion des Endothels Ausgangspunkt für krankhafte Veränderungen der Gefäße. Bei unseren Untersuchungen zu den Mechanismen einer endothelialen Fehlfunktion steht das Adhäsionsmolekül CEACAM1 im Mittelpunkt. Unter Verwendung endothelialer Zelllinien konnten wir zeigen, dass die Funktion von CEACAM1-defizienten Endothelzellen stark beeinträchtigt ist. So ist die Bildung des wichtigen Botenstoffes Stickstoffmonoxid (NO) reduziert, die Adhäsivität gegenüber Immunzellen erhöht und die Integrität der endothelialen Barriere beeinträchtigt (Abb. 2; Ghavampour et al., 2018). Allerdings lassen vorläufige Untersuchungen im Mausmodell darauf schließen, dass der Einfluss von CEACAM1 auf die endotheliale Funktion altersabhängig ist. Deshalb fokussieren sich unsere aktuelle Forschungsarbeiten darauf, den Beitrag von CEACAM1 zur physiologischen Gefäßalterung, aber auch zu krankhaften Veränderungen wie Atherosklerose *in vitro* und *in vivo* unter Verwendung von Mausmodellen (z.B. *Ldlr*-KO, *Ldlr/Ceacam1*-KO) zu klären. Zudem arbeiten wir an Megakaryozyten-Endothel-Interaktion im Knochenmark in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Harald Schulze aus dem Rudolf-Virchow-Zentrum Würzburg. Diese Forschungsarbeiten werden im Rahmen des SFB-Transregio 240 (Platelets) von der DFG gefördert.

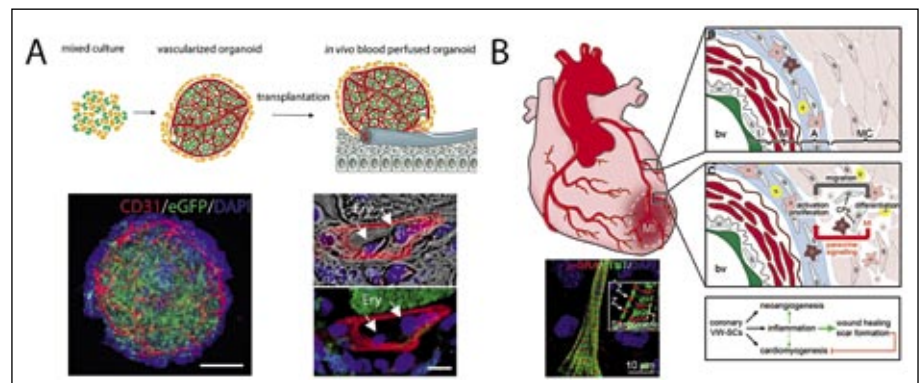


Abb. 1: A) Dargestellt ist ein von uns entwickeltes humanes, *in vivo* perfundierbares Tumormodell. B) Stamm- und Vorläuferzellen aus der vaskulären Adventitia der Herzkranzgefäße werden nach Herzinfarkt aktiviert. Zumindest in der Zellkultur können sich diese Stammzellen in spontan schlagende Kardiomyozyten differenzieren.

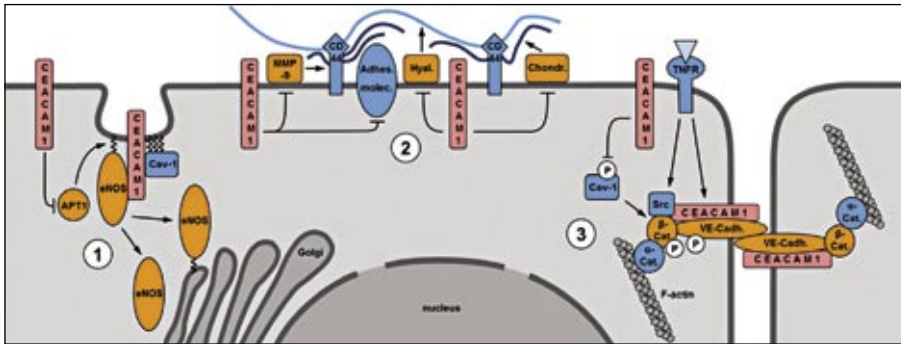


Abb. 2: Die Bedeutung des endothelialen CEACAM1 für die Integrität der endothelialen Barriere. (1) CEACAM1 unterstützt mittels der Verankerung der endothelialen NO-Synthase an der Zellmembran die NO-Bildung. (2) CEACAM1 unterstützt die anti-adhäsiven Eigenschaften des Endothels durch reduzierte Expression von Adhäsionsmolekülen und Glykokalyx-abbauenden Enzymen (MMP-9, Hyaluronidase, Chondroitinase). (3) CEACAM1 reguliert die endotheliale Barriere durch Kontrolle der Phosphorylierung von Caveolin-1 bzw. von Zell-Zell-Kontaktproteinen.

Tumorangiogenese, Lymphangiogenese und Tumormetastasierung

(S. Ergün, E. Henke S. Hübner, V. Pfeiffer)

Tumore bilden die zweithäufigste Todesursache weltweit. Für Wachstum und Metastasierung brauchen sie neue Gefäße. Den Tumor durch Beeinträchtigung des ihn versorgenden Gefäßbettes „auszuhungern“ ist ein wesentliches Ziel 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. Einen besonderen Schwerpunkt unserer Forschungsarbeiten bildet die Rolle des Zell-Zell-Adhäsionsmoleküls CEACAM1 bei der Tumervaskularisierung. 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 Gefäßremodelling unter anti-angiogenetischer Therapie einen wesentlichen Einfluss auf die Effizienz der Tumorthherapie hat.

Neuromorphologie

(E. Asan)

Die Erforschung struktureller Grundlagen für komplexe Funktionen des Nervensystems ist das übergeordnete Thema der neuromorphologischen AG. Im Fokus der Arbeiten steht dabei die zentralnervöse Verarbeitung von emotionalen Reizen, insbesondere in telencephalen Arealen wie der Amygdala (Mandelkern), und deren Beeinflussbarkeit durch monoaminerge und vegetative Systeme. Darüber hinaus werden in Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen licht- und elektro-

nenmikroskopische Analysen verschiedener Regionen und Strukturen des zentralen und peripheren Nervensystems verschiedener Spezies von *Drosophila* bis zum Säuger, sowie verschiedener neuraler Zelltypen *in situ* und *in vitro* durchgeführt. Diese Arbeiten liefern u. a. funktionell relevante Informationen zu strukturellen Veränderungen spezifischer 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 Nervensystem sind.

Die Rolle von Peroxisomen in der kardiovaskulären Biologie

(S. Karnati)

Peroxisomen sind sehr dynamische und metabolisch aktive ubiquitäre Organellen und besitzen die Fähigkeit, ROS schnell zu produzieren und abzufangen. Sie spielen eine zentrale Rolle in zellulären Redox-Signalprozessen. Die molekularen Mechanismen der Beteiligung von Peroxisomen an zellulären Redox-Kommunikationsnetzwerken bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVDs) sind jedoch weitgehend unbekannt. Daher sind wir an der Entwicklung hochauflösender mikroskopischer Imaging-Tools interessiert, die eine enge räumliche und zeitliche Abbildung peroxisomaler (ortsspezifischer) ROS ermöglichen und deren funktionale Rolle bei der Pathogenese von CVDs aufzeigen. Ferner steuern und regulieren Peroxisomen den Entzündungsprozess, der die Fibrose verschlim-

mert. Unsere kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass Peroxisomen bei Lungenfibrose in ihrer Funktion beeinträchtigt sind und dass die Induktion von Peroxisomen die fibrotische Reaktion abschwächen kann. Ebenso interessiert es uns, den Peroxisomen-Beitrag und seine molekularen Mechanismen in der Pathogenese der Herzfibrose zu untersuchen.

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 2019).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ghavampour S, Kleefeldt F, Bömmel H, Volland J, Paus A, Horst A, Pfeiffer V, Hübner S, Wagner N, Rueckelshaus U, Ergün S. (2018) Endothelial barrier function is differentially regulated by CEACAM1-mediated signaling. *FASEB J* 32:5612-5625.

Karnati S, Orucqaj G, Janga H, Tumpara S, Colasante C, Van Veldhoven PP, Braverman N, Pilatz A, Mariani TJ, Baumgart-Vogt E. (2018) PPAR α -mediated peroxisome induction compensates PPAR γ -deficiency in bronchiolar club cells. *PLoS One* 13:e0203466.

Mekala SR, Wörsdörfer P, Bauer J, Stoll O, Wagner N, Reeh L, Loew K, Eckner G, Kwok CK, Wischmeyer E, Dickinson ME, Schulze H, Stegner D, Benndorf RA, Edenhofer F, Pfeiffer V, Kuerten S, Frantz S, Ergün S. (2018) Generation of Cardiomycocytes from Vascular Adventitia-Resident Stem Cells. *Circ Res* 123:686-699.

Schampel A, Volovitch O, Koeniger T, Scholz CJ, Jörg S, Linker RA, Wischmeyer E, Wunsch M, Hell JW, Ergün S, Kuerten S. (2017) Nimodipine fosters remyelination in a mouse model of multiple sclerosis and induces microglia-specific apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114:E3295-E3304.

Scholz N, Guan C, Nieberler M, Grottemeyer A, Maiellaro I, Gao S, Beck S, Pawlak M, Sauer M, Asan E, Rothmund S, Winkler J, Prömel S, Nagel G, Langenhan T, Kittel RJ. (2017) Mechano-dependent signaling by Latrophilin/CIRL quenches cAMP in proprioceptive neurons. *Elife* 6. pii: e28360.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Michaela Kuhn
(Vorstand)

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

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

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

Aufgaben und Struktur

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

Forschungsschwerpunkte

Im Fokus unserer Forschungsarbeiten stehen die Regulation und Funktionen des zellulären Botenstoffs zyklisches GMP (cGMP). Dieser Signalträger wird von verschiedenen Rezeptor-Guanylyl Cyklasen (GC) gebildet: von membranständigen GCs, Rezeptoren für verschiedene Peptidhormone und von zytosolischen GCs, nach Bindung von Stickstoffmonoxid (NO). Intrazelluläres cGMP reguliert und justiert viele verschiedene Zellfunktionen wie Wachstum und Differenzierung, Migration, Kontraktion, Sekretion und Ionentransport. Durch Generierung und Charakterisierung genetischer Mausmodelle mit konditionaler, zellspezifischer Inaktivierung spezifischer cGMP-bildender Rezeptoren oder nachgeschalteter dritter Signalträger stellen wir die pleiotropen Funktionen dieser Hormon-Rezeptor-Systeme dar, speziell ihre Bedeutung für die (Patho)physiologie des Herzkreislauf-Systems und des Gastrointestinaltrakts sowie metabolischer Prozesse. Weiterhin charakterisieren wir die Funktion der EVH1-Domänen enthaltenden, Zytoskelett-assoziierten Proteine SPRED (Sprouty-related protein with an EVH1 domain), MENA und VASP, sowie die kardiale Bedeutung von Kalzium Kanälen der LTCC Familie. Unsere Forschungsarbeiten werden unterstützt durch die DFG (SFB 688, TRR 166 u. a.), das IZKF und das DZHI Würzburg. Die Aufgaben in der Lehre werden durch die Universität Würzburg finanziert.

Natriuretische Peptide haben zahlreiche cGMP-vermittelte endokrine und parakrine kardiovaskuläre sowie metabolische Aufgaben

(K. Špiranec Spes, W. Chen, F. Werner, N. Sivakumar, L. Bendz, J. Martin-Machado, H. M. Schrader, M. Rüsing, S. Tauscher, T. Potapenko, L. Krebes, K. Völker, M. Kuhn und Mitarbeiter)

Das Herz ist nicht nur eine „Blutpumpe“ sondern auch ein endokrines Organ. Die atrialen

Kardiomyozyten bilden zwei Peptidhormone, atriales (ANP) und B-Typ natriuretisches Peptid (BNP), die in verschiedenen Zielzellen den gemeinsamen GC-A/cGMP-Signalweg aktivieren. Letztlich mindert das Herz darüber den arteriellen Blutdruck, das intravasale Volumen und dadurch seine eigene Arbeit (Abb. 1; Chen et al., 2016). Unsere Untersuchungen zeigen weiterhin, dass ANP und BNP zudem metabolische Aufgaben übernehmen, indem sie bei Bedarf die Insulin-Sekretion und -Sensitivität verbessern. Der cGMP-bildende GC-A Rezeptor wird sowohl in den Insulin-produzierenden Beta-Zellen des Pankreas exprimiert, als auch in den Zielzellen für Insulin (Adipozyten, Skelettmuskel). In Situationen erhöhter metabolischer Anforderungen, beispielsweise bei Adipositas und Prädiabetes, unterstützen die beiden Herz hormone die adaptative Proliferation der Beta-Zellen sowie die Insulin-Sekretion und Sensitivität (Abb. 1; Tauscher et al., 2018). Klinische Daten zeigen, dass krankhafter Adipositas langfristig zu einer Hemmung des GC-A/cGMP-Signalwegs in Adipozyten führt und dass dies zur Entwicklung eines manifesten Diabetes beiträgt. Wir klären nun, ob die metabolischen Effekte/Defekte dieser beiden Herz hormone auch an den kardialen und systemischen Stoffwechselveränderungen herzinsuffizienter Patienten beteiligt sind.

Zu der Familie der „natriuretischen“ Peptide zählt aufgrund seiner Sequenzhomologie auch das C-Typ „natriuretische“ Peptid (CNP). Physiologischerweise hat dieses Peptid jedoch keine Bedeutung für die Regelung der Nierenfunktion. Auch sind die zirkulierenden Plasmakonzentrationen so gering, dass endokrine Regelkreise ausgeschlossen sind. Im kardiovaskulären System wird CNP vor allem von mikrovaskulären Endothelzellen gebildet. Interessanterweise ist der cGMP-bil-

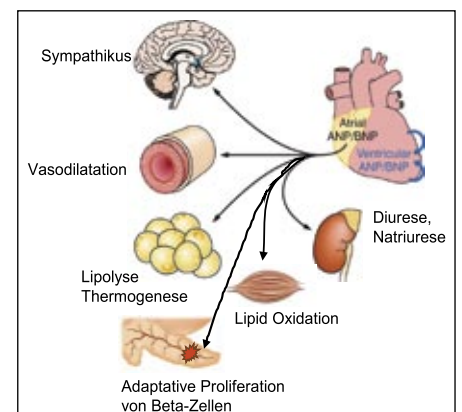


Abb. 1: Die beiden Herz hormone ANP und BNP haben blutdruckregulierende und metabolische Aufgaben (M. Kuhn, *Physiol Rev* 2016; 96:751-804).

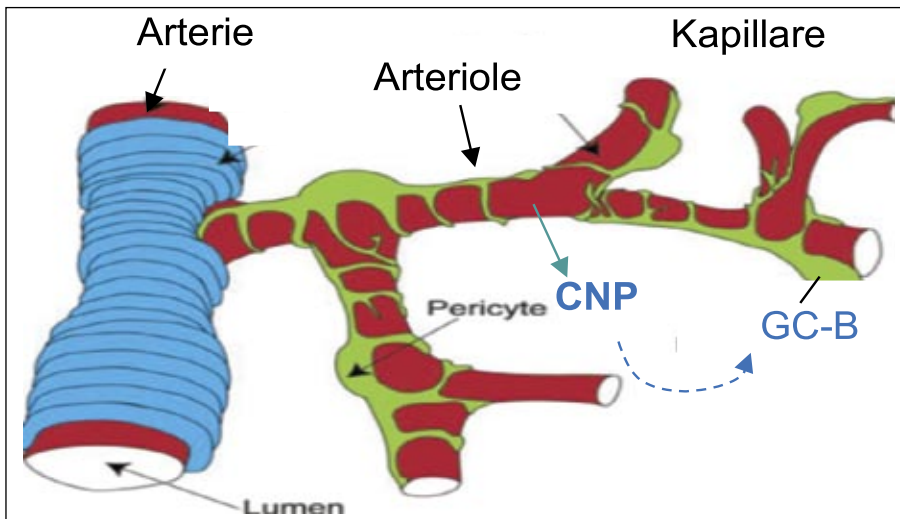


Abb. 2: Lokale, parakrine Effekte des endothelialen Hormons CNP auf Perizyten mindern den Widerstand der Mikrozirkulation und darüber den arteriellen Blutdruck (Spiranec et al., 2018).

dende GC-B Rezeptor für CNP im Endothel selbst, aber auch in benachbarten Zellen exprimiert, beispielsweise in perikapillären kontraktiven Perizyten, residenten Mastzellen und Bindegewebszellen (Fibroblasten) (Abb. 2). Unsere komplexen Untersuchungen an genetischen Mausmodellen mit zeitlich induzierter Deletion von GC-B in diesen verschiedenen Zelltypen zeigen, dass das lokale, parakrine CNP/GC-B-System den Tonus und die Barriere-Funktionen der Mikrozirkulation regelt. Eine Dysfunktion dieses Systems führt zu einem Anstieg des peripheren Widerstands und zu arterieller Hypertonie. Zudem werden pathologische inflammatorische Prozesse, beispielsweise Thrombosen, beschleunigt. Konstitutiv freigesetztes endotheliales CNP scheint somit die vasodilatierenden Eigenschaften von akut gebildetem endotheliale NO zu ergänzen, um gleichzeitig (im Gegensatz zu NO) die mikrovaskuläre Barriere zu verbessern (Špiranec et al., 2018).

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

(A. Friebe, D. Groneberg, B. Voussen, K. Beck, A. Aue, F. Schwiering, N. Englert, B. Röger)

Als wichtigster Rezeptor für NO ist auch die cGMP-bildende intrazelluläre Guanylyl Cyclase (NO-GC) 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 Dysmotilität, verfrühte Sterb-

lichkeit und eine verkürzte Blutungszeit. Offen ist, welche Zellen an den einzelnen Phänotypen beteiligt sind (Friebe et al., 2018). Um die zellspezifische Bedeutung der NO-GC im Gastrointestinaltrakt zu untersuchen, haben wir transgene Mäuse generiert, welche eine selektive Deletion des Enzyms in glatten Muskelzellen und in interstitiellen Zellen von Cajal haben. Mit diesen Mäusen konnten wir die Beteiligung der NO-GC an der Motoraktivität im murinen Colon und Ileum genauer beschreiben (Beck et al., 2018). Momentan ist die Beteiligung der NO-GC bei fibrotischen Prozessen in Lunge, Leber und Haut der Fokus unserer Arbeiten.

Die kardiiale Rolle der β -Untereinheit von L-Typ Kalziumkanälen (LTCCs)

(E. Miranda Laferte, S. Pickel, Y. Cruz Garcia, C. Heindl, M. Kuhn)

LTCCs sind heteromultimere Proteine, die eine zentrale Bedeutung für die elektromechanische Kopplung im Herzen haben. Die zytosolische β -Untereinheit ($\text{Ca}_v\beta$) reguliert Transport und Aktivität der transmembranären α -Untereinheit (dem Kalzium Kanal), und scheint zudem LTCC-unabhängige Funktionen zu haben. Die Rolle dieser Untereinheit für die Entwicklung einer Herzhypertrophie haben wir an kultivierten Kardiomyozyten untersucht. Hier zeigt sich, dass eine shRNA-gesteuerte Inhibition der $\text{Ca}_v\beta_2$ -Expression die Katecholamin-induzierte Myozyten-Hypertrophie steigert, ohne die Aktivität der LTCCs zu verändern. Interessanterweise ist eine Fraktion von $\text{Ca}_v\beta_2$ im Kern der Kardiomyozyten lokalisiert. Gezielte Überexpression vom $\text{Ca}_v\beta$ im Kern verhinderte wiederum die pathologische Hypertrophie von

Kardiomyozyten, was auf eine regulatorische Rolle des im Kern lokalisierten Protein-pools deutet. Unsere quantitativen Proteomanalysen und biochemische Studien zeigten außerdem, dass $\text{Ca}_v\beta$ die Aktivität der Zellwachstum-stimulierenden Kalzium-abhängigen Protease Calpain reguliert. Mittels Massenspektrometrie charakterisieren wir derzeit die Interaktionspartner von $\text{Ca}_v\beta_2$ in Kardiomyozyten, um die LTCC-unabhängigen Signalfunktionen dieses Proteins, speziell die Bedeutung der zytosolischen und nukleären Fraktionen, weiter aufzuklären.

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.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Beck K, Friebe A, Voussen B. (2018) Nitroergic signaling via interstitial cells of Cajal and smooth muscle cells influences circular smooth muscle contractility in murine colon. *Neurogastroenterol Motil* 30:e13300.

Chen W, Spitzl A, Mathes D, Nikolaev VO, Werner F, Weirather J, Špiranec K, Röck K, Fischer JW, Kämmerer U, Stegner D, Baba HA, Hofmann U, Frantz S, Kuhn M. (2016) Endothelial Actions of ANP Enhance Myocardial Inflammatory Infiltration in the Early Phase After Acute Infarction. *Circ Res* 119:237-248.

Friebe A, Voussen B, Groneberg D. (2018) NO-GC in cells 'off the beaten track'. *Nitric Oxide* 77:12-18.

Špiranec K, Chen W, Werner F, Nikolaev VO, Naruke T, Koch F, Werner A, Eder-Negrin P, Diéguez-Hurtado R, Adams RH, Baba HA, Schmidt H, Schuh K, Skryabin BV, Movahedi K, Schweda F, Kuhn M. (2018) Endothelial C-Type Natriuretic Peptide Acts on Pericytes to Regulate Microcirculatory Flow and Blood Pressure. *Circulation* 138:494-508.

Tauscher S, Nakagawa H, Völker K, Werner F, Krebs L, Potapenko T, Doose S, Birkenfeld AL, Baba HA, Kuhn M. (2018) β Cell-specific deletion of guanylyl cyclase A, the receptor for atrial natriuretic peptide, accelerates obesity-induced glucose intolerance in mice. *Cardiovasc Diabetol* 17:103-110.

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

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 Taufiege *Drosophila melanogaster*), sowie hochauflösenden Mikroskopieverfahren charakterisieren wir Schlüsselmoleküle der synaptischen Informationsübertragung, der Synaptogenese und der neuronalen Erregbarkeit.

Forschungsschwerpunkte

Molekulare Physiologie aktiver Zonen

(K. Lichter, A. Mrestani, J. Scherbel, M. Paul, M. Pauli, M. Heckmann)

An chemischen Synapsen geschieht die Informationsübertragung von einer Nervenzelle auf nachgeschaltete Zellen durch Freisetzung von Botenstoffen. Durch die Erregung der präsynaptischen Endigung wird die Fusion einzelner synaptischer Vesikel mit der präsynaptischen Zellmembran ausgelöst und so die Freisetzung der in den Vesikeln gespeicherten Botenstoffe oder Neurotransmitter ausgelöst. Synaptische Freisetzung erfolgt vorzugsweise an spezialisierten präsynaptischen Membranabschnitten, sogenannten Aktiven Zonen. Aktive Zonen regulieren die präsynaptische Botenstofffreisetzung und damit die synaptische Informationsübertragung. Aktive Zonen sind komplexe und dynamische Strukturen mit einem Radius von etwa 50 bis 500 nm. Aktive Zonen bestehen aus vielen verschiedenen Proteinen und können als neuronale Nanoprozessoren betrachtet werden. Die Organisation aktiver Zonen ist bisher nicht gut verstanden.

Wir untersuchen den Aufbau und die Dynamik Aktiver Zonen in neuromuskulären Synapsen, im Hippocampus und im Cerebellum (mit Prof. Anna-Leena Sirén, Experimentelle Neurochirurgie). Sehr schnelle Hochdruckgefrierung und Elektronenmikroskopie (mit Prof. Christian Stigloher, Zentrale Abteilung für Mikroskopie am Biozentrum) in Kombination mit elektrophysiologischer, funktioneller Charakterisierung erlauben es die Organisation und die Dynamik Aktiver Zonen zu erforschen. Höchstaufösende Lichtmikroskopie, insbesondere Lokalisationsmikroskopie in Form von *dSTORM* (*direct* Stochastic Reconstruction Microscopy, mit Prof. Markus Sauer, Biotechnologie und Biophysik) und neue Routinen, zur schnellen, automatisier-

ten und reproduzierbaren Quantifizierung nanoskopischer Daten werden (mit Prof. P. Kollmannsberger, Center for Computational and Theoretical Biology) entwickelt und genutzt um die Position von Proteinen in Aktiven Zonen auf der Nanometerebene zu vermessen. Moderne gentechnische Methoden wie CRISPR/Cas9 im Modellorganismus *Drosophila melanogaster* ermöglichen dabei eine hervorragend gezielte experimentelle Manipulation bis hin zu einzelnen Aminosäuren in Proteinen der Aktiven Zonen.

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

Autoimmune Synaptopathien

(C. Albert-Weissenberger, M. Heckmann)

Synaptische Übertragung im zentralen Nervensystem kann durch Autoantikörper, gegen prä- und/oder postsynaptische Proteine gestört werden. Synaptische Autoantikörper können schwere neuropsychiatrische Erkrankungen verursachen. Wir konzentrieren uns auf die Analyse von Autoantikörpern gegen die NR1-Untereinheit der Glutamaterezeptorkanäle vom NMDA-Typ. Rekombinante, monoklonale Autoantikörper unterschiedlicher Patienten erlauben es die Antikörperwirkung auf die Rezeptorkanäle im Detail zu vergleichen. Wir erforschen die Interaktion der verschiedenen Autoantikörper mit den NMDA-Rezeptoren im Detail mit dem Ziel therapeutische Werkzeuge zu entwickeln.

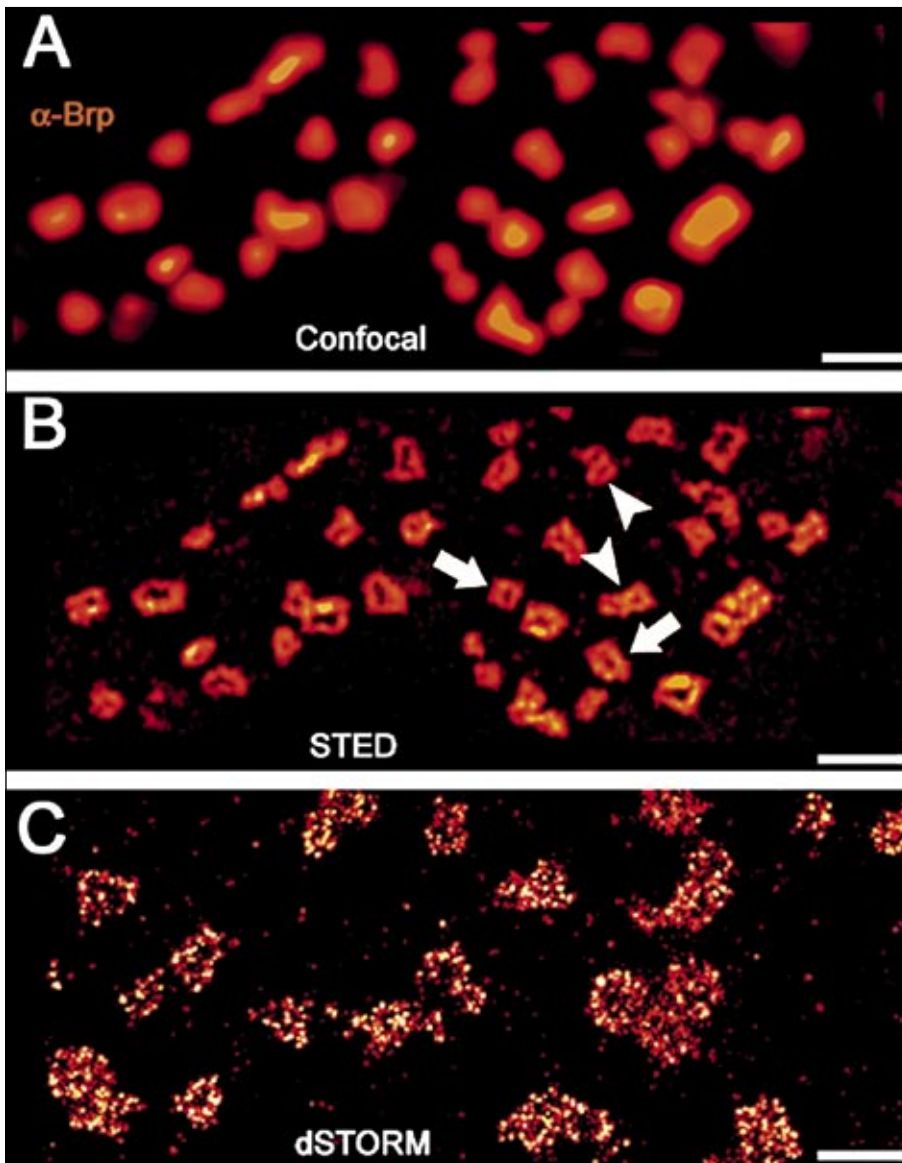


Abb.: Molekulare Struktur Aktiver Zonen. Untersuchungen der Arbeitsgruppe Kittel in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. M. Sauer (Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik) zur Anordnung des Bruchpilot (Brp) Proteins an Aktiven Zonen. Die Anwendung von „Super-Resolution“ Licht-Mikroskopietechniken (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).

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hofmann L, Hose D, Griebhammer A, Blum R, Döring F, Dib-Hajj S, Waxman S, Sommer C, Wischmeyer E, Üçeyler N. (2018) Characterization of small fiber pathology in a mouse model of Fabry disease. *eLife* 7 pii:e39300.

Hopp S, Nolte MW, Stetter C, Kleinschnitz C, Siren AL, Albert-Weissenberger C. (2017) Alleviation of secondary brain injury, posttraumatic inflammation, and brain edema formation by inhibition of factor XIIa. *J Neuroinflammation* 14:39.

Kusch V, Bornschein G, Loreth D, Bank J, Jordan J, Baur D, Watanabe M, Kulik A, Heckmann M, Eilers J, Schmidt H. (2018) Munc13-3 Is Required for the Developmental Localization of Ca^{2+} Channels to Active Zones and the Nanopositioning of Cav2.1 Near Release Sensors. *Cell Rep* 22:1965-1973.

Schampel A, Volovitch O, Koeniger T, Scholz CJ, Jörg S, Linker RA, Wischmeyer E, Wunsch M, Hell JW, Ergün S, Kuerten S. (2017) Nimodipine fosters remyelination in a mouse model of multiple sclerosis and induces microglia-specific apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:E3295-E3304.

Scholz N, Ehmann N, Sachidanandan D, Imig C, Cooper BH, Jahn O, Reim K, Brose N, Meyer J, Lamberty M, Altrichter S, Bormann A, Hallermann S, Pauli M, Heckmann M, Stigloher C, Langenhan T, Kittel RJ. (2019) Complexin cooperates with Bruchpilot to tether synaptic vesicles to the active zone cytomatrix. *J Cell Biol* 218:1011-1026.

KONTAKTDATEN



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

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

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

Prof. Dr. rer. nat. Svenja Meierjohann
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. Scharlt)

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-Hochdurchsatzsequenzierungs-Transkriptomanalysen verschiedener Melanومتypen 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. Funktionelle Analysen führen wir vor allem an transgenen Fischen durch, wobei auch die CRISPR/Cas9 Technologie zum Einsatz kommt.

Da Laborfische besonders gut für Hochdurchsatzmethoden geeignet sind, führen wir umfangreiche Vorversuche für einen Screen von Molekülbibliotheken zum Auffinden neuer Substanzen, die einen Einfluss auf die Melanomentwicklung haben, durch. Dabei stand am Anfang die Hypothese, dass therapeutische Effekte auf der Genexpressions-ebene weit vor dem Sichtbarwerden von Effekten auf das Tumorstadium festzustellen

sind. Dies konnten wir durch umfangreiche RNA-seq Experimente bestätigen und eine „transcriptional disease signature“ erstellen. Dies erlaubt ein wesentliches effektiveres Screeningverfahren, das auch eine Reduzierung von Tierversuchen in Zukunft ermöglichen wird. Aus RNA-seq Daten von menschlichen Melanomen, die in einem großen nationalen Verband gewonnen wurden, konnten wir unterschiedliche Transkriptionstypen und Entwicklungslinien von Naevi bis zu primären Melanomen identifizieren, die relevant für Diagnostik und Therapie sind.

Phänotypische Plastizität im Melanom und Strategien zur Therapie-Optimierung

(S. Meierjohann)

Die Therapie des malignen Melanoms fußt derzeit auf zwei Strategien: 1.) der Hemmung des Melanom-Onkogens BRAF-V600E mit Inhibitoren gegen BRAF und MEK, und 2.) der Immun-Checkpoint-Hemmung mit spezifischen Antikörpern, die die Immunantwort gegen den Tumor fördern sollen. Aufgrund ihrer starken Fähigkeit zur Stress-Adaptation und ihrer phänotypischen Plastizität sind Melanomzellen häufig in der Lage, Resistenzen gegen beide Arten der Therapie zu entwickeln. Wir untersuchen zelluläre Mechanismen und Faktoren, die eine phänotypische Plastizität ermöglichen. So haben wir gefunden, dass oxidativer Stress und die daraus resultierenden Änderungen der Glutathion-Level potente Induktoren der transkriptionellen phänotypischen Plastizität darstellen. Dieser Stress führt zu einer Dedifferenzierung der Melanomzellen und zu einem Erwerb pro-invasiver Fähigkeiten. Ähnliche Stress-Anpassungsmechanismen passieren auch in vivo. Wir untersuchen die Faktoren, die für diese Anpassungen erforderlich sind, um neue potenzielle Therapieziele zu identifizieren.

In Kollaboration mit der Hautklinik, dem Ins-

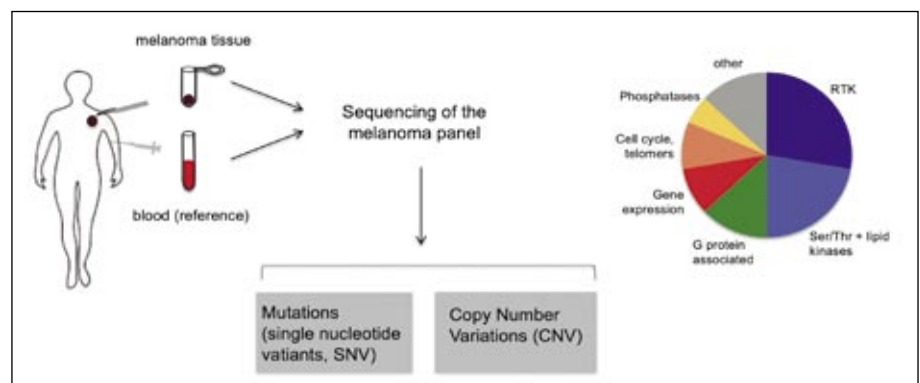


Abb. 1: Schematische Darstellung der Melanom-Analyse durch Sequenzierung (links). Die Gene, die mittels „Panel Sequencing“ untersucht werden, sind in verschiedene funktionale Gruppen unterteilt (rechts). RTK: Rezeptortyrosinkinasen.

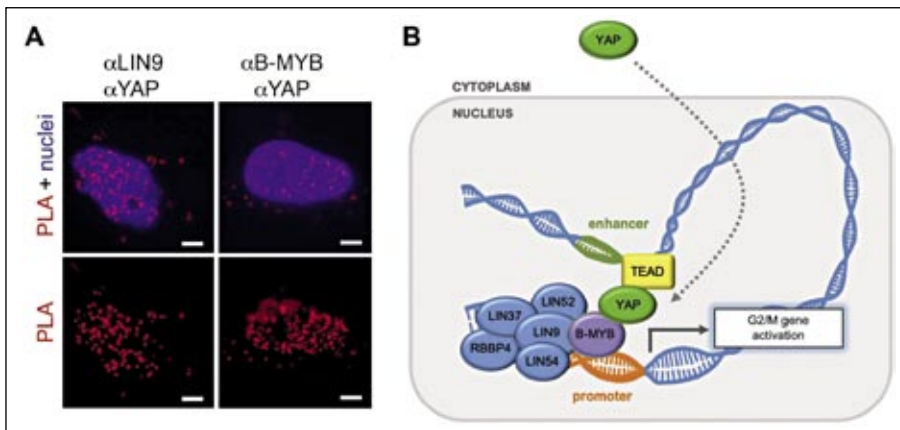


Abb. 2: A) Die Interaktion von Untereinheiten des MMB-Komplexes mit dem YAP-Onkogen wurde in einem „PLA-Assay“ sichtbar gemacht (rote Punkte). B) Das Schema illustriert den Effekt von YAP auf B-MYB und die daraus resultierende Expression von Zellzyklusgenen. (Schema von Dr. G. Pattschull)

titut für Pathologie und dem CCC Mainfranken untersuchen wir außerdem genomische Veränderungen in der Keimbahn und im Tumor von Melanompatienten (Abb. 1). Dieses ermöglicht uns, sowohl genetische Resistenz-Mechanismen als auch therapierelevante Veränderungen zu identifizieren. So konnten wir zeigen, dass aktivierende Mutationen in Rezeptortyrosinkinasen besonders gehäuft in den BRAF/NRAS-Wildtyp-Patienten vorkommen. Spezifische genetische Veränderungen im Nukleotid-Exzisions-Pathway (NER) treten dagegen in der seltenen genetischen Erkrankung Xeroderma Pigmentosum auf, die mit einem stark erhöhten Melanomrisiko im jungen Lebensalter einhergeht. Zusammen mit Kollegen des Lehrstuhls für Strukturbiochemie nutzen wir genetisch veränderte Zellkulturmodelle der NER-Mutationen, um frühe Prozesse der Melanomentstehung besser zu verstehen und NER-Defekte im therapeutischen Kontext nutzbar zu machen.

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. In ruhenden Zellen inhibiert dieser sogenannte DREAM-Komplex Zellzyklusgene und trägt so zur Quieszenz bei. In der S-Phase des Zellzyklus ändert sich die Zusammensetzung des

Komplexes und statt p130/ E2F4 bindet das B-MYB Onkogen an den Komplex, der dann MMB genannt wird. Mit Hilfe genomweiter Analysen mit RNA-seq und ChIP-seq konnten wir zeigen, dass MMB die Aktivierung von Genen vermittelt, die für die Mitose und Zytokinese erforderlich sind. Die funktionale Bedeutung der mitotischen Genregulation durch MMB wird durch die Beobachtung unterstrichen, dass die Inaktivierung von MMB zu mitotischen Defekten und zum G2/M-Arrest *in vitro* und *in vivo* führt. In einem Mausmodell für Lungenkrebs kann die Deletion von MMB außerdem die Tumorentstehung signifikant reduzieren. Die Inhibition der MMB-Funktion könnte daher eine neuartige Strategie zur Behandlung von Krebs darstellen. In unserer aktuellen Forschung untersuchen wir den Zusammenhang zwischen MMB und anderen krebsrelevanten Signalwegen wie zum Beispiel dem Hippo-YAP-Signalweg. Daneben untersuchen wir neue Zielgene von MMB, wie z.B. das Aktin- und Mikrotubuli-Bindeprotein GAS2L3, welches wichtige Funktionen in der Zytokinese ausübt und zur Stabilität des kontraktilen Actomyosinrings in der Zytokinese beiträgt. *In vivo* spielt GAS2L3 eine wichtige Rolle im Herzen: Knockout Mäuse ohne GAS2L3 sterben kurz nach der Geburt an Herzversagen. Das Fehlen von GAS2L3 führt zu Defekten in der Zytokinese und in der Proliferation von Kardiomyozyten, welches letztlich in einer Hypertrophie der Herzmuskelzellen resultiert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Appenzeller S, Gesierich A, Thiem A, Hufnagel A, Jessen C, Kneitz H, Regensburger M, Schmidt C, Zirkenbach V, Bischler T, Schilling B, Siedel C, Goebele ME, Houben R, Schrama D, Gehrig A, Rost S, Maurus K, Bargou R, Rosenwald A, Scharl M, Goebele M, Meierjohann S. (2019) Identification of patient-specific mutations reveals dual pathway activation in most melanoma patients and activated receptor tyrosine kinases in BRAF/NRAS wildtype melanomas. *Cancer* 125:586-600.

Illtische F, Simon K, Stopp S, Pattschull G, Francke S, Wolter P, Hauser S, Murphy DJ, Garcia P, Rosenwald A, Gaubatz S. (2017) An important role for Myb-MuvB and its target gene KIF23 in a mouse model of lung adenocarcinoma. *Oncogene* 36:110-121.

Kunz M, Löffler-Wirth H, Dannemann M, Willscher E, Dose G, Kelso J, Kotteck T, Nickel B, Hopp L, Landsberg J, Hoffmann S, Tüting T, Zigrino P, Mauch C, Utikal J, Ziemer M, Schulze HJ, Hölzel M, Roesch A, Kneitz S, Meierjohann S, Bosserhoff A, Binder H, Scharl M. (2018) RNA-seq analysis identifies different transcriptomic types and developmental trajectories of primary melanomas. *Oncogene* 37:6136-6151.

Maurus K, Hufnagel A, Geiger F, Graf S, Berking C, Heinemann A, Paschen A, Kneitz S, Stigloher C, Geissinger E, Otto C, Bosserhoff A, Scharl M, Meierjohann S. (2017) The AP-1 transcription factor FOSL1 causes melanocyte reprogramming and transformation. *Oncogene* 36:5110-5121.

Stopp S, Gründl M, Fackler M, Malkmus J, Leone M, Naumann R, Frantz S, Wolf E, von Eyss B, Engel FB, Gaubatz S. (2017) Deletion of Gas2l3 in mice leads to specific defects in cardiomyocyte cytokinesis during development. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:8029-8034.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. phil. Martin Eilers
(Vorstand)

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

Prof. Dr. rer. nat. Almut Schulze
Tel.: 0931/31-83290

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 Tumorthherapie 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 wachsen-

de 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 die Regulation metabolischer Prozesse durch onkogene Signalwege zu erforschen und den Beitrag metabolischer Prozesse in der Krebsentstehung zu erforschen. Auf diese Weise können um mögliche Angriffspunkte für die therapeutische Intervention zu finden Krebstherapie aufgezeigt werden. 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.

Stammzellen, Protein Stabilität und Krebs

(M. E. Diefenbacher)

Die Tumor-Sequenzierung von Krebspatienten hat nicht nur Mutationen in Proto-Onkogenen 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 ubiquitinierenden Enzymen (z.B. Usp28) wirkt

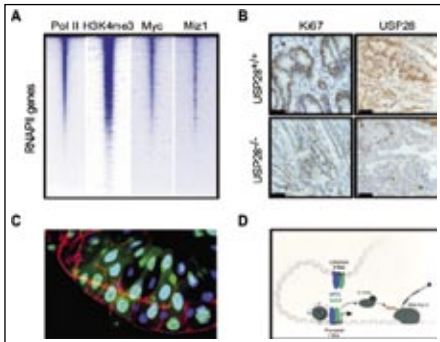


Abb.: MYC Proteine sind zentrale Regulatoren in der Entwicklung und Aufrechterhaltung gesunder Gewebe und der Entstehung von bösartigen Tumoren. (A) Darstellung globaler Bindestudien (ChIP-Sequenzierung) als "heat-map" aller Gene. Unsere Experimente zeigen, dass MYC und das Myc-interagierende Protein Miz1 globale Transkriptionsfaktoren 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-Knock-out 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.

sich positiv auf kolorektale Karzinome in einem murinen Model aus, in denen Fbxw7 deletiert wurde. Dies erfolgt durch die Reduktion von akumulierte Proto-Onkogenen.

Das kolorektale Karzinom

(A. Wiegering)

Das kolorektale Karzinom stellt mit 80.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland das häufigste Malignom des Gastrointestinaltraktes dar. Wachstum und Metastasierung sind von einer deutlichen Erhöhung des Onkogenes MYC abhängig. In den letzten Jahren konnten wir klar zeigen, dass KRK für die Ex-

pression von MYC und somit für das Wachstum auf andere Translationsfaktoren angewiesen sind als normale Schleimhaut. Um dies nun als eine spezifische Therapie zu nutzen beschäftigten wir uns 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 haben wir Proteinen identifiziert welche nur für das Wachstum von APC mutierten Tumoren nicht jedoch von nicht-mutierter Schleimhaut benötigt werden.

Inhibition der onkogenen Funktion von MYC als neue Strategie in der Tumorthherapie

(E. Wolf)

Der Transkriptionsfaktor MYC spielt bei der Entwicklung humaner Krebserkrankungen eine herausragende Rolle und wegweisende Experimente im Tiermodell legen nahe, dass etablierte Tumoren erhöhte Mengen von MYC benötigen. Ein wichtiger Aspekt unserer Forschungstätigkeit ist daher, Strategien zu entwickeln, mit denen sich die Funktion von MYC in Tumoren therapeutisch hemmen lässt. Wir konnten bereits zeigen, dass sich die Affinitäten verschiedener Gene zu MYC stark unterscheidet. Als Folge reguliert MYC unterschiedliche Gengruppen in Tumorzellen im Vergleich zu gesundem Gewebe (Lorenzin et al, *eLife*, 2016). Die Beobachtung, dass sich die Zielgene von MYC in gesunden und kranken Zellen unterscheiden, eröffnet die faszinierende Möglichkeit, spezifisch die tumorauslösenden Eigenschaften von MYC anzugreifen. Wir verfolgen dieses Konzept, indem wir Zielgene von MYC identifizieren, die entscheidend für die tumorauslösenden Eigenschaften sind und werden anschließend Hemmstoffe für die von diesen Genen kodierten Proteine entwickeln.

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

Büchel G, Carstensen A, Mak KY, Roeschert I, Leen E, Sumara O, Hofstetter J, Herold S, Kalb J, Baluapuri A, Poon E, Kwok C, Chesler L, Maric HM, Rickman DS, Wolf E, Bayliss R, Walz S, Eilers M. (2017) Association with Aurora-A controls N-MYC-dependent promoter escape and pause release of RNA polymerase II during cell cycle. *Cell Rep* 21:3483-3497.

Dejure FR, Royle N, Herold S, Kalb J, Walz S, Ade CP, Mastrobuoni G, Vanselow J, Schlosser A, Wolf E, Kempa S, Eilers M. (2017) The 3'-UTR of MYC couples RNA polymerase II function to ribonucleotide levels. *EMBO J* 36:1854-1868.

Löffler MC, Mayer AE, Trujillo Viera J, Loza Valdes A, El-Merahbi E, Ade CP, Karwen T, Schmitz W, Slotta A, Erk M, Janaki-Raman S, Matesanz N, Torres JL, Marcos M, Sabio G, Eilers M, Schulze A, Sumara G. (2018) Protein kinase D1 deletion in adipocytes enhances energy dissipation and protects against adiposity. *EMBO J* 37. pii:e99182.

Sander B, Xu W, Eilers M, Popov N, Lorenz S. (2017) A conformational switch regulates the ubiquitin ligase HUWE1. *Elife* 6. pii:e21036.

Yanku Y, Bitman-Lotan E, Zohar Y, Kurant E, Zilke N, Eilers M, Orian A. (2018) Drosophila HUWE1 ubiquitin ligase regulates endoreplication and antagonizes JNK signaling during salivary gland development. *Cells* 7. pii:E151.

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

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 pädiatrischen Nierentumoren, wie z.B. Nephroblastomen (Wilms-Tumoren), Klarzellsarkomen, oder mesoblastischen Nephromen, die mittels Hochdurchsatzmethoden untersucht werden. Tumortypische Genveränderungen werden funktionell charakterisiert und auf ihre Rolle im Rahmen der normalen Entwicklung der Nieren und ihrer Fehlsteuerung untersucht. Daneben beschäftigen wir uns mit der Entwicklung des Herz-Kreislauf-Systems während der Embryogenese. Der Lehrstuhl ist eingebunden in die Ausbildung der Medizin- und Zahnmedizinstudenten, der Biologen, Biochemiker und insbesondere in den Studiengängen Biomedizin und Translational Medicine.

Forschungsschwerpunkte

Pädiatrische Nierentumoren / Wilms-Tumoren

Wilms-Tumoren (Nephroblastome) bilden die zweitgrößte Gruppe solider Tumoren im Kindesalter, die von fehdifferenzierten embryonalen Nieren-Vorläuferzellen ausgehen. Im Rahmen der deutschen Wilms-Tumor Studie betreibt der Lehrstuhl eine Biobank, die inzwischen über 1500 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. Diese Arbeiten sind eingebunden in ein internationales Netzwerk, für das der Lehrstuhl die Koordinierungsfunktion innehat (Vujanic et al., 2018)

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 dieser Tumoren etablieren und funktionell charakterisieren. Die einzelnen Kulturen spiegeln wichtige Teile der Tumoren, nämlich die Stroma- und Epithelkomponente wider. Durch Expression von Telomerase konnten Primärkulturen immortalisiert und als permanente Linien etabliert werden. Inzwischen gelang auch die Vermehrung von Blastemzellen in sogenannten Sphäroidkulturen (Abb. 1). Somit sind nun erstmals funktionelle *in vitro* Studien an standardisierten Zellen möglich, die alle Komponenten typischer Wilms-Tumoren repräsentieren und genetisch manipulierbar sind.

In Kooperation mit der Heidelberger Initiative für Personalisierte Onkologie (hipo) konnten wir für die Hochrisikogruppe der blastemreichen Wilms-Tumoren mittels Genomsequenzierung eine Reihe neuer Kandidatengene identifizieren, die derzeit umfassend validiert werden. So scheinen die Beeinträchtigung der Prozessierung von miRNAs durch den DROSHA/DGCR8 Mikroprozessorkomplex und die Deregulierung eines Netzwerks von Wachstumsgenen bestehend aus SIX1/2, MYCN, LIN28B u.a. als neue Auslöser dieser Tumoren zu fungieren. Durch weitergehende bioinformatische Netzwerkanalysen in Kooperation mit dem Zentrum für Bioinformatik der Universität des Saarlands konnten aus diesen Daten neue Kandidaten für die Orchestrierung des onkogenen Phänotyps definiert werden.

Die gezielte Analyse von TP53-Veränderungen zeigte, dass diese zusammen mit der Anaplasie einen gewichtigen Risikofaktor für Rezidive und reduzierte Überlebenschancen darstellen (Wegert et al., 2017).

Funktionsanalyse von Wilms-Tumorgen

Für einige der genetischen Veränderungen in Wilms-Tumoren konnten wir Zellkultur- und Mausmodelle etablieren, an denen sich die Funktionsweise der defekten Allele *in vivo* studieren lassen. Hierbei zeigte sich, dass DRO-

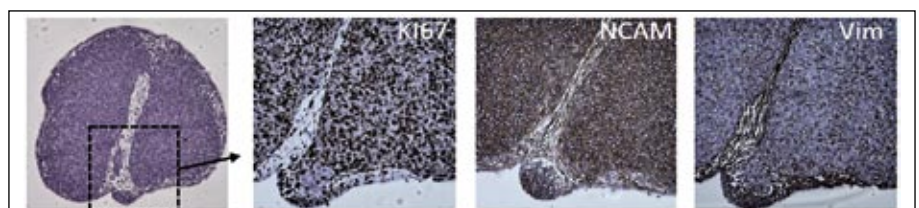


Abb. 1: Wilms-Tumor Sphäroidkultur. Im histologischen Schnitt lassen sich Proliferation (Ki67) und die Expression von Differenzierungsmarkern (NCAM, Vimentin) nachweisen.

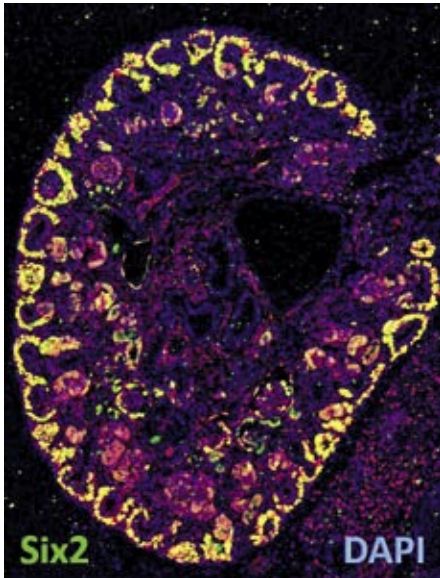


Abb. 2: Expression des Differenzierungsmarkers *Six2* in der Proliferationszone einer mutanten embryonalen Niere mit Gegenfärbung aller Zellkerne mittels DAPI.

SHA-Veränderungen auf Grund fehlender miRNA-Prozessierung zu dramatischen Störungen der Nierenentwicklung bis hin zum Nierenversagen führen können, während DGCR8-Mutationen eher selektiv Gruppen von miRNA-Spezies betreffen (Abb. 2) (Kruber et al, 2018).

CCSK und CMN

Für einen weiteren pädiatrischen Nierentumor, das Klarzellsarkom (CCSK, clear cell sarcoma of the kidney), konnten wir zeigen, dass etwa 85% dieser Tumoren kleine Duplikationen innerhalb des BCOR Gens aufweisen, deren funktionelle Auswirkung wir derzeit mit verschiedenen in vitro Methoden analysieren. Die übrigen Fälle könnten in Zukunft diagnostisch und therapeutisch relevante Subgruppen definieren.

Beim ebenfalls eher seltenen kongenitalen mesoblastischen Nephrom (CMN) war bislang nur eine ETV6-NTRK3 Translokation als Auslöser bekannt, welche den zellulären Subtyp charakterisiert. In Kooperation mit der AG Behjati von Sanger Centre in Cambridge konnten wir dagegen eine interne Duplikation der EGFR-Tyrosinkinasedomäne als typische Veränderung in klassischen und gemischten CMN identifizieren. Selten waren auch Veränderungen im BRAF-Gen vorhanden. Damit lassen sich CCSK und CMN als relativ homogene, genetisch definierte Tumorentitäten funktionell erklären und im Falle von CMN ergeben sich direkt therapeutische Ansatzpunkte, die bereits erfolgreich in der Klinik erprobt wurden.

Regulation der Angiogenese

Endothelien kleiden die Innenseite der Blutgefäße aus, sie regeln den Stoffaustausch zwischen Blut und umgebenden Geweben und sie kommunizieren mit verschiedenen anderen Zelltypen. Je nach Organsystem und Gefäßkaliber können diese Aufgaben sehr verschieden ausgeprägt sein. Mit Hilfe eines genetischen Tricks konnten wir aus embryonalen Geweben die gerade aktiv in Proteine übersetzten mRNAs isolieren und sequenzieren. Dies ergab gewebspezifische Muster der Genaktivität, welche die unterschiedlichen Funktionen der betreffenden Organe widerspiegeln. Durch gezielte Sequenzierung des RNA-Repertoires einzelner sortierter Endothelzellen konnte dies weiter verfeinert werden. Daraus ergab sich ein erstes Kompendium der zeitlich und räumlich gesteuerten Genaktivität in Endothelzellen im Lauf der embryonalen Angiogenese, das eine wichtige Grundlage für funktionelle Analysen darstellt (Hupe et al., 2017).

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.

In 2018 konnte der Lehrstuhl gemeinsam mit dem Lehrstuhl für klinische Epidemiologie und Biometrie den Studiengang Translational Medicine (Zusatzstudium und M.Sc.) im Rahmen des Elitenetzwerks Bayern einwerben. Neben einzelnen Lehrmodulen obliegt uns auch die Organisation und Koordination des Studienangebots.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hupe, M, Li MX, Kneitz S, Davydova D, Yokota C, Kele-Olovsson J, Hot B, Stenman JM, Gessler M. (2017) Gene expression profiles of brain endothelial cells during embryonic development at bulk and single-cell levels. *Sci Signal* 10:pii:eaag2476.

Kruber P, Angay O, Winkler A, Bosl MR, Kneitz S, Heinze KG, Gessler M. (2018) Loss or oncogenic mutation of DROSHA impairs kidney development and function, but is not sufficient for Wilms tumor formation. *Int J Cancer* 144:1391-1400.

Vujanic GM, Gessler M, Ooms A, Collini P, Coulomb-L'Hermine A, D'Hooghe E, de Krijger RR, Perotti D, Pritchard-Jones K, Vokuhl C, van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N, International Society of Paediatric Oncology-Renal Tumour Study Group. (2018) The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol *Nat Rev Urol* 15:693-701.

Wegert J, Vokuhl C, Collord G, Del Castillo Velasco-Herrera M, Farndon SJ, Guzzo C, Jorgensen M, Anderson J, Slater O, Duncan C, Bausenwein S, Streitenberger H, Ziegler B, Furtwangler R, Graf N, Stratton MR, Campbell PJ, Jones DT, Koelsche C, Pfister SM, Mifsud W, Sebire N, Sparber-Sauer M, Koscielniak E, Rosenwald A, Gessler M, Behjati S. (2018) Recurrent intragenic rearrangements of EGFR and BRAF in soft tissue tumors of infants. *Nat Commun* 9:2378.

Wegert J, Vokuhl C, Ziegler B, Ernestus K, Leuschner I, Furtwangler R, Graf N, Gessler M. (2017) TP53 alterations in Wilms tumour represent progression events with strong intratumour heterogeneity that are closely linked but not limited to anaplasia. *J Pathol Clin Res* 3:234-248.

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.uni-wuerzburg.de
www.haemophilus.uni-wuerzburg.de
www.echinococcus.uni-wuerzburg.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 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 Aufgaben in der Krankenversorgung gehören die Erarbeitung von Strategien zur Vermeidung von Krankenhausinfektionen und die Krankenhaushygiene. Jährlich werden ca. 90.000 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 Para-

siten 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 (RKI) das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken und *H. influenzae* (NRZMHi) eingerichtet. Zu den Aufgaben des NRZMHi gehört die molekularbiologische Charakterisierung von Krankheitskeimen, individuelle Beratung zum Fallmanagement und die Beratung von Gesundheitsämtern bei der epidemiologischen Untersuchung gehäuft auftretender Meningokokken-erkrankungen. Mit diesem Aufgabenkatalog ist das Institut in eine europaweite Gruppe von Referenzzentren, die „European Meningococcal and Haemophilus Disease Society“ (EMGM), eingebunden. In Zusammenarbeit mit dem European Centre for Disease Prevention and Control ist das Institut zudem für die Koordination des IBD-labnet Projekts verantwortlich, welches den Aufbau eines europaweiten Labornetzwerks für *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* und *H. influenzae* zum Ziel hat. Ferner ist am Institut das Konsiliarlaborator für Echinokokkose im Auftrag des RKI 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 aufklären. Sowohl bakterielle Strukturen als auch zelluläre Rezeptoren, die diese Interaktion vermitteln, werden untersucht. 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 Meningokokken-erkrankungen 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)

Die Arbeit unserer Gruppe konzentriert sich auf die Anwendung von modernen DNA- und RNA-basierten Verfahren zur verbesserten Diagnose von Infektionskrankheiten sowie zum molekularen Verständnis derjenigen Mechanismen, mit denen kommensale Mikroorganismen beim Menschen gelegentlich invasive Erkrankungen verursachen können. In diesem Zusammenhang dient uns *N. meningitidis* als Modelorganismus, der im Nasen-Rachenraum von bis zu 30% der gesunden Bevölkerung vorkommt. Während die meisten Isolate von gesunden Trägern als nicht pathogen gelten, kann eine kleine Anzahl von Stämmen, die zu den so genannten hyperinvasiven Linien gehören, eine invasive Meningokokken-Erkrankung wie z. B. eine akute bakterielle Meningitis oder Sepsis verursachen. Der genomische Vergleich hyperinvasiver und apathogener Linien ergab überraschenderweise

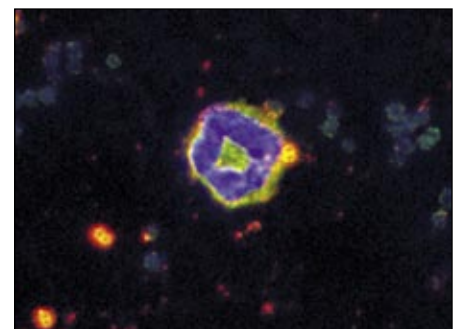


Abb. 1: An Neutrophilen Granulozyten gebundene *N. meningitidis*. Bakterien sind in rot, Neutrophilen-Oberfläche in grün und DNA in blau gefärbt.

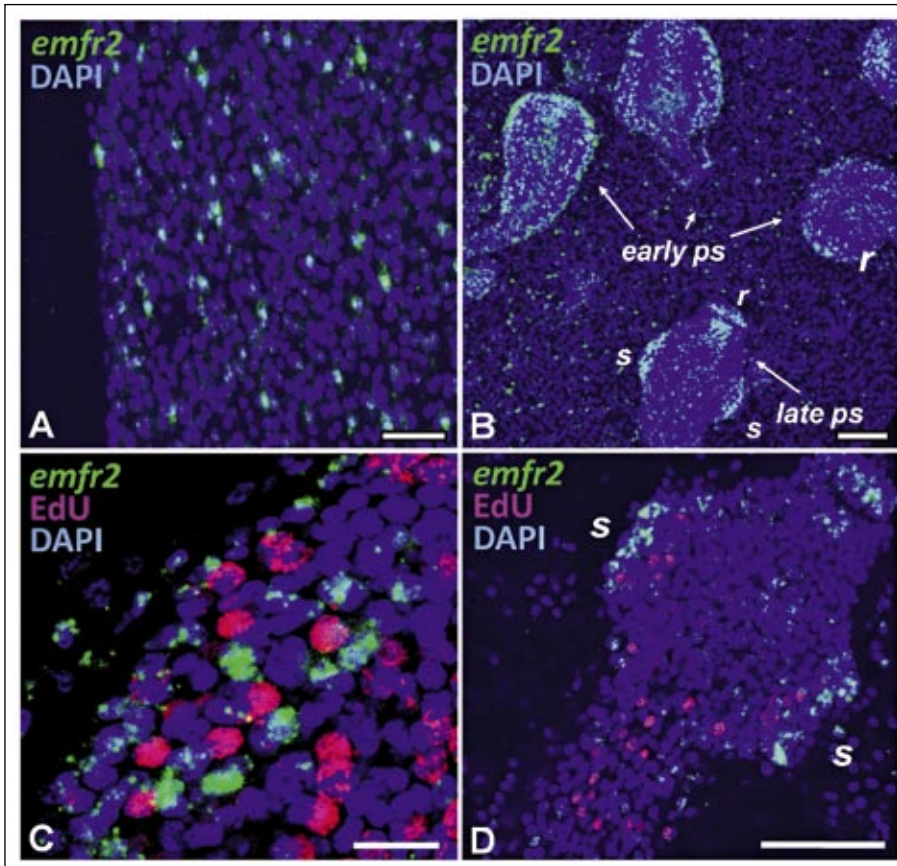


Abb. 2: Ein *Echinococcus multilocularis* Fibroblast Growth Factor-Rezeptor (EmFR2) wird in Muskelzellen des Metazestoden und des Protoskolex exprimiert. Whole mount in situ – Hybridisierung der Expression von *emfr2* (grün) in Metazestodengewebe (A), während der Protoskolex-Entwicklung (B) und im fertig gebildeten Protoskolex (C,D). Pink gefärbt sind Parasiten-Stammzellen während der Teilung (EdU-Einbau). Im Protoskolex wird *emfr2* primär in Muskelzellen der Saugnäpfe exprimiert, nicht in den Stammzellen.

bislang keine eindeutigen Hinweise auf sogenannte Virulenzfaktoren, die für eine invasive Erkrankung verantwortlich gemacht werden könnten. Unsere Gruppe verwendet daher verschiedene genomweite Techniken wie z. B. vergleichende Gesamtgenomsequenzierungen, Microarrays und RNA-Sequenzierung, um nach der genetischen Grundlage der Meningokokken-Virulenz zu suchen, wobei der aktuelle Schwerpunkt auf der Rolle kleiner nicht kodierender RNAs und RNA-Chaperone in der Pathogenese der Meningokokken-Erkrankung liegt.

Infektionsepidemiologie invasiver und nosokomialer Pathogene

(U. Vogel, H. Claus)

Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die molekulare Epidemiologie von *N. meningitidis* und *H. influenzae*. Mit Hilfe der molekularen Typisierung und unter Zuhilfenahme der am Nationalen Referenzzentrum kontinuierlich aufgebauten Stammsammlung wird die

Ausbreitung der invasiven Pathogene im internationalen Vergleich verfolgt. Zur Labor-surveillance im Auftrag des Robert Koch-Instituts gehört auch die Überwachung der Resistenzentwicklungen gegenüber Antibiotika. Die Daten sind u.a. von Bedeutung für die Bewertung neuartiger Impfstoffe gegen Meningokokken. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich im Rahmen ihres krankenhaushygienischen Schwerpunktes zudem mit der Epidemiologie nosokomialer Pathogene.

Fuchsbandwurm und alveoläre Echinokokkose

(K. Brehm)

Die alveoläre Echinokokkose, ausgelöst 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 Fuchsband-

wurms 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 Studierende der Medizin, Experimentellen Medizin, Zahnmedizin, Biomedizin, Biologie, Pharmazie und Lebensmittelchemie durchgeführt. Mitarbeiter des Instituts organisierten mehrere wissenschaftliche Kongresse und beteiligten sich an Fortbildungsveranstaltungen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Burgert A, Schlegel J, Bécarn J, Dooze S, Biebrich E, Schubert-Unkmeir A, Sauer M. (2017) Characterization of Plasma Membrane Ceramides by Super-Resolution Microscopy. *Angew Chem Int Ed Engl* 56:6131-6135.

Förster S, Koziol U, Schäfer T, Duvoisin R, Cailiau K, Vanderstraete M, Dissous C, Brehm K. (2019) The role of fibroblast growth factor signaling in *Echinococcus multilocularis* development and host-parasite interaction. *PLoS Negl Trop Dis*, in press.

Heidrich N, Hagmann A, Bauriedl S, Vogel J, Schoen C. (2018) The CRISPR/Cas system in *N. meningitidis* affects bacterial adhesion to human nasopharyngeal epithelial cells. *RNA Biol* 30:1-7.

Herrmann JB, Muenstermann M, Strobel L, Schubert-Unkmeir A, Woodruff TM, Gray-Owen SD, Klos A, Johswich KO. (2018) Complement C5a receptor 1 exacerbates the pathophysiology of *Neisseria meningitidis* sepsis and is a potential target for disease treatment. *mBio* 9:e01755-17.

Moremi N, Claus H, Rutta L, Frosch M, Vogel U, Mshana SE. (2018) High carriage rate of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among patients admitted for surgery in Tanzanian hospitals with a low rate of endogenous surgical site infections. *J Hosp Infect* 100:47-53.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Oliver Kurzai
(Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-88007
Fax: 0931/31-46445
E-mail: sekretariat-kurzai@hygiene.uni-wuerzburg.de
www.hygiene.uni-wuerzburg.de
www.septomics.de
www.leibniz-hki.de.de
www.nrz-myk.de

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Mykologie verantwortet gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Mikrobiologie und Hygiene die Labordiagnostik von Infektionen, die durch Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden. Auf Basis unserer Laborergebnisse sind wir in der Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten tätig. Prof. Dr. Oliver Kurzai ist Leiter des vom Bundesministerium für Gesundheit und Robert Koch-Institut berufenen Nationalen Referenzzentrums für Invasive Pilzinfektionen NRZMyk am Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut in Jena. Das NRZMyk ist zentraler Ansprechpartner in Deutschland für alle Fragen zur Diagnostik und Therapie invasiver Pilzinfektionen und an klinischen und epidemiologischen Studien, der Evaluation neuer diagnostischer Verfahren und der Erstellung von Leitlinien für die Diagnose und Therapie invasiver Pilzinfektionen beteiligt. Schwerpunkt der Forschungstätigkeit am Lehrstuhl sind invasive Pilzinfektionen. Diese lebensbedrohlichen Infektionen betreffen insbesondere Patienten im Krankenhaus, deren Immunantwort beeinträchtigt ist. Durch die zunehmende Zahl von Risikopatienten nimmt die Häufigkeit invasiver Pilzinfektionen zu. Hefepilze der Gattung *Candida* sind in Deutschland die häufigsten Erreger, an zwei-

ter Stelle stehen Infektionen durch Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus*. Darüber hinaus gibt es eine große Zahl seltener und seltenster Pilze, die Infektionen des Menschen verursachen können. Dabei sind insbesondere Erreger aus der großen Gruppe der Mucorales und *Fusarium* spp. aufgrund von Resistenzen gegen die wichtigsten Antimykotika eine therapeutische Herausforderung. Die Entstehung invasiver Pilzinfektionen wird durch eine Störung der Immunantwort des Wirts begünstigt. In der Analyse der Immunerkennungsmechanismen spielen auch genetische Risikofaktoren eine Rolle, die zu einer Prädisposition bei bestimmten Patienten führen können. Die Forschungstätigkeiten zur Charakterisierung der Immunantwort und genetischer Risikofaktoren am Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie & Mykologie sind in wichtige nationale Forschungsverbünde integriert. Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung werden im Rahmen von InfectControl 2020 (Wissenschaftlicher Geschäftsführer: Prof. Dr. O. Kurzai) fachübergreifend und interdisziplinär innovative Lösungsansätze zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten erarbeitet. Der durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderte Sonderforschungsbereich Transregio FungiNet (TR124) widmet sich der systembiologischen Analyse von Pathogen-Wirt Interaktion bei invasiven Pilzinfektionen.

Forschungsschwerpunkte

Virulenzdeterminanten von *Candida* spp. (O. Kurzai)

Hefepilze der Gattung *Candida* mit den wichtigsten Vertretern *Candida albicans* und *Cand-*

ida glabrata sind die häufigste Erreger invasiver Pilzinfektionen in Deutschland. *C. albicans* kann auf veränderte Umweltbedingungen mit einem morphologischen Wechsel zwischen Hefeform und filamentösen Formen reagieren. Diese morphologische Plastizität ist ein zentraler Virulenzfaktor. In unseren Arbeiten analysieren wir die genetische Regulation der morphologischen Plastizität von *C. albicans*. Im Gegensatz zu *C. albicans* liegt *C. glabrata* monomorph als Hefepilz vor und ist nicht in der Lage filamentöse Formen zu bilden. Entsprechend unterscheiden sich die Virulenzmechanismen dieses Erregers und auch seine Immunerkennung erheblich von *C. albicans*. Durch vergleichende Analysen beider Erreger in Infektionsmodellen sollen die unterschiedlichen Virulenzmechanismen genauer charakterisiert werden.

Immunantwort bei invasiven Pilzinfektionen (O. Kurzai)

Die Entstehung invasiver Pilzinfektionen wird in der Regel durch eine Störung der Immunantwort des Wirts begünstigt. Um die Bedeutung der verschiedenen Bestandteile des Immunsystems bei der Induktion und Aufrechterhaltung protektiver Immunantworten gegen humanpathogene Pilze zu untersuchen, werden etablierte Infektionsmodelle für primäre humane Immunzellen sowie ein Vollblutinfektionsmodell genutzt. Dieses erlaubt mit Hilfe bioinformatischer Modellierungen Rückschlüsse auf die Immunantwort gegen Pilze im Rahmen systemischer Infektionen. Der klinische Verlauf einer invasiven Infektion und Sepsis wird darüber hinaus auch von der genetischen Prädisposition des Patienten beeinflusst. Neben der Identi-

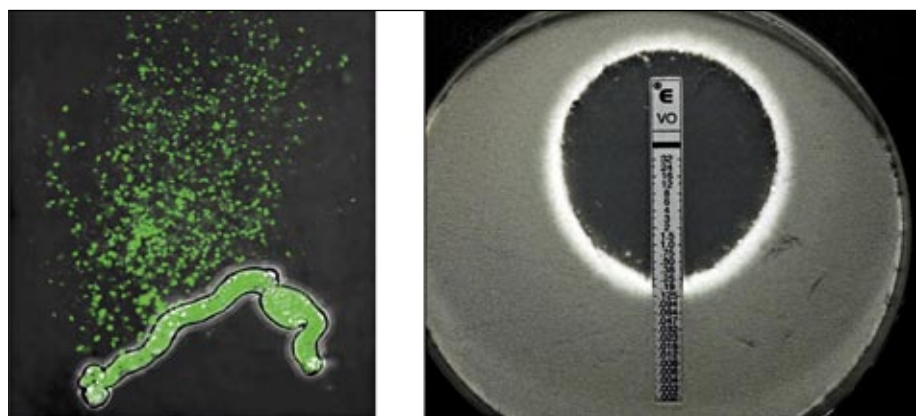


Abb. 1: Azol-Antimykotika wirken fungizid auf den humanpathogenen Schimmelpilze *Aspergillus fumigatus*. (Links) Hyphe von *A. fumigatus* nach Azol-Exposition. Die Mitochondrien des Pilzes wurden grün eingefärbt. Nach Kontakt mit dem Antimykotikum kommt es zu einem Verlust der Zellintegrität und teilweise zum Aufplatzen der Hyphen. (Rechts) Resistenztestung eines *A. fumigatus*-Isolats gegen Voriconazol.

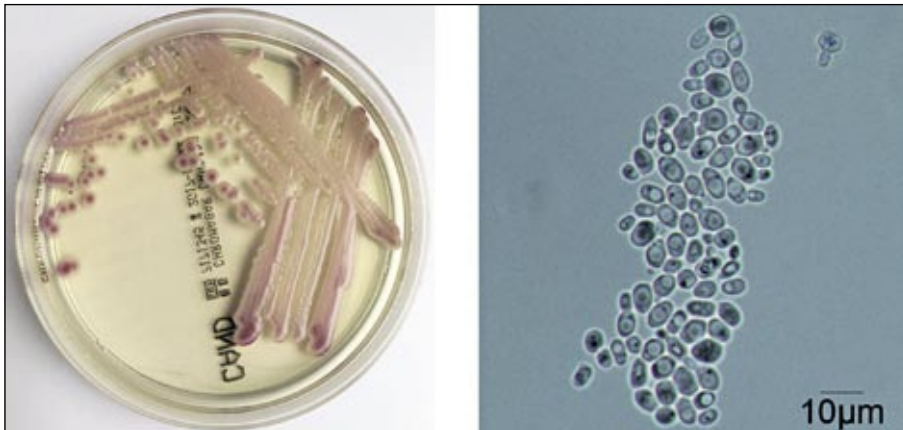


Abb. 2: Der 2009 erstmals beschriebene Erreger *Candida auris* (links: Agarkultur, rechts: Mikroskopie) breitet sich weltweit aus und wird im Gegensatz zu anderen *Candida* spp. von Mensch zu Mensch übertragen, so dass es zu Ausbrüchen kommen kann. Die ersten deutschen Fälle von *C. auris* Infektionen wurden am NRZMyk bestätigt und epidemiologisch aufgearbeitet.

fizierung solcher genetischen Risikodeterminanten versucht die Arbeitsgruppe Modelle für die funktionale Relevanz solcher Polymorphismen zu entwickeln.

Virulenz und Antimykotikaresistenz bei *Aspergillus fumigatus* (J. Wagener)

Zur Therapie invasiver Mykosen stehen aktuell nur eine begrenzte Zahl Antimykotika zur Verfügung. Durch die zunehmende Entwicklung von Resistenzen wird die Auswahl an wirksamen Substanzen weiter eingeschränkt. Ziel unserer Arbeit ist die Untersuchung der Wirkungsweisen von Antimykotika. Hierbei interessieren uns die genauen Mechanismen, die beim Pilz zur Wachstumsinhibition bzw. zum Absterben führen und sich in verschiedenen Pilzspezies ganz unterschiedlich manifestieren können. So wirken beispielsweise Azol-Antimykotika wachstumshemmend (fungistatisch) gegen *Candida*, aber abtötend (fungizid) gegen *Aspergillus*. Umgekehrt wirken Echinocandin-Antimykotika fungizid gegen *Candida* und aber fungistatisch gegen *Aspergillus*. Durch Untersuchung der Grundlagen dieser unterschiedlichen Wirkungsweisen sowie durch Identifizierung von Mechanismen, die zum Überleben von Pilzen in Gegenwart von Antimykotika und Immunsystem beitragen, versuchen wir neue Ansatzpunkte zur Verbesserung antimykotischer Therapien zu entwickeln.

Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen NRZMyk (O. Kurzai)

Das NRZMyk ist zentraler Ansprechpartner in Deutschland für alle Fragen zur Diagnos-

tik und Therapie invasiver Pilzinfektionen. In den letzten Jahren konnte sowohl die diagnostische Arbeit (>600 Untersuchungsmaterialien pro Jahr bis Ende 2018) als auch die Beratungstätigkeit weiter ausgebaut werden. Schwerpunkt ist die Artbestimmung seltener und unbekannter Infektionserreger sowie die Resistenztestung. Für Erregernachweise aus klinischen Materialien wurde eine Palette molekularer Verfahren entwickelt. Das NRZMyk ist an klinischen und epidemiologischen Studien zur Diagnostik von Pilzinfektionen auf Intensivstationen und zur Ausbreitung des neuen Erregers *Candida auris* beteiligt. In Kooperation mit der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf hat das NRZMyk ein Nationales Register für Pilzkeratitiden etabliert. Wichtige Aktivität des NRZMyk ist darüber hinaus die Mitwirkung in Normungs- und Regelungsgremien wie dem Ausschuss zu Fragen der Empfindlichkeitstestung von Pilzen der EUCAST und dem Nationalen Antibiota-Sensitivitätstest-Komitee (NAK).

Neue diagnostische Verfahren für Invasive Pilzinfektionen

(J. Wagener, O. Kurzai)

Die erfolgreiche und oft lebensrettende Therapie invasiver Pilzinfektionen beruht auf einer frühzeitigen Diagnose der Erkrankung. Die Verbesserung diagnostischer Verfahren ist daher ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppen. Zur Erkennung systemischer Pilzinfektionen steht derzeit nur ein begrenztes Repertoire an diagnostischen Tests zur Verfügung. Neben der kulturellen Anzucht der Krankheitserreger und der PCR ist vor allem auch der Nachweis von Pilz-Antigenen im Blut von infizierten Patienten eine wichtige Technik zur frühzeitigen Erkennung einer

Infektion. Insbesondere bei schwer immunsupprimierten Patient, beispielsweise nach Stammzelltransplantationen, spielen diese Verfahren eine wichtige Rolle. Unter anderem in Zusammenarbeit mit Partnern aus der Industrie untersuchen und evaluieren wir neue Verfahren zur Erkennung von Pilzinfektionen sowie zum Nachweis von Antimykotikaresistenzen.

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

Barber AE, Weber M, Kaerger K, Linde J, Götz H, Duerschmied D, Markert A, Guthke R, Walther G, Kurzai O. (2019) Comparative genomics of serial *Candida glabrata* isolates and the rapid acquisition of echinocandin resistance during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 63. pii:e01628-18.

Cunha C, Gonçalves SM, Duarte-Oliveira C, Leite L, Lagrou K, Marques A, Lupiañez CB, Mesquita I, Gaifem J, Barbosa AM, Pinho Vaz C, Branca R, Campilho F, Freitas F, Ligeiro D, Lass-Flörl C, Löffler J, Jurado M, Saraiva M, Kurzai O, Rodrigues F, Castro AG, Silvestre R, Sainz J, Maertens JA, Torrado E, Jacobsen ID, Lacerda JF, Campos A Jr, Carvalho A. (2017) IL-10 overexpression predisposes to invasive aspergillosis by suppressing antifungal immunity. *J Allergy Clin Immunol* 140:867-870.

Dichtl K, Seybold U, Wagener J. (2018) Evaluation of a Turbidimetric β -d-Glucan Test for Detection of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J Clin Microbiol* 56. pii:e00286-18.

Geißel B, Loiko V, Klugherz I, Zhu Z, Wagener N, Kurzai O, van den Hondel CAMJJ, Wagener J. (2018) Azole-induced cell wall carbohydrate patches kill *Aspergillus fumigatus*. *Nat Commun* 9:3098.

Pohlars S, Martin R, Krüger T, Hellwig D, Hänel F, Kniemeyer O, Saluz HP, Van Dijck P, Ernst JF, Brakhage A, Mühlischlegel FA, Kurzai O. (2017) Lipid Signaling via Pkh1/2 Regulates Fungal CO₂ Sensing through the Kinase Sch9. *MBio* 8. pii:e02211-16.

KONTAKTDATEN



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

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

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

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

Aufgaben und Struktur

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 klinisch relevante Forschung.

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)

Für die meisten medizinisch relevanten Bakterien sind die ablaufenden Prozesse in der RNA-Biologie bei der Vielfalt von assoziierten RNA-Molekülen und Proteinen noch nicht entschlüsselt. Erhebliche Erkenntnisse werden mit der Entwicklung neuer Techniken gewonnen. Das Vogel-Labor ist bestrebt, die Funktionen nichtkodierender RNAs und RNA-bindender Proteine in wichtigen bakteriellen Pathogenen und der enormen Vielzahl von verschiedenen Bakterien, die das menschliche Mikrobiom bilden, zu analysieren. Sie entwickeln neue auf *RNA-seq* basierende Techniken, um die RNA-Welt jeder Mikrobe schnell zu erfassen, idealerweise auf der Ebene einzelner Zellen.

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. Die Ölschläger-Gruppe konzentriert sich auf die Identifizierung bakterieller Adhäsine und die

entsprechenden eukaryotischen Rezeptoren. Substanzen wie Phytopharmaka mit unbekannten Wirkmechanismen werden auf ihre Fähigkeit getestet, die Bakterienhaftung und das Eindringen in Wirtszellen zu hemmen. Der als Medikament zugelassene probiotische *E. coli*-Stamm Nissle 1917 ist das meist untersuchte Bakterium in der Gruppe Ölschläger. Sie zeigten, dass er die Adhäsion und Invasion pathogener Bakterien inhibieren kann. Die dazu ursächlichen molekularen Mechanismen zur Wirkungsweise dieses probiotischen *E. coli*-Stammes werden untersucht.

Immunologie und Zellbiologie zur Pathogenität von Leishmanien (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 Entwicklung neuartiger Strategien zur Impfung und Immuntherapie sowie die Identifizierung neuer leishmanizider Wirkstoffe einschließlich der Analyse ihrer Wirkmechanismen sind Schwerpunkte der Forschungsaktivitäten der Arbeitsgruppe.

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

Der Hefepilz *Candida albicans* ist ein harmloser Kommensale im Verdauungstrakt

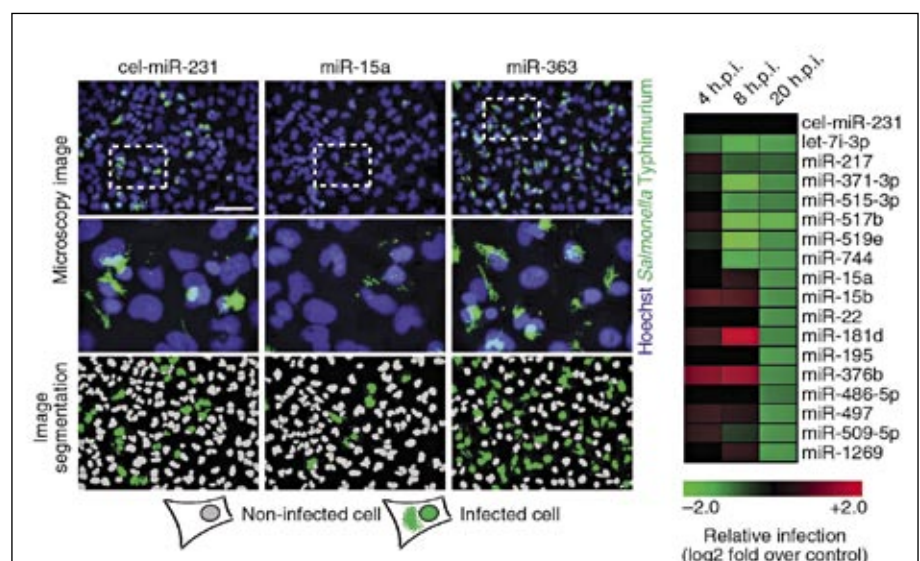


Abb.: A: Analyse von HeLa-Zellen nach Behandlung mit microRNAs und darauffolgender Infektion mit Salmonellen. B: microRNAs haben Einfluss auf das Ausmaß der Salmonelleninfektion (modifiziert Maudet et al. 2014), Nature Communications 22;5:4718).

von gesunden Menschen. Allerdings kann *C. albicans* vor allem in immunsupprimierten Patienten auch oberflächliche Infektionen der Schleimhäute sowie lebensbedrohliche disseminierte Infektionen hervorrufen. In der Forschungsgruppe von J. Morschhäuser wird 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)

Der RNA-Metabolismus ist essentiell für eine Reihe von Wirtszellfunktionen. Es ist daher nicht überraschend, dass Pathogene ausgeklügelte Mechanismen entwickelt haben, um diese Stoffwechselprozesse zu ihrem eigenen Vorteil zu nutzen. Innerhalb der Arbeitsgruppe von A. Eulalio werden die Auswirkungen der bakteriellen Infektion auf den zellulären RNA-Stoffwechsel des Wirts untersucht. Dabei interessiert vor allem die microRNA des Wirtes, mit der Fragestellung, ob bakterielle Infektionen von gleichen microRNAs reguliert werden oder ob jede Infektion eine spezielle microRNA-Signatur benötigt. Zur Analyse wird Hochdurchsatzscreening von RNA-Bibliotheken mit automatisierter Mikroskopie und RNA-Sequenzierung kombiniert.

Virulenz- und Resistenzmechanismen von *Staphylococcus aureus*

(K. Ohlsen)

Staphylococcus aureus ist aktuell einer der Hauptauslöser und wichtigster Erreger von im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen. Die Arbeitsgruppe von K. Ohlsen ist daran interessiert, die molekularen Aspekte der Virulenz und Antibiotikaresistenz zu untersuchen. Ein Schwerpunkt ist die Aufklärung der Funktion von Proteinkinasen und korrespondierenden Phosphatasen. Mittels neuer Technologien wie dem *in vivo* Imaging werden die ablaufenden Prozesse während der Infektion und die Abwehrmechanismen des Wirtes untersucht. Darüber hinaus entwickeln die Arbeitsgruppe neue Strategien zur Bekämpfung antibiotikaresistenter *S. aureus*. Eine antikörperbasierte Therapie wird als immuntherapeutische Anwendungsmöglichkeit untersucht.

Molekularbiologie pathogener Staphylokokken

(W. Ziebuhr)

Infektionen mit den nosokomialen Erregern *Staphylococcus aureus* und *S. epidermidis* gehören zu den wichtigsten Erregern von im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Infektionen. Bei Verwendung von medizinischen Implantaten, besonders bei immunsupprimierten Patienten, verursachen sie häufig lebensbedrohliche Infektionen. Die Ziebuhr-Gruppe befasst sich mit den Faktoren und Prozessen, die für die Pathogenese von Infektionen mit Staphylokokken von Bedeutung sind und die zur Etablierung dieser Erreger im Hospitalmilieu beitragen. Das Hauptinteresse gilt der Epidemiologie, Genetik und Molekularbiologie von Staphylokokken mit Schwerpunkt auf Verbindung von Grundlagenforschung und Klinik.

Strukturbiologie von Mykobakterien

(S. Geibel)

Tuberkulose ist eine hochinfektiöse Atemwegserkrankung, die durch verschiedene Mykobakterienstämme verursacht wird. Mykobakterien verwenden eine Vielzahl von Typ-VII-Sekretionssystemen, um die Wirtszelle zu manipulieren und ihrer Immunantwort zu entgehen. Die Geibel-Gruppe verwendet verschiedene strukturelle Ansätze, einschließlich Röntgenkristallographie und Kryo-Elektronenmikroskopie, um ein molekulares und funktionales Verständnis der Typ-VII-Sekretionsmaschinen zu erlangen.

Wirt-Pathogen-Mikrobiota Transkriptomik

(A. Westermann)

Bakterielle Infektionen in Säugetieren sind komplexe biologische Prozesse, welche Wechselwirkungen einer Vielzahl unterschiedlicher Organismen aus unterschiedlichen Reichen einschließen. Die Gruppe untersucht mit welchen molekularen Mechanismen pathogene Bakterien Infektionen hervorrufen, bzw. kommensale Bakterien ihren Wirt besiedeln und schützen. Mit Hilfe neuester RNA-Sequenzierungsmethoden sollen nicht-kodierende RNA-Moleküle in Pathogenen sowie im Wirt samt seiner Mikrobiota identifiziert und charakterisiert werden. Im Fokus der Untersuchungen stehen pathogene Darmbakterien wie *Salmonella enterica* und Vertreter der natürlichen Darmmikrobiota wie das anaerobe Bakterium *Bacteroides thetaiotaomicron*. Das Ziel ist die Identifizierung und molekulare Charakterisierung neuer, nichtkodierender RNAs und RNA-Bindeproteine, die künftig als Therapie-

tika oder Biomarker in Bezug auf bakterielle Virulenz oder zum Schutz vor pathogenen Angriffen einsetzbar sind.

Lehre

Die Wissenschaftler des IMIB unterrichten Bachelor- und Masterstudenten der Medizin, Biologie, Biochemie und Lebensmittelchemie in Vorlesungen und Praktika. Weitere Veranstaltungen sind in das Curriculum der Biomedizin-Ausbildung integriert. Ein großer Teil der Lehraktivitäten ist der Ausbildung von Biomedizin-Studenten gewidmet. Es gibt praktische Kurse zu molekularer Infektionsbiologie, molekularer Mikrobiologie und Mykologie sowie Vorlesungen zu allgemeiner Mikrobiologie, Pathogenität und Immunologie und Seminare zu aktuellen Themen der Infektionsbiologie. Darüber hinaus werden Vorlesungen und Seminare für Medizinstudierende des Studiengangs „Translationale Medizin“ angeboten. Das Institut organisiert außerdem Vorlesungen, Kurse, Seminare und *Summer Schools* für Mitglieder des Doktorandenkollegs Infektionsbiologie der *Graduate School of Life Sciences* und bietet für die Studenten Praktikumsplätze an.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Dugar G, Leenay RT, Eisenbart SK, Bischler T, Aul BU, Beisel CL, Sharma CM. (2018) CRISPR RNA-Dependent Binding and Cleavage of Endogenous RNAs by the *Campylobacter jejuni* Cas9. *Mol Cell* 69:893-905.

García-Fernández E, Koch G, Wagner RM, Fekete A, Stengel ST, Schneider J, Mielich-Süss B, Geibel S, Markert SM, Stigloher C, Lopez D. (2017) Membrane Microdomain Disassembly Inhibits MRSA Antibiotic Resistance. *Cell* 171:1354-1367.

Michaux C, Holmqvist E, Vasicek E, Sharan M, Barquist L, Westermann AJ, Gunn JS, Vogel J. (2017) RNA target profiles direct the discovery of virulence functions for the cold shock proteins CspC and CspE. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:6824-6829.

Stapels DAC, Hill PWS, Westermann AJ, Fisher RA, Thurston TL, Saliba AE, Blommestein I, Vogel J, Helaine S. (2018) *Salmonella* persists undermine host immune defenses during antibiotic treatment. *Science* 362:1156-1160.

Tawk C, Nigro G, Rodrigues Lopes I, Aguilar C, Lisowski C, Mano M, Sansonetti P, Vogel J, Eulalio A. (2018) Stress-induced host membrane remodeling protects from infection by non-motile bacterial pathogens. *EMBO J* 37: e98529.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. rer. nat. Cynthia Sharma
(Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82560
Fax: 0931/31-82578
E-mail: cynthia.sharma@uni-wuerzburg.de
www.imib-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Molekulare Infektionsbiologie II wurde 2016 als neuer Lehrstuhl am Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) eingerichtet. Das IMIB ist eine interdisziplinäre Forschungseinrichtung innerhalb der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg und Teil des Zentrums für Infektionsforschung (ZINF). Die Wissenschaftler am IMIB untersuchen die grundlegenden Prinzipien von Infektionsprozessen und Wirt-Pathogen-Wechselwirkungen einer Vielzahl bakterieller oder eukaryotischer Pathogene. Der Lehrstuhl für Molekulare Infektionsbiologie II konzentriert sich dabei auf die Mechanismen und Funktionen der posttranskriptionellen Genexpressionskontrolle bei gastrointestinalen bakteriellen Krankheitserregern. Wir sind insbesondere an der Identifizierung und Charakterisierung von kleinen regulatorischen RNA-Molekülen und assoziierten RNA-Bindeproteinen interessiert, welche die Stressantwort und Virulenz von pathogenen Epsilonproteobakterien, wie dem Magenkeim *Helicobacter pylori* und dem Lebensmittelkeim *Campylobacter jejuni*, kontrollieren. Für eine genomweite Analyse von RNA-Molekülen sowie für die Untersuchung von RNA-Protein-Komplexen verwenden und entwickeln wir verschiedene Hochdurchsatzsequenzierungsmethoden. Diese Ansätze

werden mit mikrobiologischen, genetischen, biochemischen und infektionsbiologischen Methoden kombiniert, um neue RNA- oder Proteinfaktoren zu identifizieren und funktionell zu charakterisieren. Unsere Forschung wird nicht nur Aufschluss über die Rolle von RNA-basierter Regulation bei der Virulenz von Epsilonproteobakterien geben, sondern auch generelle Prinzipien der posttranskriptionellen Regulation in anderen bakteriellen Pathogenen aufzeigen.

Forschungsschwerpunkte

Posttranskriptionelle Genregulation bei bakteriellen Pathogenen

Die posttranskriptionelle Regulation ist eine zentrale Ebene der zellulären Genexpressionskontrolle, bei der nicht-kodierende RNA-Moleküle (ncRNAs), RNA-Binderoteine (RBPs) und Ribonukleasen (RNasen) als zentrale Regulatoren wirken. Die 50- bis 200-nt-langen kleinen RNAs (engl. small RNAs = sRNAs) bilden eine heterogene Klasse von Molekülen in Bakterien, die als Reaktion auf wechselnde Wachstums- und Umweltbedingungen deren Genexpression regulieren und auch die Virulenz bakterieller Krankheitserreger kontrollieren können. Mittels genomweiter Ansätze wurden in den letzten Jahren Hunderte neuer sRNAs in verschiedenen Bakterien, einschließlich vieler Krankheitserreger, entdeckt, wobei deren Funktionen und zelluläre Ziele in den meisten Fällen noch weitgehend unbekannt sind. Die Modellorganismen in unserem Labor sind der Magenkeim *Helicobacter pylori*, der Erreger von Magenkrebs, und der verwandte, durch Lebensmittel übertragene Erreger *Campylobacter jejuni*, die derzeit häufigste Ursache für bakterielle Lebensmittelvergiftungen (Abb. 1). Mit verschiedenen Hochdurchsatzsequenzierungsmethoden haben wir die Gesamtheit aller exprimierten RNA-Moleküle (sog. Transkriptom) von *H. pylori* und *C. jejuni* annotiert und kartiert und hierbei eine Vielzahl von konservierten und stammspezifischen sRNAs identifiziert. Mittels genomischen, biochemischen, molekularbiologischen und genetischen Ansätzen untersuchen wir nun die physiologischen Rollen und zugrundeliegenden molekularen Mechanismen von sRNAs und RBPs bei der Stressantwort und Virulenzkontrolle dieser Humanpathogene. Zum Beispiel konnten wir zeigen, dass die hoch konservierte sRNA „RepG“ in *H. pylori* direkt an eine phasenvariable, homopolymere Sequenz in einer Boten-RNA eines Chemotaxisrezeptors bindet. Dabei bestimmt die variable Länge dieser G-reichen Sequenz den Ausgang (Aktivierung oder Reprimierung) der post-transkrip-

tionellen Regulation durch die sRNA RepG und vermittelt dadurch eine stammspezifische Genregulation. Dies stellt einen unerwarteten Zusammenhang zwischen sRNA-vermittelter Genregulation und sogenannter Phasenvariation dar, die häufig mit der Regulation und Kontrolle bakterieller Virulenz assoziiert ist. Neben den Studien zur RepG sRNA haben wir für weitere sRNAs in *H. pylori* und *C. jejuni* erste Zielgene identifiziert, die für verschiedene Kolonisations- oder Virulenzfaktoren kodieren und somit auf eine Rolle dieser sRNAs in der Pathogenese hindeuten können.

Identifizierung und Charakterisierung von RNA-Proteinkomplexen

In der sRNA-vermittelten Regulation von Enterobakterien wie z.B. *Escherichia coli* oder Salmonellen spielt das RNA-Bindeprotein Hfq eine zentrale Rolle. Da die von uns untersuchten Epsilonproteobakterien, sowie 50% aller Bakterien, kein Hfq-Homolog besitzen, sind wir an der Entdeckung alternativer Proteinfaktoren interessiert, die an der posttranskriptionellen Regulation dieser Bakterien beteiligt sind. Mithilfe biochemischer und genomischer Ansätze, bei denen RNA-Protein-Komplexe isoliert und analysiert werden, versuchen wir neue RNA-Bindeproteine zu identifizieren. Zum Beispiel haben wir mittels Co-Immunopräzipitation in Kombination mit globaler RNA-Sequenzierung (RIP-seq) die direkten RNA-Bindungspartner des Translationsregulators CsrA in *C. jejuni* ermittelt. Dadurch fanden wir heraus, dass viele Boten-RNAs von Genen des bakteriellen Flagellums direkte CsrA-Ziele sind und dass die Boten-RNA des Hauptflagellins nicht nur das Hauptziel der CsrA-Repression ist, sondern gleichzeitig auch als RNA-Antagonist der CsrA-Aktivität fungiert (Dugar et al., 2016, Nature Communications). Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Boten-RNA des Flagellins



Abb. 1: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme des Lebensmittelkeims *Campylobacter jejuni* bei 3000-facher Vergrößerung.

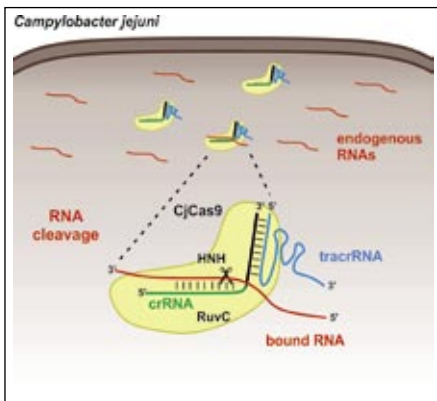


Abb. 2: Spaltung von endogenen RNAs durch die CRISPR-Cas9-Nuklease von *C. jejuni*. Die crRNA-gesteuerten CRISPR-Cas9-Nukleasen schneiden typischerweise doppelsträngige DNA-Moleküle. Die *C. jejuni* Cas9 Nuklease (CjCas9) kann zudem auch einzelsträngige RNA-Moleküle schneiden. Hierbei wird sie über die nativen crRNA-Guides zur Ziel-RNA gebracht, die dann durch die HNH-Domäne von CjCas9 geschnitten wird. Abbildung angepasst von Dugar et al. (2018) Mol Cell.

zellteilungsabhängig an den Zellpolen lokalisiert ist und dass diese Lokalisierung durch CsrA und seinen Proteinantagonist FliW reguliert wird. Dies legt nahe, dass post-transkriptionelle Netzwerke in Bakterien eine hohe zeitliche und räumliche Komplexität aufweisen.

Mechanismen und Funktionen von CRISPR-Cas9 in *Campylobacter*

CRISPR-Cas-Systeme sind RNA-basierte prokaryotische Immunsysteme, die auf CRISPR RNA (crRNA)-Guides und spezifischen Nukleasen beruhen, um eindringende, fremde Nukleinsäuren wie beispielsweise Phagen oder Plasmide zu inaktivieren. Die Verwendung von Komponenten solcher Systeme, wie die Cas9-Nuklease, hat vor kurzem die Genom-Editierung von Eukaryoten revolutioniert und CRISPR-Cas-Systeme werden mittlerweile für vielfältige biotechnologische Anwendungen genutzt. Die Untersuchung diverser CRISPR-Cas-Systeme in Prokaryoten hat eine hohe Diversität der beteiligten Proteinkomponenten und Wirkmechanismen aufgezeigt, die für spezielle technische Ansätze geeignet sind. Die Cas9-Nuklease schneidet typischerweise doppelsträngige DNA. Mittels Co-Immunopräzipitation in Kombination mit RNA-Sequenzierung konnten wir zeigen, dass die CRISPR-Cas9-Nuklease von *C. jejuni* (CjCas9) zudem endogene RNAs binden und schneiden kann (Dugar et al., 2018, Molecular Cell). Diese spezifische RNA-Nukleaseak-

tivität von CjCas9 kann *in vitro* programmiert werden und bietet neue Möglichkeiten für biotechnologische Anwendungen. Aktuell untersuchen wir, ob eine RNA-Spaltung durch CjCas9 eine Rolle in der Genregulation oder Virulenzkontrolle von *Campylobacter* spielt und somit Funktionen zusätzlich zur Abwehrfunktion einnimmt.

3D-Infektionsmodelle zur Untersuchung von Wirt-Pathogen-Interaktionen

Um die Rolle bakterieller sRNAs während der Infektion zu untersuchen und Faktoren zu identifizieren, die für Wirt-Pathogen-Interaktionen wichtig sind, entwickeln und verwenden wir neuartige dreidimensionale (3D) Infektionsmodelle basierend auf künstlicher Gewebezüchtung (sog. Tissue Engineering). Im Vergleich zu klassischen zweidimensionalen Zellkulturmodellen können solche komplexen multizellulären 3D-Gewebekulturen die Komplexität und Mikroumgebung menschlichen Gewebes besser abbilden. Dies ist insbesondere für Experimente mit humanpathogenen Bakterien relevant, für die oftmals nur eingeschränkte Infektionsmodelle zur Verfügung stehen. Wir haben ein menschliches Dünndarmmodell erfolgreich für Infektionen mit dem Darmpathogen *C. jejuni* etabliert und weiterentwickelt und arbeiten zudem an der Entwicklung eines Magenmodells für *H. pylori*. Um bakterielle Gene zu identifizieren, die für Wirt-Pathogen-Interaktionen während Infektionen dieser Modelle relevant sind, verwenden wir beispielsweise Screens mit bakteriellen Transposon-Mutanten-Bibliotheken sowie sogenanntes „Dual RNA-seq“ zur Analyse von Genexpressionsänderungen von Wirt und Pathogen im Infektionsverlauf. Mittels unserer 3D-Infektionsmodelle möchten wir die regulatorischen und physiologischen Zusammenhänge identifizieren, welche die Virulenz in diesen weitverbreiteten Humanpathogenen beeinflussen.

Identifizierung und Charakterisierung von kleinen Proteinen

Um die Biologie oder Virulenz eines Pathogens zu verstehen, ist ein vollständiger Katalog der exprimierten Proteine erforderlich. Das sogenannte *Ribosomen-Profiling* (Ribo-seq; Identifizierung von translatierten Transkripten durch Sequenzierung von Ribosomen geschützten Boten-RNA-Abschnitten) erlaubt eine genomweite Analyse der in der Zelle translatierten RNA-Moleküle. Solche Ribo-seq-basierten Studien zum „Translatom“ haben eine Vielzahl von neuen kleinen offenen Leserastern (sORFs) identifiziert,

die für kleine Proteine mit verschiedensten Funktionen in der Zelle kodieren können. Wir haben solche Ribo-seq-Analysen in *H. pylori* und *C. jejuni* etabliert und dadurch eine Vielzahl neuer, kleiner Proteine < 70 Aminosäuren identifiziert. Neben der sORF-Kartierung verwenden wir das Ribosomen-Profiling zudem, um die Genregulierung mittels posttranskriptioneller Kontrolle von *C. jejuni* und *H. pylori* auf globaler Ebene zu erforschen. Aktuell untersuchen wir die Funktionen ausgewählter kleiner Proteine, die wir in *C. jejuni* identifiziert haben. Dabei konnten wir für einige erste Phänotypen aufzeigen, wie z. B. eine Rolle in der Motilität der Bakterien.

Lehre

Der Lehrstuhl für Molekulare Infektionsbiologie II ist an der Lehre von Studierenden der Bachelor- und Master-Studiengänge Biomedizin, Biologie und Biochemie beteiligt. Unsere Lehraktivitäten umfassen Vorlesungen, Seminare und praktische Kurse sowie die Betreuung von Forschungspraktika und Abschlussarbeiten von Bachelor- und Masterstudierenden. Unsere Promovierenden sind Mitglieder der Sektion „Infektion und Immunität“ der Graduate School of Life Sciences (GSLs), und der Lehrstuhl ist an der Graduiertenbetreuung und -ausbildung beteiligt, beispielsweise bei der Organisation von Workshops, z.B. im Rahmen des GRK 2157 (3D-Infekt).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bischler T, Hsieh PK, Resch M, Liu O, Tan HS, Foley PL, Hartleib A, Sharma CM, Belasco JG. (2017) Identification of the RNA pyrophosphohydrolase RppH of *Helicobacter pylori* and global analysis of its RNA targets. *J Biol Chem* 292:1934-1950.

Dugar G, Leenay RT, Eisenbart SK, Bischler T, Aul BU, Beisel CL, Sharma CM. (2018) CRISPR RNA-dependent binding and cleavage of endogenous RNAs by the *Campylobacter jejuni* Cas9. *Mol Cell* 69:893-905.e7.

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*. *Nat Commun* 7:11667.

Fei J, Sharma CM. (2018) RNA Localization in Bacteria. *Microbiol Spectr* doi:10.1128/microbiol-spec.RWR-0024-2018.

Svensson SL, Sharma CM. (2016) Small RNAs in Bacterial Virulence and Communication. *Microbiol Spectr* doi:10.1128/microbiol-spec.VMBF-0028-2015.

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

Prof. Dr. med. Thomas Keil, MPH
Brückenprofessur mit dem Bayerischen
Landesamt für Gesundheit und Lebens-
mittelsicherheit (LGL)
Tel.: 0931/201-647320

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. Im Jahr 2012 wurde eine Professur für Biometrie am IKE-B eingerichtet (Univ.-Prof. Dr. Dr. G. Gelbrich). Im Jahr 2018 wurde zudem eine Professur für Prävention und Gesundheitsförderung (Univ.-Prof. Dr. T. Keil) als Brückenprofessur mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) besetzt, die mit der Leitung des Instituts für Kurortmedizin und Gesundheitsförderung (IKOM) am LGL in Bad Kissingen verbunden ist.

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. Zukünftig werden die Forschungsschwerpunkte durch den Themenbereich Prävention und Gesundheitsförderung in Kooperation mit dem Institut für Kurortmedizin und Gesundheitsförderung (IKOM) am LGL in Bad Kissingen ergänzt.

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. Dr. Götz Gelbrich vertreten. 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).

tiert eine enge Kooperation mit der Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg, insbesondere im Bereich Biometrie. Der Themenschwerpunkt Biometrie wird durch Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich vertreten. 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.

Für diesen Bereich sei exemplarisch die kürzlich begonnene Studie „PREvention of STroke in Intracerebral haemorrhage survivors with Atrial Fibrillation“ (PRESTIGE-AF) genannt, die im Rahmen des „European Union Research and Innovation Programme Horizon 2020“ gefördert wird (<http://www.prestige-af.org>). PRESTIGE-AF ist eine internationale, multizentrische, offene, prospektiv ran-

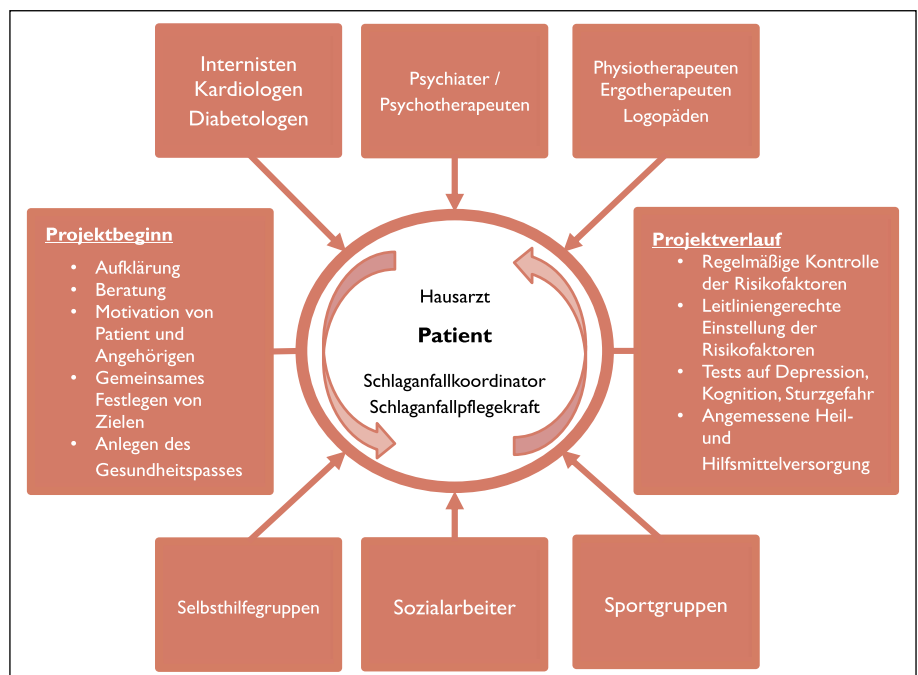


Abb.: geplantes Nachsorgeprogramm SANO

domisierte klinische Studie unter der Leitung von Prof. Roland Veltkamp, Imperial College, London. Die Studie wird in 8 europäischen Ländern durchgeführt um zu untersuchen, ob eine Behandlung mit direkte orale Antikoagulanzen (DOAC) eine effektive und sichere Option zur Schlaganfallprävention von Patienten mit intrazerebraler Blutung (ICH) und begleitendem Vorhofflimmern sind. Das Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie entwickelt im Rahmen der Substudie „predictive modelling“ ein individuelles Risikoprädiktionsmodell für wiederholte Schlaganfälle basierend auf umfangreichen Patientencharakteristika. Dieses Modell wird in einem zweiten Schritt durch Hinzufügen relevanter biologischer Merkmale (Biomarker, Genotypisierung) und neurologischer Informationen aus Bildgebungsdaten erweitert. Ein umfassendes Modell soll zukünftig als Entscheidungshilfe für individuell zugeschnittene Präventionsstrategien bei Patienten nach ICB mit begleitendem Vorhofflimmern dienen.

Versorgungsforschung

Der Themenbereich Versorgungsforschung beschäftigt sich mit Untersuchungen zu Qualität und Angemessenheit der medizinischen Versorgung in der Bevölkerung. In diesem Themenbereich werden eine Reihe von Register- und Kohortenstudien hauptsächlich im Bereich Herz-Kreislauf-erkrankungen (z. B. EUROASPIRE Studien) sowie Schlaganfall (z.B. ADSR, RASUONA-prime) durchgeführt. Weiterhin ist das IKE-B als evaluierende Einrichtung an einer Reihe von Projekten zur Verbesserung der Versorgung oder Entwicklung von neuen Versorgungskonzepten bei unterschiedlichen Krankheitsbildern beteiligt (z. B. SANO, OVERBEAS; ZSE-DUO).

Exemplarisch sei hierbei das Projekt „Strukturierte ambulante Nachsorge nach Schlaganfall – SANO“ genannt, das im Rahmen des Innovationsfonds durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gefördert wird (01NVF17032). SANO ist eine cluster-randomisierte Versorgungsforschungsstudie, die in 30 Regionen in Deutschland durchgeführt und klinisch durch Prof. Dr. Armin Grau, Neurologische Klinik des Klinikums Ludwigs-hafen, geleitet und durch das IKE-B evaluiert wird. Ziel des Projektes „SANO“ ist die Verbesserung der Versorgung nach ischämischen Schlaganfall sowie einer besseren Diagnose und Therapie von Komplikationen. Dafür wird in den Interventionsregionen ein berufsgruppenübergreifendes Netzwerk aufgebaut (Abb.). Die Patienten erhalten nach Studieneinschluss eine ausführliche Beratung, führen Motivationsgespräche und for-

mulieren individuelle Zielvereinbarungen unter Einbeziehung von Angehörigen. Ein Gesundheitsspass dient als Steuerungsinstrument. Durch regelmäßige Vorstellungen in der Klinik und beim Hausarzt kann eine Behandlung von Risikofaktoren direkt eingeleitet und mögliche Folgeerkrankungen besser überprüft werden. Im Anschluss wird evaluiert, inwieweit Folgekomplikationen und erneute Krankenhauseinweisungen durch die neue Versorgungsform reduziert werden können. Dafür werden insgesamt ca. 1400 Patienten aus 15 Regionen, in der die neue Versorgungsform angeboten wird, mit rund 1400 Patienten aus 15 Vergleichsregionen verglichen, die regulär versorgt werden.

Prävention und Gesundheitsförderung

Durch das 2015 in Kraft getretene Präventionsgesetz werden besonders die Länder, Kommunen und Sozialversicherungsträger in die Pflicht genommen, sich in Bereichen Prävention und Gesundheitsförderung noch stärker zu engagieren. Zur Vermeidung von häufigen chronischen Krankheiten wird das IKE-B in Zusammenarbeit mit dem Institut für Kurortmedizin und Gesundheitsförderung (IKOM) des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit präventive Konzepte entwickeln und diese wissenschaftlich evaluieren. In den Fokus rücken sollen dabei vulnerable und schwer erreichbare Zielgruppen wie Selbstständige und Klein- und Kleinstunternehmer mit wenig Möglichkeiten einer betrieblichen Gesundheitsförderung aber auch die zunehmend wachsende Anzahl der pflegenden Angehörigen.

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 sowie zu evidenzbasierter Medizin. Zudem werden vertiefende Kurse zu epidemiologischen und biometrischen Themen angeboten. 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. Insgesamt wurden bereits über 930 Beratungen durchgeführt (Stand Dezember 2018). Die enge Verflechtung von Kurs- und Beratungsangeboten trägt wesentlich zur Verbesserung der Qualität medizinischer Dissertationen bei. Das IKE-B ist zudem aktiv an der zusammen mit Professor Manfred Gessler und anderen erfolgten Weiterentwicklung des seit 2012 bestehenden Begleitstudienganges „Klinische Forschung und Epidemiologie“ zu einem Zusatzstudium „Translational Medicine“ für Medizinstudierende beteiligt. Dieser Studiengang wird seit 2018 im Rahmen des Elitenetzwerkes Bayern gefördert. Die Studierenden haben im Rahmen dieses Elitestudienganges die Möglichkeit, sich durch Auswahl von Modulen im gesamten Spektrum zwischen laborexperimentellen und patientenorientierten epidemiologischen Fächern mit Verbindung zu verschiedenen klinischen Spezialisierungen ihr individuelles Studienprofil zusammenzustellen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, Del Giudice A, Lip GYH, Kuramatsu JB, Huttner HB, Fang J, Schulman S, Martí-Fàbregas J, Gathier CS, Viswanathan A, Biffi A, Poli D, Weimar C, Malzahn U, Heuschmann P, Veltkamp R. (2017) Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology* 89:687-696.

Morbach C, Gelbrich G, Tiffe T, Eichner F, Wagner M, Heuschmann PU, Störk S; STAAB consortium, Frantz S, Maack C, Ertl G, Fassnacht M, Wanner C, Leyh R, Volkmann J, Deckert J, Faller H, Jahns R. (2018) Variations in cardiovascular risk factors in people with and without migration background in Germany - Results from the STAAB cohort study. *Int J Cardiol pii: S0167-5273(18)34130-5*.

Rücker V, Wiedmann S, O'Flaherty M, Busch MA, Heuschmann PU. (2018) Decline in regional trends in mortality of stroke subtypes in Germany from 1998 to 2015. *Stroke* 49:2577-2583.

Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jürries F, Messerschmid A, Behnke N, Gröschel S, Uphaus T, Grings A, Ibis T, Klimpe S, Wagner-Heck M, Arnold M, Protsenko E, Heuschmann PU, Conen D, Weber-Krüger M; Find-AF(randomised) Investigators and Coordinators. (2017) Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 16:282-290.

Wagner M, Wanner C, Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, Rydén L, Störk S, Heuschmann PU; EUROASPIRE IV investigators. (2017) Prevalence of chronic kidney disease and its determinants in coronary heart disease patients in 24 European countries: Insights from the EUROASPIRE IV survey of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 24:1168-1180.

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.med.uni-wuerzburg.de/rechtsmedizin

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg vertritt das Fach Rechtsmedizin in Forschung und Lehre an der Universität Würzburg und bietet rechtsmedizinische Dienstleistungen für Polizei und Justiz, im Rahmen der Krankenversorgung sowie für private Auftraggeber 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 2018 standen dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg an akademischen Mitarbeitern neben dem Vorstand 2 Oberärzte, 4 Assistenzärztinnen, 2 Biologen und 1 Toxikologe zur Verfügung. Von den insgesamt 20 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts werden 11 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 an-

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

Derzeitige wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Forensische Neuropathologie und Neurotraumatologie, die Forensische Osteologie sowie die Morphologie und Traumatologie des Todes durch Hitzeeinwirkung.

AG Forensische Neuropathologie

(S. Bohnert, M. Bohnert)

Die AG Forensische Neuropathologie und Neurotraumatologie beschäftigt sich mit den Folgen von mechanischen, chemischen bzw. pharmakologischen und hypoxischen Schädigungen des Gehirns. Schwerpunkte der

Untersuchungen sind die Möglichkeiten der postmortalen Liquordiagnostik, die Untersuchung früher Gewebsreaktionen des Gehirns auf ein mechanisches Trauma, neuropathologische Veränderungen des Gehirns bei Intoxikationen und die Entwicklung des Hirnödems. Zur Anwendung kommen histologische, zytologische, immunhistochemische Verfahren ebenso wie ELISA, FACS und Analysen der RNA-Expressionsmuster.

Im Rahmen der Obduktion entnommener Liquor cerebrospinalis wird analog zu den klinischen Fragestellungen im Hinblick auf Zellzahl und Zellart, auf die Beurteilung der Schrankenfunktion sowie zur Beschaffenheit der Zellen im Zusammenhang mit der postmortalen Liegedauer untersucht. Es zeigt sich bislang, dass eine Auswertung hinsichtlich Zellzahl und Zellbeschaffenheit auch noch bis zu 7 Tagen post mortem möglich ist. Die klinisch-chemischen Untersuchungen auf Albumin bzw. Gesamteiweiß, Glucose und Lactat geben Hinweise auf prämortale und agonale Stoffwechselprozesse und auf Störungen der Blut-Hirn-Schranke.

An Liquorzellpellets und Gewebeproben wird das Vorkommen und die Verteilung von Mikroglia, Astroglia und Makrophagen bei verschiedenen Überlebenszeiten histologisch und immunhistochemisch untersucht. Die bisherigen Ergebnisse lassen vermuten, dass Mikroglia bereits in einer sehr frühen Phase in das traumatisierte Gewebe einwandert, während die Reaktion von Astroglia zeitlich mit Verzögerung folgt.

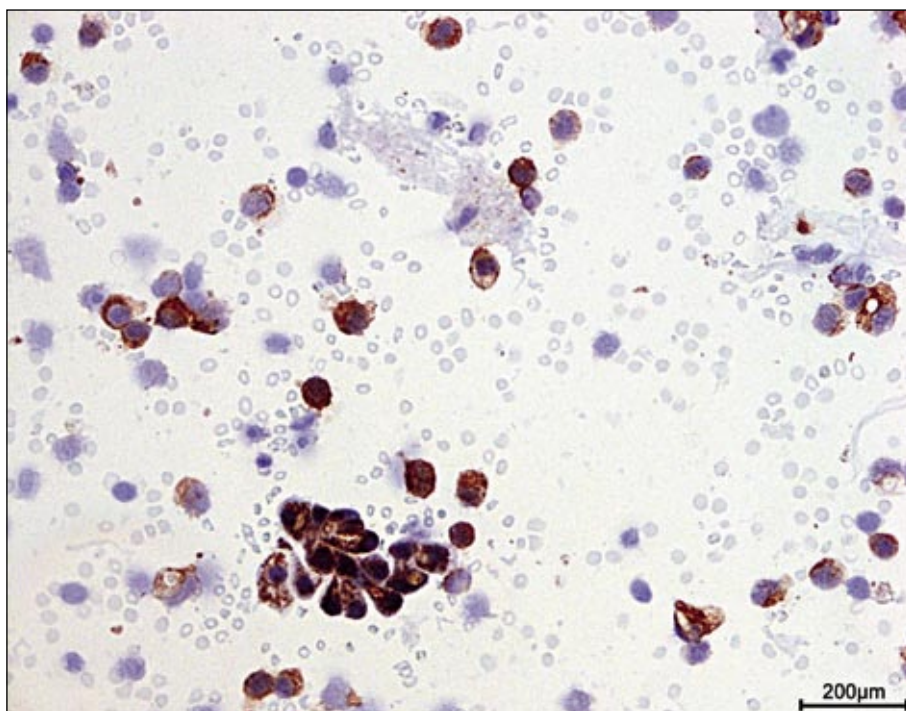


Abb. 1: Immunzytochemie: Anfärbung mit Antikörper gegen TMEM 119, 200 x Vergrößerung. Verdünnung 1:1000.

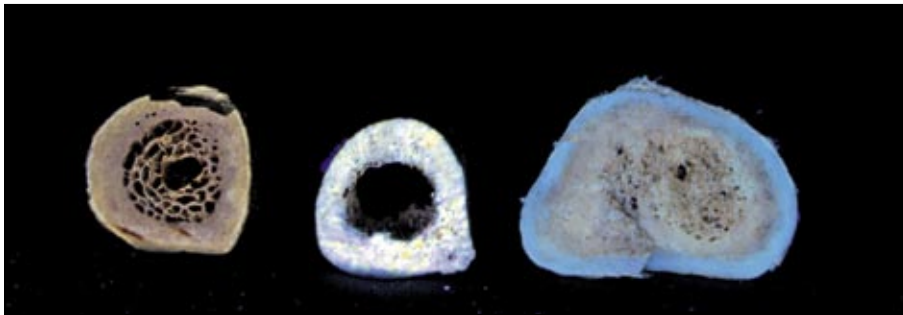


Abb. 2: UV-Fluoreszenz der Sägeschnittfläche eines Langknochens mit unbekannter Liegezeit (Mitte), flankiert von einer Negativkontrolle (links) und einer Positivkontrolle (rechts).

Kooperationen bestehen mit der Abteilung Neuropathologie des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg, dem Institut für Virologie, der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg und den Instituten für Rechtsmedizin der Universitäten Leipzig, Rostock und Heidelberg.

Forensische Osteologie

(K. Jellinghaus, Ch. Scherer, 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 gegenständlichen 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, kosten-

günstige 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 Tennessee, Knoxville.

Morphologie und Traumatologie des Todes durch Hitzeeinwirkung

(M. Bohnert)

Die möglichen Befunde am menschlichen Körper infolge Hitzeeinwirkung decken ein weites Spektrum ab. Sie reichen von begrenzten, oberflächlichen Verbrennungen bis hin zu weichteilfreien, kalzinierten Knochenresten. Die äußeren wie auch die inneren Befunde werden bestimmt durch die Höhe der effektiv auf den Körper einwirkenden Temperatur, deren Einwirkdauer, die Art der Wärmeübertragung auf den Körper und andere Rahmenbedingungen.

Todesfälle im Zusammenhang mit Bränden sind aus kriminalistischer Sicht problematisch. Neben den Fragen nach der Todesart und der Todesursache müssen auch die nach der Identität des Opfers, nach der Branddynamik und vor allem nach der Vitalität der Befunde beantwortet werden, also ob das Opfer zu Lebzeiten dem Brandgeschehen ausgesetzt war oder erst postmortal. Die Beantwortung der Fragen wird dadurch erschwert, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Hitzeeinwirkung auf den Körper über den Tod hinaus andauerte und die Körper teilweise umfangreiche brandbedingte Zerstörungen aufweisen.

Im Rahmen des Forschungsprojektes liegt das Augenmerk auf folgenden Schwerpunkten:

- Identifizierung von neuen Parametern, die eine tödliche Hitzeexposition zu Lebzeiten belegen

- Verständnis der pathophysiologischen Abläufe beim perakuten Tod durch Brandeinwirkung, wie etwa bei Kleiderbränden
- Korrelation von Branddynamik, Branddauer und Verbrennungsmorphologie

Lehre

Die rechtsmedizinische Lehre für Medizinstudenten wird über eine zweisemestrig 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, die Studierenden für forensische Aspekte bei der klinischen Tätigkeit zu sensibilisieren. Für besonders Interessierte wird das Pflichtwahlfach „Medizinische Kriminalistik“ angeboten.

Weiterhin werden Vorlesungen für Studierende der Rechtswissenschaften, der Biologie und der Biomedizin abgehalten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Jellinghaus K, Hachmann C, Höland K Bohnert M, Wittwer-Backofen U. (2018) Collagen degradation as a possibility to determine the post-mortem interval (PMI) of animal bones: a validation study referring to an original study of Boaks et al. (2014). *Int J Legal Med* 132:753-763.

Jellinghaus K, Höland K, Hachmann C, Prescher A, Bohnert M, Jantz R. (2018) Cranial secular change from the nineteenth to the twentieth century in modern German individuals compared to modern Euro-American individuals. *Int J Legal Med* 132:1477-1484.

Lang J, Stiller D, Lessig R, Sterzik V, Bohnert M. (2017) Mordbrand *Arch Kriminol* 240:1-16.

Oerter S, Förster CY, Bohnert M. (2018) Validation of sodium/glucose cotransporter proteins in human brain as a potential marker for temporal narrowing of the trauma formation. *Int J Legal Med* doi:10.1007/s00414-018-1893-6. [Epub ahead of print].

Sterzik V, Hinderberger P, Panzer S, Bohnert M. (2018) Visualizing old biological traces on different materials without using chemicals. *Int J Legal Med* 132:35-41.

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 etwa 20 Pathologinnen und Pathologen sowie mehr als 20 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern. Die Aufgaben in der Krankenversorgung betreffen die histologische, zytologische und molekulare Diagnostik von biopsisch gewonnenem Gewebe und größeren Operationspräparaten sowie 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 diagnostischen und wissenschaftlichen Schwerpunkt für Hämatopathologie und betreibt eine intensive Konsultationstätigkeit bei der Abklärung schwieriger Veränderungen im lymphatischen Gewebe und im Knochenmark. Als eines von mehreren 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)

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der molekulargenetischen Pathogenese maligner B- und T-Zell-Lymphome, des Multiplen Myeloms und kutaner Lymphome. Wesentliche Arbeiten in den Jahren 2017 und 2018 beschäftigten sich mit der molekularen Charakterisierung von biologisch und klinisch relevanten Lymphomsubgruppen. Beispielsweise konnte eine Subgruppe aggressiver B-Zell-Lymphome, welche eine gleichzeitige genetische Translokation der MYC- und BCL2-Onkogene aufweist, näher charakterisiert werden. Die Arbeitsgruppe spielt in nationalen und internationalen Forschungsverbünden eine tragende Rolle, z.B. im „Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project“ (National Cancer Institute, USA).

Molekulare Pathogenese Hämatologischer Neoplasien (E. Leich)

Der Fokus dieser Arbeitsgruppe liegt auf der molekularen und klinischen Charakterisierung der t(14;18)-negativen follikulären

Lymphome (FL) und des Multiplen Myeloms (MM). Für die Hypothesengenerierung kommen Hochdurchsatz-Techniken wie z.B. das „Next Generation Sequencing“ (NGS) zum Einsatz. Im Rahmen von nationalen und internationalen Kooperationen mit dem „Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project“ und dem „International Cancer Genome Consortium“ konnten wir unter anderem zeigen, dass t(14;18)-negative FL einen eher späten Keimzentrums-B-Zell-Phänotyp aufweisen und seltener neue N-Glycosylierungsmotive in den variablen Ketten ihrer Immunglobuline hinzugewinnen. Des Weiteren definierten wir im Rahmen der Klinischen Forschergruppe 216 und der „Sandertherapieeinheit Multiples Myelom“ ein Signalnetzwerk bestehend aus Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs), Adhäsionsmolekülen und „downstream“ Effektoren, das in nahezu allen MM-Patienten von Mutationen betroffen ist. Retrospektive NGS-Analysen an Patientenkohorten der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom zeigten darüber hinaus, dass Mutationen in RTKs mit einer schlechteren Prognose und schlechterem Überleben assoziiert sind. Die funktionelle Charakterisierung von Mutationen in RTKs und deren Effektoren sind Bestandteil unserer aktuellen Forschung.

Molekulare und Zelluläre Immunologie (F. Berberich-Siebelt)

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Analyse von CD4⁺ T-Zellen. Seit einiger Zeit wird insbesondere die Rolle der Familie der NFAT-Transkriptionsfaktoren für die Aktivierung und Funktion von konventionellen T-Zellen (Tcon) und regulatorischen T-Zellen (Treg) analysiert. Nachdem die Bedeutung der NFAT-Faktoren für Tcons in verschiedenen Modellen 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 stellen jedoch 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 erythematoses kennt. Somit könnte es u. U. sinnvoll sein, nur einzelne NFAT-Mitglieder therapeutisch auszuschalten. Meist weisen präklinische Modelle mit unseren verschiedenen NFAT-defizienten Mäusen die Richtung. Entsprechend werden pharmakologische Inhibitoren und „Genome Editing“-Strategien getestet. Dies ge-

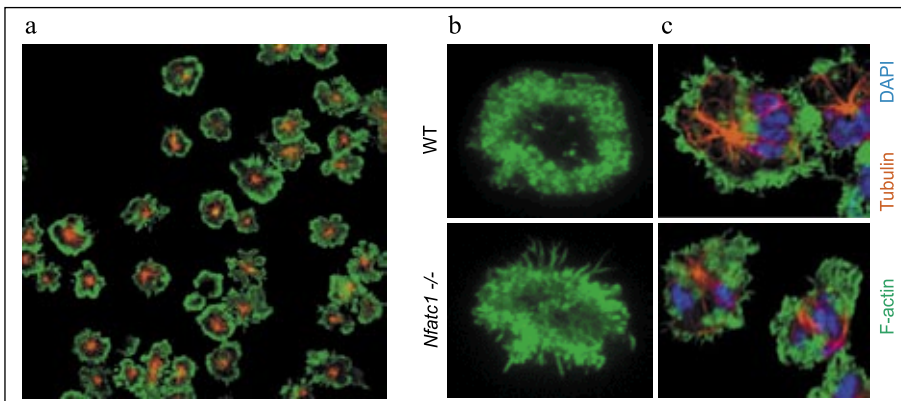


Abb.: Der Transkriptionsfaktor NFAT kontrolliert die Re-Organisation des Cytoskeletons an der Immunologischen Synapse nach Aktivierung zytotoxischer T-Zellen (CTLs). TIRF (Totalreflexionsfluoreszenzmikroskopie, Foto: Dr. Nora Müller). (a) Bildung der F-Actinringe und Auftreten des Mikrotubulin-Organisators (MTOC) 5 Minuten nach CD3/CD28-Aktivierung der CTLs. (b und c) Defekte F-Actinringbildung in CTLs, in denen NFATc1 inaktiviert wurde (siehe auch Klein-Hessling et al., Nature Commun 2017).

schiebt immer auch in Kooperation mit dem Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie und wird gefördert durch die DFG, die Wilhelm Sander-, Fritz Thyssen- und Else Kröner-Fresenius-Stiftung sowie Roche und Pfizer.

NFAT-Transkriptionskontrolle in T-Lymphozyten

(E. Serfling)

Die Mitglieder der NFATc („Nuclear Factor of Activated T Cell“-)Transkriptionsfaktoren kontrollieren Immunreaktionen. Das zeigt sich deutlich anhand ihrer Hemmung durch die Immunsuppressiva Cyclosporin A und FK506, die seit nun fast 30 Jahren weltweit in der Transplantationsmedizin mit Erfolg eingesetzt werden. Unsere AG zeigte in einer Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Abteilung des Klinikums, dass die Aktivität des induzierbaren Faktors NFATc1 von essentieller Bedeutung für die Abstoßung allogener transplanterter Herzen im Tierversuch ist. Die essentielle Bedeutung von NFATc1 bei Immunreaktionen wird durch unsere Studien über die Genom-weite Regulation von Genen in murinen CD8⁺T-Zellen durch NFATc1 unterstrichen. Durch die Etablierung und Analyse entsprechender transgener Mäuse konnten wir zeigen, dass NFATc1 an die regulatorisch wirkenden Sequenzen Hunderter von Genen bindet. Typische NFATc1-Target-Gene sind viele Lymphokin- und Chemokin-Gene, jedoch auch die PD1/*Pdcd1* und *Ctla4*-Gene (sog. Checkpoint-Inhibitor-Proteine). Diese Ergebnisse führten uns zu derzeit laufenden Studien über die Rolle der NFATs bei der Melanom-Entstehung. Ein weiteres Projekt hat die Rolle von NFAT5 in Keratinozyten zum Inhalt. Alle experimen-

tellen Daten, die zusammen mit der Dermatologischen Klinik erzielt wurden, verweisen auf eine wichtige Rolle von NFAT5 bei der Keratinozyten-Differenzierung und damit Schuppen-/Corneocyten-Bildung.

Neurodegeneration und Neuroinflammation

(C. Monoranu)

Ein Forschungsschwerpunkt dieser Arbeitsgruppe betrifft die neurodegenerativen Erkrankungen, speziell die Demenz vom Alzheimer Typ. So wurden neben Genexpressions-Analysen an humanem *post mortem* Hirngewebe von Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Erkrankung zelltypspezifische Untersuchungen der mitochondrialen DNA zur Bestimmung der Deletionslast, einem Marker für oxidativen Stress, durchgeführt. 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. Dies spiegelt sich nicht nur auf neuronaler Ebene, sondern auch in anderen, offenbar mitbeteiligten Zelltypen (Astrozyten, Mikroglia) wider. Auf Grund der zunehmenden Bedeutung, die der Neuroinflammation sowohl bei der Entstehung und Progression neurodegenerativer Erkrankungen als auch in der forensischen Neuropathologie in letzter Zeit zugeschrieben wird, hat sich ein zusätzlicher Forschungsschwerpunkt in Kooperation mit dem Institut für Rechtsmedizin entwickelt. Vielverspre-

chend scheint der Ansatz zu sein, den zeitlichen Ablauf der Mikroglia-, Makrophagen- und Astroglia-Migration/Aktivierung nach Schädel-Hirn-Trauma zu untersuchen und dabei die zelluläre Immunreaktion in traumatisiertem Hirngewebe mit den Veränderungen im Liquor cerebrospinalis zu vergleichen.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Klein-Hessling S, Muhammad K, Klein M, Pusch T, Rudolf R, Floter J, Qureschi M, Beilhack A, Vath M, Kummerow C, Backes C, Schoppmeyer R, Hahn U, Hoth M, Bopp T, Berberich-Siebelt F, Patra A, Avots A, Muller N, Schulze A, Serfling E. (2017) NFATc1 controls the cytotoxicity of CD8⁺ T cells. *Nat Commun* 8:511-526.

Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, Mottok A, Farinha P, Slack GW, Ennishi D, Schmitz N, Pfreundschuh M, Nowakowski GS, Kahl BS, Connors JM, Gascoyne RD, Ott G, Macon WR, Rosenwald A. (2018) High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood* 131:2060-2064.

Strobel S, Grünblatt E, Heinsen H, Riederer P, Espach T, Meder M, Monoranu CM. (2019) Astrocyte and microglia-specific mitochondrial DNA deletions levels in sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 67:149-157.

Wobser M, Maurus K, Roth S, Appenzeller S, Weyand G, Goebeler M, Rosenwald A, Geissinger E. (2017) Myeloid differentiation primary response 88 mutations in a distinct type of cutaneous marginal-zone lymphoma with a nonclass-switched immunoglobulin M immunophenotype. *Br J Dermatol* 177:564-566.

Zamò A, Pischmarov J, Schlesner M, Rosenstiel P, Bomben R, Horn H, Grieb T, Nedeva T, López C, Haake A, Richter J, Trümper L, Lawerenz C, Klapper W, Möller P, Hummel M, Lenze D, Szczepanowski M, Flossbach L, Schreder M, Gattei V, Ott G, Siebert R, Rosenwald A, Leich E. (2017) Differences between BCL2-break positive and negative follicular lymphoma unraveled by whole-exome sequencing. *Leukemia* 32:685-693.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. rer. nat. Antje Gohla
(kommissarische Leitung bis 1/2019)

Prof. Dr. rer. nat. Kristina Lorenz
Lehrstuhl für Pharmakologie und
Toxikologie (ab 2/2019)

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. rer. nat. Carsten Hoffmann
(mit Biolumineszenz-Zentrum, bis 4/2017)

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. Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt ca. 35 Mitarbeiter (davon etwa die Hälfte über Drittmittel finanziert). In verschiedenen Arbeitsgruppen werden die molekularen Mechanismen der Kommunikation zwischen Zellen, ihre Bedeutung für Organfunktionen und ihre Beeinflussung durch bekannte und neue Arzneimittel erforscht. Der Lehrstuhl verfügt über Einrichtungen für schnelle mikroskopische Bildgebung, konfokale, 2-Photonen- und TIRF-Mikroskopie, sowie über Einrichtungen für die Phänotypisierung 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, Blutdruck-senkende 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 stellen Mechanismen der Herzinsuffizienz und die Entwicklung neuer Strategien für die Therapie dar. Ein drittes Arbeitsfeld schließlich sind Mechanismen des zellulären Lipidstoffwechsels und des Kofaktor-Metabolismus. Die Forschungen am Lehrstuhl werden vor allem durch die DFG, das Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin, die Sonderforschungsbereiche 688 und TR166, das BMBF, das Elitenetzwerk Bayern, die Europäische Union, das NIH und weitere Drittmittel finanziert.

Mechanismen und Funktion G-Protein-gekoppelter Rezeptoren

(C. Hoffmann; zugleich Bio-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 Funktions-

prinzipien 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. Kürzlich ist es uns gelungen zu belegen, dass Frizzled-Rezeptoren einen vergleichbaren molekularen Aktivierungsmechanismus aufweisen, wie ihn auch andere G-Protein gekoppelte Rezeptoren durchlaufen. Darüber hinaus konnten wir gemeinsam mit der Pharmazeutischen Chemie den ersten Liganden mit Selektivität für den muskarinischen Acetylcholin-Rezeptor beschreiben, der sich mit Hilfe von Licht geeigneter Wellenlänge zwischen Agonist und Antagonist umschalten lässt. Solche Liganden eröffnen ein neues Forschungsfeld der Photopharmakologie.

Signalübertragung durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

(D. Calebiro, M. Lohse; zugleich Bio-Imaging-Zentrum/Rudolf-Virchow-Zentrum)

Es wurden neue Verfahren entwickelt, die es erlauben, Rezeptor-abhängige Signale mit Hilfe von Fluoreszenz mikroskopisch sichtbar zu machen. Diese Techniken ermöglichen es, die Geschwindigkeit und Lokalisation solcher Signale in Zellen und auf Einzelmolekülebene zu analysieren. Kürzlich ist es uns auch gelungen, die Dynamik und Lokalisation von Rezeptoren genau zu charakterisieren. Wir haben gefunden, dass Rezeptoren verschiedene, zeitlich gestaffelte „Wellen“ von Signalen erzeugen, und auch intrazellulär lokale Signale auslösen können. Diese Entdeckungen könnten die Entwicklung neuer Arzneistoffe mit

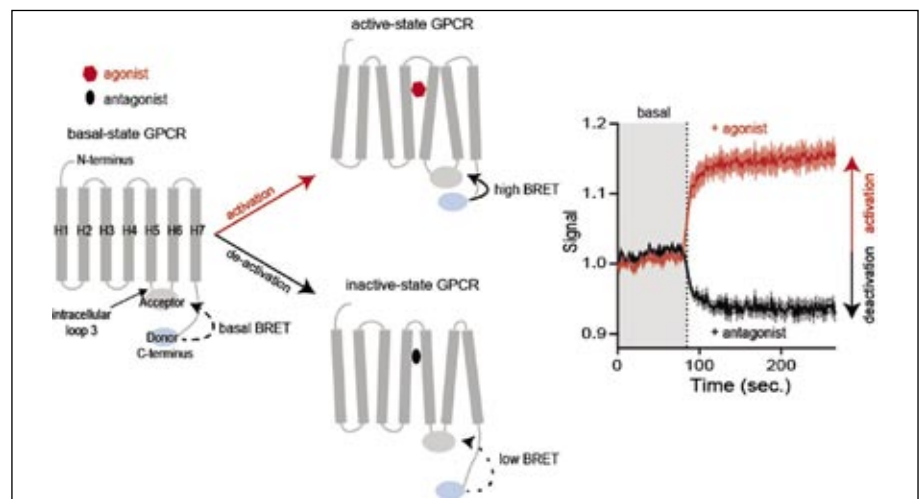


Abb. 1: Prinzip neuer GPCR-Sensoren zum Einsatz im Hochdurchsatz-Screening (Schihada et al., Commun Biol, 2018).

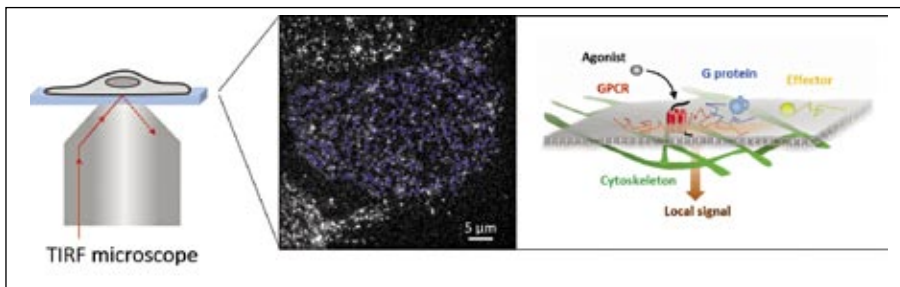


Abb. 2: Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer (FRET) und Einzelmolekül-Mikroskopie zur Analyse der Rezeptor-abhängigen Signaltransduktion in einzelnen, lebenden Zellen (Sungkaworn et al., Nature, 2017).

höherer Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit ermöglichen. Des Weiteren haben wir einen neuartigen Ansatz in der Einzelmolekül-mikroskopie entwickelt, um Rezeptor/G-Protein Interaktionen mit sehr hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung in lebenden Zellen zu untersuchen. Mit dieser Technik konnten wir erstmals zeigen, dass einzelne Rezeptoren und G-Proteine in 'hot spots' auf der Plasmamembran interagieren, welche für die Geschwindigkeit und Spezifität der Signalübertragung entscheidend sein könnten.

Optische Sensoren für die Hochdurchsatz-Analyse G-Protein-gekoppelter Rezeptoren

(I. Maiellaro, M. Lohse; zugleich Bio-Imaging-Zentrum/Rudolf-Virchow-Zentrum)

Eine Vielzahl derzeit eingesetzter Arzneistoffe wirkt über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Ein wachsendes Verständnis der Funktionen dieser Rezeptoren wirkt sich daher auch erheblich auf die moderne Medizin aus. Wir entwickeln optische Sensoren, mit denen die Rezeptoraktivierung im Hochdurchsatz-Format gemessen werden kann. Zudem nutzen wir diese Sensoren, um die Wechselwirkungen der Rezeptoren mit endogenen Modulatoren zu erforschen. Diese Ansätze erweitern das Repertoire zeit- und kosteneffektiver Methoden zur Messung der Rezeptorfunktionen in lebenden Zellen, und ebnen den Weg für die Arzneistoff-Entwicklung sowie für die Erforschung bislang uncharakterisierter Rezeptoren.

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 β 1-adrenerge Rezeptoren, die die Über-

lebenschancen der Patienten fast halbieren (Boivin-Jahns V & Jahns R, Front Biosci 2018; Boivin-Jahns V et al., Front Biosci 2018.) 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. Erste vielversprechende Ergebnisse zeigen, dass das Cyclopeptid COR-1 für die Behandlung immunabhängiger Herzerkrankungen geeignet sein könnte (Boivin-Jahns V et al., PLoS One, 2018).

MicroRNAs bei neuropsychiatrischen und kardiovaskulären Erkrankungen

(L. G. 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 Kandidatengen neuropsychiatrischer Erkrankungen mit dem Fokus auf G-Protein gekoppelten Signalwegen, untersuchen ihre molekularen Mechanismen und testen ihre Bedeutung in klinischen Studien in enger Vernetzung mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz.

Phosphatasen und Metabolismus

(A. Gohla)

Wir haben eine metabolische Phosphatase entdeckt, welche die Homöostase eines zentralen Kofaktors reguliert, und darüber den zellulären Aminosäure- und Neurotransmitter-Stoffwechsel beeinflusst. Durch Untersuchun-

gen an gendefizienten Mausmodellen konnten wir zeigen, dass die Blockade der Phosphatase-Aktivität die Balance zwischen aktivierender und inhibierender Neurotransmission verschiebt, und räumliche Lern- und Gedächtnisleistungen verbessert. Dieses Enzym könnte daher einen neuartigen Angriffspunkt für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen darstellen. Mithilfe biochemischer und zellbiologischer Methoden untersuchen wir die Phosphatase-Regulation durch endogene Mechanismen und niedermolekulare Substanzen.

Lehre

Das Institut bildet Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie, Biologie und Biomedizin aus. Schwerpunkte sind die allgemeine und klinische Pharmakologie und die Arzneimitteltherapie 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 sowie auch am Studiengang Experimentelle Medizin federführend beteiligt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hommers LG, Richter J, Yang Y, Raab A, Baumann C, Lang K, Schiele MA, Weber H, Wittmann A, Wolf C, Alpers GW, Arolt V, Domschke K, Fehm L, Fydrich T, Gerlach A, Gloster AT, Hamm AO, Helbig-Lang S, Kircher T, Lang T, Pané-Farré CA, Pauli P, Pfeleiderer B, Reif A, Romanos M, Straube B, Ströhle A, Wittchen HU, Frantz S, Ertl G, Lohse MJ, Lueken U, Deckert J. (2018) A functional genetic variation of SLC6A2 repressor hsa-miR-579-3p upregulates sympathetic noradrenergic processes of fear and anxiety. *Transl Psychiatry* 8:226.

Jeanclous E, Albersen M, Ramos RJ, Raab A, Wilhelm C, Hommers L, Lesch KP, Verhoeven-Duif NM, Gohla A. (2018) Improved cognition, mild anxiety-like behavior and decreased motor performance in pyridoxal phosphatase-deficient mice. *Biochim Biophys Acta* 1865:193.

Schihada H, Vandenabeele S, Zabel U, Frank M, Lohse MJ, Maiellaro I. (2018) A universal bioluminescence resonance energy transfer sensor design enables high-sensitivity screening of GPCR activation dynamics. *Commun Biol* 1:105.

Sungkaworn T, Jobin ML, Burnecki K, Weron A, Lohse MJ, Calebiro D. (2017) Single-molecule imaging reveals receptor-G protein interactions at cell surface hot spots. *Nature* 550:543.

Wright SC, Alonso Cañizal MC, Benkel T, Simon K, Le Gouill C, Matricon P, Namkung Y, Lukasheva V, König GM, Laporte SA, Carlsson J, Kostenis E, Bouvier M, Schulte G, Hoffmann C. (2018) FZD5 is a Gαq-coupled receptor exhibiting the functional hallmarks of prototypical GPCRs. *Sci Signaling* 11:eaar5536.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. rer. nat. Helga Stopper
(kommissarische Leitung bis 1/2019)

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 (kommissarische Leitung Prof. Dr. Antje Gohla) 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 30 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.

seits Gentoxizität durch kovalente Bindung an DNA, Induktion von DNA-Schäden aller Art (siehe Abbildungen) und Auslösung von Mutationen, andererseits epigenetische Mechanismen wie DNA Methylierung und Histon Acetylierung, Störungen der hormonellen Homöostase, des Zellzyklus und der Differenzierung.

Biomarker

Ein zweiter Schwerpunkt am Lehrstuhl sind Biomarker für Exposition, für toxische Effekte und individuelle Empfindlichkeit. Als Biomarker für Exposition verfolgen wir hauptsächlich die Ausscheidung von Stoffen und Metaboliten im Urin und analysieren Genomschäden, beispielsweise in Blutzellen. Frühe 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.

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 einer-

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 hin zu 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 biolo-

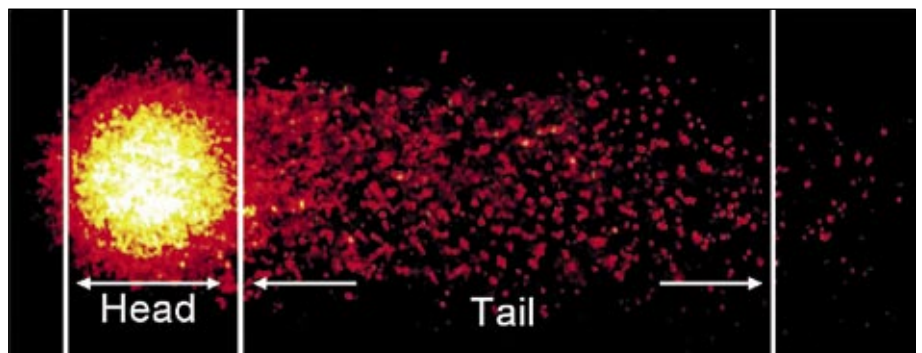


Abb. 1: „Comet assay“ Erbsubstanz wandert nach Schädigung aus dem Zellkern (Head) hinaus und bildet eine Art Kometenschweif (Tail).

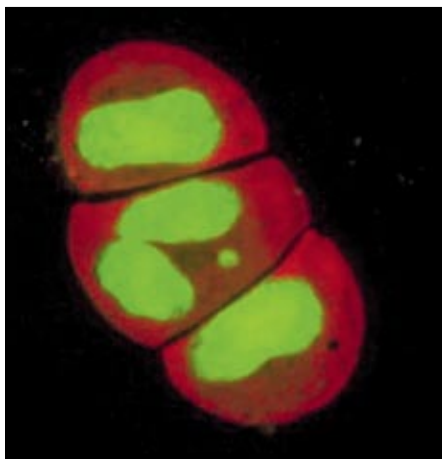


Abb. 2: Durch Schädigung der Erbsubstanz bilden sich bei der Zellteilung neben den zwei Tochterkernen weitere DNA-haltige Fragmente (als "Mikrokern" in der Zelle in der Mitte erkennbar).

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

Untersuchte Stoffe

Die am Lehrstuhl untersuchten Stoffe stammen aus allen möglichen Bereichen. Für Arbeitsplatz und Umwelt seien als Beispiele genannt: aromatische Kohlenwasserstoffe und Heterozyklen, aromatische Amine, Nitroaromaten, chlorierte und fluorierte Verbindungen, Bestandteile von Polymerprodukten. Aus dem Bereich Ernährung werden Mykotoxine (z.B. Ochratoxin A, Fumonisin B₁), 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

Bankoglu EE, Arnold C, Hering I, Hankir M, Seyfried F, Stopper H. (2018) Decreased Chromosomal Damage in Lymphocytes of Obese Patients After Bariatric Surgery. *Sci Rep* 8:11195.

Colnot T, Dekant W. (2017) Approaches for grouping of pesticides into cumulative assessment groups for risk assessment of pesticide residues in food. *Regul Toxicol Pharmacol* 83:89-99.

Hintzsche H, Montag G, Stopper H. (2018) Induction of micronuclei by four cytostatic compounds in human hematopoietic stem cells and human lymphoblastoid TK6 cells. *Sci Rep* 8:3371.

Limbeck E, Vanselow JT, Hofmann J, Schlosser A, Mally A. (2019) Linking site-specific loss of histone acetylation to repression of gene expression by the mycotoxin ochratoxin A. *Arch Toxicol* 92:995-1014.

Lorenz N, Dänicke S, Edler L, Gottschalk C, Lassek E, Marko D, Rychlik M, Mally A. (2019) A critical evaluation of health risk assessment of modified mycotoxins with a special focus on zearalenone. *Mycotoxin Res.* 35:27-46.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Wolfgang Kastenmüller
(Vorstand, geschäftsführend)

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Hünig
(bis 9/2017)

Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/31-89796
Fax: 0931/31-81619
E-mail: wolfgang.kastenmueller@uni-wuerzburg.de
www.virologie.uni-wuerzburg.de/
immunologie

Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Berberich
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 das Wechselspiel des Immunsystems mit dem Organismus, insbesondere die Interaktion verschiedener Zellen des Immunsystems in lokalen Netzwerken und mit Zellen anderer Organsysteme. Hierzu gehören auch Fragen zu den Mechanismen, mit denen regulatorische T-Zellen oder myeloide Suppressorzellen 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 translatiional ausgerichteten Projekten wird an der Beeinflussung des Immunsystems durch monoklonale Antikörper und der therapeutischen Anwendung von Dendritischen Zellen und myeloiden Suppressorzellen 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 Prof. Dr. T. Kerkau, PD Dr. Niklas Beyersdorf).

Forschungsschwerpunkte

Migration und Interaktion von Leukozyten zwischen und innerhalb von Organen
(W. Kastenmüller)

Unser Labor konzentriert sich auf Zell-Zell-Interaktionen, zelluläre Lokalisation und Migration zwischen und innerhalb verschiedener Organe. Zur Klärung dieser Fragestellungen, sowie zur Analyse zellulärer Immunantworten im Kontext von Infektionen, kombinieren wir klassische immunologische Methoden wie vielfarben Durchflusszytometrie, mit modernster Mikroskopie einschließlich 2-Photonen-Bildgebung von lebenden Tieren, sowie konfokale Analyse von Gewebeschnitten und vollständigen Geweben. Zu den zentralen Themen in unserem Labor gehören derzeit: Funktion und Entwicklung zytotoxischer CD8⁺ T-Zellen, Migration und Dynamik dendritischer Zellen im Gewebe, Immunabwehr gegen virale und bakterielle Infektionen, Schnittstelle zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem, Interzelluläre Kommunikation im Gewebeverband, Entwicklung neuer Tiermodelle

Phosphoantigen-spezifische $\gamma\delta$ T Zellen: Molekulare Grundlagen, Evolution und therapeutisches Potential
(T. Herrmann)

Lymphozyten, die den $\gamma\delta$ T Zellantigenrezeptor ($\gamma\delta$ TCR) exprimieren, sind phylogenetisch mindestens so alt wie B-Lymphozyten und konventionelle MHC-restringierte $\alpha\beta$ T Lymphozyten. Eine Population bisher nur in höheren Primaten gefundener $\gamma\delta$ T-Lymphozyten sind die V γ 9V δ 2 T-Zellen. Ihre $\gamma\delta$ TCR erkennen sogenannte Phosphoantigene (PAG). Das sind Produkte der mikrobiellen Isoprenoidsynthese wie (E)-4-Hydroxy-3-methyl-but-2-enyl pyrophosphat (HMBPP) oder auch der universelle Metabolit Isopentenylpyrophosphat (IPP), der in manchen Tumorzellen akkumuliert wird. Mit Hilfe neu generierter Reagenzien haben wir das Alpaca (*Vicugna pacos*) als erste Nicht-Primatenspezi-

es mit funktionellen V γ 9V δ 2 T Zellen identifiziert und neue Einsichten in die molekularen Mechanismen der PAG-Erkennung erhalten. Wir demonstrierten weiterhin eine besondere Rolle der CDR3 Regionen der humanen V γ 9V δ 2 TCR bei der PAG-Erkennung. Derzeit versuchen wir mittels „Radiation-hybrids“ auf dem humanen Chromosom 6 lokalisierte Gene, die für die PAG-vermittelte Aktivierung essentiell sind, zu identifizieren, um schließlich Mausmodelle mit funktionellen V γ 9V δ 2 T-Zellen generieren zu können.

Kooperation zwischen Dendritischen Zellen bei der Th1-Polarisierung
(M. Lutz)

Der Erfolg von Dendritischen Zellen (DC) als Vakzine hängt von der Qualität der Antigenpräsentation, der Kostimulation, der Lymphknotenmigration und der Freisetzung von IL-12 im Falle des Th1-Priming ab. Unsere neueren Arbeiten zeigen, dass eine Interaktion zwischen den injizierten Vakzine-DCs mit endogenen migrierenden DCs für die Th1-Induktion notwendig ist. Injizierte in Lymphknoten migrierende DCs steuern zwar das T-Zell-Priming und eine neuartige Bystander-DC-Aktivierung, sind jedoch nicht an der Th1-Polarisierung beteiligt. Diese wird durch IL-12 Produktion endogener XCR1⁺ Bystander-DCs vermittelt. Unsere Ergebnisse sind von Bedeutung für klinische Studien mit DC-Vakzinierungen, bei denen endogene DCs durch eine Chemotherapie funktionell beeinträchtigt werden können.

Impfung mit Mycobacterium tuberculosis induziert myeloide Suppressorzellen (MDSCs)
(M. Lutz)

Tuberkulose (TB)-Vakzinen auf Basis von *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) sind bisher gescheitert. Da myeloide Suppressorzellen (MDSCs) bei Patienten mit TB akkumulieren, vermuteten wir, dass auch Mtb-Impfstoffe MDSCs induzieren können, die den Impfungserfolg beeinträchtigen. Tatsächlich erhöhen wiederholte Immunisierungen von Mäusen mit hitze-inaktiviertem Mtb die Anzahl von MDSCs in der Milz. Mechanistisch ist hier die durch Mtb induzierte Nos2-abhängige NO-Freisetzung durch die monozytären MDSCs verantwortlich, was zur Apoptose von dendritischen Zellen (DCs) führte. Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass Mtb-Booster-Impfstoffe MDSCs in der Milz induzieren, die den T-Zell-Immunschutz durch NO-abhängige DC-Abtötung einschränken.

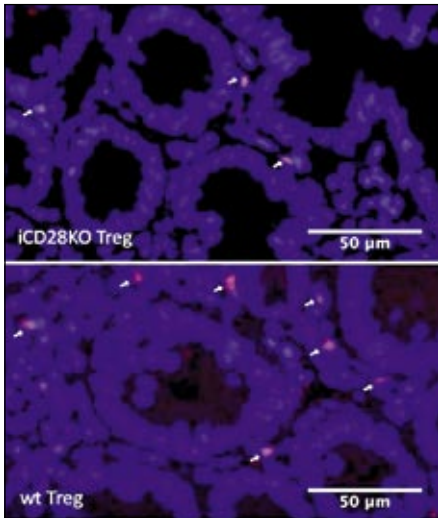


Abb.: Bild aus Uri et al. 2017: Nur CD4⁺ Foxp3⁺ regulatorische T-Zellen (Treg, pink), die das CD28-Molekül exprimieren, können Mäuse über mehr als drei Wochen vor akuter Graft versus Host Disease (aGvHD) schützen. Nach genetischer Deletion von CD28 in Treg (oben, iCD28KO) ist deren Anzahl im Darm von Mäusen mit aGvHD im Vergleich zu CD28-exprimierenden Treg (unten, wt) stark reduziert.

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 und ihn bedrohen. Nach Kontakt mit diesen Antigenen proliferieren die B-Zellen und reifen zu Antikörperproduzierenden „Fabriken“ (Plasmazellen). Gegenwärtig untersuchen wir die Bedeutung der E3-Ubiquitinligase HectD1 und der NFAT-Transkriptionsfaktoren auf Entwicklung und Differenzierung der B-Zellen.

Bedeutung der CD28 vermittelten Kostimulation zur Aktivierung von CD4⁺ Gedächtnis-T-Zellen

(N. Beyersdorf)

Die Bedeutung von CD28 Kostimulation für die Reaktivierung von CD4⁺ Effektor-/ Gedächtnis-T-Zellen ist nur teilweise verstanden. Hier konnten wir durch blockierende Reagenzien und genetische Deletion zeigen, dass CD28 Kostimulation auch für die Reaktivierung (Zytokinausschüttung) von CD4⁺ T-Helfer 1-Zellen der Maus und des Menschen wesentlich ist. CD28 kann somit genutzt werden, um die Funktion dieser Zellen *in vivo* therapeutisch zu adressieren.

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 akute Graft versus Host Disease (aGvHD) zu modulieren. Wir fanden, dass CD28 Kostimulation für die langfristige Kontrolle der aGvHD durch regulatorische CD4⁺ Foxp3⁺ T-Zellen sehr wichtig ist. Ebenso müssen CD4⁺ T-Helferzellen über CD28 kostimuliert werden, damit sie CD8⁺ T-Zellen in die Lage versetzen können, Leukämiezellen erfolgreich *in vivo* zu zerstören.

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

(N. Beyersdorf, T. Kerkau)

Zusammen mit Prof. Dr. U. Hofmann, PD Dr. Anna Frey und Prof. Dr. S. Frantz, Innere Medizin I, beobachteten wir, dass CD4⁺ regulatorische T-Zellen die Wundheilung nach Herzinfarkt im Mausmodell positiv beeinflussen. Aktuell arbeiten wir daran, ob ähnlich günstige Ergebnisse bei Schweinen nach Herzinfarkt erzielt werden können. Dies könnte ein wesentlicher Schritt zu einem neuen immuntherapeutischen Ansatz bei Patienten nach Herzinfarkt sein.

Modulation von T-Zellantworten gegen *Candida albicans*

(N. Beyersdorf)

T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Immunantwort gegen opportunistische Erreger wie der Hefe *Candida albicans*. Zusammen mit Prof. Dr. P. Zipfel, Jena, konnten wir die Bindung mehrerer von *C. albicans* sezernerter Proteine direkt an die Oberfläche von T-Zellen des Menschen und der Maus nachweisen. Hieraus ergeben sich neuartige therapeutische Ansätze, die wir aktuell weiterverfolgen.

Einfluss von Sphingolipiden auf die Homöostase von T-Zellen

(N. Beyersdorf)

Zusammen mit Prof. Dr. Jürgen Schneider-Schaulies untersuchen wir den Einfluss von Sphingolipiden auf die Balance von konventionellen und Foxp3⁺ regulatorischen T-Zellen. Unsere Erkenntnisse aus dem Mausmodell überprüfen wir derzeit im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie, als deren Er-

gebnis zukünftig Modulatoren des Sphingolipidstoffwechsels vermehrt als Immuntherapeutika eingesetzt werden könnten.

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

Borst J, Ahrends T, Babala N, Melief CJM, Kastenmüller W. (2018) CD4⁺ T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 18:635-647.

Ribechini E, Hutchinson JA, Hergovits S, Heuer M, Lucas J, Schleicher U, Jordán Garrote AL, Potter SJ, Riquelme P, Brackmann H, Müller N, Raifer H, Berberich I, Huber M, Beilhack A, Lohoff M, Bogdan C, Eylich M, Hermanns HM, Geissler EK, Lutz MB. (2017) Novel GM-CSF signals via IFN- γ /IRF-1 and AKT/mTOR license monocytes for suppressor function. *Blood Adv* 1:947-960.

Starick L, Riano F, Karunakaran MM, Kunzmann V, Li J, Kreiss M, Amslinger S, Scotet E, Olive D, De Libero G, Herrmann T. (2017) Butyrophilin 3A (BTN3A, CD277)-specific antibody 20.1 differentially activates V α 9V β 2 TCR clonotypes and interferes with phosphoantigen activation. *Eur J Immunol* 47:982-992.

Uri A, Werner S, Lühder F, Hünig T, Kerkau T, Beyersdorf N. (2017) Protection of mice from acute Graft-versus-Host-Disease requires CD28 co-stimulation on donor CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells. *Front Immunol* 8:721.

Welz M, Eickhoff S, Abdullah Z, Trebicka J, Gartlan KH, Spicer JA, Demetris AJ, Akhlaghi H, Anton M, Manske K, Zehn D, Nieswandt B, Kurts C, Trapani JA, Knolle P, Wohlleber D, Kastenmüller W. (2018) Perforin inhibition protects from lethal endothelial damage during fulminant viral hepatitis. *Nat Commun* 9:4805.

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
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. Es 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 ist Sprecherin der DFG Forschergruppe 2123 „Sphingolipid Dynamik in der Infektions-Kontrolle“. Lars Dölken erhielt 2017 ein ERC Consolidator Award.

Forschungsschwerpunkte

Systembiologie von Herpesvirusinfektionen

(L. Dölken)

Herpesviren verursachen eine ganze Reihe verschiedener Erkrankungen, vom Lippenherpes bis hin zu Tumoren. Mit einem systembiologischen Ansatz erforschen wir neue

Regulationsmechanismen mit denen Herpes simplex Virus Typ 1 (HSV-1) und Zytomegalieviren (CMV) ihre Wirtszellen umprogrammieren und dem Immunsystem entgehen. Im Rahmen des ERC Consolidator Awards „Herpes“ untersuchen wir herpesvirale Effektoren von RNA Synthese, Prozessierung, Export und Stabilität in der lytischen HSV-1 Infektion. Wir konnten zeigen, dass HSV-1 zu einer Störung der zellulären Transkriptionsstops sowie einem damit verbundenen Repositionierungsdefekt von Histonen im Zuge der Transkription durch RNA Polymerase II führt. Des Weiteren erforschen wir translationale Regulationsmechanismen durch sogenannte „upstream Open Reading Frames“ (uORFs) und nicht-kanonische Startcodons im Infektionsverlauf. In Zusammenarbeit mit Florian Erhard und Emmanuel Saliba (HIRI) haben wir eine neue Methode zur Einzelzell-RNA-Sequenzierung („single cell SLAM-seq“; Erhard et al., resubmitted) entwickelt. Hiermit lässt sich erstmals die transkriptionale Aktivität für tausende von Genen auf Einzelzellebene bestimmen.

Bioinformatische Systemvirologie

(F. Erhard)

Wir haben eine neue statistische Methode (PRICE) entwickelt, um die Gesamtheit von translatierten offenen Leserahmen (ORFs) anhand von Ribosome Profiling Daten zu identifizieren. Hiermit konnten wir hunderte neue virale Proteine des humanen Zytomegalievirus identifizieren. Basierend auf einer neuen Annotation konnten wir zeigen, dass Peptide von zellulären sORFs effizient über MHC-I Moleküle an der Zelloberfläche präsentiert werden. Somit konnten wir erstmals direkt hunderte neuer sORFs validieren. Außerdem haben wir neue bioinformatische Methoden (GRAND-SLAM) entwickelt, um neu-synthetisierte RNA nach metabolischer Markierung in Einzelzellen (scSLAM-seq) für tausende zellulärer und viraler Gene zu quantifizieren. Wir arbeiten nun daran, unsere Methodik zu erweitern und auf weitere Fragestellungen anzuwenden.

Kleine nicht-kodierende RNAs bei Virusinfektionen

(S. Backes)

Wir konnten zeigen, dass die pockenvirale Poly(A) Polymerase VP55 spezifisch alle miRNAs der infizierten Wirtszellen polyadenyliert und damit deren vollständige Degradation durch einen bisher unbekannten zellulären Signalweg induziert. Wir untersuchen nun die Relevanz dieser Aktivität für die virale Replikation und wir wollen mit Hilfe von VP55 neue mechanistische Einblicke in die

Regulation der zellulären miRNA-Maschinerie gewinnen. Des Weiteren untersuchen wir die Biogenese und Funktionen einer Klasse neu-entdeckter kleiner nicht-kodierender RNAs von Influenza A Viren. Unsere bisherigen Studien legen nahe, dass diese kleinen viralen RNAs daran beteiligt sind die virale Polymerase von einer mRNA-produzierenden Transkriptase zu einer Genom-replizierenden Replikase zu konvertieren.

Masernvirus Immunomodulation

(S. Schneider-Schaulies)

Die Interaktion von Masernvirus (MV) mit Zellen hämatopoetischen Ursprungs ist entscheidend für dessen Dissemination. Im Rahmen des GRK 2157 analysieren wir die virale Transmission in geeigneten 3D Gewebemodellen. Ein zweiter Schwerpunkt liegt in der Charakterisierung der Relevanz von Sphingomyelinasen (SMasen) für die aktivierungsabhängige Rekrutierung von Komponenten des T Zell Rezeptor Signal-Komplexes (Forschergruppe 2123). Hier untersuchen wir die physiologische Rolle von SMasen für den Metabolismus ruhender und aktivierter T Zellen sowie deren Rolle als Effektoren der MV-vermittelten T Zell Suppression. Aktuelle Analysen fokussieren auf die Identifizierung molekularer Targets der NSM vermittelten Membran-Restrukturierung, Lipid-Umverteilung mit funktionalisierten Sphingolipiden in bioorthogonalen Click-Reaktionen (mit J. Seibel, Organische Chemie) sowie der Definition für die MV-vermittelte T Zell Suppression wesentlicher membran-proximaler Signalwege.

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. Sowohl die genetische Deletion als auch die pharmakologische Hemmung der sauren Sphingomyelinase (ASM) erhöht signifikant die Aktivität regulatorischer T-Zellen und damit auch die Maserninfektion des ZNS im Mausmodell. 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. Andere Enzyme des Sphingolipid-Metabolismus stellen aussichtsreiche Zielstrukturen dar, um die virale Replikation gezielt zu hemmen. Wir untersuchen

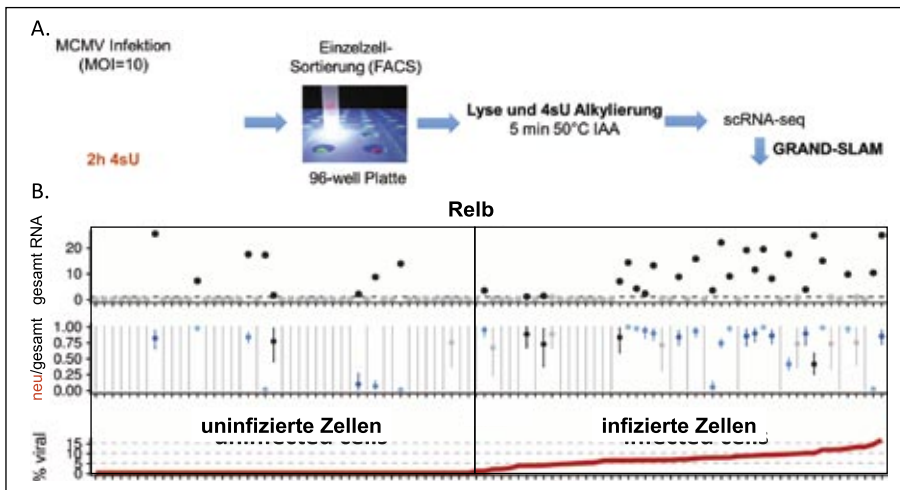


Abb.: Analyse transkriptionaler Aktivität in Einzelzellen. (A) Single cell SLAM-seq (scSLAM-seq) kombiniert metabolische RNA Markierung (4sU), chemische Nukleotidkonversion und Einzelzell-RNA-Sequenzierung. (B) Transkriptionale Aktivität anhand des Relb Gens in insgesamt 94 einzelnen Zellen vor und 2h nach Infektion mit Zytomegalievirus (Erhard et al., in revision).

chen die zugrunde liegenden Wirtsfaktoren und Reaktionswege.

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

(C. Scheller)

Die HIV-Infektion löst eine chronische Aktivierung des Immunsystems aus, die mit der Krankheitsprogression korreliert. Auch unter antiretroviraler Therapie wird bei einigen Patienten eine erhöhte Immunaktivierung beobachtet, die mit erhöhter Morbidität einhergeht. 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 Subsahara-Afrika 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, die unter dem Begriff „HIV-associated neurocognitive disorders“ (HAND) zusammengefasst werden. Wir untersuchen die Rolle des Neurotransmitters Dopamin und genetische Polymorphismen der dopaminergen Synapse auf die Prävalenz und Progression von HAND 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 antiviraler Proteaseinhibitoren und Regulation von Splicing bei Retroviren

(J. Bodem)

Dengue Viren (DENV) sind humanpathogene Viren mit einem Verbreitungsgebiet in mehr als 100 Staaten. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Tanja Schirmeister (Universität Mainz) entwickeln wir neue antivirale Substanzen, die die DENV Replikation in sub-mikromolarer Konzentration hemmen. Zudem haben wir erste Leitsubstanzen gegen herpesvirale Proteasen identifiziert, die wir zielgerichtet verbessern. Retroviren regulieren die Geneexpression durch alternatives Splicing. Wir konnten einen neuen Mechanismus aufklären, mit der ein normalerweise positiver Spleißregulator von Retroviren als negatives Splice-element genutzt wird.

Pathogenesemechanismen von Pneumoviren

(C. Krempf)

Das Respiratorische Synzytialvirus (RSV) ist ein bedeutender Erreger von schweren Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern, älteren Menschen und immunkompromittierten Patienten. Wir kombinieren Modellsysteme für RSV mit dem verwandten RSV-Maus-

homolog, dem Pneumonievirus der Maus (PVM), um Pathogenitätsfaktoren zu identifizieren und zu charakterisieren. Ein Fokus liegt hierbei auf der durch diese Viren induzierten Immunpathogenese. Mit gezielter Mutagenese der Genome untersuchen wir die Funktion einzelner viraler Proteine. Infektionsverläufe werden mit PVM-Reporterviren in transgenen Mausmodellen visualisiert. Zudem arbeiten wir in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin an humanen respiratorischen 3D-Gewebemodellen für RSV. Ziel der Arbeiten ist ein besseres Verständnis des RSV-induzierten Krankheitsbildes sowie die Entwicklung neuer Therapieansätze.

Klinische Virologie

(B. Weißbrich, C. Prifert, K. Knies)

Das Labor führt die virologische Diagnostik für das Universitätsklinikum durch. Hauptinteresse der klinischen-virologischen Forschung ist die Epidemiologie von respiratorischen Viren. Hier besteht eine enge Kooperation mit dem Schwerpunkt „Infektionskrankheiten“ der Universitäts-Kinderklinik.

Lehre

Die Mitarbeiter des Virologischen Instituts bieten Vorlesungen, Seminare, Laborpraktika sowie Bachelor-, Master- und Doktorarbeiten für Studierende der Medizinischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät an.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Boertlein C, Draeger A, Schoenauer R, Kuhlemann A, Sauer M, Schneider-Schaulies S, Avota E. (2018) The neutral sphingomyelinase is required to polarize and sustain T cell receptor signaling. *Front Immunol* 9:815.

Erhard F, Halenius A, ..., Zimmer R, Dölken L. (2018) Improved Ribo-seq enables identification of cryptic translation events. *Nat Methods* 15:363-366.

Horn A, Scheller C, du Plessis S, Burger R, ..., Koutsilieri E. (2017) The dopamine-related polymorphisms BDNF, COMT, DRD2, DRD3, and DRD4 are not linked with changes in CSF dopamine levels and frequency of HIV infection. *J Neural Transm* 124:501-509.

Jürges C, Dölken L, Erhard F. (2018) Dissecting newly transcribed and old RNA using GRAND-SLAM. *Bioinformatics* 34:i218-i226.

Moschall R, Denk S, Erkelenz S, Schenk C, Schaal H, Bodem J. (2017) A purine-rich element in foamy virus pol regulates env splicing and gag/pol expression. *Retrovirology* 14:10.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Wolfgang Kastenmüller
(Vorstand, Lehrstuhl
für Systemimmunologie I)



Prof. Dr. med. Georg Gasteiger
(Vorstand, Lehrstuhl
für Systemimmunologie II)

Versbacher Str. 9
97078 Würzburg
Tel.: 0931/31-89740
E-mail: systemimmunologie@uni-wuerzburg.de
www.med.uni-wuerzburg.de/systemimmunologie

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Systemimmunologie wurde Ende 2017 von der Universität Würzburg gegründet und befindet sich aktuell in der Aufbau- und Rekrutierungsphase. Das Institut wird ab Januar 2020 als Max-Planck Forschungsgruppe mit Unterstützung der Max-Planck Gesellschaft und des Freistaates Bayern das Wechselspiel des Immunsystems mit dem Organismus, insbesondere die Interaktion verschiedener Zellen des Immunsystems in lokalen Netzwerken und mit Zellen anderer Organsysteme erforschen. Das Ziel

ist, die Mechanismen der Regulation des Immunsystems zu verstehen um neue Ansätze für die Generierung erfolgreicher Immunantworten z.B. gegen Infektionserreger und Tumore oder für die Therapie entzündlicher Erkrankungen zu entwickeln.

Das Institut für Systemimmunologie ist überwiegend grundlagenwissenschaftlich tätig und in der studentischen und Postgraduiereten-Ausbildung aktiv. Die Forschungsarbeiten werden durch Drittmittelprojekte des ERC (Consolidator Grant 2019 – Prof. Kastenmüller, Starting Grant 2018 – Prof. Gasteiger) und der DFG (Emmy-Noether Programm, – Prof. Gasteiger) unterstützt und sind zum Beispiel in das DFG Schwerpunktprogramm 1937 „Innate Lymphoid Cells eingebunden.

Forschungsschwerpunkte

Die Regulation des Immunsystems erfordert vielschichtige Mechanismen um z.B. Krankheitserreger und bösartig entartete Körperzellen effizient zu bekämpfen und dabei eine Reaktion auf normale körpereigene Gewebe oder symbiontische Mikrobiota zu verhindern. Wenn dieses Gleichgewicht zum Beispiel in bestimmten Organen nicht gelingt kann es daher zu einer gesteigerten Anfälligkeit für Infektionen und Tumore oder auch zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen kommen. Die Wissenschaftler am Institut für Systemimmunologie untersuchen die Mechanismen des Immunsystems auf verschiedensten Ebenen, unter anderem in der Wechselwirkung mit äußeren Faktoren und Umwelteinflüssen (z.B. Ernährung, Mikrobiom, Infektion), der zellulären Interaktion in verschiedensten Geweben, und auf der Ebene von Molekülen und Stoffwechselwegen.

AG Leukocyte Dynamics

(W. Kastenmüller)

Ebenso wie das Nervensystem bildet auch das Immunsystem ein interaktives zelluläres Netzwerk welches lokal aktiviert wird um systemische Veränderungen hervorzurufen. Dabei gibt es aber einen wesentlichen Unterschied. Das Immunsystem ist im Gegensatz zum Nervensystem ein räumlich dynamisches Netzwerk in dem Sinne, dass seine einzelnen zellulären Elemente (Leukozyten) durch den Körper wandern. Bei einer Aktivierung müssen verschiedene Zellen zusammenwirken um eine effiziente Immunantwort auszulösen und zu organisieren. Deshalb ist die zelluläre Migration zwischen und innerhalb von Organen eine wesentliche Eigenschaft des Immunsystems. In der AG Leu-

kocyte Dynamics gehen wir der Frage nach wann, wo und wie verschiedene Immunzellen im Gewebe zusammenkommen um eine Immunantwort zu generieren und Pathogene effizient zu eliminieren. Dabei legen wir einen wesentlichen Fokus auf Zell-Zell-Interaktionen und Botenstoff-gesteuerte zelluläre Migration. Zur Klärung dieser Fragestellungen, sowie zur Analyse zellulärer Immunantworten im Kontext von Infektionen, kombinieren wir klassische immunologische Methoden wie vielfarben Durchflusszytometrie, mit modernster Mikroskopie einschließlich 2-Photonen-Bildgebung, sowie die konfokale Analyse von Gewebeschnitten und vollständigen Geweben. Zu den zentralen Themen in unserem Labor gehören derzeit:

- Funktion und Entwicklung zytotoxischer CD8+ T-Zellen
- Migration und Dynamik dendritischer Zellen im Gewebe
- Immunabwehr gegen virale und bakterielle Infektionen
- Schnittstelle zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem
- Interzelluläre Kommunikation im Gewebeverband

AG Tissue-resident Lymphocytes

(G. Gasteiger)

Fast alle Organe und anatomischen Kompartimente „beherbergen“ gewebe-residente Lymphozyten, welche dort lokale Netzwerke ausbilden. So sind diese Zellen zum Beispiel in verschiedensten physiologischen Barrieren

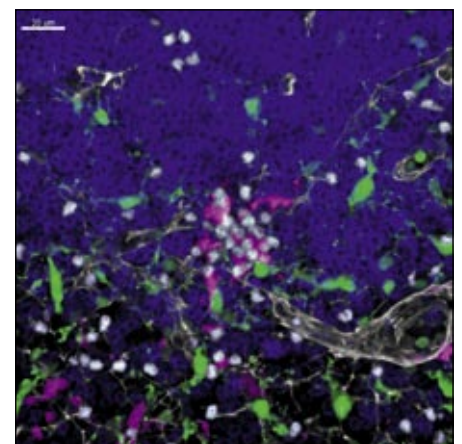


Abb. 1: T-Zellen interagieren mit Gruppen von myeloiden Zellen im Lymphknoten. Gezeigt ist ein Schnitt durch den Lymphknoten 8h nach einer viralen Infektion in der Haut (Vaccinia Virus). Immunhistochemische Färbungen für Makrophagen (grün), Dendritische Zellen (lila), antigen-spezifische CD8 T Zellen (weiß), B Zellen (blau) und bindegewebige Zellen (grau).

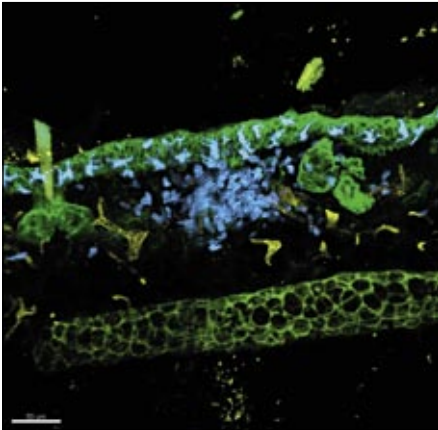


Abb. 2: Gedächtnis T-Zellen populieren Nischen in nicht-lymphoiden Organen. Gezeigt ist ein Schnitt durch die Haut in der memory-phase nach einer lokalen viralen Infektion (Vaccinia Virus). Immunhistochemische Färbungen für E-Cadherin (grün) markieren die Epidermis und CD3+ T-Zellen (türkis).

wie z.B. der Haut, der Lunge und dem Darm strategisch positioniert um die Immunüberwachung und die Abwehr von Mikroben an vorderster Front zu unterstützen. Zusätzlich zu unmittelbaren immunologischen Effektorfunktionen interagieren diese Lymphozyten mit hämatopoetischen und nicht-hämatopoetischen Zellen vor Ort und tragen so zu den physiologischen Mechanismen der Gewebehomöostase, -reparatur und -barrierefunktion bei. Die erst kürzlich entdeckten inaktiven lymphoiden Zellen (ILCs) scheinen sich als Teil ihrer „standardmäßigen“ Entwicklung während der Ontogenese in verschiedenste Organe zu integrieren. Gewebsresidente memory T-Zellen hingegen können im adulten Organismus als spezialisierte Gedächtniszellen durch Infektionen oder Impfungen entstehen und dann, nach der Abheilung, vor allem in betroffenen Organen verbleiben. Schon unter physiologischen Bedingungen unterscheiden sich die mikroanatomischen Nischen, die Anzahl und die Arte der Zelltypen in den lokalen Lymphozyten-Netzwerken sehr stark zwischen den verschiedenen Organen. In der AG „Tissue-resident lymphocytes“ erforschen wir, wie und wo genau sich lokale Lymphozyten-Netzwerke in den verschiedenen Geweben bilden und positionieren und welche organspezifische Funktionen sie übernehmen. Wir untersuchen außerdem, mit welchen anderen Zellen des Immunsystems die lokalen Abwehrzellen interagieren, wenn es zum Beispiel während einer Infektion zur Rekrutierung von anderen Immunzellen aus dem Blut kommt. Durch die Aufklärung der Wechselwirkungen und Funktionen dieser Zellen versuchen wir zu verstehen, wie gewebe-residente Lymphozyten zur ba-

lancierten Organfunktion, zur Immunabwehr oder aber auch zu Erkrankungen wie Entzündungen und Tumore beitragen, und wie diese Erkenntnisse Patienten helfen können.

AG Metabolism and Immune Cell Signalling

(M. Vaeth)

Die Forschung in der AG Metabolism and Immune Cell Signalling befasst sich mit den Regulationsmechanismen von verschiedenen Lymphozyten auf molekularer Ebene, um deren Funktion bei komplexen Entzündungsreaktionen besser zu verstehen. Neben der Signalweiterleitung (z.B. durch Ca^{2+} Ionen) und der Kontrolle der Genexpression von Immunzellen (z.B. durch Transkriptionsfaktoren der NFAT Proteinfamilie), interessiert uns besonders deren Steuerung durch Stoffwechselvorgänge der Glykolyse, Glutaminolyse und der mitochondrialen Respiration. Ein detailliertes Verständnis der Regulation von Immunzellen auf molekularer Ebene bietet vielversprechende Ansatzpunkte für die Entwicklung von neuartigen Immuntherapien, etwa bei der Behandlung von Krebs- und Autoimmunerkrankungen.

AG Host Microbial Interactions

(M. Gomez)

Im menschlichen Organismus befinden sich Milliarden verschiedener Mikroorganismen wie Bakterien, Archaea, Pilze, Parasiten und Viren. Die meisten dieser Mikroorganismen sind Teil unserer kommensalen Mikroflora die uns mit essentiellen Vitaminen und verschiedenen Nährstoffen versorgt und uns vor dem Angriff von Pathogenen schützt. Außerdem stimulieren das Mikrobiom und dessen Stoffwechselprodukte unser Immunsystem sowohl direkt als auch indirekt und tragen dadurch wesentlich zu dessen Schutzfunktion bei. Nach neuesten Erkenntnissen stimuliert das Mikrobiom bereits in den ersten Lebensstagen das Immunsystem und fördert dessen Entwicklung. Wir konnten zeigen, dass bereits während einer Schwangerschaft das Mikrobiom der Mutter das Immunsystem des noch ungeborenen Kindes beeinflusst und für die Auseinandersetzung mit Infektionen nach der Geburt optimal vorbereitet. In unseren Projekten erforschen wir diese Funktionen des Mikrobioms und wollen die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen aufdecken. Weiterhin wollen wir verstehen wie sich Veränderungen des Mikrobioms der Mutter auf die Gesundheit ihrer Kinder auch im weiteren Verlauf deren Lebens auswirkt. Wir untersuchen wie diese Wech-

selwirkungen die verschiedenen Elemente des Immunsystems modulieren und so die Immunantwort im Kontext verschiedener Infektionskrankheiten, entzündlicher und autoimmunologischer Prozesse beeinflussen.

Lehre

Es werden verschiedene theoretische und praktische Veranstaltungen für Studenten angeboten. Dazu zählen Grundvorlesungen, Seminare und Praktika in Immunologie für Mediziner, Biomediziner, Biochemiker und Biologen. Die Doktoranden des Lehrstuhls gehören der Sektion „Biomedizin“ der „Graduate School of Life Sciences“ der Universität Würzburg oder der IMPRS Graduiertenschule der Max-Planck Gesellschaft an.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Borst J, Ahrends T, Babala N, Melief CJM, Kastenmüller W. (2018) CD4+ T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 18:635-647.

Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, Steinert A, Heikenwalder M, Hapfelmeier S, Sauer U, McCoy KD, Macpherson AJ. (2016) The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 351:1296-1302.

Muschaweckh A, Buchholz VR, Fellenzer A, Hessel C, König PA, Tao S, Tao R, Heikenwalder M, Busch DH, Korn T, Kastenmüller W, Drexler I, Gasteiger G (2016) Antigen-dependent competition shapes the local repertoire of tissue-resident memory CD8+ T cells. *J Exp Med* 213:3075-3086.

Vaeth M, Maus M, Klein-Hessling S, Freinkman E, Yang J, Eckstein M, et al. (2017) Store-Operated Ca^{2+} Entry Controls Clonal Expansion of T Cells through Metabolic Reprogramming. *Immunity* 47:664-679.

Welz M, Eickhoff S, Abdullah Z, Trebicka J, Gartlan KH, Spicer JA, Demetris AJ, H. Akhlaghi H, Anton M, Manske K, Zehn D, Nieswandt B, Kurts C, Trapani JA, Knolle P, Wohlleber D, Kastenmüller W. (2018) Perforin inhibition protects from lethal endothelial damage during fulminant viral hepatitis. *Nat Comm* 9:4805.

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.biozentrum.uni-wuerzburg.de/
humangenetik

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 Studierende der Medizin, Biomedizin, Biochemie und Biologie. Verwaltungsmäßig ist das Institut den „sonstigen klinischen Einrichtungen“ der Medizinischen Fakultät zugeordnet.

Forschungsschwerpunkte

Medizinische Genetik

In speziellen Sprechstunden und Konsilen werden Personen mit angeborenen syndromatischen Krankheitsbildern 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, angeborenen Hörstörungen und Entwicklungsstörungen.

Molekulare Humangenetik (S. Rost)

Erbliche Muskelerkrankungen und Blutgerinnungsstörungen stehen seit vielen Jahren im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Durch die Einführung der Methoden der Hochdurchsatz-Genomsequenzierung (Next generation sequencing, NGS) haben sich die Möglichkeiten zur Identifizierung der genomischen Grundlagen erblicher Erkrankungen vervielfacht. Im Institut wurden die technischen Plattformen etabliert (Illumina Next-Seq und MiSeq) 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.

Molekulare Genomik (E. Klopocki)

Der Fokus der Arbeitsgruppe liegt auf der Untersuchung der Pathogenese von angeborenen Fehlbildungen. In den letzten Jahren hat

sich gezeigt, dass neben Einzelnukleotid-Varianten Kopienzahlvarianten (Copy Number Variations; 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 comparative Genom-Hybridisierung) Analysen zur genomweiten Detektion von CNVs sowie Gen-Panel und Exom-Sequenzierungen zum Nachweis von Einzelnukleotid-Varianten 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). In Kooperationen mit der Abteilung Kardiovaskuläre Genetik (Frau Prof. Gerull) am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) und dem Orthopädischen Zentrum für Muskuloskelettale Forschung am König-Ludwig-Haus (Prof. Jakob) dient der Zebrafisch als *in vivo* Modell für Kardiomyopathien bzw. seltenen Knochenkrankungen.

Somazellgenetik (R. Kalb)

Im Mittelpunkt steht die Erforschung von Genen, welche die genomische Stabilität

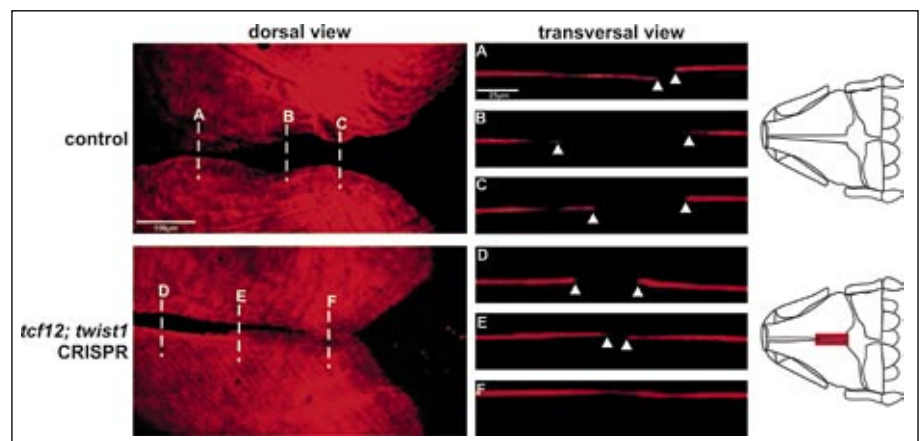


Abb. 1: Kombinierte Mutationen in *tcf12* und *twist1a/b* führen im Zebrafisch zur Fusion von Schädelnähten (Kraniosynostose). Gezeigt ist eine Färbung der kalzifizierten Strukturen im Schädel. Rechts ein Schema des Zebrafisch-Schädels.

von Somazellen sicherstellen und sie so vor Zelltod, vorzeitiger Alterung und maligner Transformation schützen. Diese Gene sind an der DNA-Schadenserkennung und -behebung beteiligt. Ein besonderer Focus wird hierbei auf Gene aus dem FA/BRCA-Pathway gelegt, welcher für die Reparatur von DNA-Quervernetzungen benötigt wird. Biallelische Mutationen führen zu Fanconi-Anämie (FA) und gehen mit kongenitalen Fehlbildungen, Knochenmarksversagen und erhöhtem Krebsrisiko einher. Zu den bisher bekannten 23 FA-Genen gehören *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RFWD3* und *FANCI*, welche auch an anderen DNA-Reparaturwegen beteiligt sind. Die Aufgaben dieser Gene sind jedoch noch weitgehend ungeklärt. Im Rahmen von nationalen und internationalen Kooperationen liegt ein Schwerpunkt auf der Entschlüsselung der molekularen Netzwerke. Hierfür werden verschiedene genetische und zelluläre Aspekte von FA und anderen „Caretaker“-Gen-Syndromen beleuchtet. Untersuchungen an Patientenzellen sind hierbei ein wichtiges Hilfsmittel, um die Auswirkungen von Mutationen auf Proteinebene bzw. auf Signaltransduktionsketten zu untersuchen. Gegenstand aktueller Forschungen ist die Identifizierung neuer Gene, die an der Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität beteiligt sind, sowie die Klärung der phänotypischen Effekte auf molekularer und funktioneller Ebene.

Epigenetik (T. Haaf)

Epigenetische Information wird nicht von der DNA-Sequenz selbst kodiert, sondern durch reversible Modifikationen der DNA (insbesondere die 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 fehlerhafte 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 gezeug-

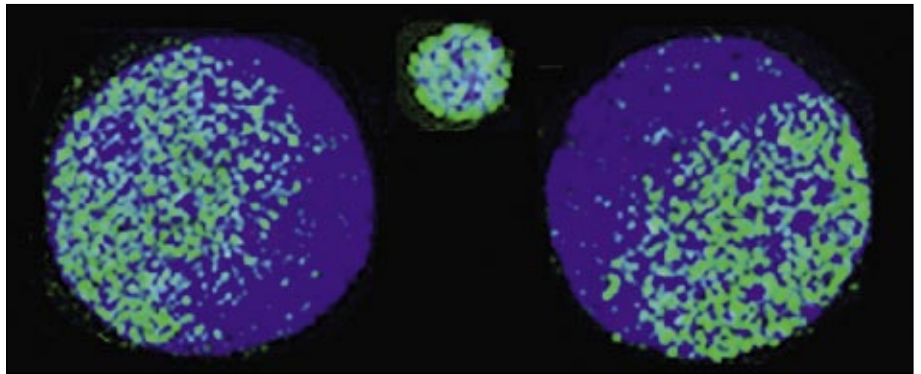


Abb. 2: Methylcytosinfärbung eines Maus-Zweizellembryos. Das bereits demethylierte mütterliche Genom (blaue DAPI-Färbung) und das noch nicht demethylierte väterliche Genom (grüne anti-MeC Immunfluoreszenz) sind räumlich getrennt und nehmen unterschiedliche Kernhälften ein. Der noch mit dem Embryo assoziierte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

ten 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 der Biomedizin, Biochemie und Biologie besucht werden. Zudem wirkt das Institut an der scheinpflichtigen Ringvorlesung „Krankheitsvorsorge und Krankheitsprävention“ mit und betreut Medizinstudent(innen), 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-Student(innen) das Fach Humangenetik als Nebenfach. Neben Bachelor- und Masterarbeiten in der Biologie und Biomedizin betreut das Institut die Dissertationen von jährlich 10-20 Studierenden der Medizin, Biomedizin und Biologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Böck J, Remmele CW, Dittrich M, Müller T, Kondova I, Persengiev S, Bontrop RE, Ade C, Kraus TJF, Giese A, El Hajj N, Schneider E, Haaf T. (2018) Cell type and species-specific methylation patterns in neuronal and non-neuronal cells of human and chimpanzee cortex. *Cereb Cortex* 28:3724-3739.

El Hajj N, Haertle L, Dittrich M, Denk S, Lehnen H, Hahn T, Schorsch M, Haaf T. (2017) DNA methylation signatures in cord blood of IVF/ICSI children. *Hum Reprod* 32:1761-1769.

Knies K, Inano S, Ramirez MJ, Ishiai M, Surrallés J, Takata M, Schindler D. (2017) Biallelic mutations in the ubiquitin ligase *RFWD3* cause Fanconi anemia. *J Clin Invest* 127:3013-3027.

Will AJ, Cova G, Osterwalder M, Chan WL, Wittler L, Brieske N, Heinrich V, de Villartay JP, Vingron M, Klopocki E, Visel A, Lupiáñez DG, Mundlos S. (2017) Composition and dosage of a multipartite enhancer cluster control developmental expression of *Ihh* (Indian hedgehog). *Nat Genet* 49:1539-1545.

Zaum AK, Stüve B, Gehrig A, Köbel H, Schara U, Kress W, Rost S. (2017) Deep intronic variants introduce DMD pseudoexon in patient with muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 27:631-634.

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.: 0931/31-88548

Aufgaben und Struktur

Der von Prof. Müller kommissarisch geleitete Lehrstuhl ist in zwei Arbeitsgruppen gegliedert, 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 (Biozentrum) analysiert neuronale Vorläuferzellpopulationen, neuronale Netzwerkbildung und deren Funktion im Modellsystem *Drosophila*. Prof. Müller ist Mitglied der Bayerischen Ethikkommission, der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung der DFG und der Leopoldina Arbeitsgruppe für *Genome Editing*. Das MSZ arbeitet eng mit mehreren Instituten der Fakultäten für Medizin, Biologie und Chemie zusammen und ist in lokale und nationale Forschungsverbünde integriert.

Forschungsschwerpunkte

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 der Humanmedizin. Von großer Bedeutung ist dabei die Frage, wie globale Chromatinzustände das Stammzell-Verhalten leiten. Im Zuge des 2014 ausgelaufenen DFG Schwerpunktprogramms 1356 (Pluripo-

tenz und zelluläre Reprogrammierung) gelang es uns das Chromatin-assoziierte Polycomb-Gruppen (PcG) Protein PCGF6, als einen neuen Faktor zu identifizieren, der eine Rolle beim Aufrechterhalt der Pluripotenz von embryonalen Stammzellen (ESCs) spielt. In einem von der DFG geförderten Anschlussprojekt liegt der Fokus nun auf der Erforschung der genauen molekularen Wirkweise von PCGF6 in ESCs und beim Verlassen des pluripotenten Zustandes zu Beginn der ESC-Differenzierung. In einem weiteren, innerhalb des DFG Schwerpunktprogramms 1463 (epigenetische Regulation in der normalen Hämatopoese und in myeloiden Neoplasien) bis 2018 geförderten Projekt, beschäftigen wir uns mit der Funktion von Histondemethylasen der KDM6 Familie, die als molekulare Gegenspieler von PcG Proteinen wirken. Unsere Forschung ergab, dass ein KDM6 Funktionsverlust in differenzierenden embryonalen Stammzellen zu einer DNA-Schadensantwort führt und die KDM6 Demethylasen somit neben ihrer bereits bekannten Funktion bei der Regulation der Genexpression möglicherweise auch eine weitere Funktion bei der Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität haben. Neuere Forschungen, die sich auf die Funktion des KDM6 Paralogs KDM6A in hämatopoetischen Vorläuferzellen konzentrieren zeigen, dass KDM6A ein wichtiger molekularer Spieler für die Funktion von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen ist. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe stellt die Erforschung epigenetischer Mechanismen während der neuralen ESC Differenzierung (Abb. 1) dar. Im Rahmen eines durch das DFG Schwerpunktprogramm 1738 (Funktion nicht-kodierender RNAs in der Entwicklung des Nervensystems) geförderten

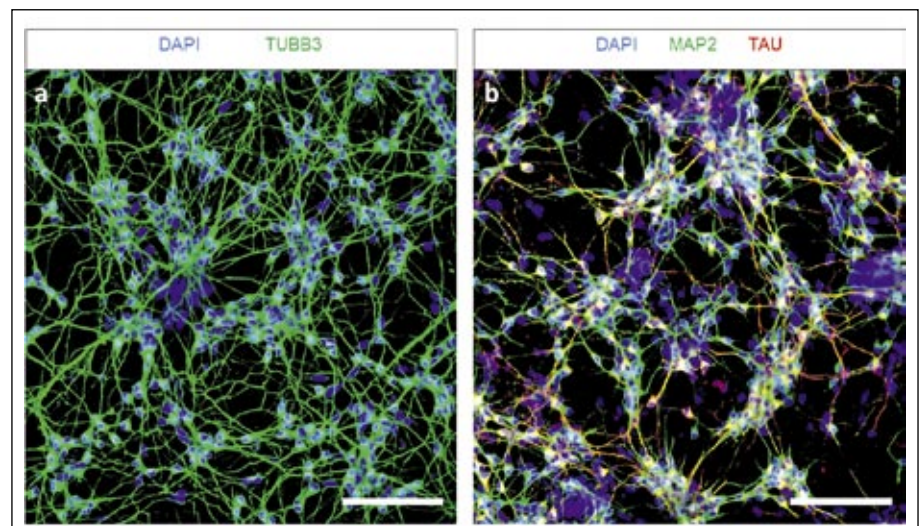


Abb. 1: Gezeigt sind ESC-abgeleitete Neurone an Tag 15 der Differenzierung. Die Zellen wurden mit Antikörpern gegen die neuronalen Marker TUBB3 (a), oder MAP2 und TAU (b) gefärbt. DAPI wurde jeweils zum Anfärben der Zellkerne verwendet. Maßstabsbalken: 100 µm.

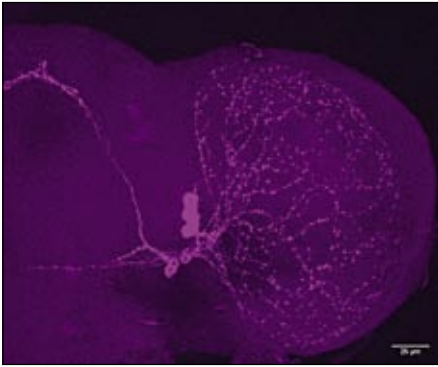


Abb. 2: Gezeigt ist eine Hemisphäre des adulten *Drosophila* Gehirns angefärbt mit einem Antikörper gegen das Neuropeptid PDF. PDF wird einem Subset von Uhrneuronen exprimiert, welche circadiane Prozesse wie Aktivität und Metabolismus steuern. In der RSK Mutante bleibt die Architektur der Uhrneurone erhalten, aber der Takt der inneren molekularen Uhr ist unter konstanten Dunkelbedingungen verkürzt (Beck et al., 2018).

Projektes, das wir in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Biochemie (Prof. Utz Fischer) durchführen, wird die Funktion der microRNA-26 (miR-26) während der neuralen Entwicklung in Säugern erforscht. Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen, dass miR-26 ein wichtiger Faktor am Beginn der neuralen Differenzierung ist. Unsere derzeitigen Arbeiten zielen auf die Identifikation der molekularen Maschinerie, die die Reifung der miR-26 zu Beginn der neuralen Differenzierung steuert. Wir hoffen auf diese Weise einen tieferen Einblick in die molekulare Regulation der Neurogenese zu gewinnen.

Molekulare Genetik (T. Raabe)

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der Aufklärung von molekularen Mechanismen für Entwicklung und Funktion neuronaler Netzwerke im Modellsystem *Drosophila*. Dabei machen wir uns den Befund zu Nutze, dass für mehr als 2/3 aller Krankheits-assoziiierter Gene beim Menschen Homologe in *Drosophila* gefunden wurden. In diesem Zusammenhang interessieren wir uns für die Proteinkinase RSK2, deren Funktionsverlust beim Menschen u.a. zu schwerer geistiger Behinderung (Coffin-Lowry Syndrom, CLS) führt. In der Vergangenheit konnten wir in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie (Dr. Dr. Fischer) und dem Lehrstuhl Physiologie II (Prof. Dr. Kittel) eine Funktion dieser Kinase bei der synaptischen Transmission und dem axonalen Transport im Fliegensystem aufde-

cken. Im Rahmen des bis 2017 geförderten SFB1047 („Insect timing“) gelang es, einen Zusammenhang zwischen RSK und Regulation der inneren Uhr herzustellen (Abb. 2). Unsere derzeitigen Arbeiten sind darauf ausgerichtet, eine mögliche Funktion dieser Kinase in der Regulation der synaptischen Plastizität und bei Zeit-abhängigen Lern- und Gedächtnisprozessen zu untersuchen, verbunden mit dem Ziel, Einblicke in pathophysiologische Prozesse bei CLS Patienten zu erlangen. In einem weiteren Projekt untersuchen wir eine Reihe von Mutationen, die aufgrund eines gestörten Proliferationsverhaltens von neuronalen Vorläuferzellen zu Hyper- oder Hypotrophien des adulten Nervensystems führen. Aktuell arbeiten wir hier auf der Ebene der Zellzyklus und Wachstumskontrolle von neuronalen Vorläuferzellen. Ob und in welcher Form die Tageszeit-abhängige Steuerung des zellulären Metabolismus einen Einfluss auf das Proliferationsverhalten hat, ist Gegenstand eines Projekts, das über das PostDoc-Plus Programm der GSLS gefördert wird. Schließlich untersuchen wir Proteine aus der Familie der p21-aktivierten Kinasen (PAK) im Zusammenhang mit Umgestaltungsprozessen von Zellen in Gewebeverbänden durch Regulation der Cadherin-vermittelten Zelladhäsion. Basierend auf ersten Befunden in Vertebraten wollen wir einen Zusammenhang zwischen PAK-Proteinen, dem dopaminergen System und neurodegenerativen Prozessen herstellen.

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. Besonderes Interesse bei Studierenden findet die interdisziplinäre Vorlesungsreihe „Stammzellbiologie und Regenerative Medizin“, in der aktuelle Forschungsthemen der Stammzellbiologie und deren klinische Anwendbarkeit diskutiert werden. 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,

zum Beispiel zum Thema Neuroentwicklungsbiologie. Albrecht Müller ist Studienfachverantwortlicher für den Begleit- und Master-Studiengang „Experimentelle Medizin“.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Beck K, Hovhanyan A, Menegazzi P, Helfrich-Förster C, Raabe T. (2018) RSK influences the pace of the circadian clock by negative regulation of protein kinase Shaggy activity. *Front Mol Neurosci* 11:122.

Blumröder R, Glunz A, Dunkelberge, BS, Serway CN, Berger C, Mentzel B, de Belle JS, Raabe T. (2016) *Mcm3* replicative helicase mutation impairs neuroblast proliferation and memory in *Drosophila*. *Genes Brain Behav* 15:647-659.

Fischer M, Raabe T. (2018) Animal models for Coffin-Lowry Syndrome: RSK2 and nervous system dysfunction. *Front Behav Neurosci* 12:106.

Hofstetter C, Kampka JM., Huppertz, S, Weber H, Schlosser A, Müller AM, Becker M. (2016) Inhibition of KDM6 activity during murine ES cell differentiation induces DNA damage. *J Cell Sci* 129:788-803.

Müller AM, Strack S. (2017) Neue Genome-Editing-Techniken: Von den Grundlagenwissenschaften zur Konsensbildung in Wissenschaft und Gesellschaft. *Kritisches Jahrbuch der Philosophie: Genome Editing- Quo Vadis? Ethische Fragen zur CRISPR/Cas-Technik.* (Ranisch R, Müller AM, Hübner C, Knoepffler N, Eds.) ISBN 978-3-8260-6499-9.

KONTAKTDATEN



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

Oberer Neubergweg 10
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 im Oberen Frauenland in der ehemaligen Praxisklinik des früheren Ordinarius für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Horst Wullstein untergebracht, die dieser und seine Frau Sabina der Universität großzügig zu diesem Zweck überlassen haben. 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

Der Arbeitsschwerpunkt des Instituts liegt auf der Medizin der Frühen Neuzeit, aber auch Aspekte der jüngeren Medizin- und Körpergeschichte wie der Wandel im Umgang mit Adipositas, die Geschichte der Palliativmedizin und der medizinische Film und historische medizinische Objekte werden intensiv erforscht. Eine Reihe von drittmittelfinanzierten Projekten ist am Institut angesiedelt (siehe unten). Zudem ist das Institut mit Teilprojekten an dem Gemeinschaftsprojekt der kunst- und humanwissenschaftlichen Sammlungen der Universität Würzburg „INSIGHT. Signatures des Blicks – Facetten des Sehens“ (K. Nolte; M. Weber) sowie an der von der DFG geförderten Erschließung der Werke und Handschriften von Joachim Camerarius (U. Schlegelmilch; M. Huth) beteiligt.

Frühneuzeitliche Ärztebriefe

(Akademien-Langzeit-Projekt: M. Stolberg, U. Schlegelmilch, T. Walter, A. Rappert-Sälzer)

In diesem Projekt werden die Briefe von Ärzten und an Ärzte des 16. und 17. Jahrhunderts im deutschsprachigen Raum systematisch erfasst und erschlossen, die zu Tausenden in zahlreichen Bibliotheken und Archiven des In- und Auslands überliefert sind und wertvolle Aufschlüsse über wissenschaftliche Debatten und Beziehungen, die medizi-

nische Praxis und den ärztlichen Alltag und viele andere Aspekte bergen. Die Basisdaten von mittlerweile rund 42.000 Briefen und für einen Teil der Briefe auch ausführliche Zusammenfassungen werden der internationalen Forschung über einen OPAC (www.aerztebriefe.de) frei zugänglich gemacht.

Geschichte der Belebtheit 1500-1900

(M. Stolberg, A. Pyrges)

Die negative Bewertung der Belebtheit in Medizin und Gesellschaft gilt gemeinhin als ein vergleichsweise junges Phänomen. Doch bereits im ausgehenden Mittelalter wurde die Belebtheit als Ursache von Schlaganfällen, Faulfieber und anderen tödlichen Krankheiten beschrieben. In diesem bis April 2018 von der DFG geförderten Projekt wurden vor diesem Hintergrund die langfristigen Entwicklungen in der ärztlichen Lehre von den Schattenseiten und Gefahren der Belebtheit und deren Auswirkungen auf die ästhetische, moralische und ökonomische Bewertung der Belebtheit in der Öffentlichkeit verfolgt.

Anatomische Lehre und Sektionspraxis in Padua (1540-1600)

(M. Stolberg, F. Bigotti)

Vor allem anhand bislang unbekannter, detaillierter Mitschriften und Notizbücher von deutschen Studenten soll in diesem, seit August 2018 von der DFG geförderten Projekt untersucht werden, welche Ansätze und Methoden die führenden Anatomen der nach-vesalianischen Zeit in Padua entwickelten und an ihre Studenten weitergaben und inwieweit sie Bezüge zur klinischen und chirurgischen Praxis herstellten.



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



Abb. 2: Bogentrepane, Würzburg, erste Hälfte des 19. Jahrhunderts, nicht restauriert.

Erschließung der Historischen Sammlungen der Medizinischen Fakultät in Würzburg

(S. Schlegelmilch)

Aufgabe der am Institut angesiedelten Sammlungsleitung ist nicht nur die Erfassung und konservatorische Betreuung der historischen Bestände der Fakultät, sondern auch deren medizinhistorische Aufarbeitung. Forschungsschwerpunkte sind hier gegenwärtig die Geschichte der Chirurgie (16.-19. Jahrhundert) und des medizinischen Lehrfilms. Einer breiteren Öffentlichkeit wurde die Sammlungsarbeit unter anderem im Rahmen einer Ausstellung in der Landesgartenschau in Würzburg sowie im Zweiten Deutschen Fernsehen (Terra X) vorgestellt.

Lehre

Das Institut führt jedes Semester insgesamt rund 12 scheinpflichtige Kurse für Human- und Zahnmediziner in Berufsfelderkundung und Terminologie durch sowie zwei medizinhistorische Wahlfach-Seminare und ein medizinhistorisch-medizinethisches Wahlfach-Seminar für Humanmediziner nach der Approbationsordnung für Ärzte durch. Mit finanzieller Unterstützung der Virtuellen Hochschule Bayern wurden zudem für den bayernweiten Einsatz Online-Kurse in der Medizinischen Terminologie für Mediziner und Zahn-

mediziner entwickelt. Sie werden seit 2010 in der Lehre eingesetzt. Im zweiten Studienabschnitt ist das Institut für den Querschnittsbereich „Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin“ (GTE) verantwortlich, mit einer Vorlesungsreihe und ca. 15 Kleingruppen-Seminaren zur Medizinischen Ethik. Im Rahmen eines bayerninternen Lehrexports sichert das Institut zudem die Lehre in Medizingeschichte und Medizinthorie im Querschnittsbereich GTE an der Universität Regensburg. Ergänzend wird in Würzburg 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. Die historische Objektesammlung wird zudem an der Berufsfachschule für Krankenpflege am Universitätsklinikum in der Lehre zur Pflegegeschichte sowie fakultätsübergreifend in Kooperation mit dem Würzburger Lehrstuhl für Museologie in der museologischen Lehre eingesetzt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schlegelmilch S. (2018) *Ärztliche Praxis und Sozialer Raum im 17. Jahrhundert: Johannes Magirus (1615–1697)*, Köln/Weimar/Berlin 2018.

Schlegelmilch S. (2018) *Die Konstruktion des Patienten/der Patientin: Blickkonzepte in Filmdokumenten des klinischen Alltags*, in: Wilfried Köpcke/Peter Stettner (Hg.): *Non-fiktionale Filmdokumente in Wissenschaft und Medienpraxis*, Köln, 60–79.

Stolberg M. (2018) *Learning Anatomy in Late Sixteenth-Century Padua*. In: *History of Science* 30, 381–402.

Stolberg M. (2018) *Post-Mortems, Anatomical Dissections and Humoural Pathology in the Sixteenth and Early Seventeenth Centuries*. In: S. de Renzi, M. Bresadola, M. Conforti (Hg.), *Pathology in Practice. Diseases and Dissections in Early Modern Europe*, London/New York, 79–95.

Stolberg M., Walter T. (2018) *Martin Luthers viele Krankheiten. Ein unbekanntes Konsil von Matthäus Ratzenberger und die Problematik der retrospektiven Diagnose*. In: *Archiv für Reformationsgeschichte* 109:126–151.

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.ukw.de/anaesthesie

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

Prof. Dr. med. Peter Kranke
Tel.: 0931/201-30050

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. 1.500 postoperative Patienten, in der Schmerzambulanz ca. 800 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 Notfall- und Katastrophenmedizin mit Schwerpunkten in der klinischen Versorgung, Lehre und Forschung. Ärztliche Mitarbeiter der Klinik besetzen den Intensiv-Transport-Wagen (ITW), das Verlegungseinsatzfahrzeug (VEF) für den Interhospitaltransfer von Intensivpatienten, sowie anteilig zwei Notarzteinsatzfahrzeuge (NEF). Das klinikumsweite Notfall-Team wird durch das Personal der Anästhesiologischen Intensivstation gestellt. Das CPR-Schulungsprogramm des UKW obliegt der Sektion Notfall- und Katastrophenmedizin in Zusammenarbeit mit der Stabsstelle Medizinsicherheit.

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-Hypertermie (MH)-Ambulanz. MH ist eine seltene, vererbte 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)

WirkstoffekönnendurchNanocarrieroptimiert 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)

Zur Verbesserung der Therapie von Nerven- und Entzündungsschmerzen untersuchen wir Mechanismen der Barrierestörung im peripheren Nerven, Rückenmark und Spinalganglion sowie barriereabdichtende Verfahren zur Schmerzlinderung. Zu diesen gehören beispielsweise Wachstumsstoffe sowie nicht-kodierende RNAs. Zudem werden oxidierte Lipide mit molekular/massenspektrometrisch sowie modernen Imaging Verfahren in vivo charakterisiert und so als therapeutische Angriffspunkte von spezifischen Antioxidantien im Entzündungsschmerz untersucht. In translationalen Projekten (z.B. ncR-NAPain) widmen wir uns chronischen posttraumatischen/-operativen Schmerzen wie dem CRPS. Im Rahmen der klinischen und molekularen Phänotypisierung wollen wir Biomarker für Entstehung und Rückbildung neuropathischer Schmerzen identifizieren und damit die Therapie dieser zum Teil seltenen Erkrankungen interdisziplinär verbessern.

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 trials (IIT) und Zulassungsstudien) vor allem auch systematische Übersichtsarbeiten und Cochrane Reviews in den Bereichen Anästhesie, Schmerztherapie, Intensivmedizin und themenverwandten Gebieten erstellt. Darüber hinaus erfolgt die methodische und inhaltliche Einordnung der Evidenz im Zuge der Leitlinienerstellung. Inhaltliche Schwerpunkte sind die perioperative Medizin mit Fokus auf die Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen, sowie die geburts-hilfliche Anästhesie.

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 Regu-

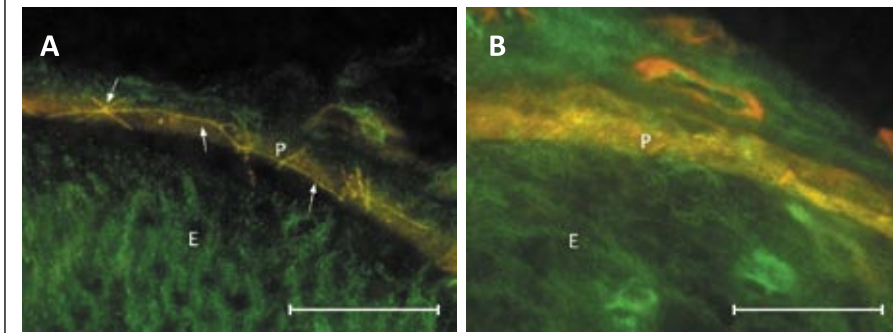


Abb.: Zerstörung der Nervenbarriere bei Neuropathie: Färbung der N. ischiadicus (Nervenquerschnitt) auf zwei Tight Junction Proteine (grün: ZO-1; rot: Claudin-1)
(A) N. ischiadicus einer gesunden Ratte: Im Perineurium (P) des gesunden Nervens sind immunhistochemisch beide Tight Junction Proteine in Zell-Zell-Kontakten (Pfeil) nachweisbar, die die Barriere zum Endoneurium (E) abdichten.
(B) Eine Woche nach Nervenligatur (CCI) sind weniger Barriereproteine exprimiert, die zudem nicht mehr in den Zell-Zellkontakten abdichtend wirken können.

lationsmechanismen 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 und Ernährungszusatzstoffe 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.

Akutes Lungenversagen (M. Kredel)

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. 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.

Notfall- und Katastrophenmedizin (T. Wurmb)

Die Sektion Notfall- und Katastrophenmedizin umfasst alle Facetten des Fachgebietes. Schwerpunkte sind medizinische Aspekte im Bevölkerungsschutz, die Alarm- und Einsatzplanung an Krankenhäusern sowie Strukturierung und Organisation der präklinischen Notfallmedizin. Die Forschungsprojekte befassen sich unter anderem mit der Entwicklung von Konzepten zur Bewältigung lebensbedrohlicher Einsatzlagen (Terror und Amok) sowie innovativen Hilfsmitteln für das Management von Ausnahmesituationen (cognitive aid). Weitere Schwerpunkte sind der Einsatz von AEDs bei der kardiopulmonalen Reanimation, CPR-Training mit Simulation und die Entwicklung und Validierung von Versorgungskonzepten für Patienten mit Polytrauma.

Simulation in der Anästhesie und Notfallmedizin (O. Happel)

Schwerpunkte der simulatorgestützten Forschungsprojekte, die unter anderen in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Psychologische Ergonomie am Institut Mensch-Computer-Medien der Julius-Maximilians-Universität Würzburg durchgeführt werden, liegen auf der Entwicklung und Evaluation neuer Technologien zur Unterstützung von Behandlungsteams im sicherheitskritischen Arbeitsumfeld der Akutmedizin. Des Weiteren ist die Erforschung und Modellierung von Situationsbewusstsein und visueller Aufmerksamkeitsverteilung der einzelnen Teammitglieder und des gesamten Teams Gegenstand aktueller Projekte.

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. Dieses Konzept wurde im Jahr 2018 mit dem Albert-Kölliker-Preis an der Medizinischen Fakultät ausgezeichnet. 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

Burek M, ..., Förster CY. (2019) Hypoxia-induced microRNA 212/132 alter blood-brain barrier integrity through inhibition of tight junction-associated proteins in human and mouse brain microvascular endothelial cells. *Transl Stroke Res* doi 10.1007/s12975-018-0683-2.

Grundgeiger T, ..., Happel O. (2017) An investigation into the effects of real vs. simulated cases and level of experience on the distribution of visual attention during induction of general anaesthesia. *Anaesthesia* 72:624-632.

Johannsen S, ..., Schuster F. (2018) Ultrasound elastography for rapid, real-time detection of laceralized muscular reaction in malignant hyperthermia susceptible pigs. *Anesthesiology* 129:989-999.

Mohammadi M, ..., Rittner HL. (2018) Antinociception by the anti-oxidized phospholipid antibody E06. *Br J Pharmacol* 175:2940-2955.

Weibel S, ..., Kranke P. (2018) Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD009642.

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, 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.ukw.de/chirurgie-i

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

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

Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel
(ab 4/2019)
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 chirurgischen Poliklinik werden verschiedene ambulante 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. Ebenso werden Nierentransplantationen durchgeführt.

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

Verschiedene Operationsverfahren zur dauerhaften Reduktion von krankhaftem Übergewicht (morbid 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 Drittmittelwerbungen (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

(J. Lock, Th. Meyer, A. Wiegering, N. Schlegel)

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, laparoskopische Narbenhernierversorgung) 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.

Sepsis

(N. Schlegel, N. Burkard, S. Flemming)

Die Pathophysiologie der Mikrozirkulation und mikrovaskulären Endothelbarriere werden bei akuten Entzündungen und bei Sepsis untersucht. In einem aktuell von der DFG geförderten Projekten werden die klinische Wertigkeit eines potentiellen Frühmarkers für Störungen

der mikrovaskulären Endothelbarriere untersucht. Hierbei werden translationale Aspekte und die zellbiologischen Mechanismen, die dem Zusammenbruch der Endothelbarriere zugrunde liegen, detailliert untersucht.

Entzündung und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

(N. Schlegel, S. Flemming, N. Burkard)

Ein Schwerpunkt der Klinik liegt in der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Die Pathophysiologie der Störung der intestinalen Barrierefunktion und die Rolle des enterischen Nervensystems in der Pathogenese der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen werden hierbei detailliert untersucht. Hierfür besteht eine Projektförderung durch die DFG im Rahmen des Schwerpunktprogramms 1782. Ein besonderer Fokus bilden hierbei Untersuchungen zur Bedeutung der desmosomalen Adhäsion an der gestörten Darmbarriere bei Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa. Es existieren zahlreichen Kollaborationen mit Laboren in den USA und in München.

Onkologie

(A. Wiegeling, C. Otto)

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

(M. Hankir, F. Seyfried, C. Otto)

Die metabolische/bariatrische Chirurgie ist derzeit die wirksamste Therapie zur Behandlung der morbiditen 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 und Veränderungen der intestinalen Barrierefunktion. 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.

Transplantations-Immunologie, hepatischer Ischämie/Reperfusionsschaden

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

Schädigungen durch das Immunsystem stellen ein klinisch relevantes Problem nach Organtransplantation dar und können im schlimmsten Fall zum Funktionsverlust des transplantierten Organs führen. Zur Vorbeugung eines solchen Funktionsverlustes sollen solche Komponenten des Immunsystems genutzt werden, die Immuntoleranz gegenüber dem Transplantat fördern. Hierzu soll die Wirksamkeit regulatorischer T-Lymphozyten, die die Aktivierung des Immunsystems unterdrücken, gezielt gestärkt werden. Ein weiterer Schwerpunkt stellt die Suche nach selektiven Immunsuppressiva zur Verhinderung der Transplantatabstoßung dar. In einem durch die DFG 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

Baur J, Otto C, Steger U, Klein-Hessling S, Muhammad K, Pusch T, Murti K, Wismer R, Germer CT, Klein I, Müller N, Serfling E, Avots A. (2018) The Transcription Factor NFATc1 Supports the Rejection of Heterotopic Heart Allografts. *Front Immunol.* 9:1338.

Flemming S, Burkard N, Meir M, Schick MA, Germer CT, Schlegel N. (2018) Sphingosine-1-Phosphate Receptor-1 Agonist Sew2871 Causes Severe Cardiac Side Effects and Does Not Improve Microvascular Barrier Breakdown in Sepsis. *Shock* 49:71-81.

Hankir MK, Seyfried F, Hintschich CA, Diep TA, Kleberg K, Kranz M, Deuther-Conrad W, Teilez LA, Rullmann M, Patt M, Teichert J, Hesse S, Sabri O, Brust P, Hansen HS, de Araujo IE, Krügel U, Fenske WK. (2017) Gastric Bypass Surgery Recruits a Gut PPAR- α -Striatal D1R Pathway to Reduce Fat Appetite in Obese Rats. *Cell Metab* 25:335-344.

Lock JF, Westphal T, Rubin T, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Bednarsch J, Stockmann M. (2017) Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 24:2447-55.

Wiegeling A, Matthes N, Mühling B, Koospal M, Quenzer A, Peter S, Germer CT, Linnebacher M, Otto C. (2017) RITA (reactivating p53 and inducing tumor apoptosis) enhances the response of RITA-sensitive colorectal cancer cells to chemotherapeutic agents 5-fluorouracil and oxaliplatin. *Neoplasia* 19:301-309.

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.ukw.de/chirurgie-ii

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 28 ärztliche Mitarbeiter beschäftigt. Zur stationären Behandlung von Patienten stehen uns auf der Normalstation derzeit 60 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. 700 Schockraumeinsätze statt. Für die Patientennotfallversorgung stehen zwei in 2018 neu gebaute

Schockräume 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 Lapenplastiken besonders berücksichtigt.

Knochenbruchheilung und Muskelregeneration

(R. Meffert)

In einem tierexperimentellen Projekt wird der Einfluss von proangiogenen Wachstumsfaktoren auf die Muskel- und Knochenregeneration nach muskuloskelettalem Trauma untersucht. Bisher konnten im Kaninchenmodell vielversprechende Effekte von Faktoren wie VEGF₁₆₅ und Cyr61 auf die Muskel- bzw. Knochenregeneration nachgewiesen werden. In weiteren Untersuchungen wird zur Messung der Muskelkraft auch ein Mausmodell etabliert.

Biomechanik in der Frakturversorgung und der Sehnenregeneration

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

Es sind unterschiedliche Frakturmodelle (Tibiakopf, Beckenring, Calcaneus u.a.) etabliert, an denen biomechanische Untersuchungen zum Einsatz von winkelstabilen Implantaten und Osteosynthesematerialien durchgeführt werden können. Daneben werden verschiedene Nahttechniken für die Sehnenregeneration untersucht. In einem DFG-geförderten Projekt werden an einem Testmodell am Tibiakopf (Kunstknochen) unterschiedliche Stabilisierungstechniken von Tibiakopffrakturfrakturen biomecha-

nisch analysiert. Aus den Ergebnissen lassen 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 werden 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. Des Weiteren werden in einem Frakturmodell des Fersenbeins (IZKF-Förderung) unterschiedliche Implantatkonfigurationen getestet (offen vs. minimal-invasiv).

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 Förderung der Volumenstabilität. Beispielsweise konnte in unseren Untersuchungen zum ersten Mal gezeigt werden, dass die stromal-vaskuläre Fraktion (SVF) aus dem Fettgewebe erfolgreich zum Fettgewebe-Engineering eingesetzt werden kann. In einem IZKF-geförderten Projekt wird die sekretorische Funktion von Fettgewebestammzellen in ischämischem Milieu, das die Bedingungen am Implantationsort nachstellt, untersucht (Kooperation mit der HNO-Klinik, PD Dr. Katrin Radeloff). Des Weiteren sind 2D und 3D Fettgewebemodelle zum Einsatz in der Grundlagenforschung etabliert, in denen der Crosstalk verschiedener Zelltypen (u.a. Stammzellen und Endothelzellen) und die Rolle der Zell-

Zell- und Zell-Extrazellulärmatrix-Interaktion in der Adipogenese untersucht werden. So konnte gezeigt werden, dass in Fettgewebestammzellen die interzelluläre Kommunikation über Gap Junctions eine wichtige Rolle in der Adipogenese spielen kann.

Knorpelregeneration

(T. Blunk)

Die Regeneration von Knorpelgewebe stellt einen weiteren Fokus unserer Forschungsarbeiten dar. In Grundlagenstudien zu zellbasierten Therapien werden Chondrozyten, aus Knorpelgewebe isolierte Vorläuferzellen und Stammzellen aus dem Knochenmark eingesetzt. Einen Schwerpunkt bildet die Untersuchung der Effekte von Wachstumsfaktoren (TGF- β , GDF-5, IGF-I u.a.) auf die Entwicklung der Extrazellulärmatrix im Knorpelgewebe. Besondere Berücksichtigung findet die Evaluation biomimetischer Materialien für die Knorpelregeneration. Des Weiteren wird die Integration von Knorpelgewebe im Defekt in Zellkulturmodellen und biomechanisch untersucht (u.a. EU-Konsortium HydroZONES). Neuartige biomimetische Materialien für die Knorpelentwicklung und zur Förderung der Integration werden in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde, Prof. Jürgen Groll, entwickelt und evaluiert.

Biofabrikation

(T. Blunk)

Die Biofabrikation, und hier insbesondere das 3D Bioprinting von Zellen und Hydrogelmateriale, stellt eine noch junge Disziplin zur Entwicklung hierarchischer Gewebestrukturen dar, die potenziell für die Geweberegeneration und die Etablierung neuer Gewebemodelle genutzt werden können. Im Rahmen des SFB/TRR 225 („Von den Grundlagen der Biofabrikation zu funktionalen Gewebemodellen“) werden in der Arbeitsgruppe u.a. neue Hydrogelmateriale als Biotinten für das 3D Bioprinting entwickelt (Kooperation mit Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde, Prof. Jürgen Groll, Dr. Jörg Tessmar). Ein Fokus liegt hierbei auf den Effekten des 3D Bioprinting-Prozesses und unterschiedlicher Biotinten auf die Differenzierung mesenchymaler Stammzellen und die ECM-Entwicklung in den gedruckten 3D Konstrukten. Als weiterer Schwerpunkt in der Biofabrikation werden in der Arbeitsgruppe selbstassemblierende multizelluläre Sphäroide auf ihr Potenzial zur Geweberegeneration und als Gewebemodell 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 und wird neben Studenten aus Würzburg auch kontinuierlich von internationalen Studenten als Famulanten genutzt. 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

Böck T, Schill V, Krähnke M, Steinert AF, Tessmar J, Blunk T, Groll J. (2018) TGF- β 1-modified hyaluronic acid / poly(glycidol) hydrogels for chondrogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells. *Macromol Biosci* 18:e1700390.

Gilbert F, Meffert RH, Schmalz J, Weng AM, Köstler H, Eden L. (2018) Grade of retraction and tendon thickness correlates with MR-spectroscopically measured amount of fatty degeneration in full thickness supraspinatus tears. *BMC Musculoskelet Disord* 19:197.

Jansen H, Jordan M, Frey S, Hölscher-Doht S, Meffert R, Heintzel T. (2018) Active controlled motion in early rehabilitation improves outcome after ankle fractures: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 32:312-318.

Stichler S, Böck T, Paxton NC, Bertlein S, Levato R, Schill V, Smolan W, Malda J, Tessmar J, Blunk T, Groll J. (2017) Double printing of hyaluronic acid / poly(glycidol) hybrid hydrogels with poly(ϵ -caprolactone) for MSC chondrogenesis. *Biofabrication* 9:044108.

Wiesner M, Berberich O, Hoefner C, Blunk T, Bauer-Kreisel P. (2018) Gap junctional intercellular communication in adipose-derived stromal/stem cells is cell density-dependent and positively impacts adipogenic differentiation. *J Cell Physiol* 233:3315-3329.

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: info_htc@ukw.de
www.ukw.de/herz-thorax-chirurgie

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie verfügt über 66 Betten, eine OP-Einheit mit 3,5 Operationssälen sowie eine eigene Intensivstation mit 12 und eine Intermediate-Care-Station mit 8 Betten. In der Klinik sind 28 Ärzte tätig.

Pro Jahr werden ca. 2100 Operationen der gesamten Erwachsenenherz- und Lungenchirurgie durchgeführt, davon ca. 1230 Eingriffe mit der Herz-Lungen-Maschine.

Die Klinik hat 2008 ein Assist-Device-Programm begonnen und das Herztransplantationsprogramm wieder aufgenommen. Sie verfügt über Spezialambulanzen für Transplantations- und Kunstherzpatienten sowie Patienten mit Eingriffen an der Aorta. Daneben gibt es an 2 Tagen 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 sämtlicher thoraxchirurgischen Patienten anbietet. Besondere Schwerpunkte sind die totale arterielle Revascularisation 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. Bei Pleuramesotheliomen und Thymomen führt die Klinik als einzige Einrichtung in der Region hypertherme intrathorakale Chemotherapien durch. Ferner deckt die Klinik die chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns mittels Mini-MAZE-Operation ab. Auch externe Zuweisungen für komplexe Schrittmacherimplantationen bzw. Explantationen infizierter Systeme mittels Laser sind Standard.

Forschungsschwerpunkte

Herzchirurgie:

Minimal-invasive Aortenklappenchirurgie

Mittels CT-Untersuchung und langfristiger Nachuntersuchung soll das Outcome der minimal-invasiven Aortenklappenersatzchir-

urgie mit ballonexpandierenden Klappen im Vergleich zur partiellen Sternotomie untersucht werden (Dr. Hamouda, Prof. Leyh).

ECMO-Therapie: Die Arbeitsgruppe zur ECMO-Therapie (Hr. Radakovic, Prof. Aleksic) bearbeitet klinische Fragestellungen zum Einsatz der va-ECMO-Therapie im Kontext herzchirurgischer Eingriffe. Da es sich hierbei um die Patientengruppe unter ECMO-Therapie mit der höchsten Mortalität handelt, sind Fragestellungen nach optimaler Kanülierungsstelle, Vorteile ante- versus retrograder Perfusion, Komplikationsmanagement von erheblicher klinischer Bedeutung.

Modelle zur Untersuchung der kardialen Muskelphysiologie

(C. Bening)

Neben dem bereits etablierten Modell der geschnittenen Muskelfaser, wurde zwischenzeitlich auch das Modell der intakten Muskelfaser etabliert. Hierbei kontrahieren Muskelfasern mit intaktem Sarkolemm durch elektrische Stimulation und anhand des Kurvenverlaufs werden die halbmaximale Relaxations- und Kontraktionszeit sowie die Amplitude und die Zeit zum maximalen Kraftpeak ermittelt. Es spiegelt durch das Vorhandensein des Sarkolemmes die physiologischen Verhältnisse wider und ermöglicht medikamentenassoziierte Wirkungen über die Interaktion mit Membranproteinen zu untersuchen. Die Möglichkeit, beide experimentelle Methoden unter Berücksichtigung der klinischen Daten des Patienten verbinden zu können bietet eine umfassende patientenindividuelle Kontraktionsanalyse. In diesem Zusammenhang wurde u.a. das postoperative Vorhofflimmern untersucht sowie der Diabetes mellitus. Über die Etablierung der ELISA Methode im Labor können auch verschiedene Biomarker, die mit der endothelialen Dysfunktion, der Inflammation sowie der Fibrose assoziiert sind, zusätzlich gemessen werden. In diesem Zusammenhang haben wir einen weiteren Schwerpunkt im Bereich der Rechtsherzfunktion und der Bedeutung der Biomarker gesetzt.

Weiterhin konnte im letzten Jahr eine Kooperation mit der AG „Mitochondriale Atmung und Funktion“ (Prof. Maack) am DZHI initiiert werden, sodass in dem humanen Gewebe, welches zum einen für die Kontraktionsanalysen verwendet wird, zusätzlich noch die mitochondriale Funktion untersucht wird. Hierbei ergeben sich gerade im Zusammenhang mit den pathophysiologischen Veränderungen im atrialen Gewebe bei Vorhofflimmern Fragestellungen, die die Funktion der mitochondrialen Atmungskette betreffen.

Prävention und Therapie tiefer sternaler Wundinfektionen

(C. Schimmer)

Um eine Verbesserung der Versorgung der Patienten mit einer Poststernotomie-Mediasinitis 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. Die konzipierte S3-Leitlinie gemäß der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) befindet sich in der abschließenden Prüfungsrunde.

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

Thoraxchirurgie:

Seit Ende 2016 ist Prof. Dr. H. Aebert als Bereichsleiter Thoraxchirurgie in der Klinik tätig. Er ist insbesondere an erweiterten Resektionen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, der hyperthermen intrathorakalen Chemotherapie sowie der uniportalen videoassistierten Chirurgie der Lunge interessiert. Mit dem Aufbau eines Thoraxteams ist die Bearbeitung klinischer Fragestellungen für das nächste Jahr geplant.

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.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bening C, Alhussini K, Mazalu EA, Yaqub J, Hamouda K, Radakovic D, Schimmer C, Hirnle G, Leyh R. (2018) Impact of diabetes mellitus on the contractile properties of the left and right atrial myofilaments. *Eur J Cardiothorac Surg* 54:826-831.

Bening C, Sikand A, Conzelmann LO, Stumpf N, Vahl CF. (2017) Reduced right atrial contractile force in patients with left ventricular diastolic dysfunction: A study in human atrial fibers-contractile force and diastolic dysfunction. *Asian J Surg* 40:23-28.

Herrmann S, Fries B, Salinger T, Liu D, Hu K, Gensler D, Strotmann J, Christa M, Beer M, Gattenlöhner S, Störk S, Voelker W, Bening C, Lorenz K, Leyh R, Frantz S, Ertl G, Weidemann F, Nordbeck P. (2018) Myocardial Fibrosis Predicts 10-Year Survival in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 11:e007131.

Radakovic D, Reboredo J, Helm M, Weigel T, Schürlein S, Kupczyk E, Leyh RG, Walles H, Hansmann J. (2017) A multilayered electrospun graft as vascular access for hemodialysis. *PLoS One* 12:e0185916.

Schade I, Radakovic D, Hoffmann J, Sommer SP, Stefanelli U, Schimmer C, Leyh RG, Aleksic I. (2017) Secondary sclerosing cholangitis in cardiac surgical patients: A complication with a dismal prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 154:906-912.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Hubert Kübler
(Direktor)

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

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 Interventionen 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 Generation (Holmium), einen Da Vinci Operationsroboter Xi mit Dual Konsole, ein MRT-Fusionsbiopsiesystem der Prostata und Ultraschallgeräte mit Farbdoppler.

Das Leistungsspektrum umfasst das gesamte Gebiet der Urologie (Maximalversorgung) mit den Schwerpunkten Uro-Onkologie (insbesondere Zystoprostektomie/vordere Beckenexenteration mit orthotopem Harnblasenersatz und kontinenter kutaner Harnableitung); radikale retropubische sowie roboterassistierte (DaVinci) Prostatektomie in potenterhaltender Technik; organerhaltende laparoskopische (DaVinci) sowie offene Nierentumorchirurgie; operative und medikamentöse Therapie des Hodentumors; medikamentöse Tumorthherapie aller urologischen

Malignome; Kinderurologie (Korrektur komplexer Fehlbildungen), plastisch-rekonstruktive Urologie (alle Formen der Harnab- und -umleitung, kompletter Ersatz des Harntraktes, Harnleitersersatz, offene Harnröhrenchirurgie, komplexe Fistelchirurgie, Uro-Prothetik und gynäkologische Urologie).

Forschungsschwerpunkte

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 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 Tumorentwicklung 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 Hochrisiko Prostatakarzinoms zu verbessern.

PiRNAs als Tumor –Suppressoren im PCa und Untersuchungen zur Rolle von piRNAs in der Genese des PCa

(B. Kneitz, S. Kneitz, M. Scharltl (Physiologische Chemie I))

PIWI interacting small non-coding RNAs (piRNAs), finden aufgrund ihrer differentiellen Expression in verschiedenen Tumoren zunehmend Beachtung. Durch ihre initial beschriebenen Rolle in Stammzellen rücken piRNA Profile als mögliche Stammzellsignaturen in Zusammenhang mit der ‚cancer stem cell‘ Theorie in den Fokus. In Prostatakarzinomzellen (PCa) wurden außerdem

Hinweise auf eine Androgen-abhängige Expression von piRNAs gefunden. Ausgehend von diesen Befunden wollen wir piRNAs, die sich in unseren Vorarbeiten im PCa als differentiell reguliert gezeigt hat, auf ihre Tumorsuppressive Funktion untersuchen. Um die Hypothese zu verifizieren, dass das piRNA Profil durch das Androgenrezeptorsignal modifiziert werden kann, sollen piRNAs identifiziert werden, die durch die Androgensignalkaskade reguliert sind. Die Überprüfung der diagnostischen und prognostischen Bedeutung von PCa assoziierter piRNAs soll in einem Hochrisiko-PCa Kollektiv erfolgen. Ausgehend von diesen Untersuchungen kann die Bedeutung von piRNAs als neuartiger Tumorsuppressoren beschrieben, piRNAs als mögliche neue diagnostisch und prognostisch relevante Biomarker charakterisiert und die Möglichkeit der Translation dieser Ergebnisse in die Klinik vorbereitet werden.

Experimentelle Untersuchungen zur alterierten Cholesterinbiosynthese als therapeutischer Angriffspunkt im Prostatakarzinom

(C. Kalogirou, B. Kneitz, A. Schulze (Physiologische Chemie II))

Eine entfesselte Cholesterinbiosynthese charakterisiert viele solide Tumoren und ist als Lieferant für den Membranaufbau ein zentrales Malignitätsmerkmal. Für Tumoren wie das Prostatakarzinom ist die Cholesterinbiosynthese zusätzlich von besonderer Bedeutung, da Cholesterin den Grundbaustein für Steroidhormone wie dem männlichen Sexualhormon Testosteron darstellt, welches unerlässlich für das Wachstum dieser hormonabhängigen malignen Entität ist. In unserer Arbeitsgruppe charakterisieren wir daher aktuell mit moderner Methodik (u.a. mit hochauflösender, isotopenmarkierter Massenspektrometrie und der CRISPR/Cas9 basierten Genomeditierung) die Cholesterinbiosynthese in verschiedenen zellulären Modellen des Prostatakarzinoms, um diese als Angriffspunkt für neuartige Therapien offenzulegen.

Prognostisch relevante microRNA-Signaturen in urologischen Neoplasien und ihre Bedeutung für die Immunresponsivität von Tumorzellen

(M. Krebs, B. Kneitz, B. Schilling (Klinik für Dermatologie, UKW))

Projektförderung im Rahmen des Clinician Scientist-Programmes des Else-Krüner-Forschungskollegs für interdisziplinäre translationale Immunologie (MK) – Basierend auf eigenen Arbeiten zur Rolle von microRNAs

(miRs) im Hochrisikokarzinom der Prostata sowie im Nierenzellkarzinom wird die miR-vermittelte Beeinflussung von zellulären Interferon- und TRAIL-Signalen – und eine damit verbundene potenzielle Modulation der Immun-Checkpoint-Therapie untersucht.

Identifikation und Charakterisierung von Tumorsuppressor- und Onko-miRNAs 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 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 zugeschrieben. 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.

Charakterisierung von mikroRNAs aus dem Serum und dem Gewebe als Marker für das progrediente oberflächliche Urothelkarzinomen

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

Die Progressionswahrscheinlichkeit von oberflächlichen Urothelkarzinomen (pTa) kann derzeit weder durch „klassische“ klinische noch pathologische Merkmale zuverlässig vorausgesagt werden. Es wurden sowohl Serum und 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 voraus-sagen kann.

Diagnostische Wertigkeit der PSMA-Liganden ⁶⁸Ga-PSMA-I&T und ⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA zu Beurteilung des Therapieansprechens von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom

(A.K. Seitz, C. Kalogirou, M. Krebs, C. Lapa*, J. Brumberg* (*Klinik für Nuklearmedizin, UKW))

Die Aussagekraft der konventionellen Bildgebung zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom unter Systemtherapie ist limitiert. Insbesondere die Abgrenzung einer Tumorprogression gegenüber therapieassoziierten Effekten gestaltet sich schwierig. Die ⁶⁸Ga-PSMA PET scheint in diesen Fällen eine vielversprechende Alternative zu sein. Ziel dieses Projektes ist es daher, die diagnostische Wertigkeit der ⁶⁸Ga-PSMA PET zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom zu untersuchen sowie objektivierbare, quantitative und reproduzierbare Standards für eine strukturierte onkologische Befundung zu etablieren.

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 Prävention, dem integrierten Seminar Tumorbio-logie. Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation in der Ambulanz und im Operationssaal.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kalogirou C, Breshnev S, Krebs M, Koneval L, Sokolakis I, Kübler H, Riedmiller H, Kocot A. (2018) Cognitive Status and Functional Dexterity as Outcome Predictors Following Urinary Diversion: A Combined Retrospective and Prospective Observational Study. *Urol Int*. 2018 Nov 21:1-9. doi: 10.1159/000494565. [Epub ahead of print].

Kalogirou C, Mulfinger P, Sokolakis I, Krebs M, Kübler H, Riedmiller H, Vergho D. (2017) Preoperative C-Reactive Protein Values as a Potential Component in Outcome Prediction Models of Metastasized Renal Cell Carcinoma Patients Receiving Cytoreductive Nephrectomy. *Urol Int* 99:297-307.

Kocot A, Kalogirou C, Vergho D, Riedmiller H. (2017) Long-term results of ileal ureteric replacement: a 25-year single-centre experience. *BJU Int* 120:273-279.

Seitz AK, Rauscher I, Haller B, Krönke M, Luther S, Heck MM, Horn T, Gschwend JE, Schwaiger M, Eiber M, Maurer T. (2018) Preliminary results on response assessment using ⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:602-612.

Tosco L, Laenen A, Briganti A, Gontero P, Karnes RJ, Albersen M, Bastian PJ, Chlosta P, Claessens F, Chun FK, Everaerts W, Gratzke C, Graefen M, Kneitz B, Marchioro G, Salas RS, Tombal B, Van den Broeck T, Moris L, Battaglia A, van der Poel H, Walz J, Bossi A, De Meerleer G, Haustermans K, Van Poppel H, Spahn M, Joniau S. (2017) The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 20:407-412.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Stefan Frantz
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-39000
Fax: 0931/201-639001
E-mail: M1_Direktion@ukw.de
www.ukw.de/medizinische-klinik-i

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.: 0931/201-39003

Prof. Dr. med. Gülmisal Güder
(ab 2/2017)
Tel.: 0931/201-39989

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. 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 Verschlussystemem bei Vorhofseptumdefekt und offenem Foramen ovale, Hochfrequenz- bzw. Kryoablationen für Herzrhythmusstörungen. 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. 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)** sind Schwerpunkte der stationären Behandlung die Therapie des akuten Nierenversagens, die Vorbereitung auf die Lebendspende und die direkte Nachsorge neu transplanterter Nieren. Spezialprechstunden umfassen die therapiersistente Hypertonie, die Vaskulitistherapie, die Zystennierensprechstunde, die Fabryambulanz und die Transplantations- Vor- und Nachsorge. Mehr als 6000 Hämodialyse- und 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 Forschungs- und Behandlungsverbünden wie 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, M. Kroiss)

Nebennierentumoren stellen seit Jahren einen Fokus dar in der klinischen und Labor-experimentellen Forschung des Schwerpunkts Endokrinologie. Würzburg ist Gründungsmitglied des Europäischen Netzwerks für Tumoren der Nebenniere (ENSAT) und spielt eine führende Rolle in der klinischen und translationalen Forschung, wofür eine umfangreiche Biomaterial- und Datenbank als Teil des ENSAT-Registers und in Kooperation mit der ibdw vorgehalten wird. Die beiden bisher einzigen publizierten internationalen Phase III Studien wurden von Würzburg aus koordiniert. Gemeinsam mit der Early Clinical Trials Unit des CCC wurde die erste und einzige Phase I speziell beim Nebennierenkarzinom durchgeführt. 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. Mit diesen beiden adrenalen Schwerpunkten ist die Endokrinologie auch im Transregio-SFB 205 „Nebenniere“ vertreten. Mehrere von der DFG und Deutscher Krebshilfe-geförderte Projekte zum Nebennierenkarzinom, Nebennierenadenom und ACTH-produzierenden Hypophysenadenom ergänzen die grundlagenwissenschaftliche Forschung.

Als Teil des interdisziplinären Adipositas-Zentrums Würzburg stellt die Behandlung des massiven Übergewichts einen zunehmend wichtiger werdenden Forschungsschwerpunkt dar. Hier laufen aktuell mehrere klinische, aber auch präklinische Studien (u.a. in Kooperation mit dem DZHI). Das gleiche gilt für das Schilddrüsenkarzinom, das wissenschaftlich sowohl klinisch als auch translational bearbeitet wird.

Einen neuen Forschungsschwerpunkt bildet die Klinische Massenspektrometrie. In einer 2014 neu etablierten, gemeinsam mit dem Zentrallabor geführten Core Unit werden neben der klinischen Diagnostik Methoden etabliert und Forschungsprojekte zur Steroiddiagnostik, Pharmakologie und Metabolomics durchgeführt.

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

Kardiologisch-Angiologische Forschungsschwerpunkte

(S. Frantz, W. Bauer, A. Frey, G. Güder, B. Harig, U. Hofmann, P. Nordbeck, S. Störk)

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

Basiswissenschaftliche Projekte

Die Arbeitsgruppen von Prof. Hofmann und die Nachwuchsforschergruppe von Dr. Ramos untersuchen die Rolle des Immunsystems für die Entstehung und Progression von Herzerkrankungen. Ein wesentlicher Fokus liegt dabei auf T-Zellen und Makrophagen. Diese Fragestellungen werden in mehreren DFG und EU (ERA-NET-CVD) geförderten Projekten untersucht. Weiterhin wird die Rolle des adaptiven Immunsystems für Alterungsprozesse am Herzen, sowie die Rolle von Alter und Adipositas für Heilungsvorgänge im Herzen untersucht.

Dr. Ramos nimmt an einem europäischen Forschungskonsortium teil, dem Immunologen der Sorbonne Universität in Paris und Kardiologen der Universität Graz angehören. Das Netzwerk wird von der europäischen Union gefördert (ERA-NET-CVD Programm). Es wird dabei untersucht, ob die Untersuchung des T-Zellrezeptor Repertoires als diagnostischer Marker für Patienten nach einem Myokardinfarkt dienen kann. Die Arbeitsgruppe von PD Nordbeck untersucht Inflammation im Rahmen der Fabry Kardiomyopathie.

Ein weiteres grundlagenwissenschaftliches Projekt ist die Modellierung kardialer Transportprozesse (AG Bauer). Auf zellulärer Ebene, also z.B. beim Transport durch Kanäle/Poren oder von Botenstoffen (cAMP), ist der hauptsächliche Transportmechanismus die Diffusion. Unverstanden sind die Mechanismen, welche dazu führen, dass sich Substanzen kooperativ oder kompetitiv beim Transport verhalten, oder aber auch, wie die subzelluläre Mikrostruktur die Diffusion beeinflusst. Durch Modellierung generischer Modelle sollen diese Mechanismen verstanden werden, um z.B. den Kanaltransport oder aber auch die differenzielle Zellregulation zu verstehen.

Translationale Forschungsprojekte

Es werden im Rahmen der diagnostischen CAMI Studie T-Zellen aus dem peripheren

Blut untersucht. Ziel ist es, prognostische Daten zu T-Zellaktivierungsmustern für Post-Myokardinfarkt Patienten zu gewinnen.

Weiterhin besteht ein Schwerpunkt der translationalen Forschung auf der experimentellen Bildgebung des Herzens und der Gefäße (AGs Bauer, Nordbeck): Hier wird serielle Bildgebung von Entzündungsreaktion und Heilung nach Myokardinfarkt im Kleintiermodell durchgeführt. Die zelluläre Entzündungsreaktion wird dabei über 19F MRI bzw. Komponenten der molekularen Reaktion mittels nuklearmedizinischer Techniken erfasst. Diese werden mit den in der Heilung folgenden (mikro-)strukturellen/-funktionellen Veränderungen, also Fibrose bzw. globale und lokale mechanische Arbeit, korreliert, um Stratifizierungsparameter für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu finden.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Bildgebung der lokalen Gefäßmechanik, bzw. der Wechselwirkung von Blut und Gefäßwand in Relation zur Entwicklung der Arteriosklerose. Für die Messung dieser mechanischen Interaktionen werden high-end MRT Techniken entwickelt, und dann am Kleintiermodell angewendet. Die Hypothese ist, dass diese mechanisch funktionellen Veränderungen den zellulären/morphologischen Veränderungen vorausgehen. Außer an Kleintiermodellen werden auch an Gewebemodellen (tissue engineering) in unterschiedlicher Komplexität die Mechanismen evaluiert.

Die Bedeutung der Natriumakkumulation, als deletärer Faktor bei der Entwicklung der Herzinsuffizienz wird am Kleintiermodell mittels ²³Na als auch funktioneller MRT untersucht. Es werden komplexe MR Methoden entwickelt, welche die verschiedenen Natriumfraktionen unterscheiden (gebunden, frei, intra- extrazellulär), und dann an Tiermodellen mit vermehrter Na-Akkumulation (künstlicher primärer Hyperaldosteronismus, sekundärer Hyperaldosteronismus nach Herzinfarkt) untersucht. Die Hypothese ist, dass eine erhöhte Na Konzentration außer über einen veränderten intrazellulären Ca-Stoffwechsel auch über eine Na-vermittelte Alteration der Extrazellulärmatrix zur mechanischen Dysfunktion führen kann. Beide Prozesse werden gegenübergestellt, und mit der Entwicklung der Herzmechanik korreliert.

Klinische Forschungsprojekte

Entzündungsbildgebung (nuklearmedizinische Verfahren) und funktionelle und mikrostrukturelle Bildgebung (AG Bauer)

Gemeinsam mit der Nuklearmedizinischen Klinik werden diese Verfahren bei Patienten mit entzündlicher Herzerkrankung (Myokarditis/Sarkoidose) und nach Herzinfarkt durchgeführt. Ziel ist es, herauszufinden, wie Entzündungsprozesse die Heilung kurz- mit-

tel und längerfristig beeinflussen, um daraus z.B. entzündungsmodulierende Therapien abzuleiten. Dafür werden einerseits die nuklearmedizinischen Verfahren mit etablierten MRT Techniken validiert, bzw. es müssen auch neue MRT Techniken entwickelt werden (schnelle Fibrosebildung). In analoger Weise werden Verfahren entwickelt, wel-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Maggioni AP, Lewis BS, Störk S, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. (2018) Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 391:219-229.

Bauer WR. (2017) Mechanism of cooperation and competition of two-species transport in narrow nanochannels. *Phys Rev E* 96:062109.

Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzler B, Drummond J, Ribeiro-Oliveira A Jr, Drescher T, Bilz S, Vogt DR, Malzahn U, Kroiss M, Christ E, Henzen C, Fischli S, Tönjes A, Mueller B, Schopohl J, Flitsch J, Brabant G, Fassnacht M, Christ-Crain M. (2018) A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med* 379:428-439.

Frey A, Sell R, Homola GA, Malsch C, Kraft P, Gunreben I, Morbach C, Alkonyi B, Schmid E, Colonna I, Hofer E, Müllges W, Ertl G, Heuschmann P, Solymosi L, Schmidt R, Störk S, Stoll G. (2018) Cognitive Deficits and Related Brain Lesions in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 6:583-592.

Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, Beuschlein F, Reincke M, Mustafa M, Schirbel A, Deutschbein T, Williams TA, Rhayem Y, Quinkler M, Rayes N, Monticone S, Wild V, Gomez-Sanchez CE, Reis AC, Petersenn S, Wester HJ, Kropf S, Fassnacht M, Lang K, Herrmann K, Buck AK, Bluemel C, Hahner S. (2018) Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for Molecular Imaging of Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension* 71:317-325.

Ramos GC, van den Berg A, Nunes-Silva V, Weirather J, Peters L, Burkard M, Friedrich M, Pinnecker J, Abeßer M, Heinze KG, Schuh K, Beyersdorf N, Kerkau T, Demengeot J, Frantz S, Hofmann U. (2017) Myocardial aging as a T-cell-mediated phenomenon. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:E2420-E2429.

Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Hantel S, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Groop PH. (2018) Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol* 29:2755-2769.

Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Zinman B. (2018) Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 137:119-129.

che die verschiedenen Formen der Herzamyloidose quantitativ darstellen können. Ziel ist v.a. hier die Entwicklung einer optimalen Diagnostik für das serielle Therapiemonitoring. Die Hersteller von Rhythmustherapiegeräten (ICD, Schrittmacher) bieten zunehmend bedingt MR-sichere Geräte an. Zwar können damit die Patienten ohne Sicherheitsrisiko im MR untersucht werden, allerdings führen die Geräte, v.a. bei den zunehmend verwendeten 3T-Scannern, zu deutlichen Bildartefakten. V.a. die kardiale Bildgebung ist davon betroffen, die ja, ironischerweise, genau bei diesen Patienten mit Devices häufig indiziert wäre. In diesem Projekt wird die kardiale 3T Bildgebung von Device-Patienten entwickelt. Weiterhin wird eine Studie zum Stellenwert der primären Kardio-MRT Untersuchung bei Erstdiagnose Herzinsuffizienz gestartet.

Bereich Integrierte Forschung und Behandlung am DZHI

(S. Störk)

Das entscheidend von der Medizinischen Klinik I mitgetragene DZHI hat sich der optimierten strukturierten Interaktion von klinischer Versorgung und klinischer Forschung verschrieben (siehe auch Kapitel DZHI). Die Ambulanzen der Medizinischen Klinik I bilden das Herzstück dieses Ansatzes. Es bestehen hierbei sehr enge Interaktionen insbesondere mit u.a. Endokrinologie, Pulmologie, Nephrologie, Medizinische Klinik II. Die allgemeine kardiologische Ambulanz, sowie die Spezialsprechstunden zu Herzinsuffizienz, genetisch bedingten Herzerkrankungen (B. Gerull), morbid Adipositas, Amyloidose, therapierefraktäre Hypertonie, finden in Räumlichkeiten des DZHI statt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Patientenprofils erfolgt eine basale Phänotypisierung nach harmonisierten diagnostischen Pfaden. Dort vorgestellte Patienten werden parallel nach präspezifizierten Algorithmen für klinische Studien vorgescrönt, auf die Studienteilnahme hin angesprochen und, nach Einholen der Einverständniserklärung, in Studien aufgenommen. Das Studienportfolio umfasst Medikamentenstudien (national, international), Studien zu komplexen Therapien, Anwendungsbeobachtungen, diagnostische Studien, Kohortenstudien zur Beobachtung des natürlichen Verlaufs, und Early Clinical Trials. Wichtige laufende Projekte (IIT) adressieren z.B. Kollektive von Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz (Acute Heart Failure Registry), mit Herzinsuffizienz und kognitiver Dysfunktion (COGNITION-MATTERS.HF Follow-up Studie), mit morbid Adipositas (WAS Trial), mit Herzinsuffizienz jeder Ursache und Schweregrades (G-CHF Study), mit hohem vaskulären Risiko (COMPASS Trial), und Verdacht auf bzw. eta-

blierter systemischer Amyloidose (AMYKOS Register). Die DZHI Ambulanzen dienen insbesondere auch der klinisch-epidemiologischen Weiterbildung von jungen klinischen Forschern (Kooperation mit Lehrstuhl Klinische Epidemiologie und Biometrie, P.U. Heuschmann) und Echo-Technicians (EchoCore-Lab Facility, C.Morbach).

Nephrologische Forschungsschwerpunkte

(C. Drechsler, V. Krane, D. Kraus, 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). BMBF geförderte Projekte wie die MiREnDa und die CARVIDA Substudie der GCKD Studie, der weltweit größten Untersuchung bei Patienten mit moderater chronischer Niereninsuffizienz, widmen sich spezifischen kardiovaskulären Fragestellungen. Internationale Kooperationen bestehen u.a. mit der Universität Oxford, England, und dem George Institute for Global Health, Australien. Die Transplantationseinheit konzentriert sich auf Studien der immunsuppressiven Modulation. Das weltweite Fabry Registry wird in Chairfunktion und das Europäische Richtliniengremium in Co-Leitungsfunktion betreut. Experimentell werden Pathomechanismen der Schädigung und Erholung des ischämischen akuten Nierenversagens studiert und die Pathophysiologie von Diabetes und Adipositas untersucht. Im besonderen wird in der Arbeitsgruppe von Dr. Kraus ein im Fettgewebe neu entdecktes Enzym, die Nicotinamid-N-Methyltransferase (NNMT), und seine Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Energiehomöostase untersucht. Förderungen erhalten die Arbeitsgruppen von der DFG, BMBF, DZHI, IZKF und der Industrie.

Pneumologische Forschungsschwerpunkte

(T. Pelzer)

Die Pneumologie ist zentral am Würzburger Sarkoidosezentrum 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.

Bereich Internistische Intensiv- und Notfallmedizin

(D. Weismann)

Der Bereich Internistische Intensivmedizin beteiligt sich als Studienzentrum an einer Studie zur Therapie der ambulant erworbenen, beatmungspflichtigen Pneumonie und an einer Studie zum Drug-monitoring bei Antibiotika-Therapie. Eigene Projekte beschäftigen sich mit der symptomatischen Hyponatriämie, der Hämodynamik im kardiogenen und septischen Schock, der antibiotischen Therapie von Aspirationspneumonien, sowie mit der Thrombozytenfunktion von kritisch kranken Patienten.

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 Krankenbett), 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. Ab dem Jahre 2019 werden im Rahmen des UNION-CVD Programms pro Jahr 6 junge Kliniker jeweils für den Zeitraum von 3 Jahren in ihrer Weiterbildung auf dem Weg zur eigenständigen Forscherkarriere angeleitet und begleitet. Für die Ausbildung der Studenten und die Weiterbildung der eigenen ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiter steht der Klinik das Interdisziplinäre Trainings- und Simulationszentrum (INTUS) zur Verfügung.

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.ukw.de/medizinische-klinik-ii

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

Prof. Dr. med. Alexander Meining
(ab 4/2019, Lehrstuhl für Gastroenterologie)
Tel.: 0931/201-40450

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

Prof. Dr. med. Herbert Cseif
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
(beurlaubt)

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-gelerten 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 Behandlungs- und Forschungsprogramm für Patienten mit Multiplem Myelom und auch hochinnovative Programme für Patienten mit Lymphomen und akuter Leukämie.

In einer hochmodernen **Stammzelltransplantationseinheit (PD Dr. G. U. Grigoleit/Dr. S. Kraus)** mit 17 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 here-

ditärer Tumorerkrankungen, Neuroendokrine Tumore (ENETS Centre of Excellence Würzburg), neue Therapiestrategien beim Magen-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, Spengler U, Wiegand J, Zur Wiesch JS, Pathil A, Cornberg M, Umgelter A, Zöllner C, Zeuzem S, Papkalla A, Weber K, Hardtke S, von der Leyen H, Koch A, von Witzendorff D, Manns P, Wedemeyer H; HepNet Acute HCV IV Study Group. (2017) Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 17:215-222.

Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, Rydzek J, Schreder M, Brede C, Einsele H, Hudecek M. (2017) SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes. *Blood* 130:2838-2847.

Hefner J, Berberich S, Lanvers E, Sanning M, Steimer AK, Kunzmann V. (2018) Patient-doctor relationship and adherence to capecitabine in outpatients of a German comprehensive cancer center. *Patient Prefer Adherence* 12:1875-1887.

Jabbour E, Düll J, Yilmaz M, Khoury JD, Ravandi F, Jain N, Einsele H, Garcia-Manero G, Konopleva M, Short NJ, Thompson PA, Wierda W, Daver N, Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H, Topp MS. (2018) Outcome of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia after blinatumomab failure: No change in the level of CD19 expression. *Am J Hematol* 93:371-374.

Jetani H, Garcia-Cadenas I, Nerretter T, Thomas S, Rydzek J, Meijide JB, Bonig H, Herr W, Sierra J, Einsele H, Hudecek M. (2018) CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3-ITD+ AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib. *Leukemia* 32:1168-1179.

Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. (2017) Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 376:836-847.

Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. (2017) Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 377:2433-2444.

Neuenhahn M, Albrecht J, Odendahl M, Schlott F, Dössinger G, Schiemann M, Lakshminpathi S, Martin K, Bunjes D, Harsdorf S, Weissinger EM, Menzel H, Verbeek M, Uharek L, Kröger N, Wagner E, Kobbe G, Schroeder T, Schmitt M, Held G, Herr W, Germeroth L, Bonig H, Tonn T, Einsele H, Busch DH, Grigoleit GU. (2017) Transfer of minimally manipulated CMV-specific T cells from stem cell or third-party donors to treat CMV infection after allo-HSCT. *Leukemia* 31:2161-2171.

und Pankreaskarzinom. Seit 2007 ist ein Darmzentrum und zusätzlich das Modul Pankreaskarzinom etabliert.

In der **Hepatology (Prof. Dr. A. Geier)** werden, mit Versorgung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen aller Stadien bis hin zur Leberzirrhose betreut (hepatologische Schwerpunktstation sowie Spezialambulanzen, u.a. Lebertransplantationsambulanz). Weitere Schwerpunkte: Metabolische Lebererkrankungen, Virushepatitiden sowie Tumoren der Leber. Eine Reihe klinischer Studien in LKP-Position beschäftigen sich mit der Entwicklung neuer Medikamente für NAFLD und Lebertumoren. Im Bereich metabolische Lebererkrankungen wurde für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (MAFLD) ein nationales klinisch-wissenschaftliches Netzwerk unter Würzburger Leitung etabliert. Ein hepatologisches Funktionslabor erweitert das klinische wurde etabliert. Würzburg ist nationales Leitzentrum im IMI2 EU Konsortium LITMUS zur Erforschung von NAFLD Biomarkern. Das Lebertransplantationsprogramm im Rahmen des Leberzentrums Würzburg wird kontinuierlich ausgebaut (zuletzt 22 Lebertransplantationen in 2018).

In der **Rheumatologie/Klinischen Immunologie (Prof. Dr. H.-P. Tony, Dr. M. Schmalzing)** werden insbesondere Patienten mit schweren Verläufen der rheumatoiden Arthritis, Spondyloarthritis, Kollagenosen primären Vaskulitiden und primären Immundefekten behandelt (Rheumatologische Schwerpunktstation und Spezialambulanzen: > 3000 Patienten/Jahr). Moderne Therapieinterventionen werden im Rahmen von Phase II/III Studien durchgeführt. Der Schwerpunkt ist einer von wenigen in Deutschland, der autologe Stammzelltransplantationen nach immunoablativer Konditionierung für aggressive Verlaufsformen von Autoimmunerkrankungen anbieten kann. Aufgrund des systemischen Charakters der meisten Erkrankungen pflegt der Schwerpunkt in besonderer Weise interdisziplinäre Patientenbetreuung.

Der Schwerpunkt **Infektiologie (Prof. Dr. H. Klinker, Prof. Dr. A. Ullmann)** 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). Re-Zertifizierungen erfolgten 2012 und 2017. Schwerpunkte: Schwere Organinfektionen, komplexe systemische Infektionen, HIV-Infektion, chronische Virushepatitiden sowie opportunistische Infektionen bei immunsupprimierten, insbesondere onkologisch-hämatologischen Patienten. Einsatz innovati-

ver Therapiestrategien, u. a. im Rahmen von Phase II- und III-Studien. Wissenschaftliches Labor mit Schwerpunkt Pharmakokinetik und Drug Monitoring. Umfangreiche Konsiliartätigkeit, Beteiligung am Klinik-weiten Antibiotic Stewardship-Programm.

Die **Psychosomatik (Prof. Dr. H. Csef)** in der Inneren Medizin bietet eine ambulante Sprechstunde, eine psycho-onkologische Betreuung für die Tumorkranken unserer Klinik und außerdem – im Rahmen einer gemeinsam mit der psychiatrischen Klinik betriebenen psychosomatischen Tagesklinik – Behandlungen von Patienten mit psychosomatischen Erkrankungen im engeren Sinne. Besondere Forschungsaktivitäten beziehen sich auf die Mitbehandlung von Patienten nach Stammzelltransplantation.

Interdisziplinäre Projekte

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II stellt im Wesentlichen den stellvertretenden Sprecher des SFB/Transregio 124 und SFB/Transregio 221 (H. Einsele), den Koordinator/Sprecher der EU-geförderten Verbundprojekte FP7 T-Control (H. Einsele), des EU-Horizon 2020 geförderten Konsortien CAR-MBA und EURE-CART.

Hämatologisch/Internistisch-Onkologische Forschungsschwerpunkte

(H. Einsele, R. Bargou, T. Bumm, S. Danhof, U. Grigoleit, M. Hudecek, F. Jundt, M. Kortüm, S. Knop, V. Kunzmann, L. Rasche, G. Stuhler, M. Topp)

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 translatoren 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 15 Jahren mehr als 4.500 Patienten mit Multiplem Myelom behandelt wurden und die von der Wilhelm-Sander Stiftung geförderte Therapieeinheit Multiples Myelom. In aktuellen Studien werden neueste Techniken der allogen 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 des EU FP7 Konsortiums (T-Control, Koordinator: H. Einsele; project leader U. Grigoleit),

des BMBF (PACT, LKP: U. Grigoleit), des EU Horizon 2020-Programms (Caramba, EURE-CART (Einsele, Hudecek), Marie-Curie (Hudecek) und des POC.

Ein dritter Schwerpunkt der Klinik ist die Entwicklung von immuntherapeutischen Strategien auf der Basis von neuen Antikörperkonstrukten (bispezifische, trispezifische Antikörper und chimäre Antigenrezeptorentragende T-Zellen). G. Stuhler, T. Bumm, S. Danhof, M. Topp, H. Wajant, M. Hudecek mit seiner Max-Eder-Nachwuchsgruppe „CAR T-Zell-Engineering“ generieren neue Antikörperkonstrukte und gen-modifizierte T-Zellen. Von Würzburger Wissenschaftlern wurde eine internationale Studie zu bispezifischen Antikörpern beim Multiplen Myelom und zur akuten myeloischen Leukämie 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, T. Kudlich, S. Reimer, A. Weich)

Grundlagenforschung: Etablierung einer Tumorbank mit Schwerpunkt Magenkarzinom und kolorektale Karzinome und Entwicklung neuer Therapiekonzepte beim Magen- und Pankreaskarzinom (innovative Kombinationen von Signaltransduktionsinhibitoren, neue gewebsgängige Zytostatika). Weiterer grundlagenwissenschaftliche Schwerpunkte stellen die Pathogenese und mögliche innovative Therapie neuroendokriner Tumore (Beta-Catenin-WNT-Pathway) sowie die intestinale Barriere-Funktion dar.

Klinische Forschung: Neue diagnostische und therapeutische Ansätze im Bereich neuroendokriner Tumore (Theranostics, Freehand-SPECT) in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin. Sonographie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Teilnahme an multizentrischen Studien). Einfluss der Injektionslösung auf den Resektionsstatus von Kolonpolypen bei endoskopischer Resektion.

Hepatology Forschungsschwerpunkte

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

Klinisch-translations Forschungsschwerpunkte umfassen metabolische Lebererkrankungen

kungen, Leberzellkarzinom, sowie Virushepatitis. Im Rahmen von Kohortenstudien für Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und Lebertumoren (HCC, CCC) erfolgt ein umfangreiches Biobanking. Investigator-initiierte Studien im Bereich Nicht-alkoholische Fettleber und Leberkrebs laufen. Die NAFLD Kohorte wurde in das nationale NAFLD CSG Forschungsnetzwerk (koordinieren des Zentrum) und als pan-europäische LITMUS Konsortium (national lead) integriert. Neuer Forschungsschwerpunkt ist die enterohepatische Funktionsdiagnostik mit longitudinalen Studien zur prädiktiven Wertigkeit von 13C-Atemtestverfahren (Methionin, Methacetin) bei chronischen Lebererkrankungen und Leberkrebs. Ein internationales translationales Forschungsprojekt zu HCC (TRANSFERR 2 Studie) wurde von der German Alliance for Liver Cancer Research (GALC) adoptiert. Schwerpunkte der Grundlagenforschung umfassen molekulare Mechanismen entzündlicher Leber- und Systemerkrankungen, Signalwege verschiedener Zytokine und therapeutische Anti-Zytokin-Strategien im Mausmodell. Weitere Projekte untersuchen die Rolle des intestinalen Mikrobioms in der Pathophysiologie der humanen Fettlebererkrankung und systemischer Entzündungsprozesse, sowie mit dem Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei Leukämie-Patienten.

Eine Forschungsförderung erfolgt durch die Europäische Union (IMI2 Call), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), das interdisziplinäre Zentrum für klinische Forschung (IZKF) sowie die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS). Eine IIT Phase II Studie zur therapeutischen Intervention bei NAFLD (PIN-POINT Studie) wird derzeit mit finanzieller Unterstützung aus der Industrie etabliert.

Immunologische/rheumatologische Forschungsschwerpunkte

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

Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Klinische Immunologie/Rheumatologie umfasst die Modulation des B-Zell-Repertoires 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-Studienetzwerk „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. Internationale sichtbare Expertise in Therapiestrategien bei chronischer 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), BayImmuNet und einem von H. Einsele als stellvertretenden Sprecher mitkoordinierten SFB/TR124 gefördert.

Lehre

Im Praktikum werden die Grundlagen der Anamnese und körperlichen Untersuchung im Skills Lab vermittelt. Anschließende Prüfung in einer standardisierten klinischen Situation, in Form eines sog. OSCE (Objective Structured Clinical Examination). Im 6. und 7. Semester Hauptvorlesung der Inneren Medizin und das klinische Praktikum. Im 8. Semester Hauptvorlesung Rheumatologie sowie fallbasiertes online Seminar. Im 10. Semester Blockpraktikum Innere Medizin. Von der Virtuellen Hochschule Bayern (VHB) wird die Erstellung und Etablierung einer netzgestützten Lehrveranstaltung „Infektiologie“ gefördert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, Angus B, Cooper D, Grinsztejn B, Lopardo G, Das S, Wood R, Wilkin A, Klinker H, Kantipong P, Klingman KL, Jilich D, Herieka E, Denning E, Abubakar I, Gordon F, Lundgren JD; INSIGHT START study group. (2017) Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per μ L: secondary outcome results from a randomised controlled trial. *Lancet HIV* 4: e105-e112.

Rau M, Rehman A, Dittich M, Groen AK, Hermanns HM, Seyfried F, Beyersdorf N, Dandekar T, Rosenstiel P, Geier A. (2018) Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United European Gastroenterol J* 6: 1496-1507.

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Pantano S, Pacaud LB, Awasthi R, Chu J, Anak Ö, Salles G, Maziarsz RT; JULIET Investigators. (2019) Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 380:45-56.

Schwaneck EC, Renner R, Junker L, Einsele H, Gadeholt O, Geissinger E, Kleinert S, Gernert M, Tony HP, Schmalzing M. (2018) Prevalence and Characteristics of Persistent Clonal T Cell Large Granular Lymphocyte Expansions in Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Analysis of 529 Patients. *Arthritis Rheumatol* 70:1914-1922.

Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, Fornaro L, Olesiński T, Caglevic C, Chung HC, Muro K, Goekkurt E, Mansoor W, McDermott RS, Shacham-Shmueli E, Chen X, Mayo C, Kang SP, Ohtsu A, Fuchs CS; KEYNOTE-061 investigators. (2018) Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 392:123-133

Strnad P, Buch S, Hamesch K, Fischer J, Rosendahl J, ..., Geier A, ..., Hampe J, Berg T, Trautwein C. (2018) Heterozygous carriage of the alpha1-antitrypsin Pi*Z variant increases the risk to develop liver cirrhosis. *Gut pii: gutjnl-2018-316228*. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316228. [Epub ahead of print].

KONTAKTDATEN



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

Auvera Haus
Grombühlstr. 12
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-71000
Fax: 0931/201-71070
E-mail: harald.wajant@mail.uni-wuerzburg.de
www.ukw.de/medizinische-klinik-ii/abteilung-molekulare-innere-medicin/team/detail/name/wajant-harald

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 Ak-

tivität bevorzugt nur im Tumoreal 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 Tumoreal. 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 mul-

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
- die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung
- einen m4 award des Bayerischen Staatsministeriums für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie

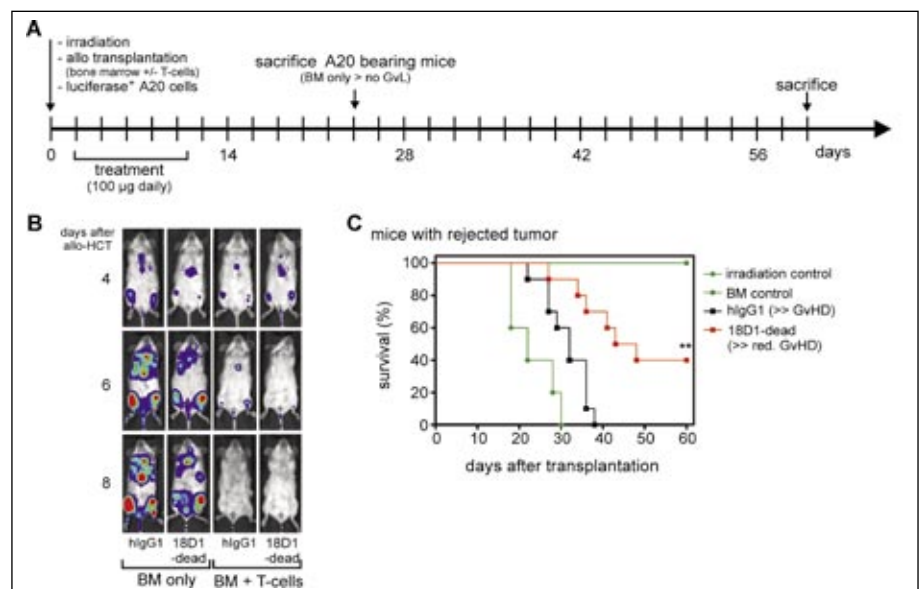


Abb. 1: Die blockierende, ADCC-defiziente Fn14-spezifische Antikörpervariante 18D1-dead lindert die Graft versus Host Erkrankung (GvHD) ohne die therapeutisch wichtige Graft versus Leukemia (GvL)-Aktivität zu inhibieren. (A) Mäuse wurden mit allogenen Knochenmarkszellen mit (GvHD und GvL) und ohne allogene T-Zellen (Kontrolle; keine GvHD oder GvL) sowie Luciferase-exprimierenden A20-Tumorzellen rekonstituiert. Anschließend wurden die Tiere mit 18D1-dead oder einem Kontroll-Antikörper (hlgG1) behandelt. (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).

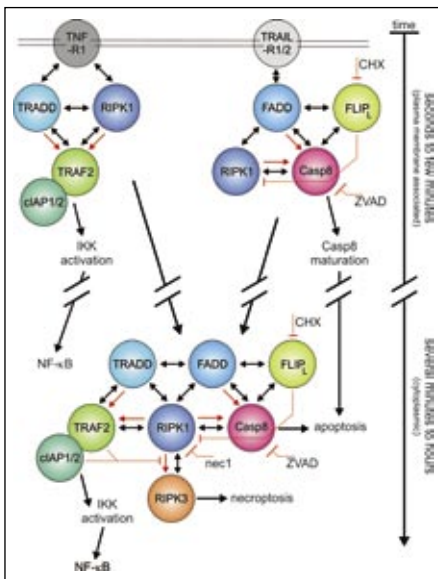


Abb. 2: Redundante und rezeptor-spezifische Aktivitäten der Signaltransduktionsproteine TRADD, RIPK1, FADD, Caspase-8 und TRAF2 in der Todesrezeptor-Signaltransduktion. Beidseitige Pfeile stellen Protein-Protein-Interaktionen dar, einfache Pfeile aktivieren/stimulierende Wirkungen und gepunktete Linien inhibitorische Ereignisse. Für Details siehe Text. RIPK3 ist ein Schlüsselmolekül für den nekroptischen Zelltod. Bei cIAP1/2 handelt es sich um TRAF2-akzessorische Faktoren.

timere 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 in verschiedensten Erkrankungen von zentraler Bedeutung. Es werden daher des Weiteren auch Antikörperformate 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 protumoral wirken können. Es wird nun erforscht, mit Hilfe welcher molekularen Wirkmechanismen die Stimulation von Todesrezeptoren in Tumorzellen die Aggressivität und Metastasierung von Tumoren erhöht. Interessanterweise wirkt ein weiterer Todesrezeptor, der TNF-Rezeptor-1 (TNFR1), primär proinflammatorisch und induziert nur unter speziellen sensitivierenden Bedingungen Zelltod, obwohl er dieselben Signaltransduktionsmoleküle nützt wie CD95 und die TRAIL-Todesrezeptoren. Der Arbeitskreis konnte zeigen, dass sich die qualitativ komplementären Aktivitäten des TNFR1 und der anderen Todesrezeptoren darauf zurückführen lassen, dass diese Rezeptoren entzündliche und zelltodinduzierende Faktoren/Mechanismen in hierarchisch reziproker Weise nutzen (Abb. 2). So rekrutiert der TNFR1 zunächst die Geninduktion stimulierenden Signalproteine TRADD, RIPK1 und TRAF2 und aktiviert erst anschließend im Zytoplasma die Apoptose induzierenden Proteine FADD und Caspase-8. CD95 und die TRAIL-Todesrezeptoren hingegen, rekrutieren und aktivieren zunächst FADD und Caspase-8 und erst später dann einen zytoplasmatischen Komplex, der TRAF2, TRADD und RIPK1 enthält. Wenn sowohl die Geninduktion als auch die Apoptose inhibiert sind, können dann alle Todesrezeptoren eine spezielle Form des Zelltods stimulieren, die Nekroptose, die die zytoplasmatische Aktivierung/Modifikation von RIPK1 erfordert (Abb. 2). Der Arbeitskreis untersucht zurzeit insbesondere, wie die Balance zwischen apoptotischer, nekroptotischer und proinflammatorischer Todesrezeptor-Signaltransduktion durch TRAF2- und RIPK1-akzessorische Proteine reguliert wird.

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 bereits erwähnten TNFR1 und den TNFR2 zu aktivieren. Da beide TNF-Rezeptoren die Synthese ihres Liganden TNF induzieren können und sich in ihrer Wirkung sowohl synergistisch verstärken als auch neutralisieren können, sind die zellulären Effekte von TNF in sehr komplexer Weise von der TNF-Rezeptor-expression, dem Zelltyp, dem extrazellulären Milieu sowie der zur Stimulation verwendeten TNF-Form abhängig. Hinzukommt, dass einige der „crosstalk“-Mechanismen, die zur Regulation der TNFR1-Signaltransduktion durch

den TNFR2 führen, auch durch TNFR2-ähnliche 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 die Biologie von TNFR1 und TNFR2 exprimierenden Immunzellen. So konnte der Arbeitskreis z.B. zeigen, dass der TNFR2 Makrophagen nicht nur für die TNFR1-induzierte Nekroptose sensitiviert, sondern es diesem Rezeptor auch erlaubt die Kinase RIPK1 zu aktivieren, um die Produktion entzündlicher Faktoren zu stimulieren. Weiterhin wird die Relevanz des TNFR1-TNFR2 crosstalks für verschiedene TNF-assoziierte Autoimmunerkrankungen sowie die Metastasierung von soliden Tumoren untersucht.

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 Masterarbeiten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Anany MA, Kreckel J, Füllsack S, Rosenthal A, Otto C, Siegmund D, Wajant H. (2018) Soluble TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances poly(I:C)-induced RIPK1-mediated necroptosis. *Cell Death Dis* 9:1084.

Cuchet-Lourenço D, Eletto D, Wu C, Plagnol V, Papapietro O, Curtis J, Ceron-Gutierrez L, Bacon CM, Hackett S, Alsalem B, Maes M, Gaspar M, Alisaac A, Goss E, Alldrissi E, Siegmund D, Wajant H, Kumararatne D, AlZahrani MS, Arkwright-PD, Abinun M, Doffinger R, Nejentsev S. (2018) Biallelic RIPK1 mutations in humans cause severe immunodeficiency, arthritis, and intestinal inflammation. *Science* 361:810-813.

Kums J, Nelke J, Rühl B, Schäfer V, Siegmund D, Wajant H. (2017) Quantitative analysis of cell surface antigen-antibody interaction using *Gaussia princeps* luciferase antibody fusion proteins. *MAbs* 9:506-520.

Siegmund D, Ehrenschrwender M, Wajant H. (2018) TNFR2 unlocks a RIPK1 kinase activity-dependent mode of proinflammatory TNFR1 signaling. *Cell Death Dis* 9:921.

Siegmund D, Lang I, Wajant H. (2017) Cell death-independent activities of the death receptors CD95, TRAILR1, and TRAILR2. *FEBS J* 284:1131-1159.

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.ukw.de/transfusionsmedizin

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, Photopheresen 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 bei erwachsenen Patienten des Klinikums 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 Hämaferesen vor allem bei hämatologischen und neurologischen Patienten dar.

Darüber hinaus gehört die Organisation und Durchführung der qualitätssichernden Maßnahmen in der Hämotherapie des gesamten Klinikums gemäß § 15 Transfusionsgesetz zu den zentralen Aufgaben des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie.

Forschungsschwerpunkte

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.

Zwei der in diesem Zusammenhang durchgeführten Projekte, welche die Proteasom-abhängige Regulation des Toll-like-Rezeptor-Systems in Thrombozyten untersuchen (Projektleitung: Dr. J. Köbler, Dr. A. Kobsar) werden von der DFG gefördert.

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

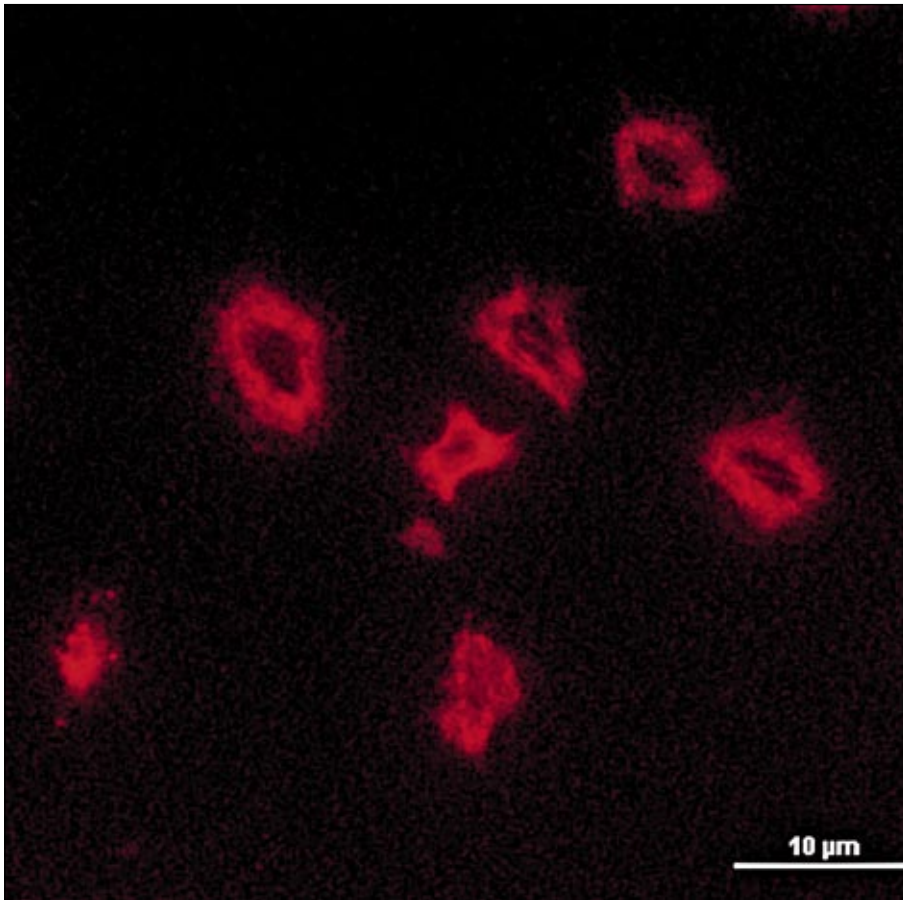


Abb.: Abbildung von aktivierten Thrombozyten.

- Blutgruppenserologisches Praktikum
- Blutgruppenserologie und Transfusionskunde (Vorlesung)
- Immunhämatologie (Vorlesung)
- Therapeutische und präparative Hämapheresen (Seminar)
- Transfusion bei Problempatienten (Vorlesung)
- Herstellung von Blutprodukten: Qualitätssicherung in Theorie und Praxis (Vorlesung)
- Die Stammzelltransplantation: Von der Spendersuche zum Transplantat (Seminar)
- Das HLA-System (Grundlagen und klinische Bedeutung) (Seminar)
- Die Thrombozytentransfusion: biochemische und physiologische Grundlagen (Vorlesung)

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Koessler J, Trulley VN, Bosch A, Weber K, Koessler A, Boeck M, Kobsar A. (2018) The role of agonist-induced activation and inhibition for the regulation of purinergic receptor expression in human platelets. *Thomb Res* 168:40-46.

Koessler J, Schwarz M, Weber K, Etzel J, Koessler A, Boeck M, Kobsar A. (2017) The role of adenosine diphosphate mediated platelet responsiveness for the stability of platelet integrity in citrated whole blood under ex vivo conditions. *PLoS One* 12:e0188193.

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

Kössler J, Hermann S, Weber K, Koessler A, Kuhn S, Boeck M, Kobsar A. (2016) Role of purinergic receptor expression and function for reduced responsiveness to adenosine diphosphate in washed human platelets. *PLoS One* 11:e0147370.

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* 14:545-551.

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.ukw.de/radiologie

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. 45 Ärzte und zehn naturwissenschaftliche Mitarbeiter stehen dafür gemeinsam mit 49 MTRA zur Verfügung.

An fünf Magnetresonanztomographiegeräten (3 x 1,5T, 2 x 3T) und drei Computertomographiegeräten mit ständiger Bereitschaft werden jährlich über 30.300 Patienten untersucht. Ultraschalldiagnostik wird mit fünf Geräten jährlich an ca. 10.300 Patienten durchgeführt. Zum Ausschluss von Brustkrebs werden ca. 3.100 Patientinnen pro Jahr mit Mammographie, Ultraschall und MR untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die minimal invasive Behandlung von Verengungen des Gefäßsystems und der Gallenwege mit Hilfe von Ballonkathetern oder Metall-Gefäßstützen.

Die Kinderradiologie umfasst die gesamte bildgebende Diagnostik vom Frühgeborenen bis zum Jugendlichen. Schwerpunkte der Abteilung sind Strahlenschutz beim Kind, pädiatrisch- urologische Diagnostik, onkologische Diagnostik, Skelettreifung, Entwicklungs- und Fehlbildungsdiagnostik.

In der Abteilung Experimentelle Radiologie werden in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit neue Messverfahren der MR-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

Kardio-vaskuläre Bildgebung

(Th. Bley, H. Köstler, T. Wech, A. Weng, S. Herz, T. Gassenmaier, B. Petritsch, A. Kosmala)

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. Weiterhin werden künstliche Intelligenz-Algorithmen hinsichtlich ihrer Wertigkeit bei der Analyse von kardialen MRT-Untersuchungen evaluiert. Zum anderen wird mit der Hochfeld-Natrium-MR-Bildgebung die Quantifizierung des Salzgehaltes im Skelettmuskel und Myokard bei Patienten mit Hyperaldosteronismus durchgeführt. Ziel eines DFG geförderten Forschungsprojekts ist die Erweiterung der von uns inaugurierten MRT-Diagnostik der Riesenzellarteritis. 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.

Neue MR-Messmethoden

(H. Köstler, T. Wech, A. Slawig, S. Veldhoen, A. Weng)

Mit Förderung durch die DFG werden neue Messmethoden zur Verbesserung der MR Tomographie für die funktionelle Bildgebung der menschlichen Lunge und des menschlichen Herzens entwickelt. Die Quantifizierung des Fettgehaltes, die schnelle Bestimmung von MR-Relaxationsparametern und die Artefak-

treduktion in der schnellen MR-Bildgebung sind ebenfalls Schwerpunkte. Dafür werden Techniken für die nicht-kartesische Datenaufnahme und Verfahren mit Hilfe von Vorwissen für die Rekonstruktion verwendet.

MRT der Lunge

(S. Veldhoen, J. Heidenreich, C. Metz, C. Benoit, 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-Technik (SElf-gated Non-Contrast-Enhanced FUncional Lung imaging) liefert diese Informationen im Rahmen einer Magnetresonanztomographie in freier Atmung und ohne Verwendung von Kontrastmittel. In aktuell von der DFG geförderten Forschungsarbeiten wird diese neue Technik in der klinischen Anwendung evaluiert (Abb. 3).

Dual Energy CT / Kardio CT

(B. Petritsch, A. Kosmala, T. Gassenmaier, A. Weng, H. Köstler, Th. Bley)

Gemeinsam mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik II werden Patienten mit Plasmazellerkrankungen hinsichtlich einer Knochenmarksinfiltration mit Hilfe der Dual Energy Computertomographie (DECT) untersucht. Ziel ist es neben morphologischen Veränderungen in der Knochenstruktur (Osteolysen) auch pathologische Knochenmarksinfiltrationen bzw. verschiedene Infiltrationsmuster nachzuweisen (Abb. 1). Die DECT wird ebenso zur Darstellung okkult Frakturen untersucht. In interdisziplinärer Zusammenarbeit werden Untersuchungen an speziellen QRM-Phantomen und Herzen von Körperspendern zur Messung des Kalzium-Scores in Abhängigkeit von Röhrenspannung und Röhrenstromstärke am 3rd Generation Dual-Source CT unter Ver-

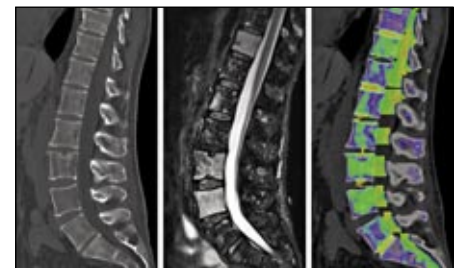


Abb. 1: Unauffällige Darstellung der Wirbelsäule in der Standard CT (links). Die MRT (Goldstandard) zeigt multiple Myelom Herde (Mitte; hell) welche sich in der Dual-Energy CT ebenfalls detektieren lassen (rechts; grün).

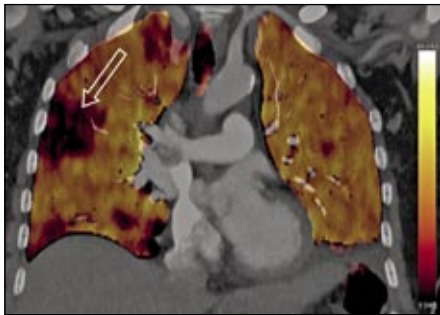


Abb. 2: Koronare Dual-Energy Jod-Karte mit keilförmigem Perfusionsdefizit rechts (Pfeil) bei einem Patienten mit segmentaler Lungenembolie.

wendung verschiedener Rekonstruktionsalgorithmen durchgeführt. Zudem werden verschiedene Koronar-CT Protokolle hinsichtlich Qualität und Strahlendosis evaluiert.

Bei Patienten mit dem Verdacht auf eine Lungenarterienembolie werden die Vorteile der DECT hinsichtlich Detektion von Perfusionsdefiziten (Abb. 2) sowie Möglichkeiten der Dosisersparnis untersucht.

Intervention

(R. Kickuth, A. Augustin, F. Fluck, N. Rickert)

Aktuell wird in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik II (Sektion Hepatologie) der Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) auf die quantitative Leberfunktion mittels ¹³C-Methacetin-Atemtest bei Patienten mit HCC untersucht. Bezüglich dieser Thematik ist aktuell nicht geklärt, inwiefern sich die Anwendung einer konventionellen TACE (cTACE) von der einer partikelgestützten, wirkstofffreisetzenden TACE (DEB-TACE) unterscheidet. Innerhalb dieses interdisziplinären Projektes soll die Evaluation der quantitativen Leberfunktionserfassung auch auf andere Therapieverfahren wie z.B. die selektive interne Radiotherapie und Chemosaturierung, die im Rahmen der Behandlung primärer

oder sekundärer malignen Lebertumoren eingesetzt werden, übertragen werden.

Kinderradiologie

(Th. Bley, H. Köstler, S. Veldhoen, A. Weng, C. Benoit)

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. Andere interdisziplinäre Schwerpunkte beinhalten Langzeitstudien zur Kontrastmittelsicherheit im Ultraschall und zu morphologischen Veränderungen bei Hypophosphatasie unter Enzyersatztherapie.

MR-mammographische Darstellung von Pathologien der weiblichen Brust

(S. Sauer, T. Pabst, A. Weng)

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 und einer Fettsättigungsmethode durchgeführt.

Magnetic Particle Imaging (MPI)

(S. Herz, P. Vogel, S. Veldhoen, R. Kickuth, Th. Bley)

MPI ist eine neue, strahlenfreie Bildgebungsmethode zur Darstellung superparamagnetischer Nanopartikel. Durch seine sehr schnelle und hochsensitive Visualisierung sowie gute Ortsauflösung ist MPI ein vielversprechendes Verfahren für die kardiovaskuläre Bildgebung und bildgeführte Intervention. In einer DFG-geförderten Kooperation mit

dem Lehrstuhl Experimentelle Physik V der Universität Würzburg wird an experimentellen, MPI-geführten Angioplastieverfahren geforscht und MPI-geeignete endovaskuläre Instrumente und Stents entwickelt.

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.

In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Medizinische Lehre und Ausbildungsforschung am Universitätsklinikum Würzburg sind in Anlehnung an die Neustrukturierung des Seminarmodells „Interventionelle Radiologie“ wissenschaftliche Projekte geplant, die auf die stetige Verbesserung der studentischen Lehre durch Anbieten von „Hands-on-Projekten“ abzielen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Herz S, Vogel P, Kampf T, Rückert MA, Veldhoen S, Behr VC, Bley TA. (2018) Magnetic Particle Imaging for Quantification of Vascular Stenoses: A Phantom Study. *IEEE Trans Med Imaging* 37:61-67.

Kosmala A, Weng AM, Heidemeier A, Krauss B, Knop S, Bley TA, Petritsch B. (2018) Multiple Myeloma and Dual-Energy CT: Diagnostic Accuracy of Virtual Noncalcium Technique for Detection of Bone Marrow Infiltration of the Spine and Pelvis. *Radiology* 286:205-213.

Petrirsch B, Kosmala A, Weng AM, Krauss B, Heidemeier A, Wagner R, Heintel TM, Gassenmaier T, Bley TA. (2017) Vertebral Compression Fractures: Third-Generation Dual-Energy CT for Detection of Bone Marrow Edema at Visual and Quantitative Analyses. *Radiology* 284:161-168.

Slawig A, Wech T, Ratz V, Tran-Gia J, Neubauer H, Bley T, Köstler H. (2017) Multifrequency reconstruction for frequency-modulated bSSFP. *Magn Reson Med* 78:2226-2235.

Veldhoen S, Weng AM, Knapp J, Kunz AS, Stäb D, Wirth C, Segerer F, Hebestreit H, Malzahn U, Köstler H, Bley TA. (2017) Self-gated Non-Contrast-enhanced Functional Lung MR Imaging for Quantitative Ventilation Assessment in Patients with Cystic Fibrosis. *Radiology* 283:242-251.

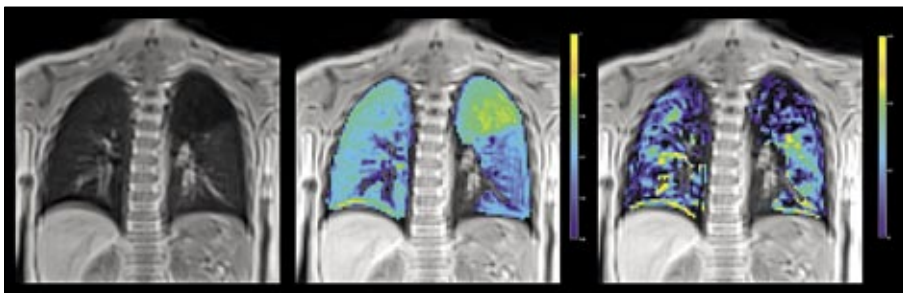


Abb. 3: Mittels einer UTE-Sequenz aufgenommenes MRT Bild der Lunge einer Patientin mit kongenitalem Lobäremphysem im linken Oberlappen (links), Bestimmung des Gasanteils (Mitte) und der Ventilation (rechts). Der erhöhte Gasanteil und die verminderte Ventilation im oberen Bereich der linken Lunge sind deutlich zu erkennen.

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.ukw.de/neuroradiologie

Aufgaben und Struktur

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 technologisch-radiologischen MRT- und CT-Verfahren von denen ca. 18.000 pro Jahr erbracht werden.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Neuroradiologie am Standort UK Würzburg orientieren sich zum einen an der fortwährend hohen technologischen 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 Abb., Förderung im SFB 1158 in enger Kooperation mit Profs. N. Üceyler und C. Sommer der Neurologischen Klinik). Schwerpunkt in der translationalen Forschung stellen die verschiedenen Arten der Schlaganfallerkrankungen und ihre experimentellen Modelle dar. In diesem Schwerpunkt konnten invasiv endovaskuläre Schlüsselmethoden entwickelt werden, um die zellulären und molekularen Mechanismen der Gehirnschädigung direkt während eines Schlaganfalls zu beobachten. Diese Projekte werden gefördert im Transregio SFB 240 (Sprecher Prof. B. Nieswandt) in enger Kooperation mit Prof. G. Stoll/Dr. Schuhmann der Neurologischen Klinik. Weitere wesentliche interdisziplinäre

klinisch- und experimentell-wissenschaftliche Schwerpunkte werden in enger Zusammenarbeit mit den Partnerdisziplinen in der Kopfklinik und Psychiatrie 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 mit dem nationalen neuroradiologischen Referenzzentrum für kindliche Hirntumore

Personalstruktur:

3 Oberarzt-, 13 Assistenzarzt-, 16 MTRA-Stellen, 4,5 drittmittelfinanzierte wissenschaftliche Arztstellen, 4 studentische Hilfskräfte (Teilzeit), 2 in Medizinphysik ausgebildete naturwissenschaftliche Mitarbeiter.

Großgeräte:

2 3 Tesla Hochleistungs - MR-Tomographen sowie ein 128-Multislice-Computertomograph die in Kopfklinik für klinische Versorgung, Forschung und Lehre eingesetzt werden. Mit Radiologie (Prof. Bley) gemeinsam genutzter 1,5 Tesla MR-Tomograph in Kinderklinik. 2 Interventions- und Angiographieanlagen (eine davon biplanar, Ende 2019 beide biplanar). Digitale Röntgen und Funktionsröntgenanlagen.

Forschungsschwerpunkte

Neuroimaging

(G. Homola, T. Kampf)

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). Drittmittelge-

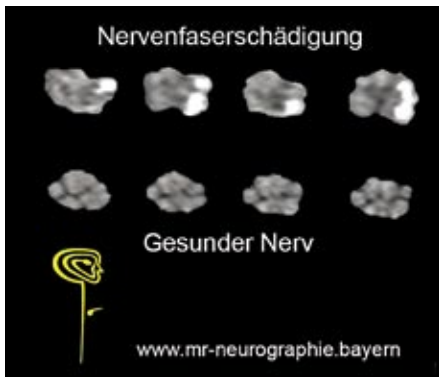


Abb.: Einer der wissenschaftlichen Schwerpunkte des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie ist die MR-Neurographie. Unter dieser Bezeichnung sind verschiedene hochauflösend strukturelle und funktionelle Bildgebungsverfahren der MRT zusammengefasst mit den Läsionen im Peripheren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

fördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Neuroonkologie

(A. Stock, B. Bison)

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

Pädiatrische Neuroradiologie

(A. Stock, B. Bison)

Enge Zusammenarbeit mit der Sektion für Pädiatrische Neurochirurgie und der Kinderklinik auf dem Gebiet der Tumorthherapie 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 gefördert 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 Angststörungen erforscht. Letzteres gefördert vom interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung der Universität Würzburg (IZKF).

Interventionelle Neuroradiologie – Gefäßokkludierende Maßnahmen

(A. Kollikowski, D. Engel, M. Pham)

Intravasale Behandlung von Gefäßmissbildungen und gefäßreichen Tumoren in inter-

nationalen und nationalen Studien. Optimierung von Embolisationsmaterialien und -techniken. Erforschung effektiver Therapiemodalitäten bei zerebralen Riesenaneurysmen.

Interventionelle Neuroradiologie – Gefäßrekanalisierende Maßnahmen

(A. Kollikowski, D. Engel, 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 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* 141:81-87.

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:e1005470.

Kampf T, Sturm VJF, Basse-Lüsebrink TC, Fischer A, ..., Pham M, Stoll G, Jakob PM. (2019) Improved compressed sensing reconstruction for 19F magnetic resonance imaging. *MAGMA* doi: 10.1007/s10334-018-0729-1. [Epub ahead of print].

Kollikowski AM, Amaya F, Stoll G, Müllges W, Schuhmann MK, Pham M. (2018) Impact of landmark endovascular stroke trials on logistical performance measures: a before-and-after evaluation of real-world data from a regional stroke system of care. *J Neurointerv Surg pii: neurintsurg-2018-014286*. [Epub ahead of print].

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.ukw.de/nuklearmedizin

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 zur Diagnostik und Therapie an, sowie in der Forschung und Lehre. Mit 2 PET/CT, 2 SPECT/CT, 3 Gammakameras, 3 Ultraschallgeräten, 1 Knochendichtemessgerät und 1 Ganzkörperzähler werden jährlich etwa 16.000 Untersuchungen durchgeführt. Hinzu kommen über 750 stationäre und 200 ambulante Therapien. Im Bereich Experimentelle Nuklearmedizin mit Radiopharmazie wird ein Zyklotron für die Produktion von Radioisotopen (^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{124}I) betrieben und zwei Laboratorien für die GMP-konforme Herstellung von Radiopharmaka. Die volle Weiterbildungsermächtigung ist gegeben.

Forschungsschwerpunkte

Radiochemie / Radiopharmazie (AG Samnick / Schirbel)

Für die translationale Forschung werden innovative Radiopharmaka entwickelt, welche für die molekulare Bildgebung mit PET/CT und SPECT/CT sowie für radionuklidbasierte Therapien eingesetzt werden. Arbeitstäglich werden bis zu 20 verschiedene Tracer hergestellt. Neben klinischen Routineanwendungen werden zahlreiche interdisziplinäre Forschungsprojekte unterstützt, u.a. SFB/TRR 205 „Adrenal research“ (DFG), „FDG-PET and Iodo-Metomidate Imaging for Adrenocortical Tumors (FAMIAN)“ (DFG), „For-

schungsverbund Tumordiagnostik für Individualisierte Therapie“ (BFS), IFB „Prevention of heart failure and its complications“ (BMBF), „Therapieeinheit Multiples Myelom“ (Wilhelm Sander-Stiftung), „Klinische Evaluation der ^{124}I -PET/CT bei Schilddrüsenkarzinom“ (Krebshilfe), „Imaging Dyskinesia in People with Parkinson's Disease“ (Michael J. Fox Foundation), und „Imaging of molecular biomarkers for clinical heterogeneity and disease progression in Parkinson's disease“ (IZKF).

Kardiologie / präklinische Bildgebung (AG Higuchi / Werner)

Zahlreiche Radiopharmaka werden in translationalen Projekten unter Verwendung präklinischer PET- und SPECT-Kameras eingesetzt. Mehrere Projekte wurden im Berichtszeitraum initiiert, diese befassen sich mit der kardialen Innervation, der 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 Zellkultur-Experimente, ex-vivo-Analysen und in-vivo-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 aktuelle Fragestellungen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Higuchi wird von der DFG, dem BMBF und der EU gefördert.

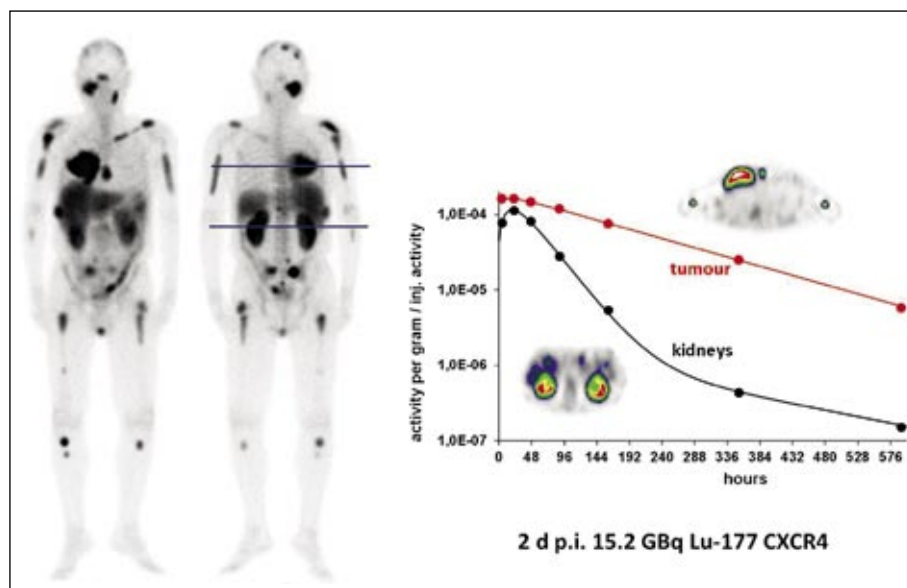


Abb.: Therapieplanung einer Radioligandentherapie bei fortgeschrittenem Multiplen Myelom. Die Dosimetrie zeigt eine präferentielle und anhaltende Retention von ^{177}Lu -CPCRA-2 in den ossären Tumoren.

Medizinische Physik / Strahlenschutz / Biodosimetrie

(AG Lassmann)

Aktuelle Projekte befassen sich mit Themen des Strahlenschutzes, der Personen-dosimetrie, physikalischer und biodosimetrischer Verfahren sowie der Verbesserung der Dosimetrie im Rahmen von Radionuklidtherapien. Die Teilnahme am europäischen Projekt „MRT-Dosimetry“ ermöglicht eine weitere Verbesserung der quantitativen Bildgebung sowie der Dosisberechnung. Ziel dieses Projektes ist es, die Dosimetrie zu standardisieren. Das Anfang 2012 gestartete DFG-Projekt „Abgleich der physikalischen mit der biologischen DNA Dosimetrie nach Behandlung mit offenen radioaktiven Stoffen“ wurde Ende 2018 erfolgreich abgeschlossen. Dieses in Kooperation mit dem Institut für Radiobiologie der Bundeswehr durchgeführte Forschungsprojekt untersucht die Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen in humanen Lymphozyten. Mitte 2017 startete das von der EU geförderte Projekt MEDIRAD. Ziel dieses Projektes ist es, bei Patienten nach Radioiodtherapie die Energiedosen in Organen und Geweben mit bildgebenden Methoden zu bestimmen.

Klinische Onkologie

(AG Buck / Lapa)

Für die klinisch-onkologische Forschung stehen Biomarker der Glukose-Utilisation (^{18}F -FDG), des Lipidstoffwechsels (^{11}C -Cholin), der Proliferation (^{18}F -FLT), und der Proteinbiosynthese (^{18}F -FET, ^{11}C -MET) zur Verfügung. In Ergänzung zu diesen etablierten Markern wurden erfolgreich mehrere neue Peptidliganden in die klinische Routinediagnostik eingeführt. Mit den PET-Tracern ^{68}Ga -PSMA bzw. ^{18}F -PSMA und ^{68}Ga -CPC4-2 kann die in-vivo-Expression des Prostata-spezifischen Membranantigens (PSMA) und des Chemokinrezeptors 4 (CXCR4) nicht-invasiv dargestellt werden. ^{68}Ga -FAPI dient zur Darstellung von Tumoren, welche das Fibroblasten-Aktivierungsprotein exprimieren. Darüber hinaus wurden diese Peptidliganden auch für therapeutische Anwendungen eingesetzt. In Würzburg erfolgte die erste CXCR4-gerichtete RLT bei Multiplem Myelom unter Verwendung von ^{177}Lu -Pentixather. Zusätzlich erfolgten die ersten Behandlungen des metastasierten Prostatakarzinoms mit ^{177}Lu -PSMA.

Präklinische Krebsforschung

(AG Stolzenburg)

Der Forschungsschwerpunkt liegt auf der Identifizierung und Charakterisierung von

Schlüsselpunkten der Tumorbildung sowie der Heterogenität. In translationalen Studien werden vielversprechende Biomarker für die molekulare Bildgebung in präklinischen Modellen eingesetzt, um deren Wertigkeit für die Detektion von Krebserkrankungen, die Evaluation des Therapieansprechens und deren prognostisches Potential zu untersuchen. Ziel ist es, mittels molekular getriebener Bildgebung das beste Therapieregime auszuwählen. Ein weiterer Fokus liegt auf der Etablierung neuer theranostischer Konzepte, bei denen tumorspezifische Oberflächenstrukturen für eine gezielte Therapie genutzt werden.

Neurologie/Psychiatrie

(AG Isaias, Samnick, Brumberg)

Die funktionelle Bildgebung des Gehirns mit innovativen Radiopharmaka (^{123}I -5IA, ^{11}C -Methylreboxetin und ^{18}F -Fallypride) erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik. Herr Prof. Isaias leitet die Forschergruppe „Imaging of Molecular Biomarkers 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) darzustellen und mit anderen bildgebenden Verfahren wie der MRT und high-density EEG zu ergänzen.

Schilddrüse/Endokrinologie

(AG Biko, Schirbel, 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). Bei Patienten mit Tumoren der Nebenniere wird zunehmend das Radiopharmakon ^{123}I -Iodometomidat eingesetzt, mit dem Tumoren der Nebennierenrinde aufgrund der spezifischen Anreicherung in Geweben mit 11β -Hydroxylase-Aktivität nachgewiesen werden können. Ein mit der Abt. Endokrinologie gemeinsam durchgeführtes Forschungsprojekt (u.a. FAMIAN) wird seit 2013 von der DFG gefördert.

WHO REMPAN Strahlenunfallzentrum

(AG Reiners, Schneider)

Die Arbeitsschwerpunkte des 2017 erneut für 4 Jahre akkreditierten Kollaborationszentrums für medizinische Vorsorge und Hilfe

bei Strahlenunfällen innerhalb des REMPAN Netzwerks (Radiation Emergency Medical Preparedness Assistance Network) der WHO liegen in der Verbesserung der Organisation der medizinischen Versorgung von Strahlenunfallpatienten in Deutschland und der fachlichen Beratung und Unterstützung der WHO bei der Vorsorge und Bewältigung von Strahlenunfällen. In diesem Zusammenhang beteiligte sich das REMPAN Zentrum 2018 aktiv an der Erstellung von Empfehlungen der International Agency for Research on Cancer der WHO zu Langzeitstrategien für das Schilddrüsenmonitoring nach nuklearen Unfällen.

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“). Der Unterricht an der Berufsfachschule für MTRA wird ebenso durchgeführt wie dedizierte Ausbildungsprogramme für Assistenzärzte. Seit 2016 beteiligt sich die Nuklearmedizin aktiv im Studiengang „Translational Neurosciences“.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Lapa C, Hänscheid H, Kircher M, Schirbel A, Wunderlich G, Werner RA, Samnick S, Kotzerke J, Einsele H, Buck AK, Wester HJ, Grigoleit GU. (2019) Feasibility of CXCR4-Directed Radioligand Therapy in Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Nucl Med* 60:60-64.

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.

Samnick S, Al-Momani E, Schmid JS, Mottok A, Buck AK, Lapa C. (2018) Initial Clinical Investigation of [^{18}F]Tetrafluoroborate PET/CT in Comparison to [^{124}I]Iodine PET/CT for Imaging Thyroid Cancer. *Clin Nucl Med* 43:162-167.

Tran-Gia J, Lassmann M. (2019) Characterization of Noise and Resolution for Quantitative ^{177}Lu SPECT/CT with xSPECT Quant. *J Nucl Med* 60:50-59.

Werner RA, Wakabayashi H, Bauer J, Schütz C, Zechmeister C, Hayakawa N, Javadi MS, Lapa C, Jahns R, Ergün S, Jahns V, Higuchi T. (2019) Longitudinal ^{18}F -FDG PET imaging in a rat model of autoimmune myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20:467-474.

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.ukw.de/strahlentherapie

Prof. Dr. med. Birgitt van Orschot
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 si-

chere 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, virtuelles Isozentrum, -Dosismessung und Berechnung unter Nicht-

Allgemeine Information

Die Klinik für Strahlentherapie (18 Ärzte, 13 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 die cranielle 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 computergetriebene Bestrahlungsplanung. Ca. 2200 Patienten werden pro Jahr behandelt.

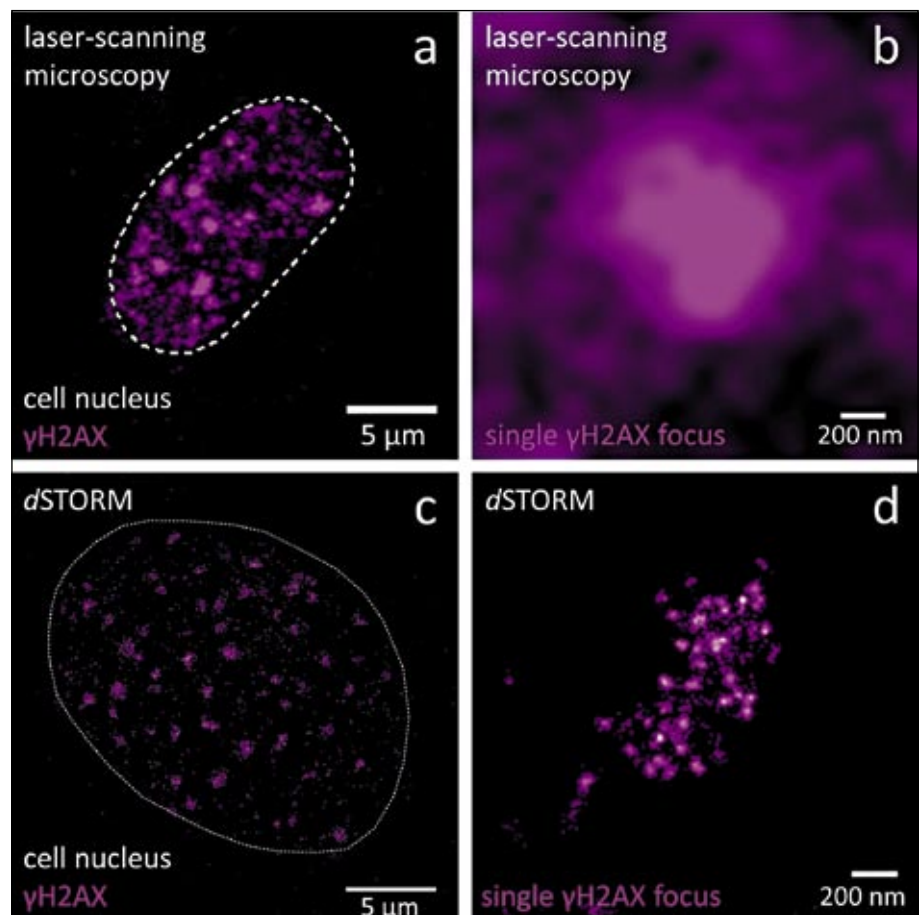


Abb. 1: Repräsentative Fluoreszenz-mikroskopische Aufnahmen der Glioblastom-Zelllinie DK-MG (a, b – konfokale LSM mit der Auflösungsgrenze von ~200 nm, c und d – hoch-aufgelöste dSTORM mit der molekularen Auflösung von ~20 nm). Die Zelle wurden mit 2 Gy bestrahlt, nach 30 min fixiert und mit geeigneten Antikörpern für den DNA-Doppelstrangbruchmarker – Histon γ H2AX angefärbt. (Sisario, Memmel et al., 2018).

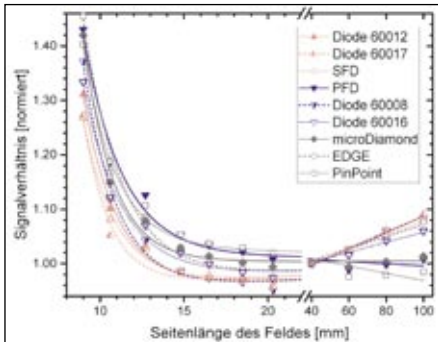


Abb. 2: Ansprechen verschiedener Detektoren auf Streustrahlung im Vergleich zu EBT3-Film. In diesem Experiment waren die Detektoren zentral im Feld in 10 cm Tiefe im Wasserphantom in einem Dosisminimum unter einem Stahlstab mit 4 mm Durchmesser positioniert.

Gleichgewichtsbedingungen von Sekundärelektronen, insbesondere bei kleinen Strahlenfeldern und online-Dosimetrie (Abb. 2).

Strahlenbiologie

(T. Djuzenova)

Im Berichtszeitraum wurden im radiobiologischen Labor (3 Wissenschaftler, 2γ technische Assistentinnen, 2 Drittmittelstellen) u.a. die Mechanismen der Induktion- und Reparatur der DNA-Schäden erforscht, sowie eine Studie (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe e.V.) zur Migration von Glioblastomzellen durchgeführt. Im Gegensatz zu beugungsbegrenzten LSM-Aufnahmen, in denen γH2AX-Foci als homogen fluoreszierende Signale erscheinen, ist dSTORM in der Lage, die Nanostruktur von γH2AX-Foci aufzulösen. Wie in dem vergrößerten dSTORM-Bild deutlich zu sehen ist, besteht ein γH2AX-Fokus aus diskreten, räumlich getrennten Sub-Clustern bzw. „Nanofoci“ mit einem Durchmesser von 40–50 nm. Unsere Analyse legt nahe, dass diese Nanofoci einzelne γH2AX-haltige Nukleosomen, und damit die kleinsten Bausteine der DNA-Reparatur, repräsentieren. Zusätzlich wurden das Migrations- sowie die Invasionsverhalten humaner Glioblastomzellen (GBM) erforscht. Experimente zur Organisation des F-Aktin-Zytoskeletts bei verschiedenen GBM-Linien ergaben deutliche Unterschiede in Morphologie und Aufbau des F-Aktin-Zytoskeletts (Mommel et al., 2017).

Palliativmedizin / Palliativversorgung

(B. van Oorschot)

Neben Einzelprojekten auf der Palliativstation zur Identifikation von Delirpatienten, zur

palliativen Sedierung und zur Vorausplanung zum Lebensende ist das Screening auf Palliativbedarf mit darauffolgenden zielgerichteten und bedürfnisorientierten Interventionen ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt. Ein edv-gestütztes Screening basierend auf der Pflegeanamnese und dem Selbsterfassungsbogen in der Strahlentherapie wird derzeit validiert, begleitet von 2 prospektiv-randomisierten Interventionsstudien (Empowerment-Studie, Fatigue-Intervention). Eine weitere Studie beschäftigt sich mit der Identifikation gebrechlicher älterer Strahlentherapiepatienten (Frailty-Projekt).

Klinische Studien und Forschung

(B. Polat)

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 erfolgreich abgeschlossen und 2016 und 2018 publiziert. Die Klinik ist in nationalen und internationalen Konsortien zur Dosisescalation durch Präzisionsstrahlentherapie sowie international im Bereich der Brachytherapie aktiv (Spine, Synergy-Konsortium, AG Stereotaxie der Degro, Breast Working Group der GEC-ESTRO). Die Klinik für Strahlentherapie verfügt über eine eigenständige Studienambulanz mit dezidiertem Studienarzt und study nurse und ist in das CCC-MF eingegliedert. Hierdurch konnten die Studienaktivitäten in den letzten Jahren weiter ausgebaut werden. Die Ergebnisse nationaler und internationaler randomisierter Phase II/III Studien beim Prostata-, Mamma- und Rektumkarzinom konnten hochrangig publiziert werden.

Der Klinikdirektor leitet die Ärztliche Stelle § 83 StrSchV bei der Bayerischen Landesärztekammer und war bis 2018 Mitglied der Strahlenschutzkommission beim Bundesministerium für Umwelt.

Lehre

Außer den Pflichtveranstaltungen zur Palliativmedizin und Radiologie werden von den Arbeitsgruppen Seminare für Assistenzärzte, für Medizinphysiker und für Biologen abgehalten und Promotions-, Master- und Bachelorarbeiten sowohl medizinischer, als auch naturwissenschaftlicher Thematik betreut.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Dietz A, Wichmann G, Kuhn T, Pfreundner L, Hagen R, ..., Flentje M, Keilholz U. (2018) Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol* 29:2105-2114.

Mommel S, Sisario D, Zöller C, Fiedler V, Katzer A, Heiden R, Becker N, Eing L, Ferreira FLR, Zimmermann H, Sauer M, Flentje M, Sukhorukov VL, Djuzenova CS. (2017) Migration pattern, actin cytoskeleton organization and response to PI3K, mTOR, and Hsp90-inhibition of glioblastoma cells with different invasive capacities. *Oncotarget* 8:45298-45310.

Schäfer R, Strnad V, Polgár C, ..., Polat B; Groupe Européen de Curietherapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). (2018) Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:834-844.

Sisario D, Mommel S, Doose S, Neubauer J, Zimmermann H, Flentje M, Djuzenova CS, Sauer M, Sukhorukov VL. (2018) Nanostructure of DNA repair foci revealed by superresolution microscopy. *FASEB J* 32:6469-6477.

Wegener S., Sauer OA. (2018) Energy response corrections for profile measurements using a combination of different detector types. *Med Phys* 45:898-907.

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.ukw.de/frauenklinik

Prof. Dr. med. Daniel Herr
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 geburts-hilffliche und drei gynäkologische Stationen, einen Kreißsaal mit 5 Entbindungszimmern und ein Perinatalzentrum Level I mit 8 neonatologischen Beatmungspätzen, drei Operationssälen nach modernstem Standard, einen Sectio-OP, eine Einheit für „Intermediate Care“, gynäkologische Poliklinik und Schwangerenambulanz, Spezialsprechstunden für onkologische Nachsorge, Brusterkrankungen, Dysplasien der Zervix, Kinder- und Jugendgynäkologie, Urogynäkologie, Hormon- und Kinderwunschbehandlung 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 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.

AG „Physiologie und Pathophysiologie von Angiogenese, Migration, Infiltration und Zelladhäsion im weiblichen Reproduktionstrakt“

(C. Wulff, S. Löb, S. Herbert, A. Fick)

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), verschiedene Adhäsionsproteine und Hormone, die bei der Endometriose und/oder beim Ovarialkarzinom in Verdacht stehen, oben genannte Prozesse zu regulie-

ren. Es wird insbesondere ein neues 3D-Peritoneal-Modelle in Zusammenarbeit mit dem Biozentrum (Prof. Rudel) etabliert, an dem die Regulationsmechanismen untersucht werden soll.

AG „Reproduktionsimmunologie und Tumorstoffwechsel“

(C. Bartmann, M. Kapp, U. Kämmerer)

Aktueller Schwerpunkt ist die Charakterisierung von Schlüsselzellen der Immunantwort, den sogenannten „Myeloid derived suppressor 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.

AG „Zielgerichtete Therapie von existierenden und induzierten Brustkrebsstammzellen mit HER2 spezifischen Medikamenten“

(J. Diessner, J. Wischhusen)

Wir untersuchen ob das neue Antibody-Drug Konjugat T-DM1, das aus dem Chemotherapeutikum DM1 und dem Antikörper Trastuzumab besteht, das Ansprechen der Therapie auf HER2 positive Tumorzellen verbessert. Unsere Ergebnisse zeigen ein deutliches Ansprechen von CD44^{high}CD24^{low} Brustkrebsstammzellen auf T-DM1. Dies lässt insbesondere auf die Unterdrückung von Rezidiven hoffen, die im Rahmen der KATHERINE Studie (ClinicalTrials.gov number, NCT01772472, NEJM2018) tatsächlich belegt werden konnte.

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 Metastasierung von Brust- und Eierstockkrebs scheinen diese Zellen eine entscheidende Rolle zu spielen. Nachdem wir die immunmedierte Reprogrammierung von Mammakarzinomzellen charakterisiert haben, beschäftigt sich dieses, von 4/15 – 3/18 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.

AG „Mikroskopische und molekularbiologische Untersuchungen zur Effizienzsteigerung im In-Vitro-Fertilisations-Labor (IVF)“

(C. Staib, R. Pavlik, M. Schwab)

Im IVF-Labor werden Untersuchungen morphokinetischer Charakteristika bei der Entwicklung humaner Embryonen durchgeführt, sowie die komplexen Interaktionen der Gameten 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 IVF-Therapie stetig steigern zu können. In einem weiteren Projekt wurde das Potential von miRNAs, welche vom Embryo während der Kultur ins Kulturmedium sekretiert werden, als Biomarker eine erfolgreiche Implantation und Schwangerschaft vorherzusagen, analysiert. In der Grundlagenforschung wird mittels molekularbiologischer Techniken die Interaktion von Mikroorganismen mit humanen Spermien näher charakterisiert.

AG „Verstärkung der Antitumorfunktion von ROR1 CAR T-Zellen gegen triple-negatives Mammakarzinom durch Abschirmung gegen immun-supprimierendes TGF-β“

(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-β) 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, M. Haake, V. Bruttel, P. Romer Roche, N. Vashist, F. Ahsan, F. Wedekink, V. Thiemann, K. Thein, T. Schäfer, S. Ebert, M. Wustrow, S. Häusler, J. Diessner, B. Fischer, K. Eichler, H. Wecklein, E. Horn, P. Hauck)

Ein Schwerpunkt des Forschungsinteresses

liegt auf der immunologischen Charakterisierung Tumor-initiiender Zellen. In diesem Zusammenhang konnten wir zeigen, dass (a) Tumor-initiiierende 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-initiiender 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 Projekt zur „Antagonisierung von GDF-15 bei soliden Tumoren“ verfolgt, zu dem ein breites Portfolio an Patenten aufgebaut wurde. Dieses bis 06/2016 im Rahmen der Gründungsinitiative Biotechnologie vom BMBF geförderte Projekt konnte im Anschluss an eine vom IZKF gewährte Zwischenfinanzierung in eine Risikokapital-finanzierte Ausgründung überführt werden. Der Beginn einer ersten interventionellen Studie ist derzeit für März/April 2020 geplant. 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 tumorabhängig induzierter miRNA-Muster in Blutlymphozyten untersucht.

Die Abteilung wird vom Bayerischen Wirtschaftsministerium, dem IZKF, der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, dem TaNeDS Programm von Daiichi Sankyo u.a. gefördert.

Gezielte Hemmung von Autoimmunreaktionen durch Autoimmunity Modifying Biologicals (AIM Biologicals)

(V. Bruttel, F. Ahsan, H. Wecklein, S.M. Jayaram, J. Wischhusen)

Während der Schwangerschaft beobachtet man eine selektive Besserung von Autoimmunerkrankungen, während schützende Immunreaktionen gegen z.B. Krankheitserreger praktisch unverändert erhalten bleiben. Gleichzeitig müssen Immunreaktionen gegen die zum Teil vom Vater abstammenden Gewebemerkmale des Embryos unterdrückt werden. Dr. Bruttel hat während seiner Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Wischhusen einen neuartigen Mechanismus entdeckt, der in Modellversuchen genau eine solch geziel-

te und effektive Unterdrückung einzelner Immunreaktionen ermöglicht. Basierend hierauf wurde die Plattformtechnologie AIM Biologicals entwickelt, die im Rahmen der m4 Award Förderung für Autoimmunerkrankungen angepasst und ausführlich getestet werden soll.

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 Querschnittsfächer wie Vorlesungen in Ethik, Präventionsmedizin, Notfallmedizin, Infektiologie, Tumorbologie und interdisziplinärer Onkologie. Für die niedergelassenen Kollegen finden neben überregionalen Fortbildungsveranstaltungen regelmäßige interdisziplinäre Konferenzen (Brustzentrum, gynäkologisches Tumorbild, Perinatalogie und Neonatologie, Humangenetik, Gynäkopathologie) statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Abu-Halima M, Häusler S, Backes C, Fehlmann T, Staib C, Nestel S, Nazarenko I, Meese E, Keller A. (2017) Micro-ribonucleic acids and extracellular vesicles repertoire in the spent culture media is altered in women undergoing In Vitro Fertilization. *Sci Rep* 7:13525.

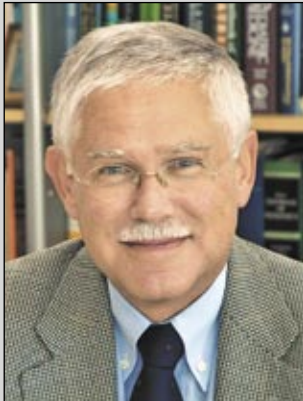
Stüber TN, Stangl S, Jackisch C, Janni W, Brucker SY, Hartkopf A, Gerber B, Budach W, Lux MP, Wöckel A. (2018) Implementation of a Systematic Literature Search Strategy in a National Breast Cancer Guideline: The Relevance of Systemic Therapy in Lymph Node Recurrent Disease. *Oncol Res Treat* 41:554-559.

Wöckel A, Albert US, Janni W, Scharl A, Kreienberg R, Stüber T. (2018) The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Breast Cancer. *Dtsch Arztebl Int* 115:316-323.

Stein RG, Ebert S, Schlahs L, Scholz CJ, ..., Rosenwald A, Diessner JE, Wöckel A, Wischhusen J. (2019) Cognate Non-Lytic Interactions between CD8+ T cells and Breast Cancer Cells Induce Cancer Stem Cell-like Properties. *Cancer Res* 79:1507-1519.

Yang Z, Xu S, Li X, ..., Wischhusen J, et al. Fibroblast-centered spheroids are actively engaged in early peritoneal metastasis of ovarian cancer. *J Exp Med* (accepted).

KONTAKTDATEN



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

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

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 einsch. pädiatrischer 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

Sehr unreife Frühgeborene haben ein hohes Risiko für schwere Infektionen mit

Folgeerkrankungen wie die einer chronischen Lungenerkrankung oder perinatalen Hirnschädigung. Eine Inflamationsreaktion durch Ureaplasmen, die häufig im Zervikalsekret schwangerer Frauen nachgewiesen werden, könnte Teil des bisher nur teilweise verstandenen, multifaktoriellen Pathomechanismus sein, der zu Schädigung von Lunge und ZNS Frühgeborener führt. Unter Verwendung primärer neonataler Monozyten sowie Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke wird die immunmodulatorische Kapazität von Ureaplasmen untersucht. Eine prospektive klinische Studie prüft eine Assoziation zwischen perinataler Ureaplasmen-Exposition und neonatalem Outcome bei Frühgeborenen < 30 Schwangerschaftswochen. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt untersucht den immunmodulatorischen Einfluss von Coffein, als in der Neonatologie routinemäßig eingesetztem Atemanaleptikum, auf pulmonale Inflammation und Airway-Remodelling bei Frühgeborenen.

Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation

Forschungsschwerpunkte sind immuntherapeutische Verfahren, die durch das GMP-Labor für Zelltherapie rasch klinisch umgesetzt werden können. So wurde die TCR $\alpha\beta$ /CD19-Depletion für haploidente Stammzelltransplantation erfolgreich klinisch getestet. Diese Transplantationsform kann durch die Übertragung sortierter Gedächtnis-T-Zellen weiter risikoarm unterstützt werden. Im Rahmen eines internationalen Consortiums (MAGIC) wird prospektiv die Validität von Biomarkern zur Diagnostik und Therapiesteuerung der Graft-versus Host Erkrankung untersucht. Weitere Forschungsthemen sind der Einsatz neuer T-Zell-Therapien, sowie der Einfluss eines HLA-DP-Mismatches auf den Transplantationserfolg.

Eine therapeutischen Vakzine (dendritische Zellen) bei Kindern mit rezidierten Gliomen wird derzeit in einer multizentrischen Phase I/II-Studie untersucht. Im Rahmen eines EU-TRANSCAN Konsortiums werden Tumorpumpstoffe über Ligandompeptide entwickelt und in einem in vitro T-Zell-Priming Modell evaluiert. Weiterhin werden in einem Xenograft-Modell für Gruppe 3 Medulloblastome neue Therapieansätze erforscht. Zudem werden klinische Studien zu neuen Immuntherapeutika (bispezifische Antikörper, Checkpoint-Inhibitoren) durchgeführt.

In einem interdisziplinären Forschungsprojekt werden angeborene Thrombozytopathien molekular klassifiziert. Ein multinationales Patientenregister mit Biomaterialbanking ist im Aufbau. Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Diagnostik von Membran- und Enzymde-

fekten der Erythrozyten dar. Unsere Einrichtung nimmt an einer internationalen Phase-III-Studie für den Pyruvatkinasemangel teil.

Pädiatrische Infektiologie

In epidemiologischen Studien wird die Krankheitslast von Infektionskrankheiten und der Einfluss von Impfprogrammen bei Kindern und Jugendlichen multizentrisch untersucht. Als Kooperationsprojekt erfolgt die molekularbiologische Identifizierung und Typisierung der erfassten Pathogene. Weiterhin werden Studien zu Klinik und Schweregrad bei Erkrankung durch neue Influenza- und RSV-Varianten durchgeführt. In einer bundesweiten Langzeitstudie zu Pleuraempyemen werden die Mikrobiologie und Erregeranpassung am Beispiel von Pneumokokken Serotypen-Replacement, sowie das klinische Management untersucht. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die Diagnostik von Neuroborreliose bei Kindern mit neuen Biomarkern, wie CXCL13.

Klinische Immunologie

Primäre Immundefekte (PIDs) sind angeborene Erkrankungen des Immunsystems, die durch eine hohe Infektionsanfälligkeit und eine gestörte Immunregulation auffallen. Wir untersuchen die genetische Grundlage bislang nicht bekannter, insbesondere B-Zell-assoziiierter PID. Zudem untersuchen wir die Pathomechanismen, die an der gestörten Immuntoleranz und Produktion von Autoantikörpern bei Patienten mit PIDs beteiligt sind. Die Untersuchungen solcher „genetischen Modelerkrankungen“ geben krankheitsrelevante aber auch übergeordnete Einsichten in die Funktionsweise des menschlichen Immunsystems.

Pädiatrische Rheumatologie

Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) mit antinukleären Antikörpern (ANAs) im Kindes- und Jugendalter entspricht wahrscheinlich einer klinisch homogenen Subgruppe (früher Erkrankungsbeginn, Uveitis). Hinsichtlich der Pathogenese konnten wir bei ANA+ JIA Patienten im entzündeten Gelenk das Vorkommen einer besonderen T-Helfer Population aufzeigen, die an der dysregulierten Aktivierung von B-Zellen beteiligt ist (Abb.). Mittels Hochdurchsatzsequenzierung der T-Zell-Rezeptoren und Expressions-Klonierung der B-Zell Rezeptoren dieser Zellpopulationen wird die Reaktivität gegenüber nukleären Autoantigenen untersucht.

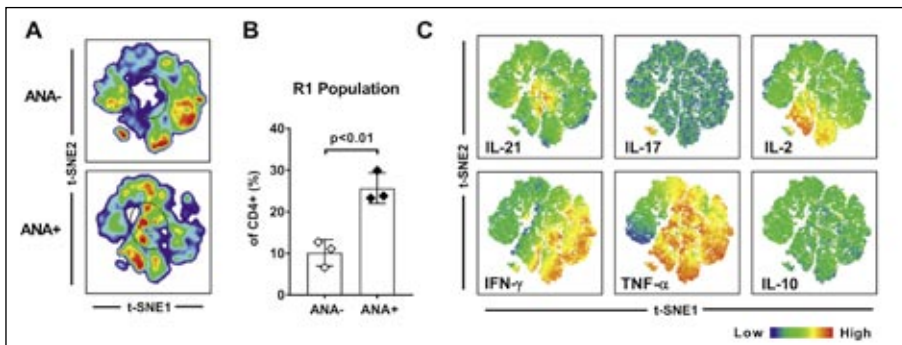


Abb.: Identifikation einer spezifischen CD4+ T-Helfer Zellpopulation in der Synovialflüssigkeit bei ANA+ JIA-Patienten mittels t-SNE Analyse hochdimensionaler Durchflusszytometrie (Quelle: Morbach).

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.

Osteologie

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. Weiterhin erfolgt die Teilnahme am internationalen HPP-Register und Studien zur Erfassung der Lebensqualität und körperlichen Aktivität bei Patienten mit HPP.

Pädiatrische Pneumologie / Mukoviszidose / Sportmedizin

Eine hohe körperliche Aktivität und eine gute körperliche Leistungsfähigkeit sind prognostische Faktoren für eine Reihe von pneumo-

logischen Krankheitsbildern wie zum Beispiel der Mukoviszidose. In den vergangenen Jahren wurden daher die Methoden zur Erfassung der körperlichen Aktivität und die spirometrische Messung der Leistungsfähigkeit für chronische Lungenerkrankungen international weiter standardisiert, um die Bedeutung dieser Größen für den Krankheitsverlauf besser zu untersuchen. Weiterhin wurden in einer von uns geleiteten internationalen Multicenterstudie die Effekte eines Interventionsprogramms zur Steigerung der körperlichen Aktivität evaluiert. Weitere Schwerpunkte des Bereichs lagen in Projekten mit dem Institut für Röntgendiagnostik (Entwicklung einer funktionellen Lungenbildgebung im MRT) und dem Lehrstuhl für Tissue Engineering (Entwicklung von individualisierten Gewebemodellen bei seltenen Lungenerkrankungen).

Lehre

Die Kinderklinik bietet zahlreiche Lehrveranstaltungen für Medizinstudierende an. 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 Kinderreumatologie weiterbildungsberechtigt. Die Kinderklinik führt regelmäßig klinische Visiten und überregionale Fortbildungsveranstaltungen durch. Außerdem findet jedes dritte Jahr der internationale Kongress „Recent Advances in Neonatal Medicine“ mit Teilnehmern aus mehr als 60 Nationen in Würzburg statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Glaser K, Silwedel C, Fehrholz M, Waaga-Gasser AM, Henrich B, Claus H, Speer CP. (2017) Urea-plasma species differentially modulate pro- and anti-inflammatory cytokine responses in newborn and adult human monocytes pushing the state toward pro-inflammation. *Front Cell Infect Microbiol* 7:484.

Hebestreit H, Hulzebos EH, Schneiderman JE, Karila C, Boas SR, Kriemler S, Dwyer T, Sahlberg M, Urquhart DS, Lands LC, Ratjen F, Takken T, Varaniskaya L, Rücker V, Hebestreit A, Usemann J, Radtke T. (2018) Prognostic value of CPET in CF study group. *Cardiopulmonary exercise testing provides additional prognostic information in cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* doi:10.1164/rccm.201806-1110OC [Epub ahead of print].

Liese JG, Schoen C, van der Linden M, Lehmann L, Goettler D, Keller S, Maier A, Segerer F, Rose MA, Streng A. (2018) Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect* pii: S1198-743X(18)30725-0. doi: 10.1016/j.cmi.2018.10.020 [Epub ahead of print].

Löhr M, Freitag B, Technau A, Krauss J, Monoranu CM, Rachor J, Lutz MB, Hagemann C, Kessler AF, Linsenmann T, Wölfl M, Ernestus R, Engelhardt S, Gelbrich G, Schlegel PG, Eylich M. (2018) High-grade glioma associated immunosuppression does not prevent immune responses induced by therapeutic vaccines in combination with T(reg) depletion. *Cancer Immunol Immunother* 67:1545-1558.

Major-Monfried H, Renteria AS, Pawarode A, Reddy P, Ayuk F, Holler E, Efebera YA, Hogan WJ, Wölfl M, Qayed M, Hexner EO, Wudhikarn K, Ordemann R, Young R, Shah J, Hartwell MJ, Chaudhry MS, Aziz M, Etra A, Yanik GA, Kröger N, Weber D, Chen YB, Nakamura R, Rösler W, Kitko CL, Harris AC, Pulsipher M, Reshef R, Kowalyk S, Morales G, Torres I, Özbek U, Ferrara JLM, Levine JE. (2018) MAGIC biomarkers predict long-term outcomes for steroid-resistant acute GVHD. *Blood* 131:2846-2855.

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.ukw.de/hautklinik

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

Prof. Dr. med. Bastian Schilling
(ab 2/2017)
Tel.: 0931/201-26779

Prof. Dr. rer. nat. Marc Schmidt
Tel.: 0931/201-26396

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 und Dermatohistologie. Die Klinik ist nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert, die diagnostischen Labore sind durch die DAkkS akkreditiert. Seit 2010 besteht ein zertifiziertes Hauttumorzentrum, welches integraler Bestandteil des Comprehensive Cancer Center Mainfranken ist. Im Jahr 2013 erfolgte die Gründung des interdisziplinären Allergiezentrum Mainfranken. Neben dem Klinikdirektor waren im Berichtszeitraum 4 Professoren für Dermatologie bzw. molekulare Dermato-

logie und 5 Apl.-Professorinnen und Professoren, Privatdozentinnen und -dozenten in Forschung und Lehre tätig. An der Klinik arbeiten 12 Oberärztinnen und -ärzte, 4 Fachärztinnen und -ärzte und 18 Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung. In Forschungsprojekten sind mehrere Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler tätig. Die Klinik ist in folgende Bereiche gegliedert:

- Allgemeine Poliklinik mit Spezialsprechstunden (u. a. für pädiatrische Dermatologie, Psoriasis, Acne inversa, blasenbildende Autoimmundermatosen, Kollagenosen und Vaskulitiden, Sarkoidose, Haarerkrankungen, Proktologie)

- Privatambulanz
- Stationen (allgemein-dermatologische Station, operativ-onkologische Station, Privatstation, Tagesklinik)
- OP
- Allergiezentrum Mainfranken mit Spezialsprechstunde für atopische Erkrankungen
- Lichtambulanz
- Labore für Dermatohistologie und Autoimmunodiagnostik, infektiologisches und serologisches Labor
- Forschungslabore (mit den Schwerpunkten Dermato-Onkologie, Allergologie, Immundermatologie, chronisch-entzündliche Hauterkrankungen)

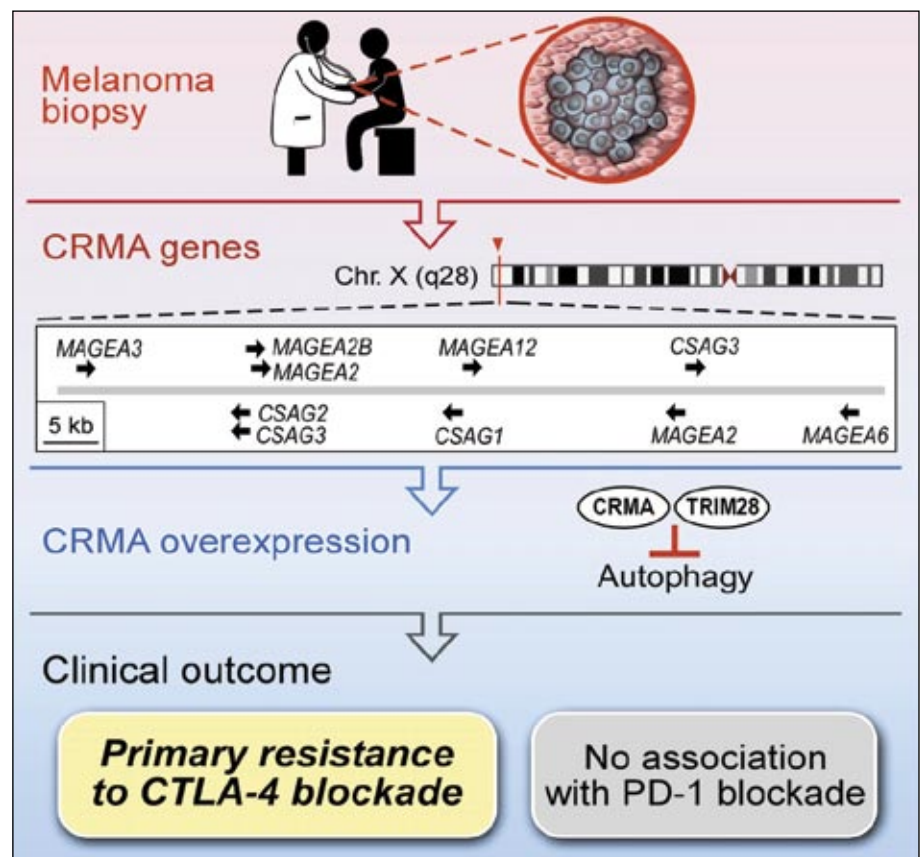


Abb. 1: Die therapeutische Blockade des Immuncheckpoints CTLA-4 kann bei einer Gruppe von Patienten mit metastasiertem Melanom eine langfristige Tumorkontrolle erreichen. In einer umschriebenen Region des X-Chromosoms konnten Gene identifiziert werden, die eine Resistenz gegenüber einer CTLA-4-Blockade vermitteln könnten. Diese Assoziation erscheint spezifisch für die pharmakologische Blockade von CTLA-4 zu sein und konnte in zwei unabhängigen Kohorten validiert werden. Die überexprimierten Genprodukte gehören alle zur Familie der MAGE-Tumorantigene. Mechanistisch führt die Überexpression von MAGE-Proteinen zu einer Unterdrückung der Autophagie, einem Prozess, der kritisch für eine effektive anti-Tumorimmunantwort ist. Diese Annahme basiert auf der Tatsache, dass die Expression von MAGE-Proteinen negativ mit der Expression einer Schlüsselkomponente der Autophagosomen, LC3B, korreliert, was sich auch in Patienten mit einer Resistenz gegen die pharmakologische CTLA-4-Blockade fand. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Unterdrückung der Autophagie in Tumorzellen durch MAGE-Proteine eine Resistenz gegenüber der pharmakologischen Blockade von CTLA-4, nicht aber der Blockade von PD-1, vermitteln, so dass die Induktion von Autophagie eine interessante Strategie im Kontext der modernen Immuntherapie mit Immuncheckpointinhibitoren darstellen könnte (Abdruck aus Shukla SA et al., Cell 173: 624-633 (2018); mit Erlaubnis des Verlags (Elsevier)).

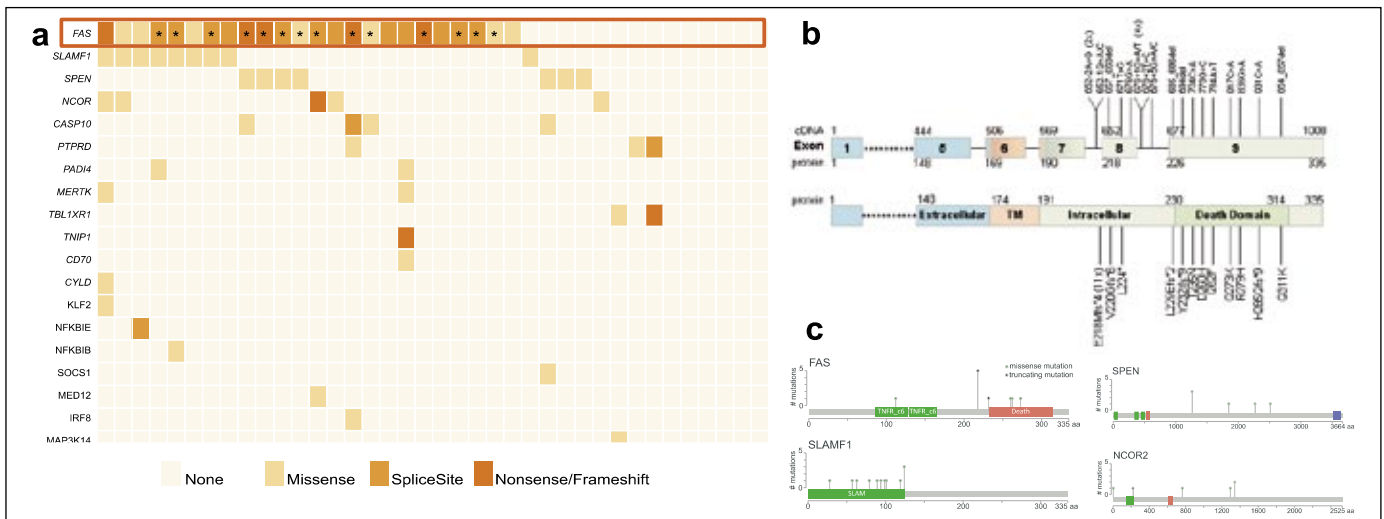


Abb. 2: Das primär kutane Marginalzonenlymphom zählt zu den seltenen Hautlymphomen, dessen molekulare Entstehungsmechanismen bisher weitgehend unbekannt waren. Mittels Next-Generation Sequencing (a) konnten wir als häufigste genetische Aberration im primär kutanen Marginalzonenlymphom inaktivierende, dominant-negative Mutationen im FAS-Gen, welches für einen Apoptose-vermittelnden Rezeptor der TNF-Familie kodiert, identifizieren. Meist fanden sich Splice-Site-Mutationen. Alle detektierten Mutationen betrafen die funktionell relevante Death Domain (DD) des FAS-Rezeptors (b). Dies könnte darauf hindeuten, dass ein Defekt des programmierten Zelltodes eine zentrale Rolle für die Pathogenese des kutanen Marginalzonenlymphoms spielen könnte. Seltener rekurrente Mutationen fanden sich in den Genen für SLAMF1, SPEN und NCOR2 (c). Eine detaillierte Darstellung unserer Ergebnisse findet sich in der Arbeit von Maurus K et al., *J Invest Dermatol* 138:1573-1581 (2018).

Klinische Schwerpunkte

- Dermato-Onkologie (B. Schilling, A. Gesierich, M. Wobser)
- Allergologie (A. Trautmann, J. Stoevesandt, A. Kerstan)
- Autoimmundermatologie und chronisch-entzündliche Hauterkrankungen (M. Goebeler, S. Benoit, J. Stoevesandt, A. Kerstan)
- Haarkrankheiten (H. Hamm, A. Kerstan)
- Operative Dermatologie (D. Presser, I. Stolze, A. Gesierich)
- Proktologie (A. Gesierich, D. Presser)
- Pädiatrische Dermatologie (H. Hamm, S. Benoit, M. Wobser)
- Dermatologische Infektiologie (A. Kolb-Mäurer)
- Dermatohistopathologie (H. Kneitz, A. Kerstan, M. Wobser)

Immunologie und Entzündungsforschung

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

Genodermatosen

- Klinische und genetische Charakterisierung von Genodermatosen

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Adam C, Wohlfarth J, Haußmann M, Sennfelder H, Rodin A, Maler M, Martin SF, Goebeler M, Schmidt M. (2017) Allergy-Inducing Chromium Compounds Trigger Potent Innate Immune Stimulation Via ROS-Dependent Inflammasome Activation. *J Invest Dermatol* 137:367-376.

Dogliotti G, Kullmann L, Dhumale P, Thiele C, Panichkina O, Mendl G, Houben R, Haferkamp S, Puschel AW, Krahn MP. (2017) Membrane-binding and activation of LKB1 by phosphatidic acid is essential for development and tumour suppression. *Nat Commun* 8:15747.

Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, ..., Gesierich A, ..., Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. (2017) Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *New Engl J Med* 376:2211-2222.

Maurus K, Appenzeller S, Roth S, Kuper J, Rost S, Meierjohann S, Arampatzki P, Goebeler M, Rosenwald A, Geissinger E, Wobser M. (2018) Panel Sequencing Shows Recurrent Genetic FAS Alterations in Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma. *J Invest Dermatol* 138:1573-1581.

Shukla SA, Bachireddy P, Schilling B, Galonska C, Zhan Q, Lee PC, Gusenleitner, Keskin DB, Babadi M, Mohammad A, Gnirke A, Clement K, Van Allen EM, Miao D, Snyder A, Merghoub T, Wolchok JD, Garraway LA, Meissner A, Weber JS, Hachen N, Neuberg D, Potts PR, Murphy GF, Lian CG, Schadendorf D, Hodi FS, Wu CJ. (2018) Cancer-germline antigens discriminate clinical outcome to CTLA4 blockade. *Cell* 173:624-633.

Forschungsschwerpunkte

Tumorbiologie und Tumorimmunologie

- Merkelzellkarzinom: intrazelluläre Signaltransduktion und virale Karzinogenese
- MAP-Kinase-Signalwege beim Melanom
- Immunologie des Melanoms
- Mutationsanalyse beim Melanom
- Zellmigration und Neoangiogenese
- Phänotypische und molekulare Charakterisierung seltener kutaner Lymphome

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, am Studiengang Biomedizin und weiterer Masterstudiengänge. Auf den o. g. Forschungsgebieten werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionsprojekte, Bachelor- und Masterarbeiten betreut.

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.ukw.de/hno-klinik

Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. med. Andreas Bahmer
Tel.: 0931/201-21779

Prof. Dr. med. Norbert Kleinsasser
Tel.: 0931/201-21322

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 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 Auslandsdozenten mit praktischer

Ausbildung von Gastärzten. Nationale und internationale Operationskurse mit 3D-Video-Live-Operationsübertragung.

Forschungsschwerpunkte

Theoretische und klinisch-experimentelle Neurophysiologie

(A. Bahmer, S. Pieper, F. Keller, D. Herrmann)

Entwicklung neuer Konzepte zur Hörbahn-Stimulation.

Mittelohrimplantate

(R. Hagen, K. Rak, S. Kaulitz)

Fortentwicklung neuer Mittelohrimplantate inklusive implantierbarer aktiver Mittelohrverstärker in Zusammenarbeit mit der Medizintechnik-Industrie.

Biophysik des Mittelohres

(A. Bahmer, S. Kaulitz, 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, in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Neurobiologie, M. Sendtner, S. Jablonka)

Nachweis und Funktionsbestimmung neuronaler Stammzellen im Nucleus cochlearis von Ratten. Postnatale dynamische Veränderungen 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

(P. Schendzielorz)

Verbesserung des Ganglienzellüberlebens nach Ertaubung durch lokale Stammzellenapplikation in der Cochlea des Meerschweinchens. Entwicklung stammzellbeschichteter Elektrodenraster zur Optimierung der funktionellen Anbindung von Cochlea-Implantaten.

Pädaudiologische Testverfahren, Neugeborenen-Hörscreening, Hörentwicklung, Genetik von Hörstörungen

(W. Shehata-Dieler, D. Ehrmann-Müller, D. Back, R. Keim, M. Cebulla, H. Kühn in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für vorsprach-

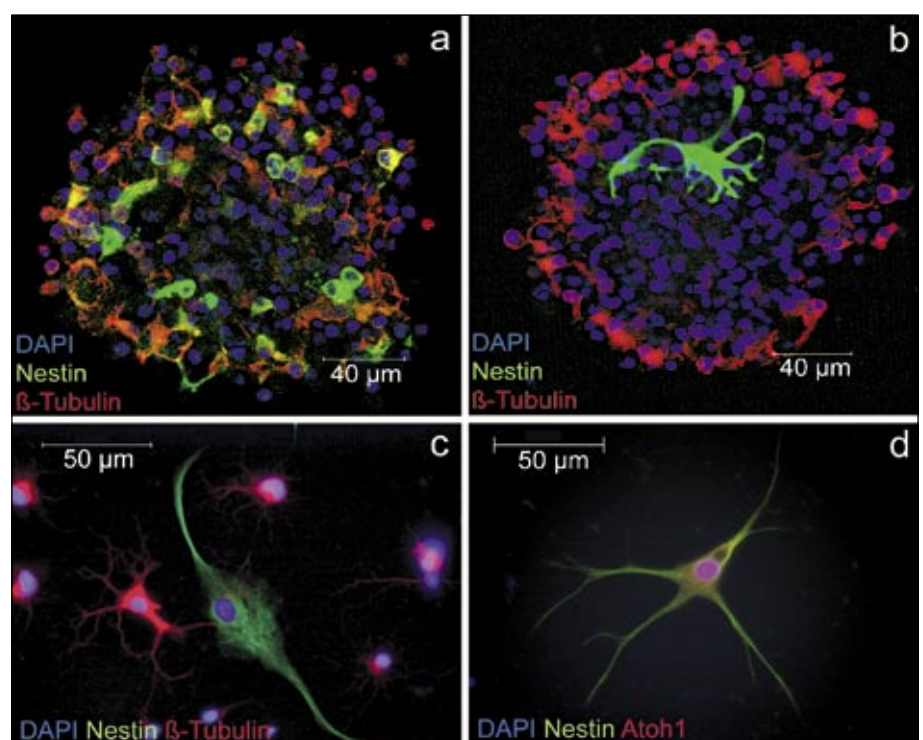


Abb. 1: Stammzellen aus dem Nucleus cochlearis der Ratte.

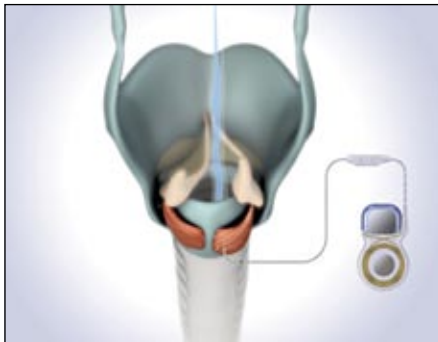


Abb. 2: Schema Kehlkopfschrittmacher.

liche Entwicklung und Entwicklungsstörungen, K. Wermke und dem Institut für Human-genetik, T. Haaf, J. Schröder)

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

(K. Rak, W. Shehata-Dieler, K. Rak, 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 Telemetrie- und Monitoring-Systeme.

Experimentelle Audiologie

(M. Cebulla, U. Geiger)

Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung. Objektivierung des binauralen Hörvermögens bei Normalhörenden und Hörgeschädigten.

Tumorbiologie und Rehabilitation nach Tumoroperationen

(S. Hackenberg, R. Hagen, T. Gehrke, M. Schmidt, M. Scheich, A. Scherzad, S. Hackenberg, N. Kleinsasser)

Molekularbiologische Untersuchungen an Hals-Kopf-Tumoren. Neuentwicklung plastischer Rekonstruktionsverfahren für Kehlkopf und Trachea.

Ökotoxikologie des oberen Aerodigestivtraktes

(A. Scherzad, S. Hackenberg, P. Ickrath, N. Kleinsasser)

Ökotoxikologische Untersuchungen zur Tumorinitiation in humanen Gewebekulturen des oberen Aerodigestivtraktes, Charakterisierung von genotoxischen Effekten von Tabakrauch und Umweltgiften (Stickstoffdioxid) auf Miniorgankulturen des oberen Aerodigestivtraktes.

Funktionelle Elektrostimulation des Larynx

(R. Hagen, F. Kraus, 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 Tumorthherapie

(S. Hackenberg, A. Scherzad in Zusammenarbeit mit der Univ.-Hautklinik, R. Houben, Fraunhofer Institut für Silikatforschung, C. Gellermann, Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin der Universität und Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe in der Medizin der Universität, J. Groll)

Aufbau einer interdisziplinären Arbeitsgruppe zum Einsatz von Nano-Materialien in der Tumorthherapie.

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.

Raman-Spektroskopie

(S. Hackenberg, T. Meier in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut, E. Hartmann und dem Fraunhofer-Translationszentrum für Regenerative Therapien TLZ-RT, M. Steinke)

IZKF-gefördertes Projekt zur Anwendung der Raman Spektroskopie zur Verbesserung der Entitäts- und Dignitätsbestimmung von Speicheldrüsentumoren.

Personalisierte Tumorthherapie

(S. Hackenberg, M. Scheich in Zusammenarbeit mit dem CCC, R. Bargou, C. Sayehli, dem Pathologischen Institut, A. Rosenwald und der MKG A. Kübler und Mitarbeiter)

Erstellung neuer Konzepte für eine personalisierte Tumorthherapie.

Lehre

Die Lehre erfolgt durch die habilitierten Mitarbeiter der Klinik. Es werden Dissertationen im experimentellen sowie im klinischen Bereich vergeben und betreut. Jährlich finden an der Klinik deutsch- und englischsprachige Operationskurse für die Mikrochirurgie des Ohres und für Schädelbasischirurgie, für Phono-chirurgie und rekonstruktive Larynxchirurgie, für endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie mit live-3D-Operationsdemonstrationen und praktischen Übungen für Fachärzte statt. Den Partner-Kliniken stehen neben klinikeigenen Auslandsreferenten (DAAD) jeweils 4 Gastarztplätze zur praktischen Ausbildung zur Verfügung (aktuell Kollegen aus Saudiarabien, Syrien, Mongolei, Mexiko). Für Fachärzte wird ein Hospitationstag in der Klinik (ganztägig) angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bahmer A, Gupta DS. (2018) Role of Oscillations in Auditory Temporal Processing: A General Model for Temporal Processing of Sensory Information in the Brain? *Front Neurosci* 12:793.

Cebulla M, Geiger U, Hagen R, Radeloff A. (2017) Device optimised chirp stimulus for ABR measurements with an active middle ear implant. *Int J Audiol* 56:607-611.

Rak K, Schraven SP, Schendzielorz P, Kurz A, Shehata-Dieler W, Hagen R, Radeloff A. (2017) Stable Longitudinal Performance of Adult Cochlear Implant Users for More Than 10 Years. *Otol Neurotol* 38:315-319.

Schendzielorz P, Vollmer M, Rak K, Wiegner A, Nada N, Radeloff K, Hagen R, Radeloff A. (2017) Adipose-derived stromal cells enhance auditory neuron survival in an animal model of sensory hearing loss. *Cytotherapy* 19:1197-1207.

Völker J, Kohm F, Jürgens L, Scherzad A, Schendzielorz P, Schraven SP, Mlynski R, Radeloff A, Hagen R, Rak K. (2018) Patterned semiconductor structures modulate neuronal outgrowth: Implication for the development of a neurobionic interface. *J Biomed Mater Res A* 106:65-72.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Jost Hillenkamp
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-20601
Fax 0931/201-20245
E-mail: k-auge@augenklinik.uni-wuerzburg.de
www.ukw.de/augenklinik

Prof. Dr. med. Martin Nentwich
Tel.: 0931/201-20612

Prof. Dr. med. Nils A. Loewen
(ab 4/2019)
Tel.: 0931/201-20602

Prof. Dr. med. André Rosentreter
(bis 6/2018)

Aufgaben und Struktur

Die Universitäts-Augenklinik betreut mit 34 Ärzten und etwa 90 nicht-ärztlichen Mitarbeitern jährlich über 22.000 Patienten ambulant und ca. 5500 Patienten im Rahmen eines stationären Aufenthalts. Im Jahr 2018 wurden über 8000 Operationen und ca. 2000 Lasereingriffe durchgeführt. Mit 66 Betten und 4 Operationssälen wird in der Augenklinik der Universität Würzburg das gesamte Leistungsspektrum der konservativen und chirurgischen Augenheilkunde angeboten.

Für die Betreuung von Erwachsenen und Kindern mit Netzhauterkrankungen ist die Augenklinik ein überregionales Zentrum und bietet das gesamte Spektrum der Diagnostik und der 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 verfügt zudem über eine spezielle Sektion für Strabologie/Kinderophthalmologie und Neuroophthalmologie, in der Augenbewegungs-

störungen, 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 werden in der Augenklinik auch ambulante Operationen durchgeführt, wenn dies der Gesundheitszustand der Patienten erlaubt.

Forschungsschwerpunkte

Klinische Forschung Vorderer Augenabschnitt

In dem Schwerpunkt für Vorderabschnittserkrankungen und Hornhaut sowie der Sektion Glaukom werden unter anderem Verfahren zur Behandlung von Tumoren der Augenoberfläche, 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 Quantifizierende Fundusautofluoreszenz - ein neues klinisches Tool zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Netzhautveränderungen

Autofluoreszenz(AF)-Aufnahmen des Augenhintergrunds können den Zustand von Netzhaut und deren angrenzenden Schichten bildlich darzustellen. Insbesondere lassen sich hiermit krankhafte Veränderungen von gesunden Strukturen unterscheiden. Die Aufnahmen sind einfach durchführbar, nicht-invasiv und werden routinemäßig an der Augenklinik der Universität Würzburg angefertigt. Eine Weiterentwicklung dieser Technik ist die quantifizierende Autofluoreszenz (qAF), die erstmals auch vergleichende Untersuchungen eines Probanden im Langzeitverlauf bzw. zwischen Probanden erlaubt. Die qAF hat sich an unserer Klinik etabliert und es konnten alterskorrelierte qAF-Normdatenbanken erstellt werden

(AG PD Dr T. Ach). Für die detaillierten Analysen wurde eigens eine Software entwickelt.

Grundlagenforschung Vorderer Augenabschnitt

Manche für das Sehen essentiellen Gewebe regenerieren sich nicht. Durch Gentransfer von Transkriptionsfaktoren wird versucht, eine in-situ Regeneration speziell des cornealen Endothels sowie des Retinalen Pigmentepithels zu erreichen (Dr. Dr. D. Kampik in Kooperation mit dem UCL Institute of Ophthalmology, London).

Die Kooperation mit dem Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin des Universitätsklinikum Würzburg beinhaltet zwei Themen: Die Entwicklung eines 3-dimensionalen künstlichen Hornhaut-Gewebemodells als Alternative zum Tierversuch und für die präklinische Testung von Medikamenten. Außerdem die Entwicklung eines Cornea-Bioreaktors zur besseren Kultivierung der Transplantathornhaut ex vivo (Dr. Dr. D. Kampik).

Hinterer Augenabschnitt Eigenschaften intrazellulärer Granula des retinalen Pigmentepithels - Studien mittels hochauflösender spektraler Mikroskopie

Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) lagern verschiedene autofluoreszierende Granula intrazellulär an. Dabei sind vor allem Lipofuszin, ein Alterspigment unbekannter Zusammensetzung, und Melanin von Be-



Abb. 1: Titelseite der Zeitschrift Gene Therapy mit einer Abbildung aus Kampik et al., In situ regeneration of retinal pigment epithelium by gene transfer of E2F2 (Bild: Dr. Dr. D. Kampik).

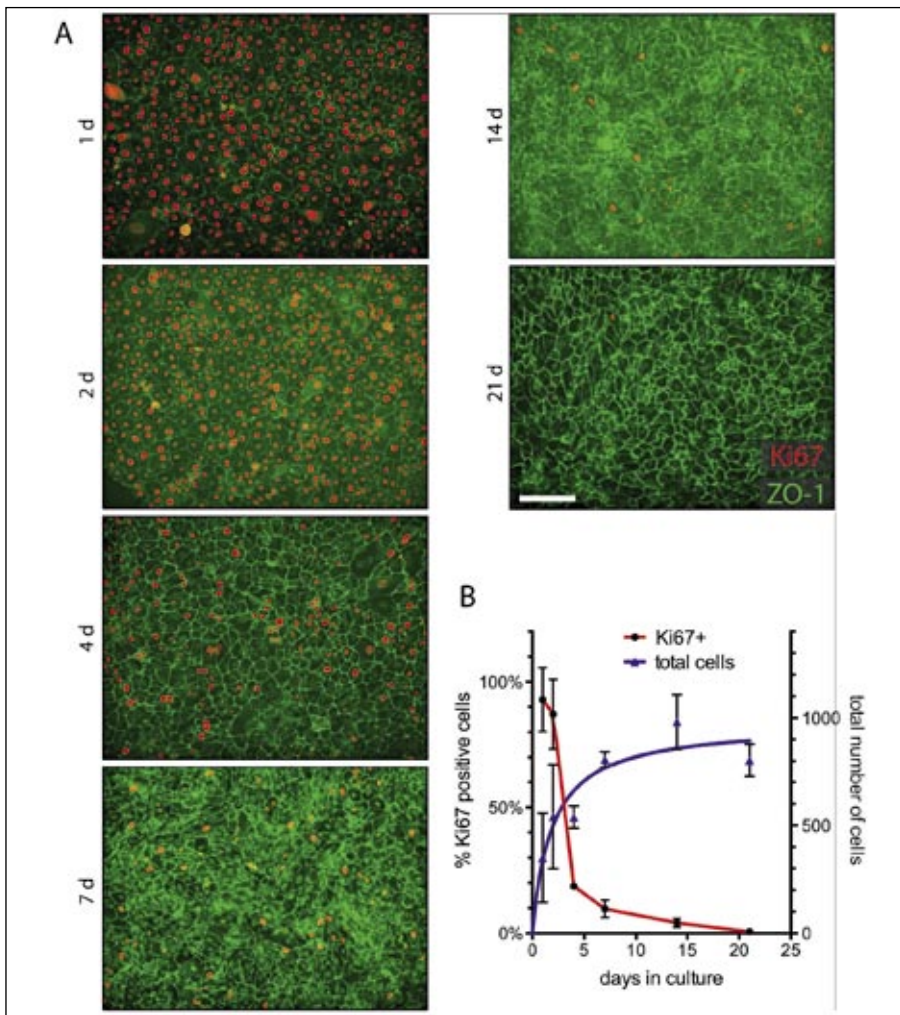


Abb. 2: Ausbildung von Kontaktinhibition in vitro: Korrelation von tight junction-Marker ZO-1, Zelldichte und Zellproliferation (Ki67), bei einer RPE-Zelllinie im zeitlichen Verlauf (Bild: Dr. Dr. D. Kampik).

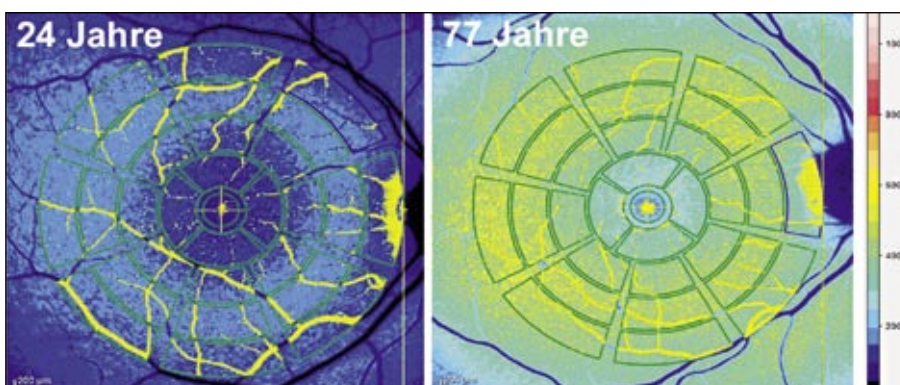


Abb. 3: Die quantifizierende Autofluoreszenz (qAF) ermöglicht erstmals vergleichende Untersuchungen der Augenhintergrund-Autofluoreszenz und zeigt deutlich auf, wie sich die Autofluoreszenz-Intensität im Alter physiologisch erhöht (Bild PD Dr. T. Ach).

deutung. Lipofuszin war lange Zeit mit der Entwicklung einer alterskorrelierten Makuladegeneration assoziiert, was aber derzeit durch die Erkenntnisse neuer histologischer Arbeiten eher kritisch diskutiert wird. Melanin/Melanosomen dagegen werden protek-

tive Eigenschaften (Radikalfänger, Verhinderung der Lichtstreuung) zugesagt. In einem NIH geförderten Projekt (AG PD Dr T. Ach; Förderperiode: 2017-2021) werden die genauen intrazellulären Lokalisationen und autofluoreszierenden Eigenschaften die-

ser Granula mittels hochauflösender, spektraler Mikroskopie untersucht. Unterschiede im Lipofuszin/Melanosomen-Gehalt einzelner RPE Zellen sind abhängig von der retinalen Lage (in Bezug zur Fovea = Stelle des schärfsten Sehens) und dem Alter. Inwiefern sich auch durch verschiedene Makulaerkrankungen (u.a. AMD) Veränderungen im Gehalt/Spektrum der Granula ergeben, wird in derzeitigen Studien an menschlichem Spendergewebe untersucht.

Lehre

In der studentischen Ausbildung bietet die Augenklinik neben Vorlesung, Praktika und Wahlfachveranstaltungen zahlreiche Seminare an und beteiligt sich an interdisziplinären Veranstaltungsreihen. Die Augenklinik unterstützt mit freiwilligen Zusatzkursen die praxisorientierten Kurse der Lehrklinik (Fundoskopiekurs, Mikrochirurgischer Präparierkurs). Zur Fort- und Weiterbildung dienen tägliche Falldemonstrationen und Fortbildungen mit festem Curriculum. Es werden jährlich an drei Samstagen ganztägige Fortbildungsseminare angeboten, die insbesondere auch an niedergelassene Kolleginnen und Kollegen gerichtet sind. Zudem sind Ärzte der Augenklinik als Referenten auf überregionalen und internationalen Tagungen tätig.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Curcio CA, Zanzottera EC, Ach T, Balaratnasingam C, Freund KB. (2017) Activated Retinal Pigment Epithelium, an Optical Coherence Tomography Biomarker for Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58: BIO211-BIO226.

Kampik D, Basche M, Luhmann UFO, Nishiguchi KM, Williams JAE, Greenwood J, Moss SE, Han H, Azam S, Duran Y, Robbie SJ, Bainbridge JWB, Larkin DF, Smith AJ, Ali RR. (2017) In situ regeneration of retinal pigment epithelium by gene transfer of E2F2: a potential strategy for treatment of macular degenerations. *Gene Ther* 24:810-818.

Matlach J, Wagner M, Malzahn U, Schmidtman I, Steigerwald F, Musacchio T, Volkmann J, Grehn F, Göbel W, Klebe S. (2018) Retinal changes in Parkinson's disease and glaucoma. *Parkinsonism Relat Disord* 56:41-46.

Netwisch MM, Klaub V, Guthoff R. (2017) German ophthalmology in developing countries : Partnerships with eye clinics in developing countries - an initiative of the German Ophthalmological Society. *Ophthalmologie* 114:794-803.

Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K, Roeder J, Hillenkamp J. (2017) The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of rPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:1115-1123.

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.ukw.de/neurochirurgie

Prof. Dr. med. Cordula Matthies
Tel.: 0931/201-24805

Prof. Dr. Anna-Leena Sirén
Tel.: 0931/201-24579

Aufgaben und Struktur

Die Neurochirurgische Klinik und Poliklinik beschäftigt 29 ärztlich-wissenschaftliche Mitarbeiter, 3 reine Wissenschaftler, 96 Pflegekräfte und 8 Technische Assistenten. Sie verfügt über 70 stationäre Betten einschließlich einer Intensivmedizinischen Einheit von 19 Betten. In der Krankenversorgung wird die gesamte Breite neurochirurgischer Krankheitsbilder einschließlich der Behandlung von Tumorerkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems, kranialen und spinalen Traumen, vaskulären Malformationen und spontanen Blutungen, neurodegenerativen Erkrankungen, degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule sowie peripheren Nervenläsionen abgedeckt. Die Behandlungsmodalitäten umfassen neben konservativen, intensivmedizinischen und früh-rehabilitativen Maßnahmen alle gängigen ebenso wie hoch komplexe Eingriffe der Hirn-, Rückenmarks- und Wirbelsäulenchirurgie. Im Operationstrakt (5 Operationssäle mit einem Saal für ambulante Patienten und Notfallversorgung) wurden 2017 bis 2018 insgesamt 3.668 Patienten operiert und 14.792 Patienten in der

Poliklinik behandelt. Im ambulanten Bereich werden Spezialsprechstunden für Hirntumoren, degenerative Wirbelsäulen- und Bandscheibenerkrankungen, Schmerzsyndrome, periphere Nervenläsionen, Hypophysentumoren, neurovaskuläre Erkrankungen, Schädelbasistumoren und Bewegungsstörungen sowie eine permanente Notfallversorgung vorgehalten.

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

Neuroonkologie

(R.-I. Ernestus, C. Hagemann, M. Löhr, A. F. Keßler, T. Linsenmann, M. Breun, S. Rückriegel, C. Matthies)

Patienten mit hirneigenen Tumoren werden im Neuroonkologischen Tumorzentrum der Neurochirurgischen Klinik, zertifiziert nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), interdisziplinär entsprechend den Richtlinien des im Rahmen des Netzwerks Onkologischer Spitzenzentren durch die Deutsche Krebshilfe geförderten Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCCF) behandelt. Im tumorbiologischen Forschungslabor werden Gewebeproben gutartiger intrakranieller Tumoren (Schwannome, Meningeome) sowie bösartiger Neoplasien (Glioblastom) auf spezifische molekulare

biologische Eigenschaften untersucht. Dabei stehen Fragestellungen zur Zellzyklusregulation, Tumorzellinvasion, Tumorummunologie und die Entwicklung neuer Verfahren zur Tumordetektion und Therapie im Fokus der Forschung, die anhand verschiedener und neuartiger in vitro- und in vivo-Modelle in lokalen, nationalen und internationalen Verbundprojekten untersucht werden mit dem langfristigen Ziel einer individualisierten adjuvanten Therapie.

Im Neuroonkologischen Tumorzentrum werden klinische Studien, u.a. multizentrische und multinationale Therapiestudien, durchgeführt.

Eine wichtige Voraussetzung für die Forschung sind Spezialsprechstunden für die verschiedenen neuroonkologischen Erkrankungen, welche innerhalb der Neurochirurgischen Klinik für Schädelbasistumoren, selläre Tumoren, hirneigene Tumoren und Neurofibromatose etabliert sind und so Langzeituntersuchungen zu funktionellen Ergebnissen und Lebensqualität ermöglichen.

Funktionelle Neurochirurgie und Neurostimulation

(C. Matthies, M. Breun, P. Fricke, R. Nickl, 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-

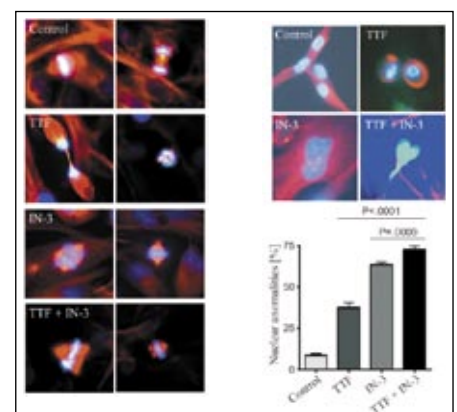


Abb.: Kessler, AF et al, 2018, Cell Death & Discovery.

und Behandlungsmethoden“ (NUB) in der Anwendung auditorischer Hirnstammimplantate. Mithilfe ausgefeilter Mikro-Mapping-Technik und Registrierung bio-elektronischer Hirnstammopotenziale der Hörbahn sind signifikante Verbesserungen der Hörqualität erreicht worden, so dass Patienten nunmehr unbekannten Text auch ohne Lippenablesen verstehen können.

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 Feldpotenziale) sowie die exakte Dokumentation und Analyse der motorischen, kognitiven und psychischen Befundentwicklung der Patienten im Langzeitverlauf sowie in Korrelation mit dem erzeugten elektrischen Feld (VTA, volume of tissue activated). Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei neuen Indikationen wie frühkindlicher Zerebralparese mit Dystonie, Zwangserkrankungen sowie neurodegenerativen Erkrankungen mit Demenz-Entwicklung wie Parkinson-Demenz und Alzheimer-Demenz, deren Beeinflussbarkeit in prospektiven Studien untersucht wird.

Neurovaskuläre Erkrankungen

(E. Kunze, N. Lilla, C. Stetter, J. Weiland, 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 transkraniale Dopplersonographie und Perfusionbildgebung 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 neuroprotektive Maßnahmen in einem hoch standardisierten Rattenmodell präklinisch auf ihre Wirksamkeit evaluiert. Die Akutphase der Erkrankung steht dabei im Vordergrund. Aufbauend auf vorangehenden Ergebnissen der Arbeitsgruppe werden 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 Zweiarmsstudie in Planung. Drittmittel: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, IZKF Würzburg.

Translationale Neurotraumaforschung

(R.-I. Ernestus, C. Held, E. Kunze, A.-L. Sirén, C. Stetter, T. Westermaier)

Der Fokus der Forschung liegt in Aufklärung, Diagnostik, Therapie und Prävention von langfristigen Folgen nach einem Schädel-Hirn-Trauma. Die Folgen eines leichten Schädel-Hirn-Traumas werden in Rahmen des 2018 gegründeten interdisziplinären Experten-Netzwerks „Concussion Center Würzburg“ untersucht. Im experimentellen Bereich interessieren uns die Mechanismen der Neuroprotektion und -regeneration nach Hirnverletzung sowie die Übertragung dieses Wissens auf neue therapeutische Ansätze für Hirnerkrankungen beim Menschen. Ein wichtiges Ziel ist die Aufklärung der posttraumatischen inflammatorischen Prozesse. Ein zweites wichtiges Ziel stellt die Charakterisierung der strukturellen Veränderungen an zentralen Synapsen nach Trauma dar. In Kooperation mit Neurophysiologie und Biozentrum werden mittels hochauflösenden licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen die Regeneration und die Veränderungen der Plastizität von Synapsen und deren Bedeutung für die sekundäre Verschlechterung nach Hirnverletzung untersucht. Drittmittel: DFG, BMBF-EU, IZKF Würzburg.

Kraniofaziale Malformationen

(T. Schweitzer, J. Krauß)

Eine kooperative Gruppe von Neurochirurgen, Neuropädiatern, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Kieferorthopäden und mehreren weiteren Disziplinen führt die Behandlung von Kindern mit kranio-fazialen Fehlbildungen durch und betreut in Langzeituntersuchungen bundesweit mehr als 800 Kinder. Untersuchungsziele sind die zugrundeliegenden Krankheitsursachen, eine Verfeinerung der phänotypischen Klassifikation, eine umfassende molekulargenetische Diagnostik sowie die Optimierung interdisziplinärer Operationstechniken. Longitudinale Studien erfassen Morphometrie und

Entwicklungsverläufe bei Kraniosynostosen und Lagerungsdeformitäten. In sogenannten eye-tracking Studien wird untersucht, inwieweit die operative Therapie dazu beiträgt, das Erscheinungsbild der betroffenen Kinder der „Normalität“ anzunähern.

Lehre

Wöchentliche Hauptvorlesung und assoziierter brettseitiger 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. Darüberhinaus 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

Breun M, Schwerdtfeger A, Martellotta DD, Kessler AF, Perez JM, Monoranu CM, Ernestus RI, Matthies C, Lohr M, Hagemann C. (2018) CXCR4: A new player in vestibular schwannoma pathogenesis. *Oncotarget* 9:9940-9950.

Hopp S, Nolte MW, Stetter C, Kleinschnitz C, Sirén AL, Albert-Weissenberger C. (2017) Alleviation of secondary brain injury, posttraumatic inflammation, and brain edema formation by inhibition of factor X11a. *J Neuroinflamm* 14:39.

Lilla N, Rinne C, Weiland J, Linsenmann T, Ernestus RI, Westermaier T. (2018) Early Administration of Hypertonic-Hyperoncotic Hydroxyethyl Starch (HyperHES) Improves Cerebral Blood Flow and Outcome After Experimental Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *World Neurosurg* 116:e57-e65.

Linz C, Collmann H, Kübler A, Böhm H, Schweitzer T. (2017) Patient-specific biodegradable implant in pediatric craniofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 45:1111.

Schüpbach WMM, Chabardes S, Matthies C, Pollo C, Steigerwald F, Timmermann L, Visser Vandewalle V, Volkman J, Schuurman PR. (2017) Directional leads for deep brain stimulation: Opportunities and challenges. *Mov Disord* 32:1371-1375.

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.ukw.de/neurologie

Prof. Dr. Dr. med. Ioannis U. Isaías
Tel.: 0931/201-23605

Prof. Dr. med. Karl Georg Häusler
(ab 7/2018)
Tel.: 0931/201-23755

Prof. Dr. rer. nat. Rudolf Martini
Tel.: 0931/201-23268

Prof. Dr. med. Claudia Sommer
Tel.: 0931/201-23763

Prof. Dr. med. Guido Stoll
Tel.: 0931/201-23769

Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler
(ab 7/2018)
Tel.: 0931/201-23542

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 im Jahr 2018 3.400 Patienten, davon 574 Fälle intensivmedizinisch, stationär behandelt. Die neurologisch-neurochirurgische Notaufnahme versorgte fast 5000 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 etwa 11.000 Behandlungen vorgenommen.

Die klinischen Schwerpunkte der Klinik umfassen den Morbus Parkinson und andere Bewegungsstörungen einschließlich deren Behandlung mittels tiefer Hirnstimulation, neuroimmunologische Erkrankungen, die Schlaganfallmedizin, neuromuskuläre Erkrankungen mit spezieller Neurophysiologie und Nerv-/Muskelpathologie, Epilepsie, Schmerz und die neurologische Intensivmedizin. Integriert sind die 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. Isaías) 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 56 Mitarbeiter/-innen auf Planstellen, 76 im Pflegedienst, 26 im medizinisch-technischen Dienst und 17 im Funktions- und Verwaltungsdienst. Hinzu kommen 14 aus Drittmitteln finanzierte wissenschaftliche Stellen. Die Klinik war bis 12/2017 am kardiovaskulären SFB 688 und ist seit 07/2018 am neuen TR/SFB 240 „Platelets“ beteiligt, sowie an verschiedenen Verbundprojekten zum FP7 und Horizon2020 Programm der EU und dem BMBF-geförderten Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI). Würzburg ist koordinierendes Zentrum des Deutschen Netzwerkes zur Translationalen Erforschung und Behandlung Dys-toner Erkrankungen (DYSTRACT), das vom BMBF im Rahmen der Netzwerke für seltene Erkrankungen gefördert wird. Die W2-Profes-

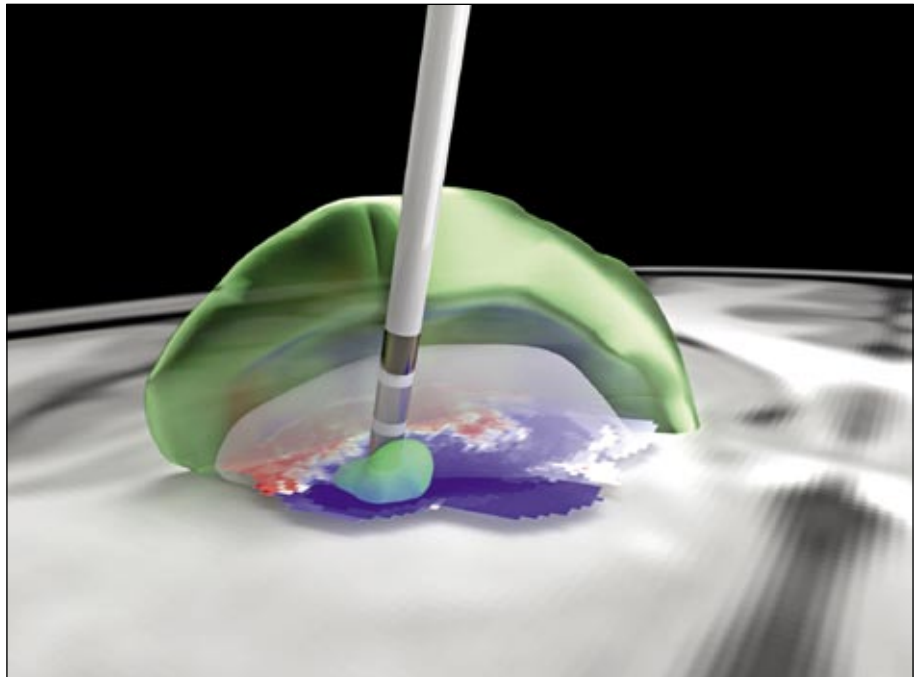


Abb.: Dargestellt ist ein dreidimensionales anatomisches Modell des Globus pallidus mit einer Kartierung des klinischen Effektes der tiefen Hirnstimulation bei Dystonie. Farbkodierte Verbesserungswahrscheinlichkeit bei Stimulation (rot-blaue Karte) der dargestellten Volumina im Globus pallidus internus (grau) und externus (hell grün) basierend auf der Analyse von 87 Patienten mit generalisierter oder segmentaler Dystonie. Darstellung der Voxel mit höchster Wahrscheinlichkeit eines guten Therapieeffektes („sweet spot“) bei allen Patienten (grün). Nach Reich et al., Brain 2019, in press.

sur für translationale Sensorik von Frau Prof. Nurcan Üceyler wird seit 1.7.2018 im Rahmen des Heisenberg-Programms der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Morbus Parkinson und neurodegenerative Erkrankungen

(J. Volkmann, F. Steigerwald, C.W. Ip, I.U. Isaias, K. Doppler, C. Sommer, in Kooperation C. Matthies, Neurochirurgie und A. Buck, Nuklearmedizin)

Tiefe Hirnstimulation: Klinisch neurophysiologische und tierexperimentelle Untersuchungen zu den Wirkmechanismen (Musacchio et al., 2017), 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. Funktionelle und strukturelle Hirnnetzwerkanalysen mittels MRT zur Prädiktion von Therapieeffekten der tiefen Hirnstimulation.

Schlaganfall und Neuroimmunologie

(G. Stoll, M. Schuhmann, W. Müllges, S. Doerck, K.G. Häusler seit 07/2018)

Untersuchung der molekularen Mechanismen der Thrombenbildung und Inflammation („Thrombo-Inflammation“) im SFB 688 und TR/SFB 240. Entwicklung risikoärmerer Methoden der Thrombozytenhemmung (Kooperation Prof. Nieswandt, RVZ). Molekulare Mechanismen der Störung der Blut-Hirn-Schranke. Wechselwirkung zwischen Herz- und Hirnfunktion bei Herzinsuffizienz und Schlaganfall (DZHI) (Frey et al., 2018). 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. Üceyler)

Pathophysiologie von Neuropathien, neuropathischer und generalisierter Schmerzen mit Fokus auf der neuro-immunen Interaktion

und deren molekularer Regulation (Verbundprojekte TOBeATPAIN, PRUSEARCH und DoLoRes). Biopsiediagnostik sowie Untersuchung der Schnittstelle Haut-Nerv und der Small-fiber-Pathologie u.a. bei M. Fabry und Fibromyalgie-Syndrom (Üceyler et al., 2018), Heisenberg-Professur für „Translationale Somatosensorik“ (N.Ü.). Pathophysiologie Antikörper-assoziiierter Erkrankungen des ZNS und PNS (Kooperation Prof. Villmann). Internationale Schmerz- und Neuropathie-Therapiestudien.

Experimentelle Entwicklungsneurobiologie

(R. Martini, J. Groh, D. Klein)

Erforschung der Pathomechanismen bei Alterungsprozessen und 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“ (Yuan et al., 2018). Immunmodulation als Therapieoption von gemeinsamen Krankheitsendstrecken beim Altern des Nervensystems in Mäusen sowie in Mausmodellen der Multiplen Sklerose, leukodystrophischen und Speicher-Erkrankungen, sowie erblichen peripheren Neuropathien. Analyse der pathologischen Veränderungen mittels konfokaler und Elektronenmikroskopie. Weiterer Focus auf translational-orientierten Analysemethoden, wie elektronische Ganganalysen (CatWalk), optische Kohärenztomographie und experimenteller Sehschärfenmessung bei Mäusen.

Klinische Neurophysiologie und Neuromuskuläres Zentrum (NMZ); Motoneuronerkrankungen

(D. Zeller, C. Sommer, C.W. Ip)

Diagnostik bei Patienten mit neuromuskulären und ZNS-Erkrankungen mit über 15.000 Einzeluntersuchungen im Jahr. Mitwirkung im NMZ, im Muskuloskelettalen Centrum sowie im Interdisziplinären Amyloidosezentrum Nordbayern. Untersuchungen zu Mechanismen der Kompensation bei Multipler Sklerose und Bewegungsstörungen sowie zu Grundlagen des Körperselbstgefühles. Kooperationsprojekte mit dem Deutschen Netzwerk für Motoneuron-erkrankungen, multi-zentrische Therapiestudien (Ludolph et al., 2018), Registerstudie zur SMA-Therapie mit Nusinersen. Grundlagenwissenschaftlich orientierte molekular-genetische Untersuchungen zu Erkrankungsmodulatoren bei spora-

discher und familiärer ALS (in 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, Klinische Chemie, Biomedizin, Tumorzentrum, Schmerz-Curriculum, Seminare: neurologische Differenzialdiagnose und Nerv-Muskel-pathologie) und Beiträge zu verschiedenen neurowissenschaftlichen Studiengängen (z. B. spez. Biowissenschaften/Neurobiologie; Translational Neuroscience), unter Einbindung interdisziplinärer Institutionen (Graduate School of Life Sciences).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Frey A, Sell R, Homola GA, Malsch C, Kraft P, Gunreben I, Morbach C, Alkonyi B, Schmid E, Colonna I, Hofer E, Müllges W, Ertl G, Heuschmann P, Solymosi L, Schmidt R, Störk S, Stoll G. (2018) Cognitive deficits and related brain lesions in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 6:583-592.

Ludolph AC, Schuster J, Dorst J, Dupuis L, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, Petri S, Meyer T, Grosskreutz J, Schrank B, Boentert M, Emmer A, Hermann A, Zeller D, Prudlo J, Winkler AS, Grehl T, Heneka MT, Wollebaek Johansen S, Gorick B. (2018) Safety and efficacy of rasagiline as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 17:681-688.

Musacchio T, Rebenstorff M, Fluri F, Brothchie JM, Volkmann J, Koprach JB, Ip CW. (2017) Subthalamic nucleus deep brain stimulation is neuroprotective in the A53T alpha-synuclein Parkinson's disease rat model. *Ann Neurol* 81:825-836.

Üceyler N, Vollert J, Broll B, Riediger N, Langjahr M, Saffer N, Schubert AL, Siedler G, Sommer C. (2018) Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain* 159:1867-1876.

Yuan X, Klein D, Kerscher S, West BL, Weis J, Katona I, Martini R. (2018) Macrophage depletion ameliorates peripheral neuropathy in aging mice. *J Neurosci* 38:4610-4620.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
(Direktor)

Margarete-Höppel-Platz 1
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77010
Fax: 0931/201-77020
E-mail: PS_Sekr@ukw.de
www.ukw.de/psychiatrie

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
(Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie)
Tel.: 0931/201-77610

Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Lücken
(bis 12/2017)

Prof. Dr. rer. nat. Grit Hein
(ab 10/2017)
Tel.: 0931/201-77411

Prof. Dr. med. Manuel Mattheisen
(ab 11/2017)
Tel.: 0931/201-76370

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 UKW Würzburg (UKW) bietet ein umfassendes ambulantes, teilstationäres und stationäres diagnostisches und therapeutisches Angebot für alle psychischen (psychiatrischen und psychosomatischen) Erkrankungen an. Behandlungsschwerpunkte sind vor allem affektive Erkrankungen und Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, aber auch dementielle und Suchterkrankungen, sowie Angsterkrankungen und das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS). Neben Spezialambulanzen im Rahmen der Poliklinik und Institutsambulanz auch zu Autismus im Erwachsenenalter und Chromosom 22q11.2 Syndrom werden hierfür insgesamt 200 Behandlungsplätze, davon 55 Behandlungsplätzen der psychiatrischen, psychosomatischen

und neurogerontopsychiatrischen Tageskliniken und 145 Behandlungsplätze im stationären Bereich mit einer Intensivbehandlungsstation 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. Grundlagen- und 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, Russland, der Türkei, Chile, Kolumbien, Nigeria, Tanzania, Japan und China arbeiten. Innerhalb des UKW und der Universität bestehen enge Kooperationen im Rahmen des Transregio-SFB TRR 58 Furcht, Angst und Angsterkrankungen, des GK1253, der GSLS, des IZKF, des CSP Union-CVD, des DZHI und des ZESE, auf nationaler Ebene durch Kooperation mit Instituten der Max-Planck-Gesellschaft und der Helmholtz-Gesellschaft sowie Teilnahme an BMBF- Netzen für Panikstörung, Depressionen und Frontotemporale Lobärdege-

neration und als Referenzlabor an nationalen BfARM-Netzen zu Therapeutischen Drug Monitoring. Auf internationaler Ebene kooperiert die PPP eng mit ausländischen Forschungseinrichtungen wie dem NIMH und dem Kings College und nimmt teil an internationalen Forschungsverbünden wie z.B. dem Enigma Anxiety Konsortium, dem Psychiatric GWAS Consortium mit Federführung im Bereich Angst und Zwang sowie EU-Netzen zu Angsterkrankungen und Depressionen. Besondere Bedeutung kommt der engen Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (KJPPP) in Anbetracht des Entwicklungsaspektes und der Prävention psychischer Erkrankungen zu.

Die Interdisziplinarität und Internationalität, aber auch der Entwicklungsaspekt und der Präventionsaspekt wurden formalisiert durch die Einrichtung des Zentrums für Psychische Gesundheit mit Mitgliedern des UKW Würzburg und der Universität Würzburg und einem internationalen wissenschaftlichen Beirat, der wissenschaftliche Fokus durch die Gründung eines Interdisziplinären Zentrums für Angsterkrankungen mit einem nationalen Netzwerk aus Wissenschaftlern und einem regionalen Netzwerk von Kliniken und Niedergelassenen in Form eines A-Zentrums (Abb. 1).

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-

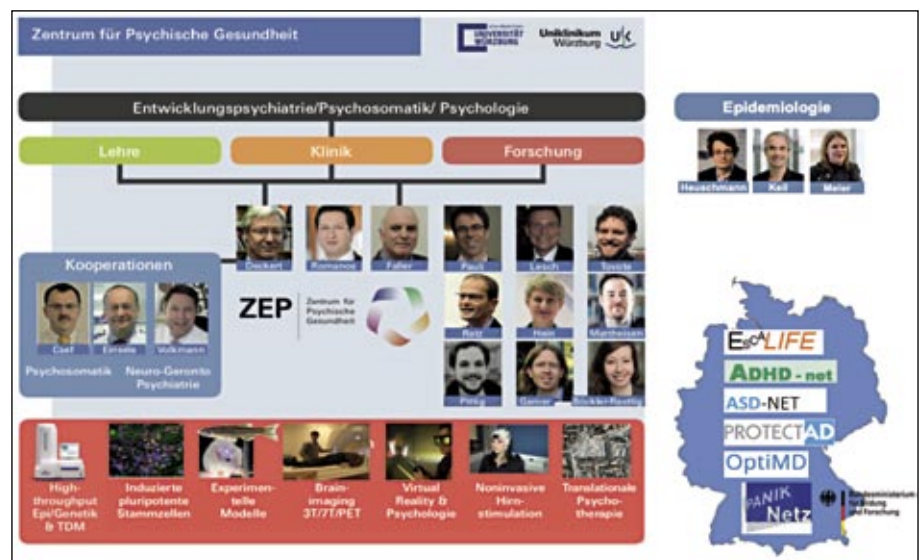


Abb. 1: Interdisziplinäres Zentrum für Psychische Gesundheit des UKW Würzburg und der Julius-Maximilians-Universität. Stand 12/2018.

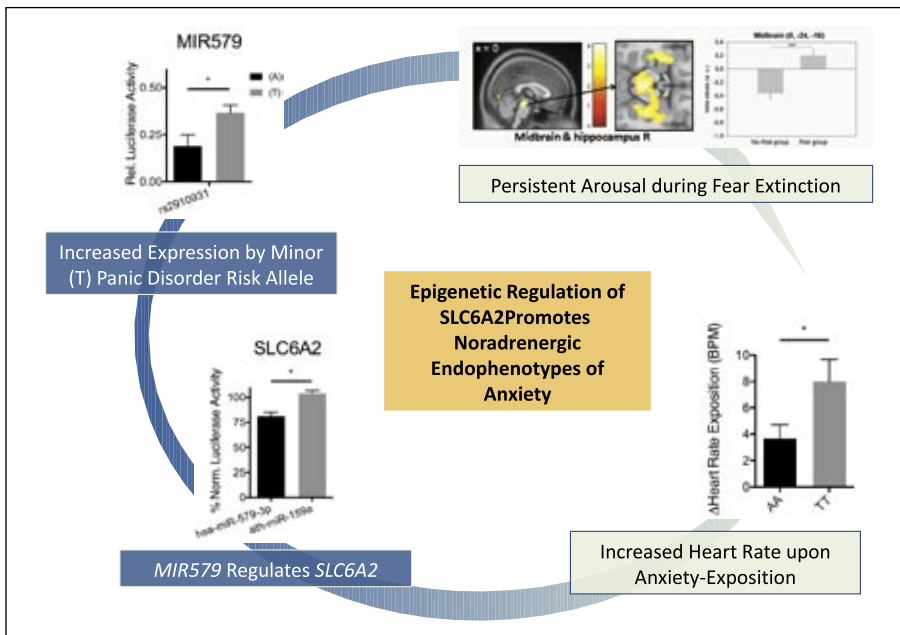


Abb. 2: Rolle der mikroRNA hsa-miR-573-39 für die noradrenerge Regulation von Furcht und Angst (zur Verfügung gestellt von LG.Hommers nach Hommers et al. 2018).

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 transgenen 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 wissenschaftlichen molekularen und systemischen Labore 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 unter besonderer Berücksichtigung sozialer Interaktionen, Gen-Umwelt-Interaktionen unter besonderer Berücksichtigung epigenetischer Mechanismen wie Methylierung und regulatorischer mikroRNA, neuronale Plastizität, adulte Neurogenese und induzierte multipotente Stammzellen bearbeitet.

Der durch J. Deckert, K.P.Lesch und U.Lüken vertretene Forschungsschwerpunkt Angst- und affektive Erkrankungen im Rahmen des SFB TR 58, des GK1253, des CSP Union-CVD und des DZHI wurde unterstützt durch die Berufung von G. Hein auf eine W2-Professur für Translationale Soziale Neurowissenschaften und M. Mattheisen auf eine Professur für Psychiatrische Genetik und Epigenetik sowie die Assoziation von ausgewiesenen Wissenschaftlern wie Prof. D.I.vandenHove aus Maastricht und Prof. S. Meier aus Halifax in Doppelaaffiliation.

Im Einzelnen stellen sich die Forschungsschwerpunkte wie folgt dar:

- Frühdiagnosemarker und innovative Präventions- und Therapieansätze unter besonderer Berücksichtigung personalisierter Aspekte bei Angsterkrankungen, affektiven Erkrankungen, Demenzen, ADHS und seltenen Erkrankungen (Herrmann et al. 2017).
- Identifikation (epi)genetischer Ursachen von Angsterkrankungen, affektiven Erkrankungen, Demenzen, ADHS und seltenen syndromaler Erkrankungen (Hommers et al. 2018, Abb. 2; Wray et al. 2018).
- Bildgebung und Psychophysiologie emotionaler und kognitiver Verarbeitungsprozesse bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern unter Berücksichtigung sozialer Interaktion in enger Kooperation mit der KJPPP (Lüken et al. 2017).
- Gen-Umwelt-Interaktionen, neuronale Plastizität, adulte Neurogenese und induzierte

pluripotente Stammzellen beim Menschen und im Tiermodell (Sun et al. 2018).

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, Biologie, Psychologie und der Logopädie an. Darüber hinaus gibt es extracurriculare Vorlesungs- und Kursangebote für die Doktoranden der Klinik aus der Medizin, 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 Elite- Master-Studiengang Translational Neuroscience angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Herrmann MJ, Katzorce A, Busch Y, Grömer D, Polak T, Pauli P, Deckert J. (2017) Medial prefrontal cortex stimulation accelerates therapy response of exposure therapy in acrophobia. *Brain Stimul* 10:291-297.

Hommers LG, Richter J, Yang Y, ... Lohse MJ, Lueken U, Deckert J. (2018) A functional genetic variation of SLC6A2 repressor hsa-miR-579-3p upregulates sympathetic noradrenergic processes of fear and anxiety. *Transl Psychiatry* 8:226.

Lueken U, Kuhn M, Yang Y, ... Domschke K, Deckert J, Lonsdorf TB. (2017) Modulation of defensive reactivity by GLRB allelic variation: converging evidence from an intermediate phenotype approach. *Transl Psychiatry* 7:e1227.

Sun P, Ortega G, Tan Y, Hua Q, Riederer PF, Deckert J, Schmitt-Böhrer AG. (2018) Streptozotocin Impairs Proliferation and Differentiation of Adult Hippocampal Neural Stem Cells in Vitro-Correlation With Alterations in the Expression of Proteins Associated With the Insulin System. *Front Aging Neurosci* 10:145.

Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, ..., Breen G, Børglum AD, Sullivan PF; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2018) Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 50:668-681.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
(Lehrstuhlinhaber)

Margarete-Höppel-Platz 1
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77600
Fax: 0931/201-77620
E-mail: kplesch@mail.uni-wuerzburg.de
www.ukw.de/forschung-lehre/
lehrstuhl-fuer-molekulare-psychiatrie

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 UKW Würzburg (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 Entwicklungsstörungen des Gehirns und eines breiten Spektrums die gesamte Lebensspanne übergreifende psychische Störungen, von Depression, Angst-, psychotischen und neurodegenerativen Erkrankungen bis hin zu Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitäts- und Autismus-Spektrum-Störungen sowie Substanzmissbrauch zu erforschen. Schließlich werden Mechanismen pharmakologischer und psychotherapeutischer Behandlungsoptionen 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 psychischen 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 Entwicklungsstörungen des Gehirns und psychische Syndrome segregieren.

Die bestehenden Konvergenzbereiche zwischen den Fächern Neuropsychologie, Psy-

cho- 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 neuronalen 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 endophenoty-

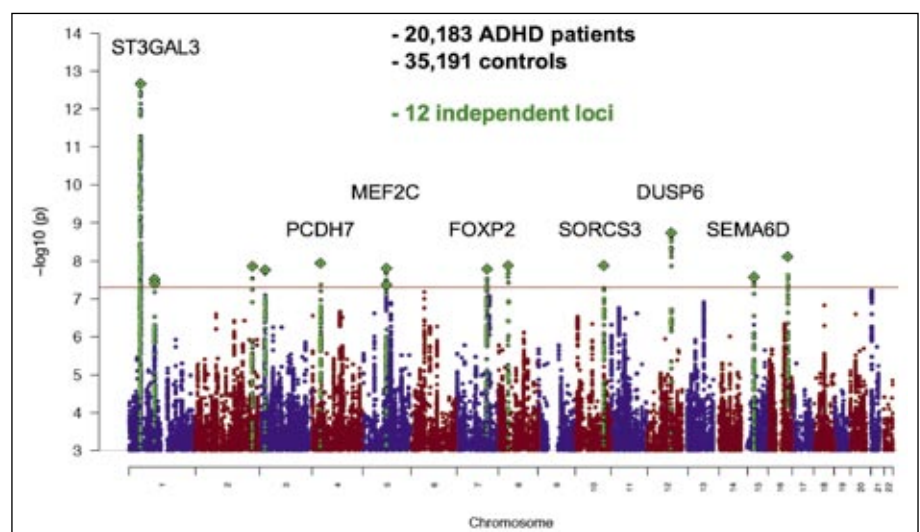


Abb. 1: "Manhattan-Plot" einer genom-weiten Assoziations-Metaanalyse des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS). Varianten mit genom-weiter Signifikanz an 12 unabhängigen chromosomalen Genorten decken neue Informationen über die Neurobiologie des ADHS auf.

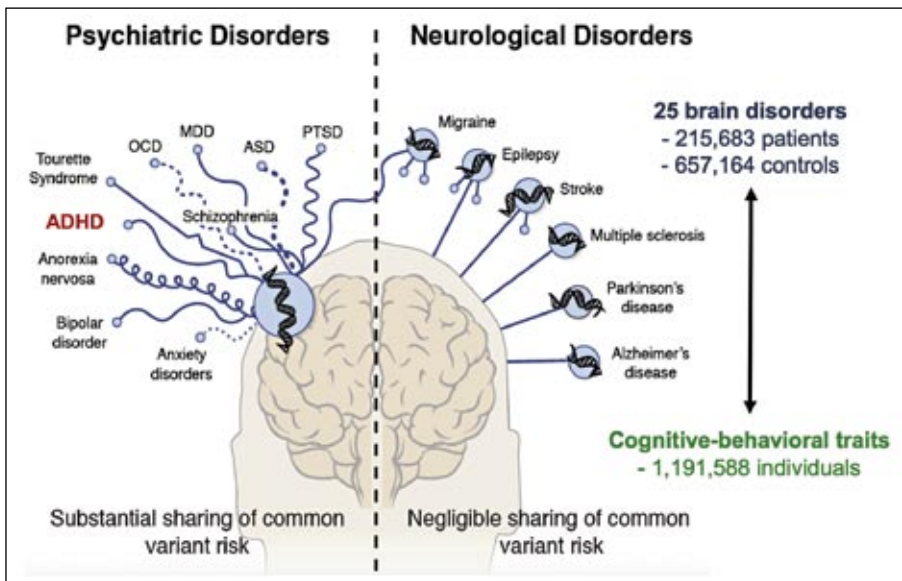


Abb. 2: Gemeinsame Heritabilität bei Erkrankungen des Gehirns. Psychische Erkrankungen, einschliesslich des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS), teilen sich häufige Risikogenvarianten, während neurologische Erkrankungen untereinander und im Vergleich zu psychischen Erkrankungen deutlich unterschiedlich sind. Es zeigt sich auch ein signifikanter Überschneidungsbereich zwischen Erkrankungen und verschiedenen Phänotypen der Gehirnfunktion, einschliesslich Kognition.

psychische 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 Neuroentwicklungs-/ 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), vorzugsweise in grossen Datensätzen von klinischen Kohorten (The Brainstorm Consortium 2018; Demontis et al. 2019) (Abb. 1 und 2) sowie in Multiplex-Familien mit einer hohen Dichte von ADHS, Psychosen und bipolaren Erkrankungen (Corominas et al. 2018).
- 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 (Jansch et al. 2018).
- 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 Neurobiologie 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 psychischen Erkrankungen (z.B. 5-Htt, Tph2, Cdh13 und Lphn3 Knockout-Mausmodelle) nachahmen (Bodden et al. 2017).
- 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.
- Aufklärung des Zusammenhangs zwischen exzitatorisch-inhibitorischer Dysbalance und eingeschränkter synaptischer Plastizität. Diese Mechanismen erfordern sorgfältige Aufklärung von Funktionsstörung auf verschiedenen Ebenen der Komplexität unter Verwendung von zellulären Methoden (iPSCs), *in vivo*-Tiermodellen und neuronalen Systemen dargestellt mit Neuroimaging, um den Zusammenhang mit Krankheitsmechanismen zu ermitteln.

- Exploration einer Definition alternativer Krankheitsentitäten basierend auf molekularer, zellulärer und system-assoziierten Krankheitsmechanismen sowie Prüfung neuer Substanzen für die Optimierung und Individualisierung pharmakologischer Behandlung.

Die Grundlage für die Verfolgung dieser Ziele ist die interdisziplinäre Zusammensetzung der Arbeitsgruppe und deren Integration in ein breites Spektrum von lokalen, nationalen und internationalen Kooperationen (z.B. DFG Transregio 58, ERA-NET Neuron/BMBF, Aggressotype, Eat2BeNICE, MiND, IMpACT).

Lehre

Integrierte Lehrveranstaltungen in molekularer Psychobiologie und psychiatrischen Neurowissenschaften werden angeboten. Extrakurrikulare und spezielle Seminare werden angeboten für Praktikanten, Bachelor-, Master- und PhD-Studierende der Medizin, Biomedizin, Psychologie und Biologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bodden C, van den Hove D, Lesch KP, Sachser N. (2017) Impact of varying social experiences during life history on behaviour, gene expression, and vasopressin receptor gene methylation in mice. *Sci Rep* 7:8719.

Corominas J, Klein M, Zayats T, Rivero O, Ziegler G, Pauper M, Neveling K, Poelmans G, Jansch C, Svirin E, Geissler J, Weber H, Reif A, ..., Franke B, Lesch KP (2018) Identification of ADHD risk genes in extended pedigrees by combining linkage analysis and whole-exome sequencing. *Mol Psychiatry*, Aug 16 [Epub ahead of print]

Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, Baldursson G, Belliveau R, ..., Langley K, Lesch KP, Middeldorp C, Reif A, ..., Faraone SV, Børglum AD, Neale BM. (2019) Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 51:63-75.

Jansch J, Günther K, Waider J, Ziegler G, Svirin E, Pühringer D, Kwok CK, Ullmann R, Maierhofer A, Flunkert J, Haaf T, Edenhofer F, Lesch KP. (2018) Generation of a human induced pluripotent stem cell (iPSC) line from a 51-year-old female with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) carrying a duplication of SLC2A3. *Stem Cell Res* 28:136-140.

The Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, ..., Reif A, Lesch KP, Freitag C, Rivero O, ..., Edenberg HJ, Murray R. (2018) Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360:1313-1314.

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP)

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Marcel Romanos
(Direktor)

Margarete-Höppel-Platz 1
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-78000
Fax: 0931/201-78040
E-mail: info@kjp.uni-wuerzburg.de
www.ukw.de/kinder-und-jugendpsychiatrie

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) 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 Intensivstation und Klinik am Greinberg (Trägerschaft Bezirk Unterfranken; 14 Betten bzw. 15 Betten) sowie der Tagesklinik in Trägerschaft der Diakonie (14 Plätze). Integriert ist der Elternpavillon (Trägerschaft Verein Menschenskind 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)

In Kooperation mit der Psychologie (Prof. Pauli) sowie Psychiatrie (Prof. Deckert) ist die KJPPP Teil des Zentralprojekts Z02 des Sonderforschungsbereichs Angst (SFB TRR 58, s. dort). Wir konnten zeigen, dass gesunde Kinder im Alter von 8-12 Jahren eine stärkere Furchtgeneralisierung aufweisen als Erwachsene und die Generalisierung mit der Ausprägung von Angstsymptomen korreliert. Aktuell untersuchen wir die Kohorte longitudinal weiter und überprüfen, inwiefern eine verstärkte Angstgeneralisierung für die Entwicklung von Angststörungen prädisponiert. Weiterhin werden in dieser Phase klinische Kohorten mit pathologischen Angstformen rekrutiert.

Autismus-Spektrumsstörungen (ASS)

(R. Taurines, T. Jans, J. Geissler, A. Leben)

In einer DFG-geförderten klinischen randomisierten Multicenter-Studie (A-FFIP) wird in Würzburg an einem von vier Standorten in Deutschland eine intensive Frühintervention bei Kindern mit Autismus im Alter von 2-5 Jahren hinsichtlich seiner Effektivität untersucht. Ein Wirksamkeitsnachweis dieser Intervention wird die Therapiemöglichkeiten für diese Patientengruppe erheblich verbessern. In einer BMBF-geförderten randomisiert-kontrollierten Multicenter Studie (ASD-Net) untersuchen wir, inwiefern die Wirksamkeit eines Gruppentraining für Adoleszente mit Autismus durch die Gabe des Hormons Oxytocin gesteigert werden kann.

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

(M. Romanos, J. Geissler, T. Jans)

Mit der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe KFO 125 (2004-2012) und der BMBF-geförderten Psychotherapiestudie ADHD-Net besteht in Würzburg langjährige Expertise in großen Studien zu ADHS. Im Rahmen der nationalen BMBF-Psychotherapienetze beinhaltet das ESCALife-Konsortium vier multizentrische randomisierte klinische Studien unter maßgeblicher Beteiligung der KJPPP initiiert. In dem Konsortium werden insgesamt 1200 Patienten mit ADHS verschiedener Altersgruppen in einem aufwändigen gestuften Versorgungsdesign randomisiert-kontrolliert untersucht. Die Studie wird im Jahr 2020 abgeschlossen werden. In einem von der KJPPP und dem ZI Mannheim

geführten Querschnittsprojekt (ESCAmark) wird Blut und Speichel zur Identifikation von Biomarkern gewonnen.

Biomarker

(J. Geissler, R. Taurines, C. Drepper, M. Romanos, 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, Epigenetik, 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. Fekete, S.-Y. Dang, T. Vloet, R. Taurines, M. Romanos, M. Gerlach)

Als Nationales Pharmakovigilanzzentrum unter Leitung der KJPPP erfasst das Multicenter-Projekt TDM-VIGIL (gefördert durch BfArM) systematisch das Verordnungsverhalten von off-label Psychopharmaka, evaluiert das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und minimiert Risiken durch Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM). Wir konnten an mehr als 20 Standorten in Deutschland, Österreich und

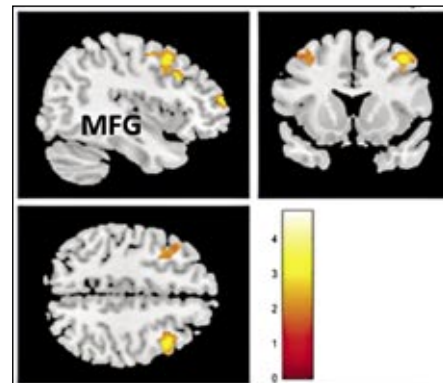


Abb. 1: 40 Kinder und Jugendliche im Alter von 10-14 Jahren wurden mittels eines fMRT-Generalisierungsparadigmas untersucht. Die präfrontale Aktivierung als Ausdruck hemmender Top-Down-Regulation (Angst-Kontrolle) korrelierte positiv mit dem Alter der Probanden (J. Reinhard, S. Neufang)

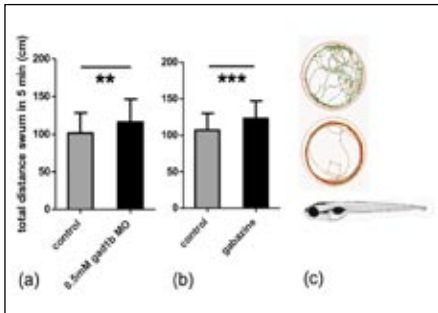


Abb. 2: Erhöhte motorische Aktivität von Zebrafischlarven als Modell für hyperaktive Symptomdimensionen bei ADHS: (a) Mutante mit transientem Knockdown des ADHS-Kandidatengens *gad1b*, welches Glutamat zu GABA konvertiert, (b) Wildtyp mit pharmakologischer Blockade von GABA-Rezeptoren (c) Plot der motorischen Aktivität von Zebrafischlarven gemessen in der ZebraBox. Oben: Wildtyp, Unten: Mutante.

Schweiz mehr als 700 Patienten, welche mit Antipsychotika und Antidepressiva behandelt werden, sowie 500 Patienten mit Stimulanzienmedikation in die Registerstudie einschließen. Die Studie wird Mitte 2019 abgeschlossen werden.

In dem Netzwerkprojekt KIDsafe, gefördert durch den Innovationsfonds, wird ein Arzneimittelinformationssystem in verschiedenen Regionen in Deutschland eingeführt, um die Rate von Nebenwirkungsbedingten stationären Aufenthalten in pädiatrischen Kliniken zu reduzieren. Die KJPPP Würzburg ist der einzige kinder- und jugendpsychiatrische Konsortialpartner in dem Netzwerk und untersucht in einem Teilprojekt die Anwendbarkeit des Informationssystems auf die psychopharmakologische Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Developmental Neuroimaging

(S. Neufang, A. Akrif)

Die AG Developmental Neuroimaging beschäftigt sich mit Prozessen der hirnganischen 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). Die AG ist in verschiedenen Projekten aktiv, u.a. im Rahmen des SFB TRR 58, IZKF-geförderten Projekten und im Rahmen von BMBF-geförderten Netzwerkstudien. Die AG wird in 2019 durch die Besetzung einer neuen W2-Professur für Experimentelle Neurowissenschaften in der Entwicklungspsychiatrie neu ausgerichtet werden.

Developmental Neurobiology

(C. Lillesaar, C. Drepper, M. Romanos)

Die AG Entwicklungspsychiatrische Neurobiologie widmet sich der Entwicklung von biologischen Modellen neuropsychiatrischer Erkrankungen mittels des Entwicklungs-Tiermodells Zebrafisch. Durch die zunehmende Identifizierung von krankheitsassoziierten Genvarianten im Menschen wird die funktionale Charakterisierung dieser Varianten im Modellorganismus für das Verständnis der beteiligten Pathomechanismen essentiell. Im Rahmen des vom IZKF geförderten Projekts (IZKF N-320) wurde ein Zebrafischmodell von Larvenstadium zu adultem Tier entwickelt welches die funktionelle Untersuchung von genetischen Charakteristika erlaubt. Zum Einsatz kommen u.a. die CRISPR/CAS Methodik sowie verschiedene Laboranalysetechniken, um strukturelle und neurochemische Veränderungen des ZNS zu untersuchen.

Zentrum Deletionssyndrom 22q11.2 (ZEDE22q11)

(M. Romanos, M. Mattheisen, M. Fischer, J. Deckert)

Das Deletionssyndrom 22q11.2 (DS22q11) ist die häufigste humane Deletion und stellt ein Hochrisikosyndrom für somatische sowie psychiatrische Erkrankungen dar. Seit fast 15 Jahren kooperiert die Klinik mit dem nationalen Selbsthilfeverband Kids-22q11 e.V. In dem in 2018 gegründeten Zentrum wird ein interdisziplinäres Versorgungsangebot aufgebaut. In verschiedenen Forschungsprojekten werden Mechanismen psychiatrischer und somatischer Krankheitsmechanismen untersucht.

Intelligenzminderung

(M. Romanos, C. Ratz)

In Kooperation mit dem Lehrstuhl Sonderpädagogik für Geistige Behinderung (Prof. Ratz) führen wir im Rahmen des Projekts REDUGIA unter Förderung des bayerischen Sozialministeriums Untersuchungen in stationären Einrichtungen durch mit dem Ziel, freiheitsentziehende Maßnahmen bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung und psychischen Erkrankungen zu reduzieren.

Lehre

Die KJPPP ist als Schnittstellen-Fach involviert in die Ausbildung von Medizinern, Biomedizinern, Psychologen, Pädagogen, Biolo-

gen sowie Heil- und Pflegeberufe. Die interdisziplinäre curriculäre Vorlesung für Mediziner wird gemeinsam von der Erwachsenenpsychiatrie, KJPPP, Medizinischen Psychologie und den Medizinischen Kliniken bestritten. Für Medizinstudenten werden Wahlpflichtfächer, ein Praktikumsblock oder semesterbegleitende 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

Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walter RK, Bras J, Duncan L, Escott-Price V, Falcone GJ, Gormley P, Malik R, Patsopoulos NA, Ripke S, Wei Z, Yu D, Lee PH, Turley P, Grenier-Boley B, Chouraki V, Kamatani Y, Berr C, Letenneur L, Romanos M et al. (2018) Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360:1313.

Albantakis L, Egberts K, Burger R, Kulpok C, Mehler-Wex C, Taurines R, Unterecker S, Wewetzer C, Romanos M, Gerlach M. (2017) Relationship between daily dose, serum concentration and clinical response to quetiapine in children and adolescents with psychotic and mood disorders. *Pharmacopsychiatry* 50:248-255.

Banaschewski T, Becker K, Döpfner M, Holtmann M, Rösler M, Romanos M. (2017) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Dtsch Arztebl Int* 114:149-159.

Domschke K, Akhrif A, Romanos M, Bajer C, Mainusch M, Winkelmann J, Zimmer C, Neufang S. (2017) Neuropeptide S receptor gene variation differentially modulates fronto-limbic effective connectivity in childhood and adolescence. *Cereb Cortex* 27:554-566.

Geißler J, Jans T, Banaschewski T, Becker K, Renner T, Brandeis D, Döpfner M, Dose C, Hautmann C, Holtmann M, Jenker C, Millenet S, Romanos M. (2018) Individualised short-term therapy for adolescents impaired by attention-deficit/hyperactivity disorder despite previous routine care treatment (ESCAadol) – study protocol of a randomised controlled trial within the consortium ESCAief. *Trials* 19:254.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller
(Leiter bis 3/2019)

Klinikstr. 3
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82713
Fax: 0931/31-827130
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 im Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie 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 Fragestel-

lungen zum Zusammenhang von Depression und Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Screening-Verfahren für Depression wurden hinsichtlich der Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für Mortalität und Rehospitalisierung evaluiert, unter besonderen Berücksichtigung von Geschlechtseffekten.

Psychoonkologie

(H. Faller, M. Schuler, K. Meng)

In einer der weltweit größten multizentrischen Studie wurde die Prävalenz psychischer Belastungen und psychischer Störungen bei Krebskranken bestimmt. Außerdem wurde in mehreren Studien der Bedarf an Information, psychosozialer Unterstützung sowie weiterer supportiver Angebote untersucht. Ein Projekt in der onkologischen Rehabilitation widmet sich der Frage, aus welchen Gründen belastete Krebspatienten ihre Belastungen nicht äußern bzw. professionelle Unterstützung nicht in Anspruch nehmen.

Patientenschulung

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

Für ein breites Spektrum von chronischen Erkrankungen wurden neuartige Schulungs-

konzepte mit den Zielen Krankheitsbewältigung und Selbstmanagement unter Nutzung patientenorientierter Didaktik entwickelt und evaluiert. Zielgruppen waren Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, koronarer Herzkrankheit, chronischer Herzinsuffizienz, Brustkrebs, Fibromyalgiesyndrom und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Weitere Projekte untersuchten die Effektivität eines generischen Selbstmanagementprogramms sowie die Dissemination innovativer Programme in die Routinepraxis. Wir konnten erstmals zeigen, dass Verbesserungen in den Selbstmanagementfähigkeiten eine verbesserte Lebensqualität vorhersagen. Aktuell werden modularisierte Konzepte (z. B. für die Rheumatologie), Fortbildungsprogramme für unterschiedliche Berufsgruppen der medizinischen Rehabilitation (u.a. Bewegungs- und Ernährungstherapeuten) und online-gestützte Nachsorgeprogramme entwickelt.

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. Unter Anwendung komplexer statistischer Verfahren (Strukturgleichungsmodelle;

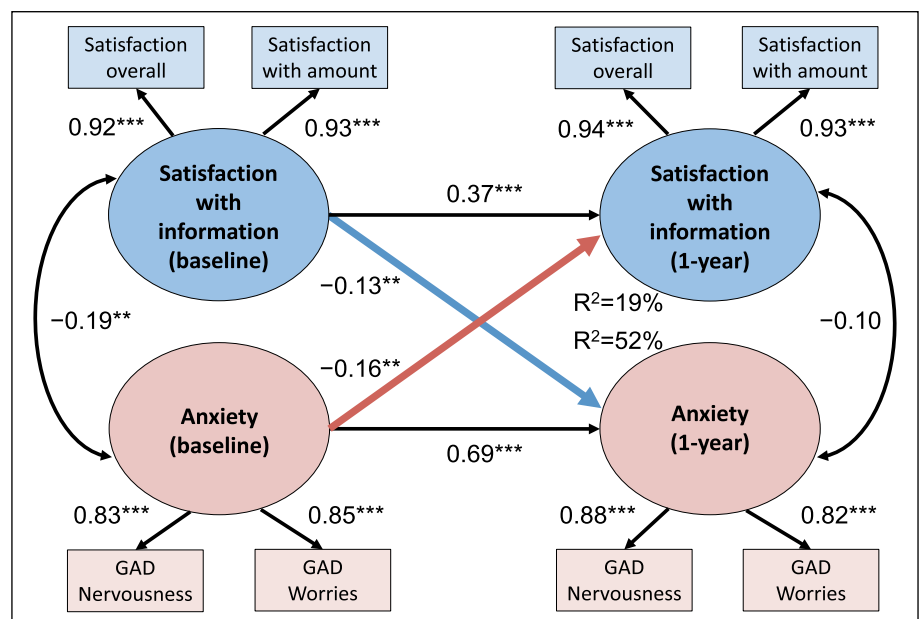


Abb. 1: Bidirektionaler prospektiver Zusammenhang zwischen Zufriedenheit mit Information und Angst im Verlauf eines Jahres (standardisierte Koeffizienten; R²=aufgeklärte Varianz; Goodness-of-fit-Indikatoren: CFI=0.99, RMSEA=0.047, SRMR=0.015). Mod. nach: Faller H, Strahl A, Richard M, Niehues C, Meng K (2017) The prospective relationship between satisfaction with information and symptoms of depression and anxiety in breast cancer: A structural equation modeling analysis. *Psycho-Oncology* 26:1741-1748.

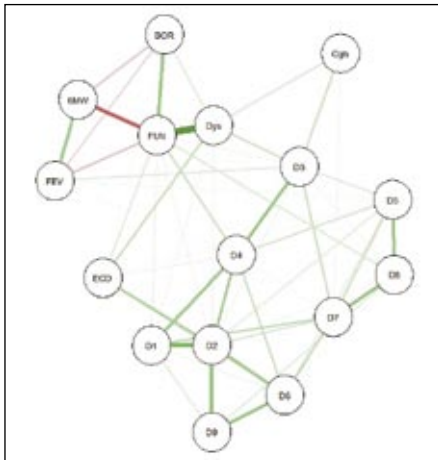


Abb. 2: Netzwerkmodell (partial correlation network) zwischen Symptomen der COPD und Depressionssymptomen (grüne Linien=positive partielle Korrelationen; rote Linien=negative partielle Korrelationen). Mod. nach: Schuler M, Wittmann M, Faller H, Schultz K (2018) The interrelations among aspects of dyspnea and symptoms of depression in COPD patients – a network analysis. *Journal of Affective Disorders* 240:33-40.

Netzwerkanalysen) werden die Messeigenschaften dieser Instrumente überprüft.

Psychotherapieforschung

(H. Vogel)

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 System der ambulanten psychotherapeutischen Leistungsangebote der Unfallversicherung evaluiert. Zudem werden Systementwicklungen (Erstberatung, Screening, Supervision) erarbeitet, implementiert und formativ evaluiert.

Berufsbezogene Maßnahmen in der Rehabilitation

(M. Schuler, M. Lukaszczik, H. Vogel)

Patienten mit beruflichen Problemlagen erhalten in der medizinischen Rehabilitation spezielle auf Arbeit und Beruf ausgerichtete Maßnahmen (MBOR). Ein aktuelles Projekt konnte zeigen, dass MBOR unter Routinebedingungen die Wiedereingliederungsrate erhöht. Weitere Projekte befassten sich 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).

Effekte der medizinischen Rehabilitation

(M. Schuler, H. Faller)

Eine randomisierte kontrollierte Studie mit einem Wartekontrollgruppendesign konnte (weltweit) erstmals zeigen, dass stationäre medizinische Rehabilitation bei Asthma bronchiale kurz- und mittelfristig statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte aufweist. Eine Metaanalyse auf der Basis sowohl aggregierter als auch individueller Daten bestimmt Verlaufseffekte der medizinischen Rehabilitation.

Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement

(H. Vogel, J. Ahnert, M. Lukaszczik)

In der Abteilung wurden Qualitätssicherungsprogramme für verschiedene klinische Einrichtungen und Institutionen entwickelt, z.B. die Verwaltungsberufsgenossenschaft. Die Abteilung ist im Rahmen des Leitlinienprogramms der Deutschen Rentenversicherung für die Entwicklung von Therapiestandards im Bereich Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen verantwortlich.

Sozialmedizinische Begutachtung

(H. Vogel, C. Gerlich)

Im Auftrag der Deutschen Rentenversicherung Bund beschäftigt sich die Abteilung seit vielen Jahren mit der Weiterentwicklung der sozialmedizinischen Grundlagen von Leistungsentscheidungen. 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. 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, R. Küffner, H. Vogel)

Der Schwerpunkt Prävention und Gesundheitsförderung wurde weiter ausgebaut. Themen waren die psychische Gefährdungsbeurteilung in einer Berufsgenossenschaft, ein

Unterrichtscurriculum zur Prävention und Reduktion des Tabakkonsums bei Auszubildenden in der Pflege und die Schulung von Lehrern zur Tabakprävention bei Schülern. Aktuelles Thema sind Angebote zur Prävention und Gesundheitsförderung für Studierende in der Region Würzburg.

Lehre

Im Fach Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie werden folgende Pflichtveranstaltungen durchgeführt: Vorlesung, Kurs, integriertes Seminar/Seminar mit klinischen Bezügen sowie Wahlfachseminare zu „Forschungsmethodik und Evaluation (evidence-based medicine)“ und „Stressmanagement“. 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, Weis J, Koch U, Brähler E, Härter M, Keller M, Schulz H, Wegscheider K, Boehncke A, Hund B, Reuter K, Richard M, Sehner S, Wittchen HU, Mehnert A. (2017) Utilization of professional psychological care in a large German sample of cancer patients. *Psychooncology* 26:537–543.

Meng K, Reusch A, Musekamp G, Seekatz B, Zietz B, Steimann G, Altstiel R, Haug G, Worringer U, Faller H. (2018) Self-management education for rehabilitation inpatients: A cluster-randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 101:1630-1638.

Muskamp G, Schuler M, Seekatz B, Bengel J, Faller H, Meng K. (2017) Does improvement in self-management skills predict improvement in quality of life and depressive symptoms? A prospective study in patients with heart failure up to one year after self-management education. *BMC Cardiovasc Disord* 17:51.

Piepenburg SM, Faller H, Störk S, Ertl G, Angermann CA. (2019) Symptom patterns and clinical outcomes in women versus men with systolic heart failure and depression. *Clin Res Cardiol* 108:244-253.

Schuler M, Strohmayer M, Mühlig S, Schwaighofer M, Wittmann M, Faller H, Schultz K. (2018) Assessment of depression before and after inpatient rehabilitation in COPD patients: Psychometric properties of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9/PHQ-2). *J Affect Disord* 232:268-275.

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.ukw.de/forschung-lehre/institut-fuer-experimentelle-biomedizin/experimentelle-biomedizin-lehrstuhl-i
www.platelets.eu

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, 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 waren bis Ende 2017 größtenteils in den Sonderforschungsbereich SFB 688 der Universität eingebunden und sind seit Juli 2018 in den neu gegründeten TransRegio 240 „Thrombozyten“ zusammen mit dem Universitätsklinikum Tübingen eingebettet.

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 Thrombozytenbildung, 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 die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten steuern. Diese Experimente dienen als Basis für die Entwicklung neuer Therapiestrategien zur Behandlung vaskulärer Erkrankungen, die anschließend in Infarkt- und Entzündungsmodellen *in vivo* geprüft werden.

Twinfilin 2a reguliert Reaktivität und Zirkulationszeit von Thrombozyten

Umstrukturierungen des Aktin-Zytoskeletts stellen eine Grundvoraussetzung für die korrekte Bildung und Funktion von Thrombozyten dar. Nicht überraschend sind Defekte in Proteinen, welche die Dynamik von Aktin-Filamenten regulieren, häufig mit Thrombozytenbildungs- oder Funktionsstörungen assoziiert. Twinfilin 2a (Twf2a) ist ein kleines, Aktin-bindendes Protein, das der Umstrukturierung von Aktin entgegenwirkt. Obwohl gezeigt wurde, dass Twf2a weitreichende Effekte auf die Aktin-Dynamik *in vitro* hat, war über die *in vivo* Funktion des Proteins wenig bekannt. Wir konnten zeigen, dass konstitutive Twf2a-defiziente (*Twf2a*^{-/-}) Mäuse eine milde Makrothrombozytopenie (reduzierte Thrombozytenzahl und erhöhte -größe) aufweisen, welche durch das beschleunigte Herausfiltern der Thrombozyten in der Milz verursacht wurde und zu einer stark verkürzten

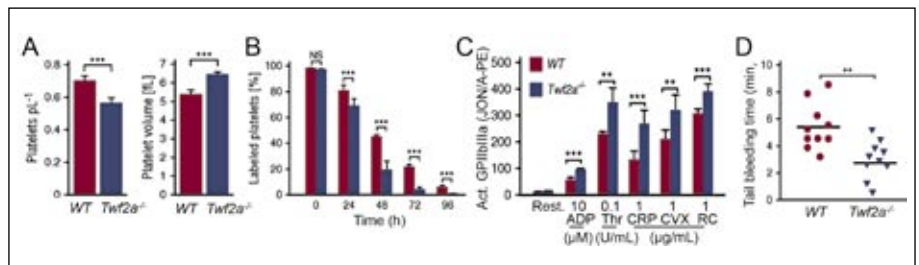


Abb. 1: Twinfilin 2a reguliert Reaktivität und Zirkulationszeit von Thrombozyten (A) Thrombozytenzahl (links) und -größe (rechts) in *Twf2a*^{-/-} und Wildtyp (WT) Mäusen wurden mit einem automatisierten Blutzählgerät bestimmt. (B) Die Lebensspanne der im Blut zirkulierenden Thrombozyten wurde mittels durchflusszytometrischer Messung der Fluoreszenz (FL)-positiven Thrombozytenpopulation an den angezeigten Zeitpunkten nach Injektion eines FL-markierten, thrombozytenspezifischen (GPIIb/IIIa) Antikörper-Derivats analysiert. (C) Erhöhte Integrin GPIIb/IIIa (JONA/PE) Aktivierung in *Twf2a*^{-/-} Thrombozyten (durchflusszytometrische Messung). Thr: Thrombin, CRP: collagen-related peptide, CVX: Konvulxin, RC: Rhodocytin. (D) Verkürzte Schwanzblutungszeiten weisen auf beschleunigte Hämostase in *Twf2a*^{-/-} Mäusen hin. Jedes Symbol ist repräsentativ für 1 Individuum. Der Mittelwert ist angezeigt. ****P*<0.001, ***P*<0.01.

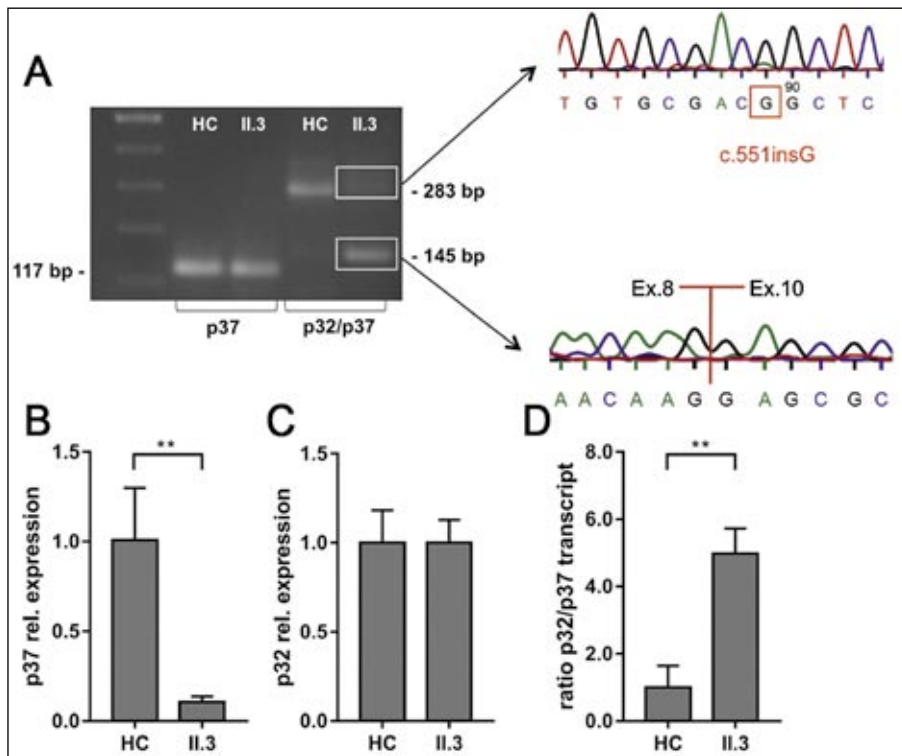


Abb. 2: Eine Spleiß-spezifische Mutation führt zum Verlust der Transkriptionsfaktors GFI1B-p37 in Thrombozyten. (A) Das Agarosegel zeigt das GFI1B-p37 Transkript (117 bp; links) und diverse Banden für eine Kontrolle (HC) sowie den Indexpatienten II.3 nach Amplifikation von beiden Transkriptvarianten (p32 und p37) von GFI1B. Die Banden des Patienten für p37 (283 bp) und p32 (145 bp) wurden aus dem Gel isoliert und aufgereinigt und die PCR-Produkte sequenziert. Die relative Expression von (B) GFI1B-p37 und (C) GFI1B-p32 sowie (D) das p32/p37-Verhältnis beider Transkripte wurden mittels quantitativer PCR analysiert, jeweils zwischen drei Gesunden (HC) in Bezug auf den Indexpatienten II.3. ** $P < 0.01$.

Zirkulationsdauer der defizienten Thrombozyten *in vivo* führte. *In vitro* Funktionsstudien zeigten, dass sowohl die Aktivierung des für die Aggregation essentiellen Integrins GPIIb/IIIa als auch die Granula-Freisetzung in *Twf2a*^{-/-} Thrombozyten unabhängig vom verwendeten Agonist deutlich verstärkt war. Ebenso war die Thrombusbildung auf immobilisiertem Kollagen unter Flussbedingungen, sowie die statische Adhäsion auf Fibrinogen signifikant erhöht. *In vivo* führte das Fehlen von *Twf2a* zu verkürzten Blutungszeiten in einem Hämostasemodell sowie zu schnellerem Gefäßverschluss in experimentellen Modellen der arteriellen Thrombose. Die Hyperreaktivität der *Twf2a*^{-/-} Thrombozyten ließ sich durch beschleunigte Aktin-Umstrukturierungen erklären und war mit der erhöhten Aktivität der Aktin-regulierenden Proteine n-Cofilin und Profilin 1 verbunden. Zusammenfassend zeigen unsere Befunde zum ersten Mal wichtige Funktionen von *Twf2a* für die Regulation der Umstrukturierung des Aktin-Zytoskeletts *in vivo*, die im Mausmodell essentiell für die Thrombozyten-Aktivierung sowie die -Zirkulationsdauer sind (Stritt *et al.*, Blood 2017).

Rezessives Grey Platelet-like-Syndrom mit normaler Erythropoese durch Fehlen der Spleiß-Isoform GFI1B-p37

Mutationen oder Varianten in Genen, die wesentlich für die Bildung und Funktion von Thrombozyten sind, können zu schweren Blutungsneigungen führen. Trotz Fortschritt in der funktionalen Diagnostik, um die genetischen Defekte möglichst gut zu charakterisieren, bleibt die Hälfte aller Patienten am Ende ohne eine gesicherte Diagnose. Wir haben eine Hochdurchsatz-Sequenzier-Plattform entwickelt und klinisch etabliert, bei der wir bis zu 60 Gene mit Funktionen in der Thrombozyten-Produktion oder -Funktion simultan untersuchen können. In einer tschetschenischen Familie aus Ost-Georgien zeigten die Mutter und zwei Kinder sehr schwere, zum Teil lebensbedrohliche Blutungen. Hier konnten wir eine neue Einzelnukleotid-Insertion im Gen *GFI1B* identifizieren. Dieses Zinkfinger-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von roten Blutkörperchen und von Thrombozyten. Die homozygote Variante (p.Ser185Leufs*3) führt zu einer Verschiebung des Leserasters und

einem vorzeitigen Stopcodon. Die homozygote Variante segregierte mit dem Phänotyp, während einige der nicht betroffenen Familienmitglieder heterozygot für diese Variante waren. Wir fanden unerwarteterweise, dass in den Thrombozyten der Patienten eine kürzere Spleißvariante (p32) exprimiert wird, die ansonsten erforderlich ist, um rote Blutkörperchen zu bilden. Durch diese Ergebnisse können wir den einzelnen Zinkfinger-Domänen von GFI1B eine Funktion für Bildung und Funktion der Thrombozyten zuordnen (Schulze *et al.*, Haematologica 2017).

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

Gupta S, Cherpokova D, Spindler M, Morowski M, Bender M, Nieswandt B. (2018) GPVI signaling is compromised in newly formed platelets after acute thrombocytopenia in mice. Blood 131:1106-1110.

Schulze H, Schlagenhauf A, Manukjan G, Beham-Schmid C, Andres O, Klopocki E, König EM, Haidl H, Panzer S, Althaus K, Muntean WE, Schwinger W, Urban C, Greinacher A, Bakchoul T, Seidel MG. (2017) Recessive grey platelet-like syndrome with unaffected erythropoiesis in the absence of the splice isoform GFI1B-p37. Haematologica 102:e375-e378.

Spindler M, van Eeuwijk JMM, Schurr Y, Nurden P, Nieswandt B, Stegner D, Reinhold A, Bender M. (2018) ADAP deficiency impairs megakaryocyte polarization with ectopic proplatelet release and causes microthrombocytopenia. Blood 132:635-646.

Stegner D, van Eeuwijk JMM, Angay O, Gorelas-Hvili MG, Semenjak D, Pinnecker J, Schmithausen P, Meyer I, Friedrich M, Dütting S, Brede C, Beilhack A, Schulze H, Nieswandt B, Heinze KG. (2017) Thrombopoiesis is spatially regulated by the bone marrow vasculature. Nat Commun 8:127.

Stritt S, Beck S, Becker IC, Vögtle T, Hakala M, Heinze KG, Du X, Bender M, Braun A, Lappalainen P, Nieswandt B. (2017) Twinfilin 2a regulates platelet reactivity and turnover in mice. Blood 130:1746-1756.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Alma Zernecke-Madsen
(Direktorin)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-48331
Fax: 0931/ 201-648341
E-mail: institut@klin-biochem.uni-wuerzburg.de
www.ukw.de/forschung-lehre/institut-fuer-experimentelle-biomedizin/experimentelle-biomedizin-lehrstuhl-ii

Prof. Dr. rer. nat. Michael Zimmer
Tel.: 0931/201-48334

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl Experimentelle Biomedizin II wurde im Jahr 2014 am Universitätsklinikum eingerichtet (vormals Lehrstuhl und Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie). Der Lehrstuhl ist überwiegend in der Grundlagenforschung im Bereich der Herz-Kreislaufkrankungen tätig und übernimmt Aufgaben in der Lehre verschiedener Fakultäten und in der Postgraduiertenausbildung. Seit 2018 unterstützt der Lehrstuhl zusammen mit dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung eine Nachwuchsgruppe am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz unter der Leitung von Clement Cochain, PhD, die die Forschung im Bereich kardialer Reparaturmechanismen verstärkt. Seit Mitte 2018 ist zudem die Humboldt-Stipendiatin Maja Bundalo am Lehrstuhl tätig.

Forschungsschwerpunkte

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems

Im Mittelpunkt der Forschung stehen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. Die Arteriosklerose („Gefäßverkalkung“) führt klinisch zu einem Verschluss von Gefäßen und ist die Hauptursache für Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall. Verantwortlich dafür sind Schädigungen der Gefäßwand, die

zu einer chronischen Entzündung der Gefäßwand und dadurch zur Ausbildung arteriosklerotischer Plaques führen. Beim Herzinfarkt kommt es zu einem Verschluss der Herzerarterien. Die Folge ist ein verstärkter Zelltod, insbesondere der Zellen des Herzmuskels und die Rekrutierung verschiedener Immunzellen zu dieser geschädigten Stelle, welche den Reparaturprozess des geschädigten Herzens sowie die Bildung einer faserreichen Narbe steuern. Das Hauptziel unserer Forschung ist die Entschlüsselung der Rolle verschiedener Immunzellen bei der Entwicklung wichtiger kardiovaskulärer Erkrankungen, wie der Arteriosklerose und dem Herzinfarkt.

Die Inflammation ist ein zentraler Prozess bei der Initiierung und Progression der Arteriosklerose wie auch bei myokardialen Reparaturvorgängen. 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, aber auch andere Immunzellen, wie dendritische 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. Hier ist insbesondere auch das systemische Zusammenspiel dieser Prozesse im Gesamtorganismus von Interesse. Weiter beschäftigen wir uns mit den Mechanismen und Schlüsselmolekülen, über die

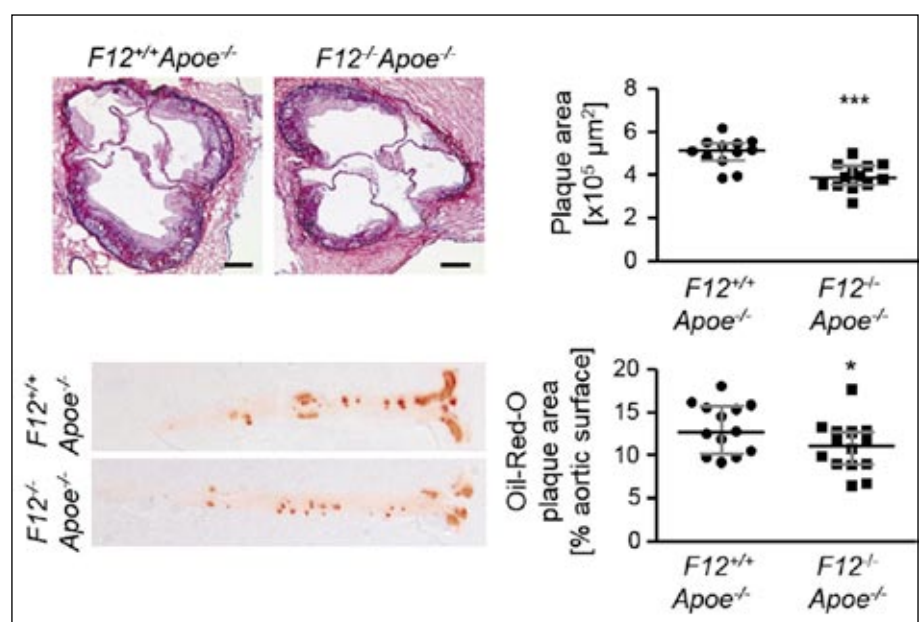


Abb 1: Arteriosklerotische Läsionen in $F12^{+/+}apoE^{-/-}$ und $F12^{-/-}apoE^{-/-}$ Mäusen nach einer fettreichen Diät über 12 Wochen. Repräsentative Abbildungen von Aldehyd-Fuchsin gefärbten Schnitten durch die Aortenwurzel (Maßstabsskala, 200 μm) und Quantifizierung der Plaquegröße (oben), sowie Oil-Red-O gefärbte Aorten und Quantifizierung der Plaquefläche in der Aorta (unten).

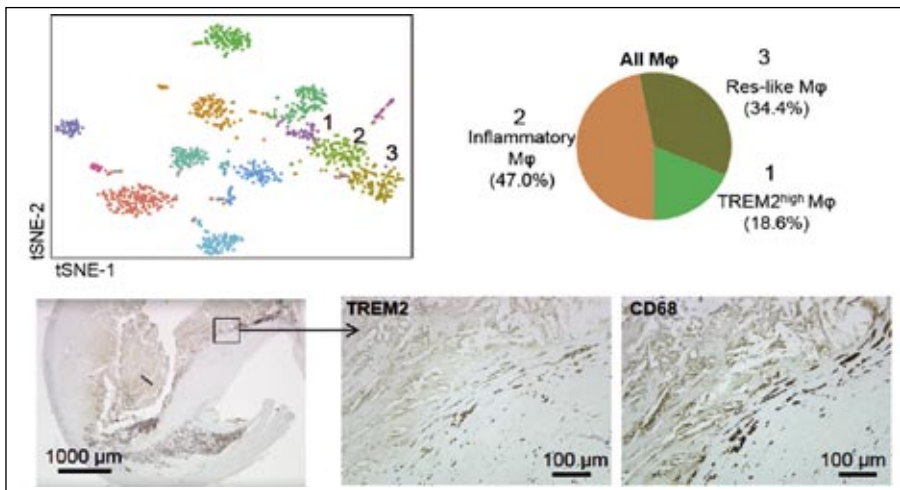


Abb 2: (a) t-SNE Darstellung der Genexpression in Einzelzellen aus Aorten von Kontrollmäusen sowie arteriosklerotischen *Ldlr*^{-/-} Mäusen. Einzelzellen wurden in unterschiedlichen Zellclustern zusammengefasst; 1-3 stellen Makrophagenpopulationen dar (oben links). Darstellung des relativen Anteils der Makrophagenpopulationen an allen Makrophagen in der arteriosklerotischen Aorta (oben rechts). Immunhistochemische Färbung von TREM2 und des Makrophagenmarkers CD68 in humanen Endarterektomie-Präparaten der A. carotis.

diese Immunzellen das Krankheitsgeschehen beeinflussen (wie Zytokine, Wachstumsfaktoren oder bestimmte RNA Moleküle).

Beispielsweise konnten wir kürzlich zeigen, dass ein Koagulationsfaktor, Faktor XII, in der Arteriosklerose über die direkte inflammatorische Aktivierung von Makrophagen eine wichtige Rolle bei der Erkrankung spielt. Die Defizienz von FXII verminderte entsprechend die Inflammation und arteriosklerotische Plaquelast in der Aortenwurzel und Aorta in einem Arterioskleroseausmodell (Abb. 1).

Kürzlich haben wir erstmalig die Methodik der Einzelzell-RNA für die Analyse von Immunzellpopulationen in gesunden und arteriosklerotisch veränderten Gefäßen angewandt, um einen noch genauerer Einblick in die Ansammlung der unterschiedlichen Zellpopulationen und vor allem von Makrophagen zu erhalten. Wir konnten drei unterschiedliche Makrophagen-Populationen identifizieren, die über eine unterschiedliche Aktivität von Genen spezielle Funktionen bei der Entstehung dem Fortschreiten der Arteriosklerose ausüben könnten. Darunter war auch eine bisher nicht beschriebene Makrophagenpopulation (sogenannte *Trem^{hi}* Makrophagen). Diese neue Makrophagenpopulation war auch in humanen arteriosklerotischen Plaques nachweisbar (Abb. 2). Die genaue Funktion dieser Zellpopulationen wird nun in aktuellen Arbeiten weiter aufgeklärt. Unser Ziel ist es, ein genaueres Verständnis der molekularen und zellulären Mechanismen der kardiovaskulären Erkrankungen zu erlangen, als Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapieansätze.

Weiterhin beschäftigen wir uns mit pathophysiologischen, genetischen und diagnostischen Aspekten im Bereich der onkologischen Grundlagenforschung. Hier steht insbesondere die pathophysiologische Funktion von LASP-1 im Rahmen der Kanzerogenese in verschiedenen Tumorentitäten im Mittelpunkt der Forschung.

Genetik kardialer Erkrankungen

(M. Zimmer)

Wir beschäftigen uns mit der 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 Tumorbologie vertreten; im Studiengang Biomedizin die Pathophysiologie, Molekularbiologie und die kardiovaskuläre Biologie. Der Lehrstuhl 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

Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzis P, Pelisek J, Winkels H, Ley K, Wolf D, Saliba AE, Zernecke A. (2018) Single-Cell RNA-Seq Reveals the Transcriptional Landscape and Heterogeneity of Aortic Macrophages in Murine Atherosclerosis. *Circ Res* 122:1661-1674.

Glinzer A, Ma X, Prakash J, Kimm MA, Lohöfer F, Kosanke K, Pelisek J, Thon MP, Vorlova S, Heinze KG, Eckstein HH, Gee MW, Ntziachristos V, Zernecke A, Wildgruber M. (2017) Targeting Elastase for Molecular Imaging of Early Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37:525-533.

Wildgruber M, Aschenbrenner T, Wendorff H, Czubba M, Glinzer A, Haller B, Schiemann M, Zimmermann A, Berger H, Eckstein HH, Meier R, Wohlgemuth WA, Libby P, Zernecke A. (2016) The „Intermediate“ CD14⁺⁺CD16⁺ monocyte subset increases in severe peripheral artery disease in humans. *Sci Rep* 6:39483.

Winkels H, Ehinger E, Vassallo M, Buscher K, Dinh HQ, Kobiyama K, Hamers AAJ, Cochain C, Vafadarnejad E, Saliba AE, Zernecke A, Pramod AB, Ghosh AK, Anto Michel N, Hoppe N, Hilgendorf I, Zirlik A, Hedrick CC, Ley K, Wolf D. (2018) Atlas of the Immune Cell Repertoire in Mouse Atherosclerosis Defined by Single-Cell RNA-Sequencing and Mass Cytometry. *Circ Res* 122:1675-1688.

Vorlova S, Koch M, Manthey HD, Cochain C, Busch M, Chaudhary 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 Haemostasis* 117:176-187.

Institut für Klinische Neurobiologie

Lehrstuhl für Klinische Neurobiologie - Lehrstuhl für Systemische Neurobiologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Michael Sendtner
(Direktor, Lehrstuhl für
Klinische Neurobiologie)



Prof. Dr. rer. nat. Philip Tovote
(Kodirektor, Lehrstuhl für
Systemische Neurobiologie)

Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-44000 (Sendtner)
E-mail: Sendtner_M@ukw.de
Tel.: 0931/201-44052 (Tovote)
E-mail: Tovote_P@ukw.de
www.ukw.de/forschung-lehre/neurobiologie/institut-fuer-klinische-neurobiologie

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. Seit 2017 wurde durch Herrn Prof. Tovote ein zusätzlicher Schwerpunkt im Be-

reich Systemneurobiologie geschaffen, um Grundlagenforschung zu motorischen Störungen und Angsterkrankungen mit den Forschungsschwerpunkten der Kliniken für Neurologie und Psychiatrie zu verknüpfen. Das Institut ist seit 2010 im Gebäude E4 in der Versbacher Str. 5 untergebracht.

Forschungsschwerpunkte

Zentrale Themen der Forschung sind Pathomechanismen von neurodegenerativen Motoneuronerkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose und der spinalen Muskelatrophie, Grundlagenforschung zur Untersuchung von neuronalen Netzen für komplexe Hirnfunktionen wie die Kontrolle von Angst und Steuerung der Motorik sowie Struktur-Wirkungsuntersuchungen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen, die auf Mutationen in Ionenkanälen beruhen.

Die Arbeitsgruppe Motoneurondegeneration beschäftigt sich mit Fragen, welche Signalwege und zelluläre Mechanismen für die Aufrechterhaltung und Plastizität von axonalen Fortsätzen bei Motoneuronen verantwortlich sind. Ein weiterer Schwerpunkt sind die Etablierung und Analyse von Tiermodellen sowie die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose, der häufigsten Motoneuronerkrankung bei Erwachsenen.

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung ist die Analyse der Pathophysiologie der spinalen Muskelatrophie. Diese Erkrankung, die bereits im Kindesalter auftritt, 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.

Das „Defense Circuits Lab“ (DCL) der Arbeitsgruppe Tovote beschäftigt sich mit den neuronalen Netzwerken, welche der Entstehung von Angstzuständen zugrunde liegen. Der Fokus liegt dabei auf Hirnstammregionen, die über absteigende Nervenbahnen sowohl Angstverhalten als auch die Funktion anderer, für Angstreaktionen wichtigen Körperorgane wie z.B. des Herzens kontrollieren. Ein weiterer Schwerpunkt unserer Forschung sind die Mechanismen der Integration von aufsteigenden kardialen Informationen aus der Peripherie des Körpers in die Furcht-Netzwerke des Zentralnerven-

systems. Wir betreiben systemneurowissenschaftliche Forschung und kombinieren eine Vielzahl beobachtender (z.B. virale neuroanatomische tracings, Miniscope-Kalzium-Bildgebung) sowie perturbationaler (z.B. Optogenetik) experimenteller Ansätze in freibeweglichen Mäusen.

Wir arbeiten thematisch und personell mit den psychiatrischen Kliniken (PPP und KJPPP) zusammen und tauschen uns intensiv mit dem Psychologischen Institut der Universität Würzburg aus. Mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) Würzburg entwickeln wir kardiale Optogenetik und in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik in Würzburg untersuchen wir motorische Netzwerke und deren Dysregulation bei der Parkinson-Erkrankung, die oft mit Angststörungen einhergeht.

Die von Frau Prof. Carmen Villmann geleitete Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit molekularen Pathomechanismen bei Bewegungsstörungen. Diese Erkrankungen sind auf Fehlfunktionen der glycinergen Neurotransmission zurückzuführen. Mutationen in Genen, die für Glycinrezeptor Untereinheiten kodieren sowie Autoantikörper, die sich gegen Glycinrezeptoren richten, sind mit den neurologischen Erkrankungen Hyperekplexie (Startle Disease, Stiff-Baby Syndrom) sowie Stiff-Person-Syndrom assoziiert. Etablierte Mausmodelle, die Mutationen in Untereinheiten des Glycinrezeptors tragen (*spastic*,

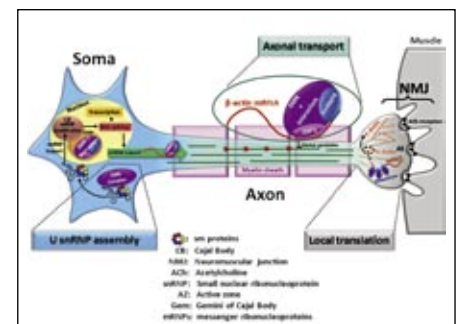


Abb. 1: Schematische Darstellung der Funktion des Smn Proteins in verschiedenen Kompartimenten von Motoneuronen. Die spinale Muskelatrophie, die durch das Fehlen des Smn Proteins verursacht wird, ist die häufigste Motoneuronerkrankung bei Kindern. Im Zellkörper von Motoneuronen spielt Smn eine zentrale Rolle bei der Assemblierung von RNA/Proteinkomplexen. Smn ist auch an der Formation von Transportpartikeln (mRNPs) beteiligt, die RNA Moleküle in axonale Fortsätze transportieren und so die lokale Synthese von Proteinen in Nervenzellfortsätzen und deren Terminalen ermöglichen. (Aus Jablonka und Sendtner, Gene Therapy 2017, 1-8).

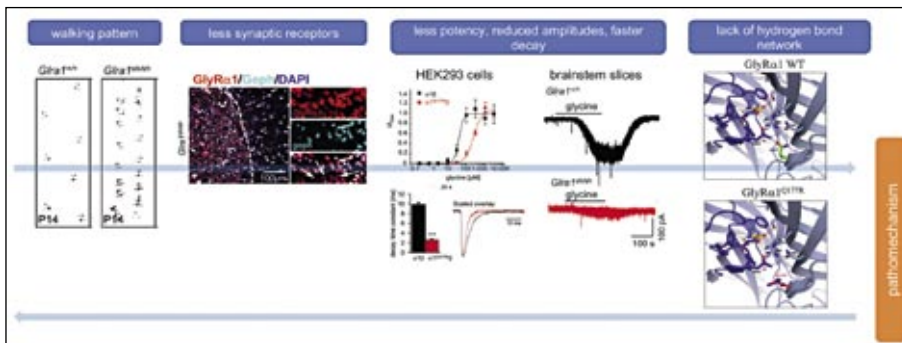


Abb. 2: Aufklärung des Pathomechanismus einer neuen Startle Mutation. Ausgehend vom veränderten Phänotyp mit motorischer Beeinträchtigung des Laufverhaltens, konnte auf zellulärer Ebene eine reduzierte synaptische Lokalisation der betroffenen Glycinrezeptoren identifiziert werden. Auf funktionaler Ebene wurden reduzierte Amplituden glycinerner Ströme, reduzierte Wirksamkeit von Glycin sowie ein schnelleres Schließverhalten des Ionenkanals aufgezeigt. Aufbauend auf neuesten Daten zur Cryo-EM Struktur des Glycinrezeptors wurde die Mutation einer neuen Gating Region zugeordnet, die in der Nähe der Agonistenbindestelle das Vorhandensein eines Netzwerks aus Wasserstoffbrücken beeinträchtigt. Zusammenfassend konnten mit diesen Ergebnissen die Fehlfunktionen bei einer Startle Erkrankung weiter aufgeklärt werden (modifiziert nach Schaefer et al., J. Neurosci. 2017 und Janzen et al., Front Mol Neurosci 10: 322, 2017).

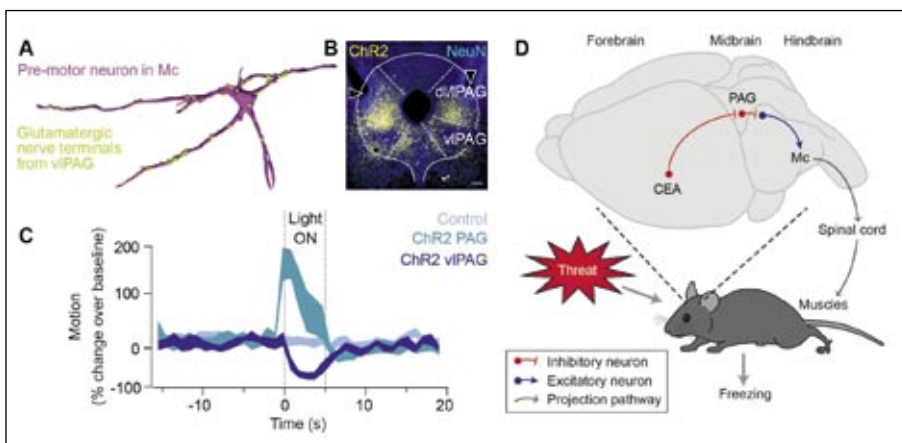


Abb. 3: Charakterisierung der neuronalen Netzwerke für Angstverhalten. A) Ein prämotorisches Neuron im magnozellulären Nukleus der Medulla, welches mit Hilfe viraler Vektoren von der Vorderextremität zurückverfolgt werden konnte. Über diese Zellen wird mit erregenden synaptischen Eingängen aus dem Mittelhirn eine charakteristische Angstreaktion, sog. „Freezing“ vermittelt. B) Virale Expression optischer Aktuatoren im Mittelhirn, über die eine Licht-induzierte Fluchtreaktion ausgelöst werden kann. C) Mit Hilfe optogenetischer Methoden induzierte, kurzfristige Flucht- und Freezingreaktionen. D) Schematische Darstellung des neuronalen Signalwegs, über den die „Freezing“-Reaktion während Angstzuständen gesteuert wird. (modifiziert nach Tovote et al., Nature 2016).

spasmodic, oscillator und shaky) eignen sich, um die neurologischen Erkrankungen auf molekularer und zellulärer Ebene zu verstehen. In Zusammenarbeit mit dem Zentrum für psychische Gesundheit wurde ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen im Glycinrezeptor Gen *GLRB* und Angst-/Panikerkrankungen identifiziert. Seit 2017 ist ein weiterer Fokus der Arbeitsgruppe die Entwicklung von 3D Zellkulturmodellen primärer Neurone in verschiedenen Matrices oder matrixanalogen Materialien (Hydrogelen) innerhalb des SFB TRR225.

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. Mit Hilfe verschiedenster Verhaltenstests in Kombination mit elektrischen Ableitungen, in vivo Tiefenhirn-Bildgebung sowie optogenetischen Stimulationen kann Angstentstehung gemessen

und beeinflusst werden. Die hauseigene „Viral Facility“ erlaubt es, virale Vektoren, ein wesentliches Werkzeug der modernen Neurowissenschaft zielgerecht und kostensparend herzustellen.

Lehre

Das Institut für Klinische Neurobiologie ist an der Ausbildung von Studierenden im internationalen Masterstudiengang *Translational Neuroscience* beteiligt, welcher seit 2015 von der Medizinischen Fakultät angeboten wird. Dieser Studiengang wird seit 2018 vom Bayerischen Wissenschaftsministerium als Elite-Studiengang gefördert. 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.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Brieese M, Saal-Bauernschubert L, Changhe J, Moradi M, Ghanawi H, Uhl M, Appenzeller S, Backofen R, Sendtner M. (2018) hnRNP R and its main interactor, the noncoding RNA 7SK, coregulate the axonal transcriptome of motoneurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:E2859-E2868.

Fadok JP, Krabbe S, Courtin J, Markovic M, Xu C, Massi L, Bott P, Bylund K, Müller C, Tovote P, Lüthi A. (2017) A competitive inhibitory circuit for selection of active and passive fear responses. *Nature* 542:96-100.

Fadok JP, Markovic M, Tovote P, Lüthi A (2018) New perspectives on central amygdala function. *Curr Opin Neurobiol* 49:141-147.

Lüningschrör P, Binotti B, Dombert B, Heimann P, Perez-Lara A, Slotta C, Thau-Habermann N, Rüth von Collenberg C, Karl F, Damme M, Horowitz A, Maystadt I, Füchtbauer A, Füchtbauer EM, Jablonka S, Blum R, Üçeyler N, Petri S, Kaltschmidt B, Jahn R, Kaltschmidt C, Sendtner M. (2017) Plekhg5-regulated autophagy of synaptic vesicles reveals a pathogenic mechanism in motoneuron disease. *Nat Commun* 8:678.

Schaefer N, Berger A, van Brederode H, Zheng F, Zhang Y, Leacock S, Littau L, Jablonka S, Malhotra S, Topf M, Winter F, Davydova D, Lynch JW, Paige CJ, Alzheimer C, Harvey RJ, Villmann C. (2017) Disruption of a structurally important extracellular element at the glycine receptor leads to decreased synaptic integration and signaling resulting in severe startle disease. *J Neurosci* 37:7948-7961.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll
(kommissarische Leitung ab 11/2018)

Prof. Dr. human. biol. Heike Walles
(Lehrstuhlinhaberin bis 10/2018)

Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-73610 (Sekretariat FMZ)
Tel.: 0931/31-80183 (Sekretariat TERM)
Fax: 0931/31-81068
E-mail: Juergen.Groll@fmz.uni-wuerzburg.de
www.ukw.de/forschung-lehre/lehrstuhl-fuer-tissue-engineering-und-regenerative-medin-term

Allgemeine Angaben und Struktur

Der Lehrstuhl TERM fokussiert auf die Herstellung 3-dimensionaler Gewebeäquivalente, welche zum einen als Test-system sowohl in der Grundlagen- als auch in angewandter Forschung verwendet werden können, zum anderen aber auch – die Herstellung nach GMP-Richtlinien vorausgesetzt – in Patienten als Gewebeersatz oder in Form eines „drug delivery“ System transplantiert werden können. Mit diesen Modellen ist es möglich, Interaktionen von Zellen und Materialien, Gewebe und Wirkstoffen oder Gewebe und Mikroorganismen zu untersuchen. Um eine möglichst große Bandbreite an Modellen bereitzustellen bedarf es eines hohen Maßes an Interdisziplinarität. Nur so ist es möglich mit geeigneten (Stamm)-Zellen, individuell funktionalisierte Materialien, Medien definierter Zusammensetzung und für die Mechanik der zu bildenden Gewebe optimierten Bioreaktoren Gewebe in der geforderten Qualität herzustellen. Durch die bisher realisierten Gewebemodelle und das damit verknüpfte Potential in wissenschaftlicher Verwendung wurden nationale und internationale Kollaborationen ermöglicht, deren Ergebnisse durch renommierte Publikationen und Auszeichnungen belegt sind und als Grundlage für die er-

folgreiche Einwerbung diverser Projekte, die die strategische Ausrichtung des Lehrstuhls nachhaltig unterstützen, dienen werden.

Forschungsschwerpunkte

Nachwuchsgruppe ETFACE

(J. Hansmann, T. Schmitz, M. Jannasch – Entwicklung nahtloser Gewebe-Technik-Schnittstellen)

Die Nachwuchsgruppe ETFace ist im BMBF Programm NanoMatFutur angesiedelt und beschäftigt sich speziell mit Zell-Material-Wechselwirkungen. Der wissenschaftliche Fokus wird hier auf Materialien gelegt, die für Elektroden zur Gewebestimulation (Herzschrittmacher) verwendet werden. Mehr als die Hälfte der Energie einer Herzschrittmacherbatterie geht auf Grund von Leckströmen an der Grenzfläche zwischen Herzschrittmacher und Gewebe verloren. Im Rahmen dieses Projekts werden nanostrukturierte Elektroden entwickelt, die eine nahtlose Verbindung zwischen Gewebe und Elektrode ermöglichen sollen.

Bioreaktoren

(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 Tech-

nologien wird durch eine modulare Plattform die Skalierbarkeit der Systeme realisiert. Daneben werden die Anlagen auch für die Implantatherstellung unter GMP-Bedingungen weiterentwickelt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Automatisierung. Unter Einsatz modernster Robotertechnologie werden hierbei Prozesse wie 3D Gewebekultur und verschiedene Testungen abgebildet.

Modifizierte Wachstumsfaktoren

(J. Nickel, C. Siverino)

Die Qualität von Geweben ist stark von den auf sie permanent einwirkenden Stimuli abhängig. Neben der Einwirkung mechanischer Stimuli, welche im Tissue Engineering durch geeignete Bioreaktoren erzeugt werden können, sind auch (bio)-chemisch übertragbare Signale für die Funktionalität des Gewebes essentiell. Für die Applikation lokal wirkender Proteine besteht in vivo jedoch oft das Problem, dass diese durch Diffusionsprozesse vom Wirkort entfernt werden. Daher müssen in der Regel unphysiologisch hohe Dosen implantiert werden, was wiederum zu unerwünschten Nebenwirkungen führt. Im Rahmen eines EU-geförderten Projektes (BioInspire) konnten Varianten eines die Knochenbildung induzierenden Wachstumsfaktors (BMP-2) entwickelt werden, die mithilfe sogenannter „Click“-Chemie kovalent an Scaffoldstrukturen gekoppelt werden können. Erste Tierversuche belegten bereits die Verwendbarkeit dieser Proteinvarianten, sodass in Zukunft sichere, nebenwirkungsär-

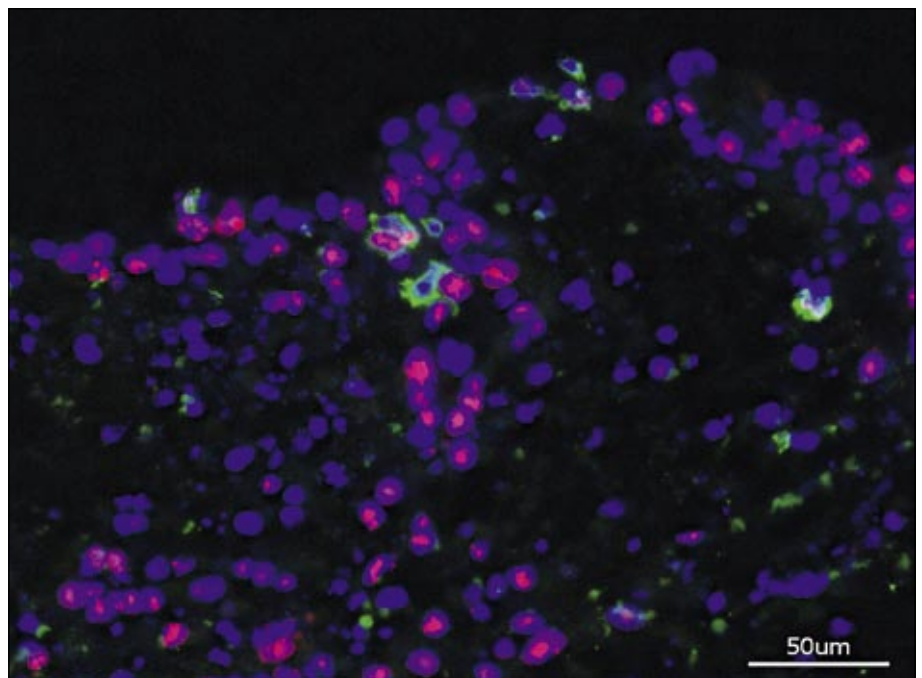


Abb. 1: Car-T Cells (grün: CD45) in einem 3D Lungentumormodell.

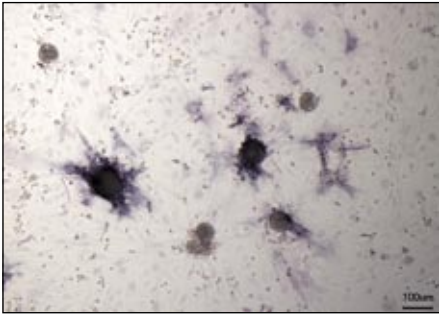


Abb. 2: BMP2-funktionalisierte „beads“ induzieren die osteogene Differenzierung von C2C12 Zellen durch direkten Kontakt.

mere Medizinprodukte hergestellt werden können.

Humane Gewebemodelle

(A. Appelt-Menzel, D. Dzdieblo - iPS Technologie zum Aufbau von Testsystemen; F. Ehlicke, J. Nickel - Gewebemodelle für muskuloskelettale Fragestellungen; G. Dandekar und S. Nietzer - Tumor Gewebemodelle; M. Steinke, A. Rossi, M. Metzger S. Kress und M. Schweinlin; - humane Barriere-Modelle; M. Steinke, M. Metzger, C. Lotz - Modelle für Infektionsstudien)

Die am Lehrstuhl verwendeten 3D-Gewebemodelle dienen in erster Linie als Barriere-Modelle und erlauben die Analyse z.B. von die Barriereintegrität schädigenden Substanzen. So konnten Cornea-Modelle etabliert werden, welche Einblicke in die Treiber von Augenirritationen ermöglichen und als Ersatz für Tierversuche große internationale Aufmerksamkeit erfuhr. Ein auf IPS-Zellen-basierendes Blut-Hirnschranken-Modell erzielte sogleich zwei Auszeichnungen unter anderem den renommierten Lush-Preis. Die verwendeten Modelle erlauben aber auch detaillierte molekulargenetische Analysen wie z.B. die bioinformatische Aufschlüsselung des EGFR-Signalwegs in einem Lungenkrebsmodell. Weitere Entwicklungen zielen auf die Untersuchung der Mechanismen der Kryokonservierung ab, um die Lagerung von Geweben und Transplantaten zu verbessern. Seit 2017 wird das Projekt „3D-RoboMuk“ (Roboterbasierte Herstellung personalisierter Organoid-Testsysteme zur in vitro Testung von CFTR-mutationspezifischen Mukoviszidose-Wirksubstanzen) vom STMWI Bayern in Kollaboration mit der Fa. Opto GmbH und Prof. Helge Hebestreit (UKW) gefördert. Im Rahmen dieses Projektes werden patientenspezifisch Wirksubstanzen mithilfe von Darm- und Atemwegs-Organoidkulturen getestet, wobei flexible, interaktive Robotertechnologie zur Produktion dieser Kulturen zum Einsatz kommt.

Infektionsmodelle

Mit den am TERM entwickelten 3D Gewebemodellen wird ein breites Spektrum an Fragestellungen zu Pathomechanismen von Infektions- und Krebserkrankungen adressiert und in Kooperation mit anderen Lehrstühlen des Universitätsklinikums, der Universität Würzburg sowie externen Universitäten bearbeitet. Ein sehr interessantes Projekt beschäftigt sich mit den Infektionsmechanismen der durch Trypanosomen verursachten Schlafkrankheit. In Kollaboration mit Prof. M. Engstler (Universität Würzburg) konnten hier bereits durch Tse-Tse verursachte Trypanosomeninfektionen anhand von 3D-Hautmodellen nachgebildet werden.

Im Rahmen des GRK 2157 wird von der DFG seit 2016 das Projekt „3D Gewebemodelle für die Untersuchung mikrobieller Infektionen durch Humanpathogene“ (M. Steinke) gefördert. In enger Kooperation mit Prof. R. Gross (Lehrstuhl für Mikrobiologie, Universität Würzburg) und Prof. Dr. P. Sebo (Tschechische Akademie der Wissenschaften, Prag) werden hier Interaktionen des Adenylatzyklasetoxins (ACT) von *Bordetella pertussis* mit primären Epithelzellen der leiten humanen Atemwege unter 2D und 3D Kulturbedingungen untersucht.

Im Bereich der Tumortestsysteme startete 2017 ein IZKF gefördertes Projekt (G. Dandekar; B-354), in dem die Wirksamkeit von CAR-T-Zellen in soliden Tumorgewebemodellen untersucht wird. In einem BMBF-Projekt (Alternativmethoden zum Tierversuch) wird die Wirksamkeit zielgerichteter Medikamenten in Lungentumor-Gewebemodellen untersucht und mit herkömmlichen Tiermodellen verglichen.

Autologe Implantate

(P. Bittorf, M. Haddad-Weber, O. Pullig)

Für die Herstellung von Implantaten werden (autologe) Zell-Matrix-Produkte auf Basis der BioVaSc®-Technologie, der CellPouch™ oder Kollagenmembranen entwickelt. Die Arbeitsgruppe kooperiert hier eng mit verschiedenen klinischen Einrichtungen des UKW um autologes Spendermaterial in therapeutisch wirksame Arzneimittel zu überführen. Unsere regulatorische Expertise erlaubt eine kompetente Translation von präklinischer Forschung in die klinische Anwendung.

Im EU Projekt HemAcure werden erfolgreich besondere Subtypen von Endothelzellen von Hämophilie A Patienten (Bluterkrankheit) isoliert und gentechnisch korrigiert, sodass sie den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII produzieren. Wichtige Sicherheitsaspekte für das Zelltherapeutikum werden sowohl *in vitro* als

auch *in vivo* erforscht. Schwerpunkte sind hierbei die Untersuchung der Biodistribution des Zelltherapeutikums im Mausmodell sowie die Überprüfung der Zellen in Bezug auf ihre Virussicherheit und mikrobiologische Sicherheit.

Lehre

Die Dozenten des TERM sind aktiv in die Gestaltung und das Abhalten von Vorlesungen, Seminaren und Praktika eingebunden. Es werden umfangreich Veranstaltungen für Studenten verschiedener Fakultäten (Medizin (Studiengang Biomedizin), Biologie, und Chemie (Studiengang „Funktionswerkstoffe“) angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Appelt-Menzel A, Cubukova A, Gunther K, Edenhofer F, Piontek J, Krause G, Stuber T, Walles H, Neuhaus W, Metzger M. (2017) Establishment of a Human Blood-Brain Barrier Co-culture Model Mimicking the Neurovascular Unit Using Induced Pluri- and Multipotent Stem Cells. *Stem Cell Reports* 8:894-906.

Kress S, Baur J, Otto C, Burkard N, Braspenning J, Walles H, Nickel J, Metzger M. (2018) Evaluation of a Miniaturized Biologically Vascularized Scaffold in vitro and in vivo. *Sci Rep* 8:4719.

Lotz C, Kiesewetter L, Schmid FF, Hansmann J, Walles H, Groeber-Becker F. (2018) Replacing the Draize eye test: Impedance spectroscopy as a 3R method to discriminate between all GHS categories for eye irritation. *Sci Rep* 8:15049.

Schmid FF, Groeber-Becker F, Schwab S, Thude S, Walles H, Hansmann J. (2018) A standardized method based on pigmented epidermal models evaluates sensitivity against UV-irradiation. *ALTEX* 35:390-396.

Tabisz B, Schmitz W, Schmitz M, Luehmann T, Heusler E, Rybak JC, Meinel L, Fiebig JE, Mueller TD, Nickel J. (2017) Site-Directed Immobilization of BMP-2: Two Approaches for the Production of Innovative Osteoinductive Scaffolds. *Biomacromolecules* 18:695-708.

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.med.uni-wuerzburg.de/orthopaedie

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

Prof. Dr. med. Boris Holzapfel
(ab 10/2018)
Tel.: 0931/803-3122

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, 9 Oberärzte und 23 Assistenzärzte beteiligt. Das Haus verfügt über 123 Betten, in 5 Operationssälen werden im Jahr etwa 4500 Eingriffe durchgeführt. In der Poliklinik werden pro Jahr ca. 20.000 Patienten ambulant behandelt. Im Rahmen der Hochschulambulanz wird unter Leitung von Prof. Dr. Franz Jakob (ab 2019 Dr. Lothar Seefried) das Osteologische Schwerpunktzentrum DVO als Spezialambulanz für Metabolische Knochenerkrankungen betrieben. Das König-Ludwig-Haus verfügt zusätzlich über eigene Abteilungen für Röntgendiagnostik und Physikalische Therapie mit Krankengymnastik.

Das **Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung (künftig Bernhard-Heine-Centrum für Bewegungsforschung)** ist eine interaktive Plattform zwischen Grundlagenwissenschaft, translationaler Forschung und klinischer Umsetzung innovativer Therapiestrategien. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Regeneration von Knochen, Muskeln und Gelenken, die Biologie der Vorläufer (Stamm-)Zellen, die Gewebe-Adaptation unter physikalischen Kräften und die Entwicklung zellbasierter therapeutischer Verfahren inklusive Tissue Engineering für die Regeneration von Knochen, Knorpel, Muskel, Sehnen und Bandstrukturen. Weiterhin wurde in den letzten Jahren eine intensive Interaktion mit den onkologischen Einrichtungen des Klinikums etabliert, Forschungsschwerpunkt ist die Knochenmetastasierung, speziell die Knochenerkrankung bei multiplem Myelom. Im Zusammenhang mit dem Zentrum für Seltene Erkrankungen ZESE an der Universität Würzburg werden zudem seltene Knochenerkrankungen erforscht, insbesondere die Hypophosphatasie. 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 Forschungsschwerpunkts für Geweberegeneration an der Universität Würzburg ist (www.mcw.medizin.uni-wuerzburg.de).

Schwerpunkte ambulanter und stationärer Versorgung orthopädischer Patienten:

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

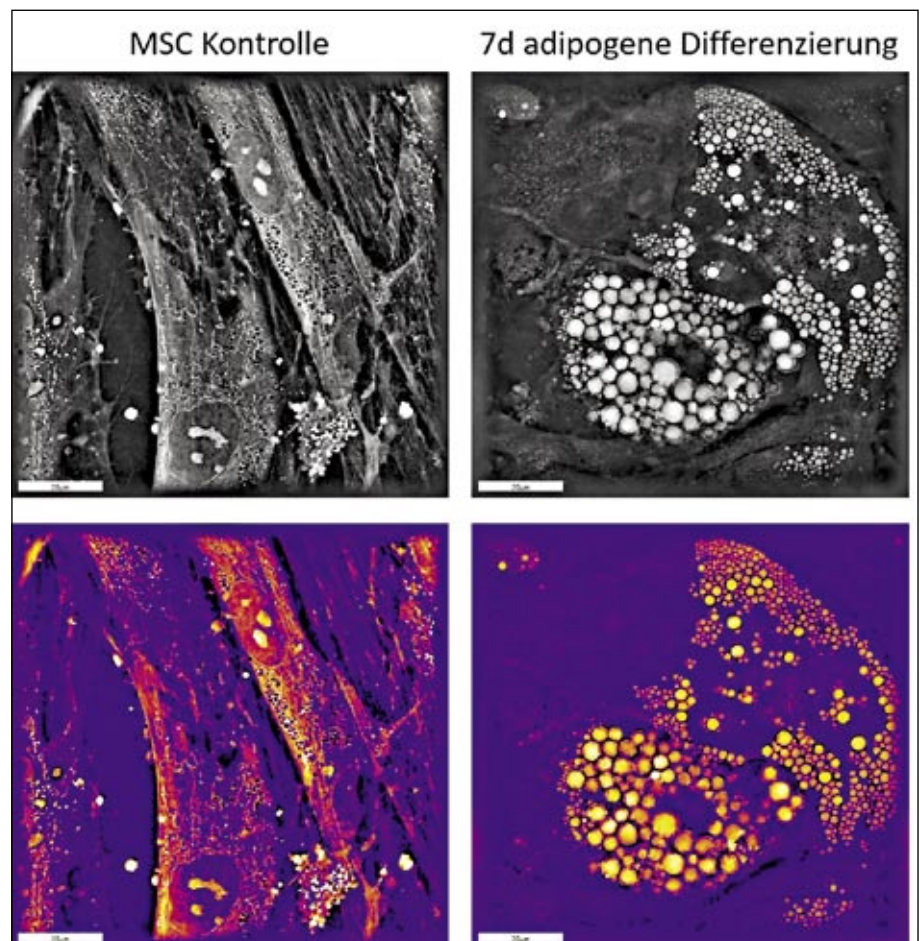


Abb. 1: Fettzelldifferenzierung aus skelettalen Vorläuferzellen, dargestellt mit „holotomographic microscopy“ (<https://nanolive.ch/>).

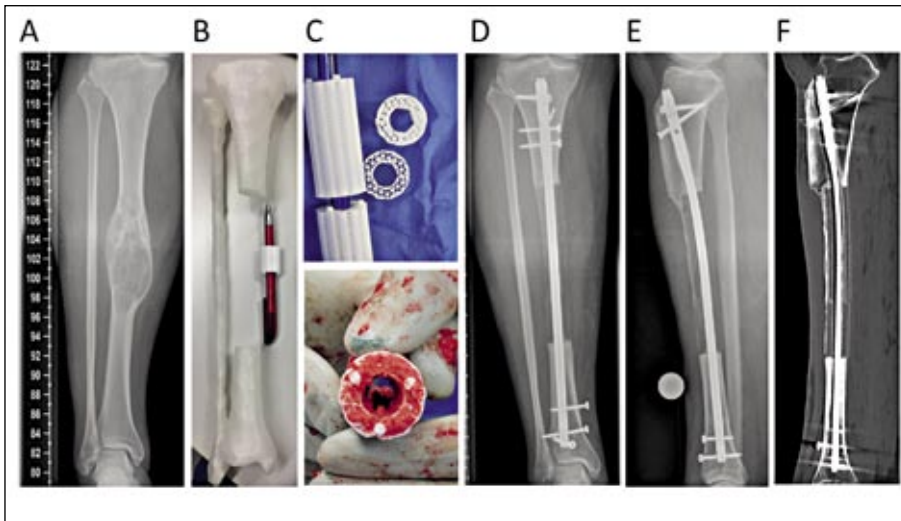


Abb. 2: Regeneration eines „critical-size“ Knochendefektes nach Resektion eines primär malignen Knochentumors durch Implantation eines patienten-spezifischen polymeren Scaffolds.

- Seltene Knochenerkrankungen mit spezieller Expertise für die Hypophosphatasie, Phosphat-Verlust-Syndrom bei onkogener Osteomalazie und M. Paget.

Konsiliarische Betreuung zahlreicher Kliniken und Behindertenzentren.

Forschungsschwerpunkte

Das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung verfügt über einen wissenschaftlichen Labortrakt mit insgesamt 600 qm 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, das BMBF, die Europäische Union (EU-Konsortien VASCUBONE, HydroZONES), das IZKF der Universität Würzburg (assoziierte Nachwuchs-Forschergemeinschaft Geweberegeneration, Dr. Marietta Herrmann), die Bayerische Forschungsförderung, das Netzwerk Muskuloskelettale Regeneration der Sektion Grundlagenforschung der DGOU und zahlreiche Industriekooperationen. In 2015 wurde eine Förderung über EFRE-Mittel zum Aufbau eines Zentrums für Bewegungsforschung gewährt. Seit 01. Oktober 2018 bekleidet Herr Prof. Boris Holzapfel die W2 Professur für Translationale Orthopädische Chirurgie mit dem Ziel das „Translation Gap“ zwischen Grundlagenforschung und Klinik zu schließen. Die Anzahl der Drittmittelstellen beträgt 15-20. Das König-Ludwig-Haus verfügt über eine Klinische

Studieneinheit (Leitung Dr. L. Seefried), die Klinische Phase II/III und Phase IV Studien durchführt.

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit

- Biologie mesenchymaler Stammzellen (F. Jakob, R. Ebert, S. Müller-Deubert, C. Hofmann (Gastwissenschaftlerin Kinderklinik))
- Epigenetik und Chromatinmodifikation in Mesenchymalen Stammzellen (F. Jakob, R. Ebert)
- Tumororthopädie und Knochenmetastasen (DFG FOR 1586, Therapie-Einheit Multiples Myelom, Sanderstiftung) (M. Rudert, F. Jakob, N. Schütze, M. Lüdemann, L. Seefried, R. Ebert)
- Molekulare Orthopädie und Zellbiologie (N. Schütze)
- Translationale Orthopädische Chirurgie (B. Holzapfel)
- Mechanobiologie (F. Jakob, S. Müller-Deubert, R. Ebert)
- Simulatortechnologie in der Lehre und Weiterbildung (S. Reppenhagen, M. Rudert)
- Tumorchirurgie und dreidimensionale Defektrekonstruktion (M. Rudert, B. Holzapfel)
- Spezielle Verfahren der operativen Rekonstruktion des Schultergelenks (P. Plumhoff)
- Autologe Chondrozytentransplantation (T. Barthel, S. Reppenhagen)
- Applikation mesenchymaler Stammzellen zur Therapie der Osteonekrose und der Arthrose (M. Rudert, L. Seefried, P. Plumhoff)
- Endoprothetik des Hüft- und des Kniegelenks (M. Rudert, B. Holzapfel, M. Lüdemann, A. Jakuscheit, S. Bölich)

- Patientenindividuelle Gelenkversorgung an Knie, Hüfte und Becken (M. Rudert, B. Holzapfel, J. Arnholdt)
- Therapie periprotektischer Gelenkinfektionen (M. Rudert, M. Lüdemann, S. Bölich)
- Spezielle Kinderorthopädie, Wirbelsäulen- und Fußchirurgie (P. Raab)
- Klinische Studien zur Osteoporose und zu Metabolischen Osteopathien (F. Jakob, L. Seefried, G. Baron, F. Genest)

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

Boelch SP, Jakuscheit A, Doerries S, Fraissler L, Hoberg M, Arnholdt J, Rudert M. (2018) Periprosthetic infection is the major indication for TKA revision. *BMC Musculoskelet Disord* 19:395.

Dondossola E, Alexander S, Holzapfel BM, et al. (2018) Intravital microscopy of osteolytic progression and therapy response of cancer lesions in the bone. *Sci Transl Med* 10:pii:eaao5726.

Fernandez-Rebollo E, Eipel M, Seefried L, Hoffmann P, Strathmann K, Jakob F, Wagner W. (2018) Primary Osteoporosis Is Not Reflected by Disease-Specific DNA Methylation or Accelerated Epigenetic Age in Blood. *J Bone Miner Res* 33:356-361.

Martine LC, Holzapfel BM, et al. (2017) Engineering a humanized bone organ model in mice to study bone metastases. *Nat Protoc* 12:639-663.

Solimando AG, Brandl A, Mattenheimer K, Graf C, Ritz M, Ruckdeschel A, Stühmer T, Mokhtari Z, Rudelius M, Dotterweich J, Bittrich M, Desantis V, Ebert R, Trerotoli P, Frassanito MA, Rosenwald A, Vacca A, Einsele H, Jakob F, Beilhack A. (2018) JAM-A as a prognostic factor and new therapeutic target in multiple myeloma. *Leukemia* 32:736-743.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Ildikó Gágyor
(Direktorin)



Prof. Dr. med. Anne Simmenroth
(Direktorin)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-47802
Fax: 0931/201-6047802
E-mail: gagyar_i@ukw.de
E-mail: simmenroth_a@ukw.de
www.allgemeinmedizin.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Anfang 2018 wurde der Lehrstuhl für Allgemeinmedizin am UKW unter Frau Prof. Dr. Anne Simmenroth und Frau Prof. Dr. Ildikó Gágyor eingerichtet. Der bereits zuvor bestehende „Lehrbereich Allgemeinmedizin“ ist seither ein vollwertiges universitäres Institut, das sich gleichermaßen der Forschung sowie der Lehre in der Aus-, Weiter- und Fortbildung widmet.

Zu den Aufgaben des interdisziplinären Teams gehören die Lehre im Fach Allgemeinmedizin sowie in verschiedenen Querschnittsfächern, die Koordinierung des Blockpraktikums und des Wahlfaches Allgemeinmedizin im PJ, die Forschung im primärmedizinischen Bereich zusammen mit den Versorgern in der Region sowie die Beteiligung an nationalen und internationalen Forschungskooperationen und schließlich die Mitwirkung in der Weiter- und Fortbildung ärztlicher Kolleginnen und Kollegen. Eine Besonderheit unseres Faches ist, dass Hausarztpraxen aus der Region als akademische Lehrpraxen in die Ausbildung der Studierenden eingebunden sind.

Forschungsschwerpunkte

Das Institut für Allgemeinmedizin trägt dazu bei, die primärmedizinische Forschung in Deutschland zu stärken und Forschungserkenntnisse in die Praxis zu bringen. Dabei arbeitet das Institut eng mit den Versorgern in der Region zusammen, vor allem mit den praktizierenden hausärztlichen Kolleginnen und Kollegen.

Im Rahmen der Forschung beteiligt sich das Institut an regionalen, nationalen und internationalen Forschungskooperationen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf Lehrforschung.

ausschusses gefördert. Weitere Konsortialpartner sind Krankenkassen (AOK-Bundesverband (AOK-BV) und Wissenschaftliches Institut der AOK (WiO), TK und BARMER, mehrere universitäre Abteilungen (Fachbereich Health Service Management der LMU München, Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung am UKE Hamburg, Fakultät Angewandte Sozial- und Gesundheitswissenschaften der OTH Regensburg, Ruhr-Universität Bochum, Institut für Allgemeinmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allgemeinmedizin und Georg-August-Universität Göttingen, Universitätsmedizin (UMG), Institut für Allgemeinmedizin) sowie die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., die Stiftung Institut für Herzinfarktforschung, das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Insgesamt sind es 4 Regionen, die untersucht werden und 4 Universitäten, die primär vor Ort beteiligt sind.

Untersucht werden Behandlungspfade von der Primärbetreuung über die spezialistisch-ambulante bis hin zur stationären Therapie, ausgehend vom Symptom „thorakale Beschwerden“ über die Primär-Diagnostik, den Zugang zu Koronarangiographien und die bei bestätigter Diagnose veranlasste Therapie-Änderung. Zunächst ist eine Phase der Beobachtung geplant: Wie in den anderen Regionen auch sollen je Region ca. 200 Patienten aus den Krankenhäusern, aber auch aus der Primärversorgung (bei Hausärzten oder niedergelassenen Kardiologen) eingeschlossen werden, zu denen das Institut derzeit die Kooperationen aufbaut. In einem zweiten Schritt ist die Entwicklung eines regionalen, sektorübergreifenden Behandlungspfades geplant, welcher dann wiederum evaluiert werden wird.

KARDIO-Studie

Behandlungspfade von Menschen mit thorakalen Beschwerden unterscheiden sich sowohl im internationalen als auch im nationalen Vergleich, auf Länder- sowie auf Regional-ebene. Um die Gründe hierfür zu evaluieren, startete im Mai 2017 das Konsortialprojekt KARDIO unter der Leitung der Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Philipps-Universität Marburg.

Diese Studie ist ein großes dreijähriges Verbundprojekt und wird durch den Innovationsausschuss des gemeinsamen Bundes-

REDARES-Studie

Unkomplizierte Harnwegsinfekte gehören bei einer Prävalenz von 1,7% - 3,1% zu den häufigsten bakteriellen Infektionen in der ambulanten Versorgung und werden in der Regel antibiotisch behandelt. In der aktuellen Versorgungsrealität werden mit einem hohen Prozentsatz Antibiotika der zweiten Wahl wie bspw. Chinolone eingesetzt.

Mit einer deutschlandweiten Primärdatenerhebung werden über fünf Regionen verteilt in Bayern, Niedersachsen, Baden-Württemberg und Berlin Erreger- und Resistenztestungen aus 3500 Urinproben unkomplizierter

Harnwegsinfekte mit dazugehörigen Verordnungsdaten erhoben. Mit Hilfe der Studienergebnisse sollen zukünftig die Resistenzdaten der Erreger unkomplizierter Harnwegsinfekte modelliert und den ambulant tätigen Ärzten zur Verfügung gestellt werden.

Mit Hilfe einer multimodalen Intervention im Rahmen der REDARES-Studie wird untersucht, wie die Leitlinienadhärenz von Ärzten in der Primärversorgung bei der Verordnung von Antibiotika zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfekte verbessert werden kann. Die geplante Implementierung von Leitlinienempfehlungen, praxisgerecht aufgearbeitete Informationsmaterialien für Arzt wie betroffene Patienten sowie Informationen zur regionalen Erreger- und Resistenzlage bei HWI könnten dazu führen, dass die Anzahl der Verordnungen von Antibiotika der zweiten Wahl bei Patienten mit unkomplizierten Harnwegsinfekt sinkt.

UTI-IPD

In einer Metaanalyse auf der Basis individueller Patientendaten (UTI-IPD) soll die Effektivität von Behandlungsansätzen zur Verringerung des Antibiotikaverbrauchs im Vergleich zur sofortigen Antibiotikabehandlung untersucht werden. Darüber hinaus werden prognostische Faktoren und Moderatoren für unterschiedliche Krankheitsverläufe identifiziert. Die individuellen Patientendaten erlauben eine differenzierte Analyse der Effekte nichtantibiotischer Behandlungsstrategien im Vergleich zur antibiotischen Therapie. Darüber hinaus können Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsstrategien verglichen werden.

Dissertationen

Ein Hauptaugenmerk der Lehrforschung in der Allgemeinmedizin liegt auf der Ermittlung von Faktoren zur effektiven Vermittlung kommunikativer Kompetenzen und zur optimalen Methodik, diese zu erlernen.

So wird z.B. in einer randomisierten Studie ein neu entwickeltes Seminar zum Thema Nikotinentwöhnung mit einem E-Learning-Modul verglichen. Im Anamnesekurs wird untersucht, inwiefern sich Anamneseübungen mit Schauspielpatienten auf Leistungen im OSCE (Objective Structured Clinical Examination) auswirken. Zudem wird das Erstellen virtueller Patienten durch Studierende hinsichtlich Lernzuwachs und Abschneiden in der Klausur und im Blockpraktikum untersucht. Weitere Projekte betreffen die Versorgungsforschung durch und in Hausarztpraxen.

Lehre und akademische Lehrpraxen

Den Schwerpunkt der akademischen Lehre bilden die Vorlesungen und Seminare für Studierende des 9. Fachsemesters sowie das zweiwöchige Blockpraktikum in einer akademischen Lehrpraxis im 10. Fachsemester. Das inhaltliche Spektrum der allgemeinmedizinischen Lehre fokussiert sich auf wesentliche Charakteristika des Faches wie z.B. den Umgang mit chronischen Schmerzen, Patientinnen und Patienten mit psychischen und psychosomatischen Beschwerden und Suchtproblematik, kardiovaskuläre Präventionsmaßnahmen im ambulanten Bereich sowie der Versorgung von geriatrischen Patienten und Patienten am Lebensende inklusive der Einführung in die Hausbesuchstätigkeit. Die theoretischen Grundlagen werden im Blockpraktikum vertieft: Alle Studierenden werden für zwei Wochen in den Alltag in einer Hausarztpraxis eingebunden, untersuchen und befragen selbständig Patienten und sammeln wichtige Erfahrungen in der ambulanten Gesundheitsversorgung. Das Netz der aktuell rund 70 akademischen Lehrpraxen erstreckt sich auf den Bezirk Unterfranken und auf angrenzende Regionen in Mittel- und Oberfranken und Baden-Württemberg.

Neben der genuin allgemeinmedizinischen Lehre beteiligen sich die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter an der Lehre in den Querschnittsbereichen Palliativmedizin, Prävention und Gesundheitsförderung, Medizin des Alterns und des alten Menschen und dem Kurs „Praktische klinische Untersuchungsmethoden“. Ein vorklinisches Wahlfach mit dem Titel „Einführung in die hausärztliche Denk- und Handlungsweise“, das Studierenden bereits ab dem 2. Fachsemester offensteht und im Rahmen von Seminarveranstaltungen und Praxishospitationen praktische Erfahrungen ermöglicht, rundet die Lehre ab. Im Sommersemester 2019 wird das neue Wahlfach „Arzt und Unternehmer“ für Studierende des klinischen Abschnitts betriebswirtschaftliche Themen im ärztlichen Berufsleben – ob als Praxisinhaber, – teilhaber oder Klinikarzt – in den Blick nehmen, mit dem übergeordneten Ziel einer Sicherstellung der ambulanten Versorgung durch den medizinischen Nachwuchs.

Fortbildung

Für ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der akademischen Lehrpraxen und allen Interessenten bietet das Institut viermal jährlich eine Fortbildungsveranstaltung an, auf de-

nen verschiedenste aktuelle Themen aufgearbeitet werden. Ergänzt werden diese Lehr-ärztertreffen durch den im Jahr 2018 erstmals durchgeführten und von nun an jährlich stattfindenden „Tag der Allgemeinmedizin“ – einer Fortbildungsveranstaltung frei von fremden Interessen von Hausärzten für Hausärzte und deren Teams.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Afshar K, Fleischmann N, Schmiemann G, Bleidorn J, Hummer-Pradier E, Friede T, Wegscheider K, Moore M, Gágyor I. (2018) Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) - a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. *BMC Complement Altern Med* 18:203.

Furajjat G, Kleinert E, Simmenroth A, Müller F. (2019) Implementing a digital communication assistance tool to collect the medical history of refugee patients: DICTUM Friedland - an action-oriented mixed methods study protocol. *BMC Health Serv Res* 19:103.

Loudon K, Zwarenstein M, Sullivan FM, Donnan PT, Gágyor I, Hobbelen HJSM et al. (2017) The PRECIS-2 tool has good interrater reliability and modest discriminant validity. *J Clin Epidemiol* 88:113–121.

McIsaac WJ, Moineddin R, Gágyor I, Mazzulli T. (2017) External validation study of a clinical decision aid to reduce unnecessary antibiotic prescriptions in women with acute cystitis. *BMC Fam Pract* 18:89.

Simmenroth-Nayda A, Marx G, Lorkowski T, Himmel W. (2016) Working as simulated patient has effects on real patient life - Preliminary insights from a qualitative study. *GMS J Med Educ* 33: Doc42.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Sarah König, MME
(Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-55220
Fax. 0931/201-655220
E-mail: koenig_sarah@ukw.de
www.medizinlehre-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Zu den Aufgaben des Instituts für Medizinische Lehre und Ausbildungsforschung gehören die Entwicklung und wissenschaftliche Evaluation innovativer Lehr- und Prüfungskonzepte sowie neuer Evaluationsstrategien. Daneben werden zentrale Aufgaben für die Curricularentwicklung (Kompetenzorientierung in der Ausbildung) und Fakultätsentwicklung (medizinischdidaktische Dozententrainings) übernommen. Außerdem 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

Evaluationsforschung

(C. Rabe, J. Backhaus und S.König)

Evaluationsforschung dient zur wissenschaftlichen Bewertung von Lehrveranstaltungen, Projekten und curricularen Entwicklungen. Ferner dienen Evaluationsergebnisse zur Qualitätssicherung, um Verbesserungspotenziale und Stärken zu identifizieren. Das Institut setzt einen seiner Schwerpunkte in Evaluationsforschung und hat in diesem Zuge verschiedene Projekte in Kooperation mit Kliniken und Instituten etabliert. Grundvoraus-

setzung sind valide und reliable Messinstrumente.

Ein Projekt stellt die **Evaluation des Praktischen Jahres** dar. Hierbei wurden erstmalig die Pflicht-Tertiale Chirurgie und Innere auf Grundlage des selbsteingeschätzten Lernerfolgs und des empfundenen Lernklimas durch die Studierenden bewertet. Insgesamt spiegelten die Ergebnisse die Zufriedenheit mit der praxisnahen Ausbildung an den Standorten bzw. den Kliniken wider. Der selbsteingeschätzte Lernzuwachs konnte erstmals berechnet und verglichen werden. In einer gemeinsamen Studie mit der Chirurgie wurde das **Lernklima im OP** mit Hilfe eines neu entwickelten, standardisierten Fragebogens im Blockpraktikum erhoben und psychometrisch ausgewertet. Durch die Skalierung der Ergebnisse konnten Bewertungen im Vergleich der beteiligten Kliniken korrigiert, sowie eine positivere Bewertung der ärztlichen Betreuer durch die weiblichen Studierende herausgearbeitet werden. In Zusammenarbeit mit der Notfallmedizin wurden **Stärken und Schwächen des Peer-Teachings** untersucht. Die Ergebnisse bestätigten, dass das Lernen von praktischen Fertigkeiten durch die soziale- und kognitive Kongruenz der Studierenden mit den Peers erleichtert wird.

In Kooperation mit der interventionellen Radiologie galt es, die Determinanten für **positive Lehrereffahrungen in einem klinischen Seminar mit praktischen Übungen** zu identifizieren. **Beim Lernerfolg** scheint dem räumlichen Vorstellungsvermögen eine moderierende Funktion beizukommen. In einem Pflicht-Seminar für Erstsemester-Studierende wurde der **Situational Judgement Test** als neue didaktische Methode im Kontext von Guter Wissenschaftlicher Praxis genutzt, um die **individuelle Perspektive** und Meinungsänderung infolge einer **Gruppendiskussion** zu erheben. Nach dem Austausch in der Kleingruppe näherten sich die Studierenden der bis dahin nicht bekannten Expertenmeinungen an.

In einer qualitativen Studie werden die individuellen **Motive für die Facharztweiterbildung** (Wahl der Fachrichtung und Einrichtung) mittels leitfadengestützten Interviews untersucht. Die Einflussfaktoren für die Berufswahl und die Anforderungen der Arbeitswelt für die Generation Y stehen dabei im Fokus.

Interventionsstudien

(J. Backhaus & S. König)

Als Sonderform der Evaluationen zählen Interventionsstudien, die eine geplante Aktion/Änderung intendieren, um Veränderungen zu beobachten oder zu messen. Der

Vergleich eines Podcasts mit einer traditionellen Vorlesung zeigte, dass Studierende mit einer hohen Affinität zu digitalen Medien einen geringeren Lernerfolg mit der Vorlesung erzielten. In einer weiteren Studie wurden Studierende am Laparoskopietrainer ausgebildet. Die Gruppe mit der Lernmethode „**Deconstruction into key steps**“ konnte die prozeduralen Fähigkeiten besser ins Langzeitgedächtnis überführen als die Gruppe mit reiner Übungsmöglichkeit. In Kooperation mit der Mikrobiologie und Virologie wurden die **Einschätzungen der Studierenden zu einer mündlichen Prüfung** erhoben und in aufeinanderfolgenden Semestern ohne und mit Schulung der Prüfenden verglichen. Es zeigten sich essentielle Faktoren, die die Wahrnehmung einer guten Prüfung bedingen und die durch eine Prüferschulung beeinflussbar sind. Die Vor- und Nachteile zum Erwerb praktischer Fertigkeiten bei der Übung mit **3D-Zähnen** in der endodontologischen Ausbildung wird derzeit gemeinsam mit der Zahnerhaltung und Parodontologie analysiert. Die 3D-gedruckten Zähne sind mit den Plexiglasblöckchen vergleichbar, bieten aber Vorteile im Hinblick auf eine standardisierte Ausbildung.

Kompetenzdiagnostik

(J. Backhaus & S. König)

Die Kompetenzdiagnostik macht kognitive Fähigkeiten und Fertigkeiten messbar, wobei insbesondere die **Item-Response-Theory (IRT)** Anwendung findet. Mittels der IRT konnten bei der **Auswertung von klinisch-praktischen Prüfungsergebnissen** (OSCE-Prüfung zu ärztlichen Basisfertigkeiten im 5. Semester) die Schwierigkeiten von Aufgaben und Kovariaten berücksichtigt, sowie im Speziellen die Prüfereffekte korrigierend einberechnet werden. Die Validität und



Abb. 1: Interprofessionelle Kommunikation und Teamarbeit im OP: Die Teilnehmenden der Workshops stellen mit Playmobilfiguren erlebte oder prototypische Teams zusammen und reflektieren die Zuständigkeiten, Personeneinflüsse und Konflikte. Bildquelle: Andrew Entwistle



Abb. 2: „Durch Barrieren schneiden“ ist ein von der Robert Bosch Stiftung gefördertes Lehrprojekt für Studierende und Auszubildende. Gemeinsam werden Kommunikation und Teamarbeit erfahrbar gemacht und analysiert. Bildquelle: Robert Bosch Stiftung, Graphic Recording: Visual Facilitators, Katrin Faensen

Reliabilität der Auswertung wurde somit gesteigert.

Der **Erwerb von Wissen oder Fähigkeiten** wird oft durch die Differenz von **Prä- zu Post** berechnet. Jedem Lehrenden ist bewusst, dass Kompetenzen bei fortgeschrittenen Studierenden schwerer zu vermitteln sind als bei Novizen. Im ersten Fall wird der absolute Lernwuchs geringer ausfallen. Im Institut haben wir an der Entwicklung einer leicht zu implementierenden Formel gearbeitet, die den **Lernzuwachs unabhängig vom Ausgangswissen** errechnet.

Des Weiteren liegt ein besonderer Fokus des Instituts auf der **Validierung komplexer Simulationsmodelle**. In einer Studie zur Aus- und Weiterbildung wurden realitätsnahe **Silikonmodelle** zur operativen Versorgung der **Bauchnabelhernie** im Hinblick auf den Erwerb prozeduraler Fähigkeiten untersucht. Die Modelle eigneten sich bereits für Studierende ohne Einschränkungen und dokumentierten eine schnelle Lernkurve. Das Modell trainierte bei Ärztinnen und Ärzten in Weiterbildung insb. jene komplexeren Operationschritte, die im Vorfeld unterschätzt wurden.

Stereotype in der berufsübergreifenden Zusammenarbeit und Einstellungen zu Interprofessional Education (IPE)

(S. Sippel)

Die Robert Bosch Stiftung fördert das Institut bei einem Lehrkonzept, in dem **Medizin-studierende sowie Auszubildende in Gesundheitsberufen erstmals als Team** gemeinsam unterrichtet werden. **Stereotype**

beeinflussen die interprofessionelle Teamarbeit in den Gesundheitsberufen und können sich auf diese negativ auswirken. Im Rahmen eines Begleitforschungsprojektes wurde die Wahrnehmung der Medizinstudierenden sowie der Auszubildenden für die eigene und die fremde Berufsgruppe mit Hilfe quantitativer und qualitativer Methoden erfasst. Aus den Hinweisen auf einzelne Wirkmechanismen können Empfehlungen abgeleitet werden, um Vorurteilen entgegenzuwirken. So zeigten sich signifikante Änderungen nach der Teilnahme am interprofessionellen Workshop mit Zunahme an positiven Einschätzungen der fremden Berufsgruppe und differenzierter Sicht auf die eigene Berufsgruppe.

Ergänzend wurden die **Einstellungen zu Interprofessional Education (IPE)** erfasst. Diese werden durch persönliche Erfahrungen beeinflusst. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden Einstellungen identifiziert und quantifiziert. Unterschiedliche Veränderungen bei den Berufsgruppen deuten darauf hin, dass die einzelnen Aspekte (z.B. Berufsrolle, Führungskompetenz, Verständnis klinischer Probleme) für Mediziner und Pflegende unterschiedliche Bedeutungen haben.

Lehre

Dozententraining (Medizindidaktisches Zertifikat)

Das Institut implementierte ein Trainingsprogramm für die **fachdidaktische Basisqualifikation** (Grundstufe 60 Unterrichtsstunden) der Lehrenden in der Medizin. Das Qualifizierungsprogramm ist bayerweit anerkannt und kann von allen Dozierenden in den Gesundheitsberufen (Ärzte/Ärztinnen, Pflegenden, Therapeuten/Therapeutinnen, Studierende) besucht werden. In den Jahren 2017 und 2018 nahmen 155 Lehrende teil.

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 für kompetenzbasierte, schriftliche Prüfungen vermittelt.

Kommunikationsfähigkeiten als wichtige (zahn-)ärztliche Kompetenz

Das Institut entwickelte ein **Kommunikationstraining zur „Aufklärung vor Operationen“** für das Blockpraktikum Chirurgie. Die Veranstaltung war als Konzept des **flipped classroom** zweigeteilt: Die Vorbereitung erfolgte mittels E-Learning. Die Studierenden erwarben die Grundlagen der ärztlichen Aufklärung, die rechtlichen Aspekte, den Aufbau eines Aufklärungsgesprächs sowie Hintergrundinformationen zu drei chirurgischen Eingriffen. In Aufklärungsgesprächen mit Schauspielpatienten erhielten die Studierenden unter Nutzung von Bewertungsschecklisten ein 360-Grad-Feedback von Kommilitonen, Tutoren, Schauspielpatienten und ärztlichen Experten.

Seit dem Sommersemester 2018 findet ein allgemeines **Kommunikationstraining in der Zahnmedizin** statt, in dem die Studierende die (schwierige) Kommunikation bei der Behandlung von Patienten üben. Nach einem einführenden Vortrag über die theoretischen Grundlagen mit Inhalten zu Zahnarzt-Patient-Beziehung, Kommunikationsmodellen, Anwendung des Aktiven Zuhörens, Motivation und Umgang mit verärgerten oder ängstlichen Patienten wenden alle Studierende in einer praktischen Übung mit Schauspielpatienten das zuvor Gelernte praktisch an.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Backhaus J, Huth K, König S, Homayounfar K, Entwistle A. (2019) Digital affinity in medical students influences learning outcome: a cluster analytical design comparing vodcast with traditional lecture. *J Surg Educ* 76:711-719.

Backhaus J, Jeske D, Poinsingl H, Koenig S. (2017) Assessing Efficiency of Prompts Based on Learner Characteristics. *Computers* 6:7.

König S, Stieger P, Sippel S, Kadmon M, Werwick K, Sterz J, Höfer S, Rüsseler M, Walcher F, Adili F. (2019) Professionalisation of didactics in daily clinical routine - the personal perception of clinical teaching staff with respect to didactic competence and the framework conditions of teaching. *Zentralbl Chir* doi: 10.1055/a-0824-7666. [Epub ahead of print].

König S, Hörnlein A. (2018): Examinations while studying medicine - more than simply grades. *Wien Med Wochenschr* 6 doi: 10.1007/s10354-018-0650-2.

Schleicher I, Leitner K, Juenger J, Moeltner A, Rüsseler M, Bender B, Sterz J, Schuetzler K-F, Koenig S, Kreude JG. (2017) Examiner effect on the objective structured clinical exam - a study at five medical schools. *BMC Med Educ* 17:71.

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. rer. nat. 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 Jahren von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Europäischen Union (FP7 und ERC) sowie der Volkswagenstiftung 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, die für die Homöostase des Gewebes sorgen und den Zellen als mechanisches Gerüst dienen. Darüber hinaus sind Gewebe hierarchisch strukturiert, sodass Bereiche mit unterschiedlicher biochemischer Zusammensetzung und mechanischen Eigenschaften entstehen, die jeweils verschiedene Zelltypen beheimaten und in einer gewebespezifischen räumlichen Struktur angeordnet sind. Oft fungieren Basalmembranen als dünne Trennschichten zwischen den einzelnen Geweben und sorgen für die richtige Zellpolarisierung und gerichtetes Wachstum, wie beispielsweise in der Haut gut zu beobachten ist.

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 natürliche EZM, als auch die Hierarchie des Zielgewebes in ihrer biochemischen Funktion und ihrem strukturellen Aufbau bestmöglich nachahmen können. Hierzu werden sowohl modifizierte Biopolymere sowie biokompatible funktionale Polymere entwickelt und synthetisiert. Um aus diesen Materialien gezielt Strukturen aufzubauen, werden Methoden wie das elektrostatische Verspinnen von Lösungen oder auch die orientierte Gefrierstrukturierung von Hydrogelen verwendet.

Biofabrikation

In additiven Fertigungsverfahren (im Allgemeinen auch als 3D Druck bekannt) wird zunächst das zu fertigende Objekt an einem

Computer als Modell erstellt und anschließend in zahlreiche horizontale Schichten aufgeteilt. Anschließend erfolgt die Herstellung des Objektes ohne die Verwendung einer zusätzlichen 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 zellkompatibler Hydrogele und deren Verwendung für die Biofabrikation von verschiedenen Geweben. Das elektrostatisch unterstützte Schreiben von Polymerschmelzen (Melt Electrowriting oder MEW) ist eine weitere Art des 3D Drucks, die am Lehrstuhl in einem speziellen MEW 3D Drucklabor weiterentwickelt und eingesetzt wird. MEW ist in der Lage Nano- bzw. Mikrometer große Fasern aus bioabbaubaren medizinisch einsetzbaren Polymeren herzustellen, die als Biomaterialien, Träger für die Zellkultur oder als strukturgebende Verstärkungen für Biotinten oder Hydrogele eingesetzt werden können. Ein spezieller Vorteil dieses Verfahrens ist die Tatsache, dass der Durchmesser der Fasern während des Drucks geändert werden kann, so dass multi-modale und mehrphasige Strukturen mit einem einzigen Nadeldurchmesser erhalten werden können (Abb. 1). Diese Präzision wird erreicht durch die Kombination des elektrostatischen Verstreckens der Polymerschmelzen und der automatisierten Ablage der gebildeten Fasern.

Bioaktive Anorganische Gerüste

Keramische Stützstrukturen werden vor allem im Bereich des Knochenersatzes eingesetzt und dienen dort als Unterstützung für das Wachstum neuen Hartgewebes. Die Herstellung solcher Strukturen erfolgt vorzugsweise aus Calciumphosphaten, die im Rahmen einer Zementreaktion zu den festen Struktu-

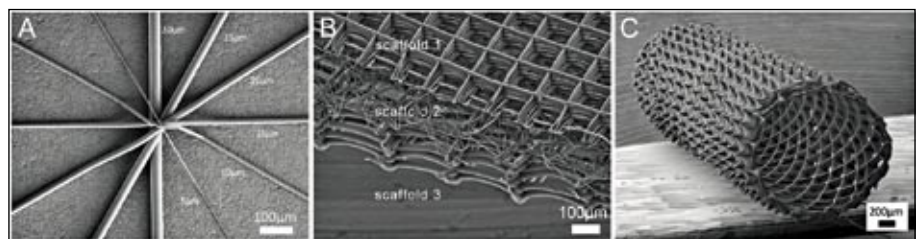


Abb. 1: (A) Mit MEW 3D Druck direkt geschriebene Fasern aus medizinisch verwendbaren Polymeren (B) multimodaler und multiphasiger Zellträger für biomedizinische Anwendungen (C) ebenfalls hergestellte Röhren mit einzigartigen mechanischen Eigenschaften. A & B reproduziert aus Hrynevich et al. (2018) sowie C aus McColl et al. (2018) beide mit Erlaubnis von Creative Commons Attribution 4.0 International License.

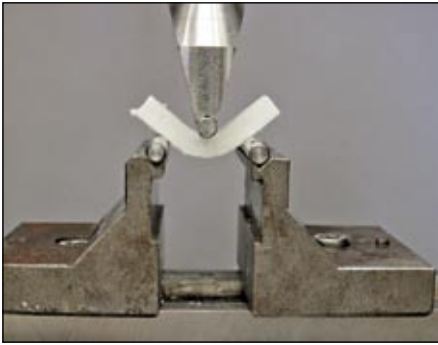


Abb. 2: Pseudo-duktiler Formkörper eines dual härtenden Knochenzementes unter Biegebelastung.

ren aushärten. Je nach Einsatzgebiet ist die Anwendung der biodegradierbaren Knochenersatzwerkstoffe in Form von wässrigen Pasten, oder nach erfolgter Aushärtung in Form von Granulaten oder einfachen Formkörpern von Vorteil. Die Übertragung der Zementsysteme auf den 3D-Pulverdruck erlaubt dabei die Herstellung patientenspezifischer Implantate, die optimal für den jeweiligen Defekt hergestellt werden können. Aktuelle Entwicklungen auf dem Feld solcher Biozemente sind auf die Verbesserung der mechanischen Eigenschaften fokussiert und sollen insbesondere die spröde Brüchigkeit der Keramiken reduzieren. Hierzu eignen sich neben der Faserverstärkung vor allem dual härtende Systeme, bei denen eine zusätzliche Hydrogel-Phase im Zement gebildet wird, so dass das erhaltene Implantat vorteilhafte pseudo-duktilen Eigenschaften bekommt (Abb. 2). Eine weitere Verbesserung der biologischen Eigenschaften der Materialien wird erreicht durch die zusätzliche Beladung mit Arzneistoffen, die kontrolliert in den Knochendefekt abgegeben werden können. Neben dem Einsatz proteinbasierter Wachstumsfaktoren wird auch die Ausstattung der Keramiken mit bioaktiven Ionen wie Sr^{2+} oder Cu^{2+} erforscht. Als eine weitere neue Entwicklung sind darüber hinaus Magnesium Phosphate als Knochenersatzmaterialien im Fokus. Bis diesen soll die bessere Löslichkeit im biologischen Milieu eine schnellere Heilung des Knochendefekts erlauben.

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 adhären, 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 Zellen 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 und Immunreaktionen analysiert werden (Abb. 3). Hierfür werden primäre mesenchymale Stammzellen aus verschiedenen Geweben sowie primäre Monozyten und Neutrophile verwendet. 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 Verbundwerkstoffe, sowie zur Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen. Zielgruppen sind Studenten der Zahnheilkunde und des Masterstudiengangs Biomedizin. Insbesondere steht bei den Lehr-

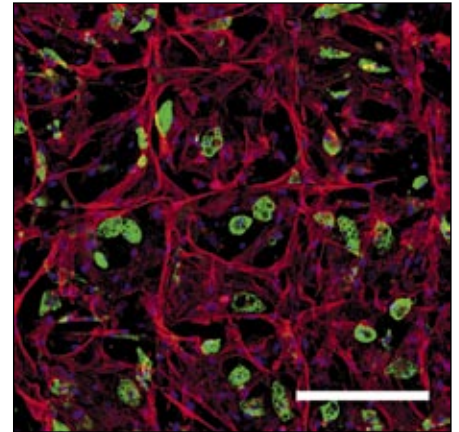


Abb. 3: Adipogene Differenzierung von Stammzellen auf einem MEW Zellträger. Maßstab: 200 μm .

tätigkeiten der interdisziplinäre und transformativ Bachelor- und Masterstudiengang Funktionswerkstoffe im Fokus. Ein besonderes Lehrangebot besteht in dem Master-Studiengang *Biofabrication*, der zusammen mit den Universitäten Utrecht (NL), Wollongong (AUS) und Queensland University of Technology (QUT, AUS) durchgeführt wird und den Studierenden ermöglicht in einem Studiengang, Abschlüsse von zwei verschiedenen Universitäten zu erhalten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bertlein S, Brown G, Lim KS, Juengst T, Boeck T, Blunk T, Tessmar J, Hooper GJ, Woodfield T, Groll J. (2017) Thiol-ene Clickable Gelatin: a Platform Bioink for Multiple 3D Biofabrication Technologies. *Adv Mater* 29:1703404.

Feineis S, Lutz J, Heffele L, Endl E, Albrecht K, Groll J. (2018) Thioether-Polyglycidol as Multivalent and Multifunctional Coating System for Gold Nanoparticles. *Adv Mater* 30:1704972.

Hrynevich A, Şen Elçi B, Haigh JN, McMaster R, Youssef A, Blum C, Blunk T, Hochleitner G, Groll J, Dalton PD. (2018) Dimension-based design of melt electrowritten scaffolds. *Small* 14:1800232.

Schamel M, Barralet JE, Gelinsky M, Groll J, Gbureck U. (2017) Intrinsic 3D Prestressing: A New Route for Increasing Strength and Improving Toughness of Hybrid Inorganic Biocements. *Adv Mater* 29:1701035.

Stuckensen K, Schwab A, Knauer M, Ehlicke F, Reboredo J, Gbureck U, Walles H, Groll J. (2018). Tissue mimicry in morphology and composition promotes hierarchical matrix remodelling of invading stem cells. *Adv Mater* 30:1706754.

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.ukw.de/kieferorthopaedie**

**Prof. Dr. rer. nat. Kathleen Wermke
Tel.: 0931/201-73310**

Aufgaben und Struktur

In der Poliklinik für Kieferorthopädie sind unter der Leitung der Direktorin, Frau Prof. Dr. Stellzig-Eisenhauer, neun wissenschaftliche Mitarbeiter in der Patientenversorgung, der Forschung und der studentischen Lehre tätig.

Die Krankenversorgung an der Poliklinik für Kieferorthopädie umfasst das gesamte Spektrum der kieferorthopädischen Anomalien. Dazu zählen im Kindes- und Jugendalter die Prophylaxe von Zahn- und Kieferfehlstellungen, die Therapie von Kieferfehlagen 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-, Kiefer- und 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 Koporthese in enger Zusammenarbeit mit der pädiatrischen Neurochirurgie sowie der Poliklinik für 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 non-invasiven dynamischen Behandlungsverfahrens mittels individuell angepasster Koporthese.

(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 Schädeldehnbildungen (mit/ ohne Operation bzw. mit/ ohne Helmtherapie) beitragen.

Der Beitrag der Poliklinik für Kieferorthopädie ist hierbei erstmals der Aufbau einer longitudinalen 3D-Datenbank morphometrisch, standardisierter 3D-Normwerte des Neuro- und Viszerokraniums bei gesunden Kindern sowie Kindern mit Schädeldeformitäten. Dieses Projekt wurde 2011 mit dem 1. Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie ausgezeichnet.

Im Laufe der letzten Jahre konnten im Rahmen dieses interdisziplinären Projektes zahlreiche nationale und internationale Publikationen veröffentlicht werden.

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 unter-

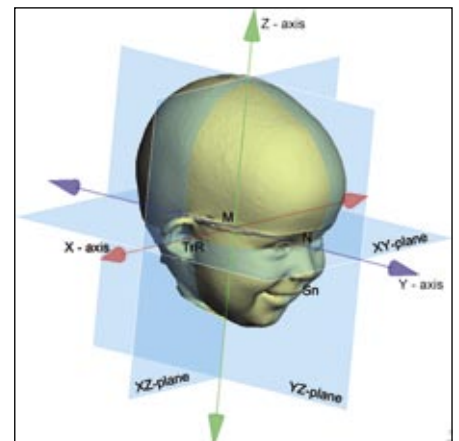


Abb. 1: Dreidimensionale Analyse eines Säuglingskopfes.



Abb. 2: Überlagerung der 3D-Datensätze eines Patienten mit lagerungsbedingter Kopfsymmetrie vor bzw. nach erfolgreicher Kieferorthopädie.

sucht, 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.

Dieses interdisziplinäre, multizentrische Projekt wird von der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie seit 2017 finanziell gefördert. Die ersten Studienergebnisse wurden bereits 2018 im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie der Fachgesellschaft präsentiert. Hierfür wurde der Tagungsbestpreis für den besten Vortrag eines Nachwuchswissenschaftlers verliehen.

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 Durchbruchmechanismus von primär nicht ankylosierter Zähne war bislang nicht bekannt. Im Rahmen einer interdisziplinären klinischen und molekulargenetischen Studie

konnten erstmals drei heterozygote Mutationen im PTH1R-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. Seitdem wurden mehr als 30 neue Mutationen des PTH1R-Gens identifiziert, die an der Pathogenese der primären Zahndurchbruchsstörung beteiligt sind (PUBLIKATION Roth et al.). Im Rahmen eines IZKF-geförderten Forschungsvorhabens konnte ein Zellkulturmodell etabliert werden, welches die molekulare und zellbiologische Charakterisierung der funktionellen Eigenschaften mutierter PTH1-Rezeptoren ermöglicht. Erste Daten zeigten, dass bei einigen der mutierten Rezeptoren eine Änderung der zellulären Lokalisation und eine Funktionseinschränkung hinsichtlich der Aktivierung nachgeschalteter Signalwege auftrat. Während der Wildtyprezeptor sich insbesondere im Bereich der Zellmembran nachweisen lässt, lokalisieren sich PTH1R-Mutanten vor allem im Bereich des Zellkerns und des endoplasmatischen Retikulums. Dadurch kommt es zu einer Störung der PTH-regulierten Signalwege (PUBLIKATION Subramanian). In einer aktuell von der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie geförderten Studie werden Methoden etabliert, welche die Charakterisierung der funktionellen Störung von PTH1R-Mutanten aus Blutproben von betroffenen Patienten ermöglichen sollen

Lehre

Die kieferorthopädischen Lehrveranstaltungen sollen Kenntnisse über Art, Umfang und Entstehung der Stellungenfehler 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

Kunz F, Platte P, Keß S, Geim L, Zeman F, Proff P, Hirschfelder U, Stellzig-Eisenhauer A. (2018) Correlation between oral health-related quality of life and orthodontic treatment need in children and adolescents-a prospective interdisciplinary multi-centre cohort study. *J Orofac Orthop* 79:297-308.

Kunz F, Schweitzer T, Große S, Waßmuth N, Stellzig-Eisenhauer A, Böhm H, Meyer-Marcotty P, Linz C. (2019) Head orthosis therapy in positional plagiocephaly: longitudinal 3D-investigation of long-term outcomes, compared with untreated infants and with a control group. *Eur J Orthod* 41:29-37.

Kunz F, Schweitzer T, Kunz J, Waßmuth N, Stellzig-Eisenhauer A, Böhm H, Meyer-Marcotty P, Linz C. (2017) Head Orthosis Therapy in Positional Plagiocephaly: Influence of Age and Severity of Asymmetry on Effect and Duration of Therapy. *Plast Reconstr Surg* 140:349-358.

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 Invest* 18:377-384.

Subramanian H, Döring F, Kollert S, Rukovatkina N, Sturm J, Gambaryan S, Stellzig-Eisenhauer A, Meyer-Marcotty P, Eigenthaler M, Wischmeyer E. (2016) PTH1R mutants found in patients with Primary Failure of Tooth Eruption disrupt G-protein signalling. *PLoS One* 11:e0167033.

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@uni-wuerzburg.de
www.ukw.de/mund-kiefer-und-plastische-gesichtschirurgie

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 Gewebettransfer. Neben der stationären Versorgung von ca. 1800 Patienten pro Jahr werden jährlich etwa 20.000 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 Gesichtsschädelsbereich
- kraniofazialen Fehlbildungen (bes. Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten)
- Gesichtsdefekten zur plastisch-ästhetischen Rekonstruktion
- dento-alveolären Erkrankungen
- Dentalimplantaten, einschließlich Knochenaugmentation
- Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen
- Kiefergelenkserkrankungen

Forschungsschwerpunkte

Forschungsgruppe Tumorbilogie 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 (v.a. aus dem Bereich der Immunonkologie), 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. Kübler)

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-Geweberegeneration

(C. Linz, A. Fuchs, U. Müller-Richter, A. Kübler, P. Dalton (Funktionswerkstoffe in Medizin und Zahnmedizin))

In der der Forschungsgruppe wurde eine melt-elektrogesponnene Membran zur intraoralen Rehabilitation von Hart- und Weichgewebsdefekten entwickelt. Diese besteht aus medizinisch zugelassenem Polycaprolacton und vereint optimale Wachstumsbedingungen für Mundschleimhaut, einen bakterien-dichte Kern und optimale Regenerationsbedingungen für das knöcherne Transplantatlager. Im Weiteren erfolgt eine Funktionalisierung der Membran.

Forschungsgruppe 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 allen Arten von Schädeldeformitäten (vom lagerungsbedingten Plagiozephalus, über Einzelnahtsynostosen bis hin zu komplex, syndromalen Fällen) untersucht. Neben Untersuchungen zur Wahrnehmung betroffener Kinder, ihrer neurokognitiven Entwicklung und den Ängsten und Sorgen der Eltern wird in aktuellen Arbeiten an der Verbesserung der Diagnostik und operativen Therapie, sowie der Verbesserung bestehender und Entwicklung neuer Behandlungsalgorithmen von Kindern mit kraniofazialen Anomalien gearbeitet.

Forschungsgruppe Knochenregeneration und Knochenersatz

(A. Fuchs, C. Linz, 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 sol-

len. Hierbei werden Calciummagnesiumphosphat-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, C. Lapa, 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 Lymphknoten-tagings am Hals kann durch das FDG-PET/CT erhöht werden. Ziel ist die Verbesserung der Diagnostik, die frühzeitige Entdeckung von Rezidiven oder Zweitumoren und die Reduktion der Strahlenbelastung für betroffene Patienten bei gleichzeitiger Kostenreduktion.

Der Einfluss des HGF/Met-Signalwegs auf den Glucosemetabolismus des Kopf-Hals-Karzinoms (IZKF-Rotationsstelle Z-2/59_P, V. Boschert, 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 (HER2, HER3, HER4, cMet, AXL, etc.). Insbesondere die Rezeptor-tyrosinkinase cMet wird auch mit Veränderungen auf das Tumormikromilieu in Verbindung gebracht (Glucosestoffwechsel, PD-L1-Expression, u.a.m.). Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, den Einfluss von cMet (1) auf den Stoffwechsel der Tumorzellen und auf die Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen zu quantifizieren. Anschließend soll die funktionelle Relevanz dieses veränderten Tumormikromilieus durch Kokulturmodelle mit T-Zellen beleuchtet werden.

Grundlagenforschung zur Apoptoseinduktion des oralen Plattenepithelkarzinoms (Clinician Scientist Program/CCC Mainfranken, R. Brands)

Im Rahmen einer zielgerichteten Tumorthherapie 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 Multiple 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 Strukturbio-logie, -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

Brand TM, Hartmann S, Bhola NE, Peyser ND, Li H, Zeng Y, Isacson Wechsler E, Ranall MV, Bandyopadhyay S, Duvvuri U, Lavallee T, Jordan R, Johnson DE, Grandis JR. (2017) Human papilloma-virus regulates HER3 expression in head and neck cancer: implications for targeted HER3 therapy in HPV(+) patients. *Clin Cancer Res* 23:3072-3083.

Hartmann S, Bhola NE, Grandis JR. (2016) HGF/Met signaling in head and neck cancer: impact on the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 22:4005-4013.

Hartmann S, Sayehli CM, Maurus K, Bhola NE, Brands RC, Kübler AC, Müller-Richter UDA. (2018) Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs. *MKG-Chirurg* 11:30-37.

Lagler C, El-Mesery M, Kübler AC, Müller-Richter UDA, Stühmer T, Nickel J, Müller TD, Wajant H, Seher A. (2017) The anti-myeloma activity of bone morphogenetic protein 2 predominantly relies on the induction of growth arrest and is apoptosis-in-dependent. *PLoS One* 12: e0185720.

Linz C, Kunz F, Böhm H, Schweitzer T. (2017) Positional Skull Deformities. *Dtsch Arztebl Int* 114:535-542.

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
www.ukw.de/zahnaerztliche-prothetik

Aufgaben und Struktur

Die Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik (ca. 50 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 Gesichtsschmerzen 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 eines 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 Projekt wird die monolithische Verwendung von neuartigen zahnfarbenen Restaurationsmaterialien erforscht. Der Einsatz dieser neuen Werkstoffe ermöglicht, auch im Zusammenspiel mit implantatgetragenen Zahnersatz, neue prothetische Versorgungsmöglichkeiten. Um diese Einsatzmöglichkeiten noch weiter auszubauen, wurde der Einsatz minimalinvasiver, vollkeramischer Restaurationen zur Rekonstruktion der Kaufläche bei Patienten mit ausge dehnten Zahnhartsubstanzdefekten genauer untersucht. Hierzu wurden vollkeramische Tabletops (okklusale Veneers) aus Vollkeramik angefertigt und labortechnisch geprüft.

Postendodontische Versorgungen

Stark zerstörte Zähne werden durch Stifte und entsprechende Aufbauten versorgt. Dies ermöglicht den Erhalt von Zähnen, die normalerweise verloren gewesen wären. Obgleich zu diesem Themenkomplex multiple Studien vorliegen, sind einige Fragen noch immer nicht beantwortet. In mehreren systematischen Übersichtsarbeiten wurden diese

Fragestellungen zusammen mit der Poliklinik für Zahnerhaltung genauer untersucht und es konnten Antworten gefunden werden.

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.

Vor dem Hintergrund des Fehlens einer gerichtsverwertbaren Altersbestimmung von jugendlichen Menschen wurde in einer fachübergreifenden Kooperation mit dem Ludwig-Boltzmann-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

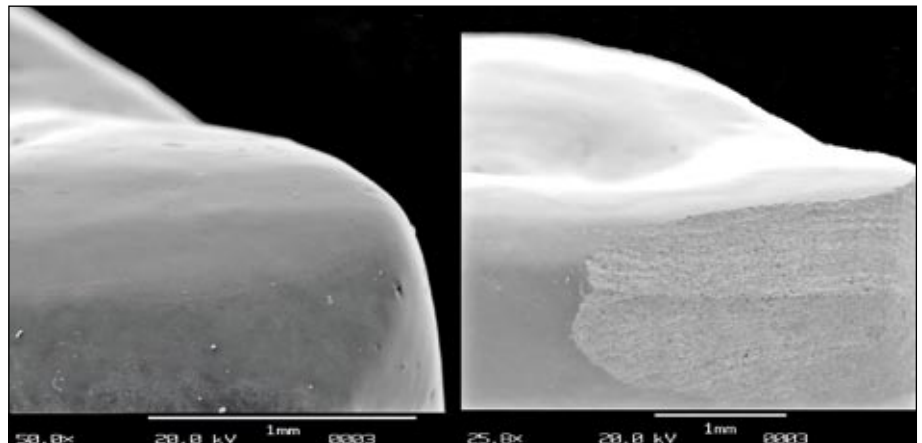


Abb. 1: Unbehandelte und eingeschliffene Keramikoberfläche einer Zahnkrone. Darstellung mittels rasterelektronenmikroskopischer Aufnahme.

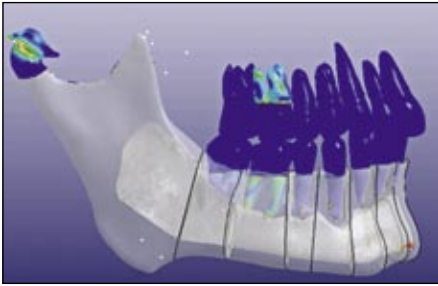


Abb. 2: Finite-Element-Situation beim Beißen auf dem Backenzahn. Die unterschiedlichen Farben repräsentieren verschiedene Spannungen im Zahnhalteapparat und im Kiefergelenk.

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 (KIT) 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.

Ebenso wird im Jahr 2019 ein DFG-Antrag im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit dem Bio-Motion-Center des Institutes für Sport und Sportwissenschaften am KIT gestellt werden. Mit diesem interdisziplinären Forschungsansatz von Zahnmedizin und Bewegungswissenschaften sollen die bisherigen gemeinsamen Arbeiten zum Zusammenhang zwischen dem kranio-mandibulären System und den posturalen Kontrollprozessen des menschlichen Körpers zielgerichtet fortgesetzt werden.

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 elektromyogra-

phischer, bildgebender und klinischer Untersuchungsverfahren. Aber auch psychosoziale Aspekte werden untersucht. In einer aktuellen Studie wird – zusammen mit der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie – untersucht, ob psychosoziale Aspekte bei Kindern mit einer erhöhten Aktivität der Kau-muskulatur einhergehen. Zusätzlich wurde – zusammen mit der Poliklinik für Kieferorthopädie und der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde – eine Sprechstunde für Schlaf-Apnoe-Patienten aufgebaut. 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 Wintersemesters in der vorlesungsfreien Zeit statt. 2018 waren in den praktischen Kursen insgesamt etwa 400 Studierende zu betreuen. Für den praktischen Unterricht stehen Lehrfilme, Kursanleitungen und zwei Werkstoffkunde-Skripte 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. M. Schmitter) alle ausbildungsrelevanten Gebiete des Fachs behandelt. Darüber hinaus werden in Sondervorlesungen/Seminaren spezielle Gebiete der Prothetik abgehandelt. Die Vorlesungen werden im 2-Semesterrhythmus abgehalten.

Im Schnitt werden pro Kurs und Student 2-3 Zahnersatzkonstruktionen eingegliedert, die einzeln benotet werden müssen. 2018 waren also etwa 800 prothetische Rehabilitationen in den Kursen sowie ca. 300 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. Seit 2018 werden diese Klausuren digital (auf Tablet-PCs) durchgeführt und ausgewertet.

Hinsichtlich der Unterrichtsmaterialien verfügt die Klinik über unterschiedliche Filme zu klinisch-praktischen Arbeitsgängen, 4 Kursanleitungen und 2 Werkstoffkundeskripten. Alle Vorlesungen stehen den Studierenden als PDF-Dateien zur Verfügung.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Giannakopoulos NN, Rauer AK, Hellmann D, Hugger S, Schmitter M, Hugger A. (2018) Comparison of device-supported sensomotor training and splint intervention for myofascial temporomandibular disorder pain patients. *J Oral Rehabil* 45:669-676.

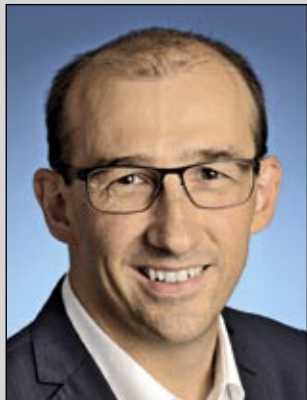
Naumann M, Schmitter M, Krastl G. (2018) Postendodontic restoration: endodontie post-and-core or no post at all? *J Adhesive Dent* 20:19-24.

Paterakis K, Schmitter M, Said Yenta-Michael S. (2018) Efficacy of epinephrine-free articain compared to articain with epinephrine (1:100 000) for maxillary infiltration. A randomized clinical trial. *J Oral Rehabil* 45:467-475.

Schmitter M, Kares-Vrincianu A, Kares H, Falsch C, Schindler HJ. (2018) Chronic stress and temporomandibular muscle activity in TMD patients and controls during sleep: a pilot study in females. *Cain Oral Invest* doi: 10.1007/s00784-018-2474-2.

Zenthöfer A, Rues S, Krisam J, Rustemeyer R, Rammelsberg P, Schmitter M. (2018) Debonding forces for two-piece zirconia abutments with implant platforms of different diameter and use of different luting strategies. *Int J Oral Maxillofac Implants* 33:1041-1046.

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.ukw.de/zahnerhaltung-und-parodontologie

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 Zahnmedizinischen Studierenden 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 Restaurationmaterialien 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 Zahnschmelz 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 Operationsmikroskop durchgeführt.

2015 wurde das Zahnunfallzentrum Würzburg als erstes interdisziplinäres Kompetenzzentrum in Deutschland für dento-alveoläre Traumata 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. R. Krug, Dr. S. Soliman, Dr. A. Schubert) 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 Be-



Abb. 1: Ästhetische, minimalinvasive Versorgung eines traumatisierten Frontzahnes.

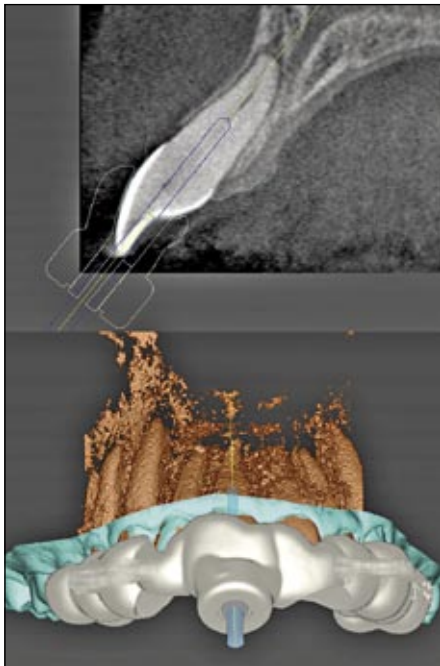


Abb. 2: „Guided Endodontics“ ein neues Verfahren für die Behandlung von Zähnen mit Pulpaobliteration.

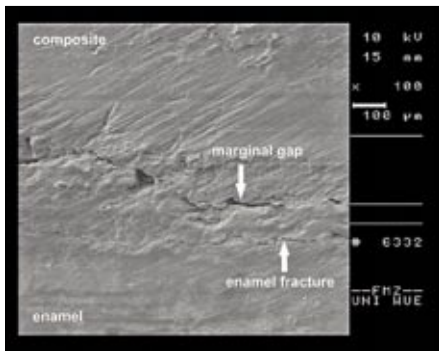


Abb. 3: Randanalyse einer Kompositrestauration mit dem Rasterelektronenmikroskop.

stimmung sowohl des Schrumpfungsverlaufs als auch der Temperatur während der Polymerisation zahnärztlicher Composite, 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 Legierungen nach einer Liegedauer von acht bis zehn Jahren untersucht.

Auf dem Gebiet der dento-alveolären Traummatologie 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 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 Phan-

tomkurs 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

Connert T, Krug R, Eggmann F, Emsermann I, ElAyouti A, Weiger R, Kühl S, Krastl G. (2019). Guided Endodontics vs. conventional access cavity preparation: A comparative study about the substance loss using 3D printed teeth. *J Endod* 45:327-331.

Krug R, Kremer K, Krastl G. (2019) Long-term retention of avulsed maxillary permanent incisors replanted after prolonged non-physiological storage. *Dent Traumatol* 35:147-152.

Krug R, Connert T, Soliman S, Syfrig B, Dietrich T, Krastl G. (2018) Surgical extrusion with an atraumatic extraction system: A clinical study. *J Prosthet Dent* 120:879-885.

Naumann M, Schmitter M, Frankenberger R, Krastl G. (2018) "Ferrule Comes First. Post Is Second!" Fake News and Alternative Facts? A Systematic Review. *J Endod* 44:212-219.

Soliman S, Meyer-Marcotty P, Hahn B, Halbleib K, Krastl G. (2018) Treatment of an Adolescent Patient with Dentinogenesis Imperfecta Using Indirect Composite Restorations - A Case Report and Literature Review. *J Adhes Dent* 20:345-354.

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf
(Leiter)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel: 0931/201-72630
Fax: 0931/201-72680
E-mail: schlagenha_u@ukw.de
www.ukw.de/zahnerhaltung-und-
parodontologie

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.

Adjuvante systemische Antibiose in der Therapie schwerer parodontaler Erkrankungen

(U. Schlagenhauf, Y. Jockel-Schneider)

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 Interventionsstudie (ABPARO) maßgeblich beteiligt. Ergebnisse der Studie wurden mittlerweile mehrfach in erstrangigen Fachjournals publiziert. Darüber hinaus bildeten die Daten der ABPARO-Studie die Grundlage für die Erarbeitung einer S3-e AWMF-Leitlinie zum Nutzen adjuvanter Antibiotikagabe in der Therapie parodontaler Erkrankungen, an deren Erstellung Frau Dr. Y. Jockel-Schneider als Koautorin maßgeblich mitbeteiligt war.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung für Parodontologie sind nachfolgend aufgelistet. Sie werden alle in Kollaboration mit anderen Instituten oder Kliniken der Universität Würzburg, des Universitätsklinikums Würzburg oder anderen nationalen und internationalen Partnern bearbeitet.

Parodontale Erkrankungen und kardiovaskuläre Gesundheit

(Y. Jockel-Schneider, S. Störk, U. Vogel, S. Frantz, U. Schlagenhauf)

Erste Ergebnisse einer klinischen Interventionsstudie, welche in Kollaboration mit der Klinik für Innere Medizin I und mit Unterstützung der DFG durchgeführt wurde, zeigen,

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



Abb. 1: Tiefreichende Auflösung des alveolären Knochens an Zahn 23 bei manifester Parodontitis



Abb. 2: Regeneration des alveolären Knochens an Zahn 23 zwei Jahre nach antiinfektiöser nichtchirurgischer Parodontaltherapie

dass die therapeutisch bedingte Elimination parodontaler Entzündungen einen signifikanten Einfluss auf die Auflösung von Parametern der vaskulären Dysfunktion ausübt. Weitere in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Universität Würzburg durchgeführte In vitro-Untersuchungen evaluierten die Variabilität der Thrombozytenaktivierung von *Porphyromonas gingivalis*-Wild Type-Stämmen, die aus Parodontitispatienten isoliert wurden. Die Datenanalyse enthüllte bedeutsame interindividuelle Unterschiede bezüglich der Geschwindigkeit der Aktivierung, des dabei verfolgten Aktivierungspaths sowie der Resistenz gegenüber üblichen Aktivierungshemmern wie Acetylsalizylsäure und Nitroprussid. Die Befunde deuten darauf hin, dass eine parodontitis-assoziierte Bakteriämie, welche das Eindringen virulenter *P. gingivalis*-Stämme in die Blutbahn ermöglicht, signifikant zur Entwicklung atherosklerotischer Läsionen beitragen könnte.

Socket Preservation nach Zahnextraktion (S. Fickl)

Nach Extraktion eines Zahnes zeigt der umgebende alveoläre Knochen eine ausgeprägte Resorptionstendenz, die eine funktionelle und ästhetisch unauffällige Wiederherstellung der Kaufunktion durch Eingliederung einer Brücke oder Insertion eines enossalen Zahnimplantates in vielen Fällen beeinträchtigt oder ohne zusätzliche knochenaugmentative

ve 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 Aus- und Weiterbildung in Europa sowie den parodontologischen Lernzielen des Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalogs Zahnmedizin (NKLZ) die von einer Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Schlagenhauf im Jahr 2015 formuliert wurden. 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

Fickl S, Fischer K, Petersen N, Happe A, Schlee M, Schlagenhauf U, Kerschull M. (2017) Dimensional Evaluation of Different Ridge Preservation Techniques: A Randomized Clinical Study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 37:403-410.

Jockel-Schneider Y, Bechtold M, Haubitz I, Stork S, Fickl S, Harks I, Eigenthaler M, Vollrath O, Baulmann J, Schlagenhauf U. (2018) Impact of anti-infective periodontal therapy on parameters of vascular health. *J Clin Periodontol* 45:354-363.

Jockel-Schneider Y, Kobsar A, Stellzig-Eisenhauer A, Vogel U, Stork S, Frantz S, Schlagenhauf U, Eigenthaler M. (2018) Wild-type isolates of *Porphyromonas gingivalis* derived from periodontitis patients display major variability in platelet activation. *J Clin Periodontol* 45:693-700.

Kocher T, Holtfreter B, Petersmann A, Eickholz P, Hoffmann T, Kaner D, Kim TS, Meyle J, Schlagenhauf U, Doering S, Gravemeier M, Prior K, Rathmann W, Harks I, Ehmke B, Koch R. (2019) Effect of Periodontal Treatment on HbA1c among Patients with Prediabetes. *J Dent Res* 98:171-179.

Pretzl B, Salzer S, Ehmke B, Schlagenhauf U, Dannewitz B, Dommisch H, Eickholz P, Jockel-Schneider Y. (2018) Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy-a consensus report. doi: 10.1007/s00784-018-2727-0. [Epub ahead of print].

Forschungszentren



| | |
|--|-----|
| Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCC MF) | 130 |
| Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) | 133 |
| Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) | 139 |
| Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin (RVZ) | 142 |
| Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) | 146 |



Comprehensive Cancer Center
Mainfranken

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Ralf Bargou
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-35156
Fax: 0931/201-35952
E-mail: anmeldung_CCC@ukw.de
www.ccc.uni-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

Dr. med. Manfred Welslau
(Stellv. Direktor – Zusammenarbeit mit der
Region)
Tel.: 06021/4527300

PD Dr. rer. biol. hum. Jutta Riese
(Geschäftsführung)
Tel.: 0931/201-35151

Aufgaben und Struktur

Das CCC Mainfranken ist als integratives Krebsbehandlungs- und Krebsforschungszentrum seit seiner Gründung im Jahr 2008 eine permanente Einrichtung der Medizinischen Fakultät und des Uniklinikums Würzburg mit eigenem permanenten Budget für die Aufrechterhaltung der zentralen Aufgaben & Strukturen. Das CCC MF ist aus dem 1983 gegründeten „Interdisziplinären Tumorzentrum an der Universität Würzburg“ hervorgegangen. Im Jahr 2011 wurde das Zentrum erstmals von der Deutschen Krebshilfe e.V. als Onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet und wurde seitdem regelmäßig durch ein internationales Expertengremium als Spitzenzentrum bestätigt (zuletzt 2018). Im CCC MF werden Patienten mit Tumor-Erkrankungen interdisziplinär nach dem aktuellen Stand des Wissens behandelt. Darüber hinaus arbeiten die klinischen Experten 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“).

In 2010 wurde der Bereich Multidisziplinäre Krankenversorgung als Onkologisches Zentrum (OZW: Onkologisches Zentrum Würzburg) durch die Deutsche Krebsgesellschaft erst-zertifiziert und seitdem regelmäßig re-zertifiziert. Unter dem Dach des CCC MF mit OZW wurden in den letzten Jahren folgende Organkrebszentren & Module 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. Kübler)
- (9) Kinderonkologisches Zentrum
(Leitung: Prof. P.G. Schlegel)
- (10) Stammzelltransplantations-Zentrum
(Leitung: Prof. H. Einsele, Prof. P.G. Schlegel)
- (11) Europäisches Exzellenzzentrum für Neuroendokrine Tumore
(Leitung Prof. M. Scheurlen)
- (12) Zentrum für seltene Krebserkrankungen im Erwachsenenalter (ERN EURACAN,
Leitung: Prof. M. Fassnacht)

Multidisziplinäre Krankenversorgung

Die medizinische Betreuung und Beratung von Tumorkranken 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 17 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. Hinzu ist 2017 ein 2-wöchentlich stattfindendes „Molekulares Tumorboard“ gekommen, an dem sich neben klinisch tätigen Kollegen und Pathologen auch Bioinformatiker, Humangene-

tiker; Biochemiker und Ärzte des interdisziplinären Studienzentrums und der Early Clinical Trial Unit beteiligen.

In den letzten Jahren wurden zusätzlich zu den interdisziplinären Tumorkonferenzen neue interdisziplinäre Sprechstunden im Bereich GI-Tumore, endokrine Tumore, Prostatakarzinom, thorakale Tumore, gynäkologische Tumore, urologische Tumore und Kopf-Halstumore etabliert. Im Zentralgebäude des CCC MF (C16) befinden sich die interdisziplinäre onkologische Tagestherapieambulanz (IOT), das zentrale QM Team mit Tumor-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Appenzeller S, Gesierich A, Thiem A, Hufnagel A, Jessen C, Kneitz H, Regensburg M, Schmidt C, Zirkenbach V, Bischler T, Schilling B, Siedel C, Goebeler ME, Houben R, Schrama D, Gehrig A, Rost S, Maurus K, Bargou R, Rosenwald A, Scharf M, Goebeler M, Meierjohann S. (2018) The identification of patient-specific mutations reveals dual pathway activation in most patients with melanoma and activated receptor tyrosine kinases in BRAF/NRAS wild-type melanomas. *Cancer* doi: 10.1002/cncr.31843. [Epub ahead of print].

Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, ..., Rosenwald A, Thorner AR, Meyerson ML, Golub TR, Beroukhim R, Wulf GG, Ott G, Rodig SJ, Monti S, Neuberg DS, Loeffler M, Pfeunderschuh M, Trümper L, Getz G, Shipp MA. (2018) Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 24:1290-1291.

Dejere FR, Royle N, Herold S, Kalb J, Walz S, Ade CP, Mastroianni G, Vanselow JT, Schlosser A, Wolf E, Kempa S, Eilers M. (2017) The MYC mRNA 3'-UTR couples RNA polymerase II function to glutamine and ribonucleotide levels. *EMBO J* 36:1854-1868.

Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtacka RH, Mozzillo N, ..., Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hoefler RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. (2017) Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 376:2211-2222.

Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp MS, Brüggemann M, Horst HA, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. (2018) Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 131:1522-1531.

Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris HA, Schellens JHM, Middleton MR, Berlin J, Schuler M, Gil-Martin M, Rugo HS, Seggewiss-Bernhardt R, Huang A, Bootle D, Demansee D, Blumenstein L, Coughlin C, Quadt C, Baselga J. (2018) Phosphatidylinositol 3-Kinase α -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. *J. Clin Oncol* 36:1291-1299.

register, Teile der zentralen CCC MF Ambulanz mit interdisziplinären Sprechstunden für klinische Studien, Psychoonkologie, Komplementär-Onkologie und Ernährung.

Das Leistungsangebot des CCC MF umfasst zudem:

- Sozialrechtliche Beratung
- Vermittlung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen
- Informationsveranstaltungen für Patienten, Angehörige und die interessierte Öffentlichkeit über Tumorbehandlung und Prävention
- Gruppenkurse und Seminare zu supportiven Maßnahmen (Yoga, Nikotinentwöhnung, Sport)
- Beratung und Betreuung von Patienten und Angehörigen mit hereditären Tumorerkrankungen
- Weiterbildungs- und Fortbildungsangebote für Fachpersonal

Im Jahr 2014 wurde ein zentrales Eingangsportal mit zentralem Lotsensystem etabliert, mit dem Ziel, jeden Patienten des CCC MF durch die Stationen der interdisziplinären Patientenversorgung bis hin zur Nachsorge möglichst reibungslos zu führen. Dabei sind die Lotsen verlässliche Ansprechpartner für Patienten, Angehörige und mitbehandelnde Ärzte des regionalen Versorgungsnetzwerkes.

Outreach/Regionales Versorgungsnetzwerk

Neben den Kliniken und Instituten des Universitätsklinikums und der Universität sind derzeit insgesamt 32 kooperierende Einrichtungen (11 Akutkliniken, 8 Rehakliniken und 13 Praxen bzw. MVZ) mit dem CCC MF assoziiert. Derzeit gibt es im Netzwerk 3 zertifizierte Onkologische Zentren und 27 Organkrebszentren.

Zusammen mit und für die Partnereinrichtungen organisiert das CCC MF ein regionales Studiennetzwerk, ein Trainings- und Ausbildungsprogramm und unterstützt die externen Einrichtungen bei der Qualitätskontrolle. In den strukturschwachen ländlichen Gegenden leistet das CCC MF personelle Unterstützung vor Ort durch Ärzte des Uniklinikums, die teilweise in 5 kooperierenden Einrichtungen arbeiten. Jährlich werden im Netzwerk ca. 10.000 Tumorpatienten in interdisziplinären Tumorboards besprochen, davon die Hälfte in Tumorboards der Partnereinrichtungen und hiervon wiederum ca. 40% mit Beteiligung von UKW-Ärzten.

Forschungsschwerpunkte

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 MF vier translational ausgerichtete Forschungsschwerpunkt-Programme entwickelt: (A) Identifizierung kritischer Regulatoren des Tumorzell-Stoffwechsels, (B) Immun-Onkologie, (C) zielgerichtete Radiotherapie und molekulares Imaging, seit 2013 ist die Tumorgenom-Sequenzierung und die personalisierte Medizin als viertes Schwerpunktprogramm etabliert (D).

In den letzten Jahren konnten Ergebnisse aus der präklinischen Forschung dieser Programme erfolgreich klinisch umgesetzt werden. Beispielsweise waren Wissenschaftler des CCC MF federführend an der Entwicklung des bispezifischen BiTE Antikörpers Blinatumomab vom Labor bis an Krankenbett und schließlich bis zur Zulassung bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL), und somit bis zur Etablierung in der regulären Krankenversorgung, beteiligt. (Programm B).

Ein weiteres translationales Forschungshighlight 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 & II 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, Prostatakarzinom und Bronchialkarzinome entwickelt. Die Kombination aus neuen molekularen bildgebenden Verfahren, Tumorgenomik und Präzisions-Chirurgie hat sich in den letzten Jahren zu einem völlig neuen Forschungsfeld am CCC MF entwickelt und ist ein wesentliches Element der Präzisionsonkologie und personalisierten Medizin.

Das Genom-Sequenzierungsprogramm (Forschungsschwerpunkt D) wurde mittlerweile für die Mehrzahl aller Tumorentitäten erfolgreich etabliert und führte in jüngster Zeit zur Identifizierung neuer pathogenetischer Pathways und neuer Zielstrukturen als Grundla-

ge für die Entwicklung zielgerichteter und personalisierter Therapieansätze, die bereits in klinischen Studien - beispielsweise bei Kopfhals-Tumoren - getestet werden. Die erweiterte Genomdiagnostik wird zudem für einige Entitäten bereits schrittweise in die klinische Versorgung von Krebspatienten umgesetzt. So ist das CCC MF seit 2018 Standort des nationalen Lungengenomnetzwerkes der Deutschen Krebshilfe (nNGM). Ziel des Netzwerkes ist es, allen Patienten in Deutschland mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs moderne Hochdurchsatzdiagnostik und neueste personalisierte molekulare Therapieansätze anzubieten.

Klinische Forschung

Zusätzlich zu den oben beschriebenen translationalen Forschungsprogrammen hat das CCC MF eine breite Infrastruktur für ein umfangreiches klinisches Forschungsprogramm aufgebaut.

Das Klinische Krebsregister und Versorgungsforschung

Ein wesentliches Instrument der Versorgungsforschung als auch der Qualitätssicherung ist das CCCMF Tumorregister. Das Tumorregister sammelt Langzeit-Follow-up Daten der am CCC MF behandelten Tumorpatienten am Universitätsklinikum und der Region Unterfranken. Im Rahmen des Nationalen Krebsplanes wird zurzeit die Datenerhebung weiter ausgebaut (www.krebsregister-bayern.de). Das Register erlaubt in Kooperation mit dem Bayerischen Landeskrebsregister des Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit 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 Überlebenschancen von Patienten des CCC MF mit kolorektalem Karzinom und solchen



Abb. 1: Zunahme der Phase I Studienaktivität über die vergangenen 10 Jahre. Teile der Studien basieren auf Forschungsprogrammen des CCC MF (from-bench-to-bedside).

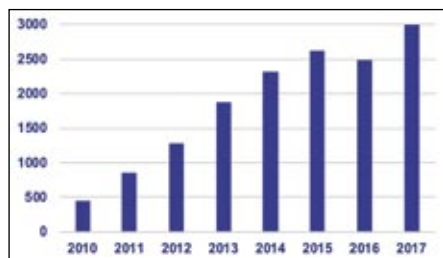


Abb. 2: Zunahme der Patientenzahlen, in den letzten Jahren, die im Rahmen des regionalen Netzwerkes des CCC MF in Studien rekrutiert wurden (Uniklinikum & Partnereinrichtungen der Region).

mit Lungenkrebs in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert hat.

Weitere Programme fokussieren auf verschiedene Aspekte der Versorgungsforschung einschließlich Supportivtherapie, Outcome Research, Psycho-Onkologie, Palliativmedizin und Investigator-initiierte Therapie-Optimierungsstudien. Ziel dieser Forschung ist, die Versorgungsstandards von Tumorpatienten kontinuierlich weiter zu entwickeln und zu verbessern.

Interdisziplinäres Studienzentrum mit ECTU

Das Interdisziplinäre Studienzentrum des CCC MF bietet die gesamte Infrastruktur zur Planung und Durchführung von Phase-I, -II und -III Studien für alle Kliniken des Universitätsklinikums. Dies umfasst Studienassistenten, Dokumentationsunterstützung, Datenmanagement, Qualitätsmanagement sowie Fort- und Weiterbildung für Ärzte/Wissenschaftler und Studienassistenten.

Eine besondere Einrichtung des CCC MF ist die Early Clinical Trial Unit (ECTU, Phase-I Unit). In dieser Einrichtung werden klinische Studien der Phasen I und IIa/b mit neuesten Substanzen für Patienten mit zumeist fortgeschrittener Tumorerkrankung angeboten und durchgeführt. Die Phase I Unit war die erste Einrichtung dieser Art in Deutschland und ist eine der größten onkologischen Phase-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 2017/2018 bei mehr als 30 aktiv rekrutierenden Studien pro Jahr. Der Schwerpunkt liegt in der Entwicklung personalisierter und immun-onkologischer Therapieansätze. Die ECTU ist somit ein wichtiges Strukturelement zur Umsetzung translationaler Forschungsprojekte in die Klinik (Abb. 1).

Zusätzlich zu frühen klinischen Studien bietet das CCC MF im Rahmen des interdisziplinären

Studienzentrums die Initiierung und Durchführung von großen und komplexen Phase-II und Phase III Studien im Bereich häufiger solider Tumore an. Eine Besonderheit ist hierbei, dass diese Studien in der Regel im Rahmen multidisziplinärer Prüfarztteams durchgeführt werden. Über das Interdisziplinäre Studienzentrum konnte ein umfangreiches multidisziplinäres Studienprogramm im Bereich Gynäko-Onkologie, Uro-Onkologie, GI-Tumore, Lungentumore, Sarkome, ZNS-Tumore sowie Kopf-Hals Tumore etabliert werden.

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 2017 mehr als 3000 Tumorpatienten im Einzugsgebiet des CCC MF im Rahmen klinischer Studien behandelt. (siehe Abb. 2).

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 zu neuen Behandlungsstandards verschiedener Tumorerkrankungen geführt haben (practice changing). Schlüsselarbeiten des CCC MF dieser Art kommen aus den Bereichen Nicht-Kleinzellige Bronchialkarzinome Hämato-Onkologie, Radio-Onkologie, endokrine Tumore, Supportiv-Therapie und Gastro-Intestinale Tumore

Lehre, Fort- und Weiterbildung

Das CCC MF organisiert federführend die Pflichtlehrveranstaltung „Interdisziplinäre Onkologie“ für Studenten der Humanmedizin im klinischen Teil des Studiums, den Masterstudiengang Molecular Oncology für Studenten der Lebenswissenschaften, sowie das Modul „Personalisierte Medizin“ im Rahmen des Elitestudienganges „Translationale Medizin“ für Medizinstudenten. Zudem bietet das CCC MF ein umfangreiches Fort- und Ausbildungsprogramm für Ärzte, Pflegepersonal und Study Nurses auch für Partnereinrichtungen des regionalen Versorgungsnetzwerkes an. Mit dem seit 2018 durch die Deutsche

Krebshilfe geförderten Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum bietet das CCC MF für Nachwuchswissenschaftler ein breites Förderprogramm. Ziel des Programmes ist es, neue Karrierewege sowohl für Naturwissenschaftler als auch für klinisch tätige Ärzte zu entwickeln und so den, für den medizinischen Fortschritt wichtigen Nachwuchs, besonders im Bereich der translationalen Krebsforschung, zu stärken. Das neue Nachwuchsprogramm wird organisatorisch durch das Interdisziplinäre Zentrum für klinische Forschung (IZKF) getragen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Juric D, Janku F, Rodón J, Burris HA, Mayer IA, Schuler M, Seggewiss-Bernhardt R, et al. (2018) *Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Altered and PIK3CA-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial*. *JAMA Oncol* 13:e184475.

Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, ..., Topp MS. (2017) *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. *N Engl J Med* 376:836-847.

Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR1, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Collaborators: ..., Deschler-Baier B, et al. (2017) *Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer*. *N Engl J Med* 376:629-640.

Schäfer R, Strnad V, Polgár C, Uter W, Hildebrandt G, ..., Polat B; Groupe Européen de Curiothérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). (2018) *Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial*. *Lancet Oncol* 19:834-844.

Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, ... Rosenwald A, et al. (2018) *Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. *N Engl J Med* 378:1396-1407.

Wegert J, Vokuhl C, Collord G, Del Castillo Velasco-Herrera M, Farndon SJ, ..., Rosenwald A, Gessler M, Behjati S. (2018) *Recurrent intragenic rearrangements of EGFR and BRAF in soft tissue tumors of infants*. *Nat Commun* 9:2378.

Deutsches Zentrum
für Herzinsuffizienz
Würzburg



KONTAKTDATEN

Am Schwarzenberg 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-46333
Fax: 0931/201-646333
E-mail: dzhi@ukw.de
www.dzhi.de

Prof. Dr. med. Christoph Maack (Sprecher)
Department Translationale Forschung
Tel.: 0931/201-46502

Prof. Dr. med. Stefan Frantz
(stellvertretender Sprecher)
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Tel.: 0931/201-39000

Prof. Dr. rer. nat. et med. habil.
Laura Schreiber, MBA
Department Kardiovaskuläre Bildgebung
Tel.: 0931/201-46365

Prof. Dr. med. Stefan Störk
Department Klinische Forschung
und Epidemiologie
Tel.: 0931/201-46363

Prof. Dr. med. Brenda Gerull
Department Kardiovaskuläre Genetik
Tel.: 0931/201-46457

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
(Mitglied des geschäftsführenden Vorstands)
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Peter Heuschmann
(Mitglied des geschäftsführenden Vorstands)
Institut für Klinische Epidemiologie und
Biometrie

Prof. Dr. med. Rainer Leyh
(Mitglied des geschäftsführenden Vorstands)
Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale
Gefäßchirurgie

Dr. Sebastian Ziegauß
(Geschäftsführer)
Tel.: 0931/201-46330

Übersicht

Herzschwäche (Herzinsuffizienz) hat sich zu einem der bedeutsamsten gesundheits- und sozioökonomisch relevanten Krankheitsbilder entwickelt. Aktuell leben etwa 3,2 Millionen Menschen mit Herzinsuffizienz in Deutschland, und jede zehnte Person über 70 Jahre ist betroffen. Herzinsuffizienz führt in Deutschland die Statistiken für Krankenhauseinweisungen und -sterblichkeit an. Die Lebensqualität der Betroffenen ist aufgrund der vielschichtigen Symptomatik schwer beeinträchtigt. Hinzu kommen die möglichen Folgen der Erkrankung, wie Schlaganfall, Denkstörungen, Depression, Niereninsuffizienz, kardiale Kachexie oder plötzlicher Herztod. Diese Konstellation macht die Herzinsuffizienz zu einem interdisziplinären Gesundheitsproblem. Andererseits begünstigen etliche Volkserkrankungen eine Herzinsuffizienz: Menschen mit Diabetes, Niereninsuffizienz und Tumoren haben ein höheres Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Die Ursachen für diese bilateralen Zusammenhänge sind unvollständig verstanden. Daher bedarf es langfristig konzentrierter Anstrengungen zur Verbesserung des Wissens um Krankheitsursachen, Therapieoptionen und Strategien für das Langzeitmanagement.

Ein großes Problem in der Entwicklung neuer Therapieansätze besteht darin, dass vielversprechende Entdeckungen und Entwicklungen aus dem vorklinischen (experimentellen) Bereich niemals den Weg in die Klinik zur tatsächlichen Behandlung von Betroffenen finden (sog. Translation). Die Gründe hierfür sind vielfach. Sie reichen von unzureichender Zusammenarbeit zwischen präklinischen und klinischen Institutionen, fehlenden Anreizen im Bereich der Wissenschaft, Rückgang der grundlagenwissenschaftlich tätigen Klinikern und Kliniker (sog. Clinician Scientist) bis hin zum steigenden wirtschaftlichen und

damit forschungshinderlichen Druck auf Universitätsklinik.

Das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) stellt sich diesen Herausforderungen und wird dafür seit 2010 und bis 2020 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als eines von acht Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren (IFB) gefördert. Ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal des DZHI ist, dass hier Grundlagenwissenschaftler, Kliniker sowie Experten aus dem Bildgebungsbereich (insbesondere Physiker) in einem interdisziplinären Team unter einem Dach zum Thema Herzinsuffizienz zusammenarbeiten. Hierfür wurde ein hochmodernes Forschungsgebäude errichtet und im Januar 2017 eingeweiht, welches die Interaktion der unterschiedlichen Disziplinen optimiert und die Translation in klinische Konzepte erleichtert. Das Gebäude hat eine Hauptnutzfläche von ca. 5000 m², davon fast 90 % Forschungsflächen.

Die wissenschaftliche Grundstruktur des DZHI besteht aus vier Forschungsprofessuren, die Kardiovaskuläre Genetik (Prof. Dr. Brenda Gerull), Translationale Forschung (Prof. Dr. Christoph Maack), Molekulare und Zelluläre Bildgebung (Prof. Dr. Laura Schreiber) sowie Klinische Forschung und Epidemiologie (Prof. Dr. Stefan Störk) als zentrale Säulen abbilden (Abb. 2, linkes Schema).

Um den Einfluss von Komorbiditäten auf den Verlauf einer Herzinsuffizienz, aber auch die Konsequenzen (bzw. Komplikationen) einer Herzinsuffizienz für andere Organsysteme zu erarbeiten, sind eine Reihe von Kliniken (Innere Medizin mit Kardiologie, Nephrologie, Pulmologie, Endokrinologie und Intensivmedizin; Neurologie; Psychiatrie; Chirurgie; Herzchirurgie; Radiologie; Neuroradiologie; Nuklearmedizin), aber auch grundlagenwissenschaftliche Institute von Universität und Universitätsklinikum (UKW) mit dem DZHI assoziiert (Abb. 2, rechter Teil). Diese struktu-



Abb. 1: Gruppenbild Retreat 2018 Kloster Schöntal.

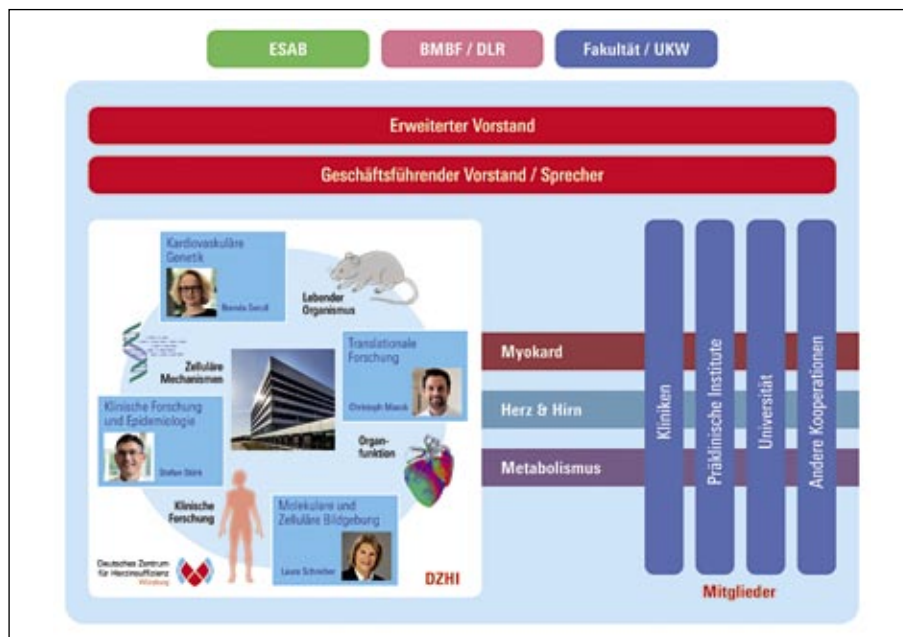


Abb. 2: Die vier Forschungsprofessuren für Genetik, Translationale Forschung, Imaging und Epidemiologie sind im Gebäude des DZHI untergebracht und eng vernetzt mit Kliniken und vorklinischen Instituten der Universität Würzburg.

relle und inhaltliche Vernetzung unter einem Dach stellt eine Innovation und ein internationales Alleinstellungsmerkmal dar. Die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen im DZHI vernetzten Disziplinen wird in die drei Themengebiete Myokard, Herz & Hirn sowie Metabolismus unterteilt:

- Der Projektbereich „Myokard“ untersucht die zentrale Rolle des Herzmuskels im kardiovaskulären Kontinuum bei der Entwicklung der Herzinsuffizienz in Grundlagenforschung, translationaler und patientenorientierter Forschung sowie multidisziplinärem Imaging.
- Der Projektbereich „Herz & Hirn“ untersucht die bidirektionalen Interaktionen zwischen Herz und Gehirn bei Herzinsuffizienz. Im Zentrum steht hierbei die Beziehung zwischen Herzinsuffizienz und Depression, die Identifizierung funktioneller und struktureller Defizite bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz sowie die Entwicklung einer systolischen Dysfunktion bei Patienten mit ischämischen Hirninfarkten.
- Der Projektbereich „Herz, Metabolismus und weitere Organe“ erforscht den Einfluss von (insbesondere metabolischen) Komorbiditäten für die Pathogenese der Herzinsuffizienz.

Das Zentrum unterstützt exzellente Wissenschaftler auf allen Karrierestufen, z. B. durch Start-up Projekte, Rotationsstellen, Juniorgruppen und Forschungsprofessuren. Ge-

meinsam 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“. Darüber hinaus trug das DZHI 2018 mit seinen Departments zur Einwerbung weiterer Drittmittel für ein Clinician-Scientist Programm der DFG bei (Union-CVD).

Ebenfalls 2018 konnten in enger Kooperation mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, dem Institut für Experimentelle Biomedizin und dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) drei neue Juniorgruppen ihre Arbeit aufnehmen (Dr. Clement Cochain, Dr. Jan Dudek und Dr. Gustavo Ramos).

Department Translationale Forschung

Leitung: Prof. Dr. med. Christoph Maack

Das Department für Translationale Forschung fokussiert sich auf die Mechanismen der Herzinsuffizienz sowie die Entwicklung neuer Therapiestrategien. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei auf der Regulation der elektromechanischen Kopplung, der Funktion von Mitochondrien sowie deren Zusammenspiel unter physiologischen, aber auch

krankhaften Umständen. Bei Herzinsuffizienz kommt es 1) zu einer Fehlregulation des zellulären Calcium-Haushalts, 2) einem energetischen Defizit und 3) zu oxidativem Stress. Mitochondrien stehen dabei im Zentrum, da sie die Hauptquellen des zellulären Energielieferanten ATP, aber auch von schädlichen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sind, und ihre Funktion ganz wesentlich durch Calcium reguliert wird.

Bei Herzinsuffizienz ist der Calcium-Haushalt in Herzmuskelzellen gestört, was die verringerte Schlagkraft des Herzens begründet. Wir entdeckten, dass hierdurch ebenfalls energetisches Defizit und oxidativer Stress verursacht werden. Zentrales Problem ist eine verringerte mitochondriale Calcium-Aufnahme und daraus folgend mangelhafte Stimulation des Citratzyklus, welcher die energiereichen Vorstufen für ATP Produktion und die anti-oxidative Kapazität liefert. In neueren Arbeiten beobachteten wir, dass durch pathologische Nachlasterhöhung, wie sie bei hohem Blutdruck oder Herzinsuffizienz besteht, oxidativer Stress in Mitochondrien verursacht werden kann. Darüber hinaus wird das therapeutische Potenzial von Medikamenten untersucht, die in Mitochondrien die Produktion von ROS verringern. In Tiermodellen der Herzinsuffizienz wurden hierdurch Zelltod, Herzinsuffizienz, Arrhythmien und Sterblichkeit verringert. Einige dieser Substanzen sind bereits in klinischer Erprobung bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Das Department für Translationale Forschung beherbergt zwei Core Facilities und eine Juniorgruppe. Die Core Facility „Zelluläre Elektrophysiologie“ (Leiter: Dr. Michael Kohlhaas) deckt ein breites Spektrum von Methoden ab, die eine integrative Analyse der elektromechanischen Kopplung sowie mitochondrialer Funktion und Bioenergetik in schlagenden Herzmuskelzellen erlaubt. Eine Schlüsseltechnik ist hierbei die Fluoreszenzmikroskopie, die mit der Patch-Clamp Technik und/oder Kraftmessungen an Herzmuskelzellen kombiniert werden kann. Die Core Facility „Mitochondriale Funktion“ hält darüber hinaus eine Reihe von Methoden zur Bestimmung der mitochondrialen Atmungskapazität sowie zur Detektion weiterer mitochondrialer Parameter vor.

Die Juniorgruppe von Dr. Jan Dudek beschäftigt sich mit der Fragestellung, wie Fehlfunktionen in Mitochondrien zu der Entwicklung von Kardiomyopathien beitragen. Da viele Funktionen der Mitochondrien an die mitochondrialen Membranen gekoppelt sind, interessiert sich die Juniorgruppe besonders für Defekte in der Biosynthese von Memb-

ranlipiden und die Auswirkungen auf den zellulären Metabolismus. Hierbei werden auch therapeutische Konzepte erprobt, die Defekte in Mitochondrien und Metabolismus beheben könnten. Darüber hinaus wird auch die Rolle von Mitochondrien für zelluläre Signaltransduktion untersucht, wie z. B. protektive Signalwege, die bei mitochondrialer Dysfunktion aktiviert werden (sog. „retrograde Signalwege“).

Department Kardiovaskuläre Bildgebung

Leitung: Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Laura M. Schreiber

Ultrahochfeld- (7T) MRT:

Das Hauptziel des Lehrstuhls für zelluläre und molekulare Bildgebung ist die Etablierung und Weiterentwicklung der 7T-Magnetresonanztomographie, insbesondere zur Diagnose, Monitoring und biomedizinischer Erforschung der Herzinsuffizienz. Die Bildgebungsinfrastruktur am DZHI erlaubt die Translation von Methoden und Entwicklungen vom Kleintier (Maus, Ratte) hin zum Patienten. Eine wichtige Rolle spielt dabei das Großtierversuch, das hinsichtlich (Patho-) Physiologie, möglicher chirurgischer und pharmakologischer Interventionsmöglichkeiten und MRT-Messtechniken dem menschlichen Organismus sehr ähnlich ist und so einerseits medizinische Grundlagenforschung, aber auch eine gute Vorbereitung klinischer Phase I- bis III-Studien erlaubt.

Kontrast-Techniken und Hyperpolarisation:

Am Lehrstuhl werden stabilisierte Nitroxylradikale (TEMPOL) als Kontrastmittel zur Visualisierung und Quantifizierung von oxidativem Stress im Herzen und herznahen Gefäßen genutzt. Des Weiteren wird die Erzeugung von Polarisationsverfahren zur Erzeugung hyperpolarisierter Flüssigkeiten für die höchst-sensitiven Metabolismus-MRT vorangetrieben, ebenso wie die Entwicklung von Verfahren zur Untersuchung der myokardialen Mikrostruktur.

Hardware-Entwicklung:

Im Bereich der Hardware Entwicklung werden elektronische Komponenten für den Einsatz in Ultrahochfeld MRT-Systemen realisiert. Das wichtigste Aufgabenfeld ist die Erforschung und Entwicklung hochkanaliger Hochfrequenz- und Shim- Spulen für die Ultrahochfeld-MRT.

Computergestützte Kardiologie:

Zur Untersuchung des Transports von im Blut gelösten Substanzen (z.B. Medikamenten-

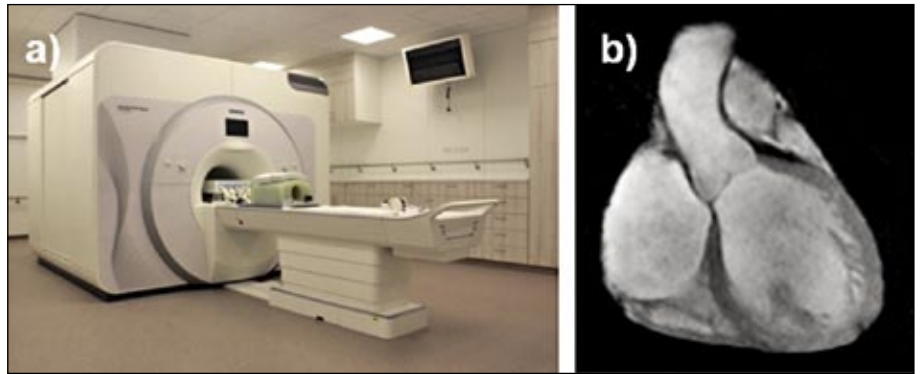


Abb. 3: a) 7T-MRT Gerät am DZHI; b) MRT-Aufnahme des linksventrikulären Ausflusstraktes des Herzens bei 7T.

te, Kontrastmittel) in den Koronargefäßen wird am Lehrstuhl ein in-silico-Modell der arteriellen Koronargefäße für strömungsmechanische Berechnungen auf High-Performance-Computerclustern entwickelt und angewendet. Methoden des maschinellen Lernens bzw. des Deep Learnings werden mit Simulations- und MRT-Daten kombiniert, um komplexe Strömungsvorgänge besser analysieren zu können und das Outcome von Erkrankungen (z.B. ventrikuläre Tachykardien) basierend auf funktionellen und strukturellen MRT-Aufnahmen vorhersagen zu können.

Department Kardiovaskuläre Genetik

Leitung: Prof. Dr. med. Brenda Gerull

Forschungsschwerpunkte:

Hereditäre Herzmuskelerkrankungen führen häufig auch schon bei jungen Betroffenen zu Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod. Die klinische Diagnose und Behandlung dieser genetischen Formen der Herzinsuffizienz sind limitiert durch (1) eingeschränktes Wissen der genetischen Ursachen, (2) unzureichendes Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen und (3) das Fehlen spezifischer Therapien. Unser Ziel ist es, durch die Anwendung von neuen genetischen Technologien und detaillierten funktionellen Analysen in Modellsystemen die molekularen, zellulären und genetischen Mechanismen der Krankheitsentstehung weiter aufzuklären.

Der Zebrafisch als Modellsystem für Kardiomyopathien:

Wir untersuchen die funktionellen Konsequenzen neuer genetischer Varianten in Krankheitsgenen im Modellsystem Zebrafisch. So haben wir bereits einige transgene Linien für Kandidatengene (ILK, TMEM43, PTPLA, etc.) unter Nutzung des Tol2 Trans-

poson Systems und der CRISPR/Cas9 Technologie generiert. Diese Linien werden hinsichtlich Entwicklungsstörungen, Herzmorphologie, Funktion und Rhythmusstörungen untersucht. Ziel ist es, molekulare Signalwege aufzudecken, die an der Pathogenese der Kardiomyopathien beteiligt sind, um hieraus therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Gestörte Zell-Zellverbindungen als Ursache der arrhythmogenen Kardiomyopathie:

Desmosomen sind Zell-Zellverbindungsstrukturen, die im Herzen in den Glanzstreifen zu finden und für den mechanischen Zusammenhalt der Kardiomyozyten verantwortlich sind. Mutationen in den drei Hauptproteingruppen, die am Aufbau der Desmosomen beteiligt sind, spielen in der Pathogenese der arrhythmogenen Kardiomyopathie eine Rol-

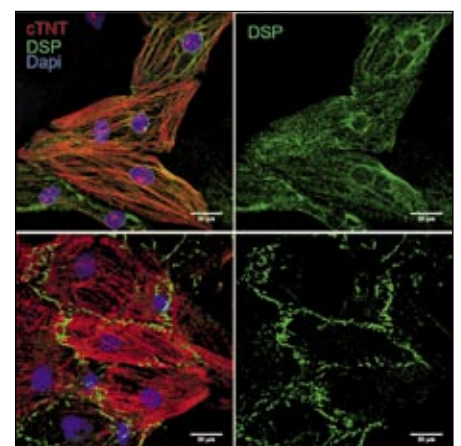


Abb. 4: Konfokale Aufnahmen von Immunfluoreszenzfärbungen differenzierter Kardiomyozyten (Tag 60) aus humanen iPS-Zellen. Es sind PKP2-defiziente Kardiomyozyten (oben) und die entsprechenden Kontrollzellen (unten) zu sehen. Desmoplakin (DSP) zeigt eine veränderte Lokalisation im Zytoplasma (oben), welches normal an der Zellmembran zu finden ist (unten). Kardiales Troponin T (cTNT).

le. Allerdings ist offen, welche genauen molekularen und zellulären Signalwege die Entstehung der Kardiomyopathie beeinflussen. Erste Ergebnisse zeigen, dass neben beeinträchtigter Zell-Zellinteraktion auch entzündliche und metabolische Veränderungen den Krankheitsprozess vorantreiben.

Die Rolle von LEMD2 bei arrhythmischer Kardiomyopathie:

Ein neues Zielgen für eine autosomal rezessiv vererbte Kardiomyopathie mit Arrhythmien ist LEMD2, welches in der inneren Kernmembran lokalisiert ist und die Bindung von Laminen ermöglicht, um hierdurch Chromatin in der nukleären Peripherie zu halten. Eine Mutation des LEMD2 Gens führt zu schwerer interstitieller Fibrose und stark veränderter Kernmorphologie im Herzen. Weiterhin altern Fibroblasten von Patienten und transdifferenzierte Zellen mit mutiertem LEMD2 vorzeitig, proliferieren eingeschränkt und gehen bestimmte Proteininteraktionen nicht mehr ein. Weitere Erkenntnisse werden derzeit mit Hilfe eines „knock-in“ Mausmodells angestrebt, um mechanistische Erkenntnisse in Therapieansätzen umzusetzen.

Kardiomyozyten aus humanen iPS-Zellen als Modellsystem für vererbte Kardiomyopathien:

Ein innovatives Modellsystem für die Erforschung der Pathogenese von Kardiomyopathien stellen humane induzierbare pluripotente Stammzellen (hiPSCs) und die daraus erzeugten Kardiomyozyten (CMs) dar. Diese werden aus reprogrammierten Fibroblasten von Patienten mit Kardiomyopathien erzeugt und mit iPSC von denselben Patienten verglichen, in denen durch Einsatz der CRISPR/Cas9-Technologie die Gendefekte repariert wurden (sog. isogene Kontrollen). Mit Hilfe dieser Technologie haben wir die Rolle der desmosomalen Proteine Plakophilin-2 (PKP2) und Desmoglein-2 (DSG2) für die Entstehung der arrhythmogenen Kardiomyopathie identifiziert. Wir beobachteten hierbei Defekte des Zytoskeletts sowie vermehrt Arrhythmien.

Department Klinische Forschung und Epidemiologie

Leitung: Prof. Dr. med. Stefan Störk

Das Department integriert die optimierte ambulante Herzinsuffizienztherapie mit klinischer Forschung. Modellhaft werden Strukturen entwickelt, die direkt der Patientenversorgung dienen und in überregionalen Projekten erprobt oder in die Regelversorgung aufgenommen werden. Im Department sind folgende Module verortet: DZHI-Ambulan-

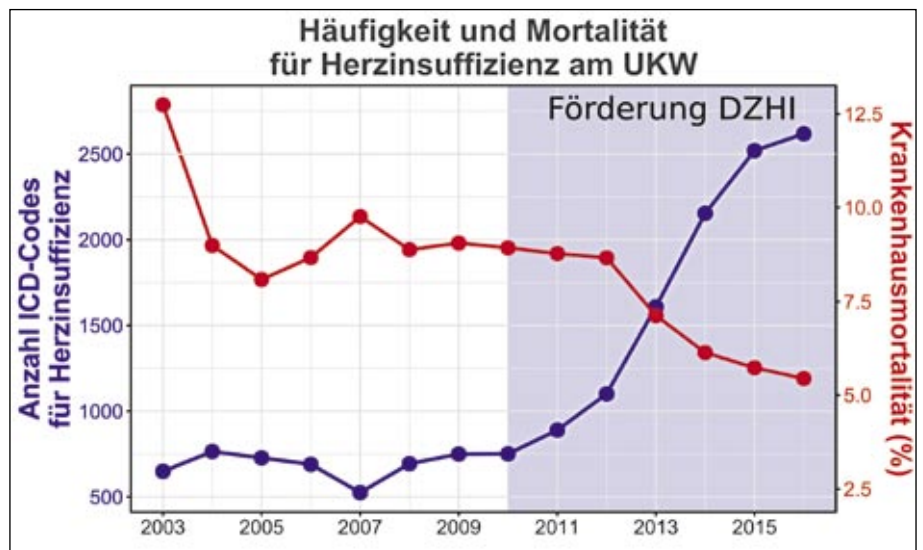


Abb. 4: Zahl der Krankenhausaufnahmen von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz (blaue Kurve) sowie Krankenhaussterblichkeit für Herzinsuffizienz (rote Kurve) in den Jahren zwischen 2003 und 2015 am Universitätsklinikum Würzburg (UKW). Die blaue Hinterlegung kennzeichnet den Zeitraum seit der Initiierung der DZHI Förderung (im Jahre 2010).

zen, Studienambulanzen, Joint Survey Unit für populationsbasierte Studien, Clinical Trial Office für (inter-)nationale Studien, Echocardiography Core Lab, DataWarehouse des DZHI, Biobank Subunit der ibdw und die Geschäftsstelle des Kompetenznetz Herzinsuffizienz Deutschland. Diese Strukturen sind über gemeinsam finanzierte Stellen und Kooperationsprojekte eng mit diversen Kooperationspartnern an Klinikum und Universität verbunden.

Integraler Bestandteil ist eine fachärztlich interdisziplinär breit aufgestellte, an die Medizinische Klinik I angeschlossene Ambulanz mit derzeit etwa 3.600 Patientinnen und Patienten pro Jahr, die zu einem großen Anteil auch an klinischen Studien teilnehmen. Das Ambulanzspektrum ist kardiologisch ausgerichtet mit Schwerpunkt Herzinsuffizienz und umfasst Spezialambulanzen für Therapie-resistente Hypertonie, Genetisch bedingte Herzkrankungen, Morbide Adipositas, Terminale Herzinsuffizienz und Herztransplantation, Kardiale Amyloidose und Sarkoidose. Die Klinische Studieneinheit charakterisiert alle Patienten in DZHI-Studien mit dem harmonisierten standardisierten DZHI-Datensatz und führt Kontrolluntersuchungen und Endpunkterhebungen durch. Pro Jahr werden ca. 40 klinische Studien betreut, die meisten davon mit mehrjähriger Laufzeit. Im Jahre 2018 betrug die Rekrutierungsrate in klinische Studien 70 bis 90 Patienten pro Monat. Pro Tag werden neben der klinischen Routine etwa 14 Studienvisiten durchgeführt. Das sog. Clinical Trial Office organisiert die Durchführung multi-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Angermann CE, Frantz S, Maack C. (2018) The Comprehensive Heart Failure Centre in Würzburg, Germany. *Eur Heart J* 39:1757-1760.

Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, ..., Störk S, ...; COMPASS Investigators. (2018) Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 391:219-229.

Bertero E and Maack C. (2018) Metabolic remodeling in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 15:457-470.

Brodehl A, Rezazadeh S, Williams T, ..., Gerull B. (2019) Mutations in ILK, encoding integrin-linked kinase, are associated with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Transl Res* 2019 Feb 15. pii:S1931-5244(19)30036-2.

Chowdhury A, Aich A, Jain G, ..., Dudek J. (2018) Defective Mitochondrial Cardiolipin Remodeling Dampens HIF-1alpha Expression in Hypoxia. *Cell Rep* 25:561-570 e6.

Edelmann F, Knosalla C, Mörike K, Muth C, Prien P, Störk S. (2018) Chronic Heart Failure - The German Care Guideline Heart Failure. *Dtsch Arztebl Int* 115:124-130.

Elabyad IA, Herrmann T, Bruns C, Bernarding J, Erni D. (2019). RF Shimming and Improved SAR Safety for MRI at 7 T With Combined Eight-Element Stepped Impedance Resonators and Traveling-Wave Antenna. *IEEE Trans Microw Theo Tech* 66:540 - 555.

Elabyad IA, Terekhov M, Stefanescu MR, Lohr D, Fischer M, Schreiber LM. (2019). Design and Evaluation of a Novel Symmetric Multichannel Transmit/Receive Coil Array for Cardiac MRI in Pigs at 7 T. *IEEE Trans Microw Theo Tech*, in press

nationaler Studien für ganz Deutschland, akquiriert Studienzentren, rekrutiert Patienten, monitort den Studienfortschritt und kommuniziert mit den Steering Committees in derzeit 7 großen Projekten. In der gemeinsam mit dem Institut für Klinische Biometrie und Epidemiologie (Prof. P. U. Heuschmann) betriebenen Joint Survey Unit werden populationsbasierte Studien durchgeführt. Im interdisziplinären STAAB Programm werden 5.000 Würzburger Bürgerinnen und Bürger im 4-jährigen Intervall nachuntersucht, um so die zur Herzinsuffizienz prädisponierenden Faktoren zu charakterisieren.

Das Department betreibt ein zertifiziertes Academic Echocardiography & Cardiovascular Core Lab, das fakultätsweit die Standardisierung der Echokardiographie auf dem Campus des Klinikums organisiert und qualitätskontrolliert. Im Core Lab erfolgt die Ausbildung sog. Echo-Technicians für die harmonisierte echokardiographische Untersuchung sowie die Auswertung von Echo-Scans für Routine und Forschung.

Weiterhin ist am Department die Weiterbildung von spezialisiertem Herzinsuffizienzpersonal angesiedelt, entwickelt in Kooperation mit der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC). Dieses speziell ausgebildete Personal muss ab 2020 in allen Zentren, Kliniken und Praxen vorgehalten werden, die an einem von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) zertifizierten Herzinsuffizienz-Netzwerk (HF-NET) beteiligt sind. Weitere Schulungsinitiativen umfassen spezialisierte Medizinische Fachangestellte für Herzinsuffizienz, die Ausbildung zum Clinician Scientist via Curriculum Clinical Research, sowie den Heart Failure Specialist nach dem Modell der DGK.

Das Data Warehouse erfasst systematisch und pseudonymisiert die Informationen aller ambulant und stationär behandelten Patientinnen und Patienten und bietet fakultätsweit allen Mitarbeitern eine Auswerteoberfläche an (PaDaWaN). So können Hypothesen niederschwellig an großen realen Patientenzahlen getestet und neue klinische Studien reliable geplant werden.

Die Diagnose Herzinsuffizienz hat am UKW nach Einrichtung des DZHI und Initiierung seiner spezialisierten Versorgungsprogramme stetig zugenommen (siehe Abbildung 4; blaue Kurve). Parallel dazu nahm die Krankenhaussterblichkeit von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz am UKW kontinuierlich ab (rote Kurve). Die beiden Kennzahlen sind im nationalen Vergleich jeweils im Spitzensegment.

Weitere Arbeitsgruppen

Einzelzell-Analyse kardiovaskulärer Inflammation

(Juniorgruppe C. Cochain)

Entzündung spielt eine entscheidende Rolle bei der ischämischen Herzkrankheit, da sie sowohl an der Entwicklung atherosklerotischer Läsionen beteiligt ist, die eine Herzischämie auslösen, als auch an dem Heilungsprozess, der nach einem Infarkt im Myokard stattfindet. Mit Hilfe der innovativen Einzelzell-RNA-Sequenzierungsmethode haben wir Immunzellen in Mausmodellen von Atherosklerose und Myokardinfarkt mit höchster Auflösung analysiert. Bei Atherosklerose konnten wir die transkriptionelle Landschaft von arteriellen Makrophagen entziffern, mit möglicherweise wichtigen funktionellen Implikationen bei der Entwicklung dieser Krankheit. In einem Mausmodell des Myokardinfarkts haben wir potenzielle neue Regulatoren der Makrophagen-vermittelten Herzreparatur im ischämischen Herzen aufgedeckt. Diese Ergebnisse könnten den Weg für ein besseres Verständnis der immunvermittelten Herzreparatur und neuer immunmodulatorischer Therapiestrategien für ischämische Herzkrankheiten ebnen.

Immuncardiology Lab

(Juniorgruppe G. Ramos)

Im immunkardiologischen Labor nähern wir uns dem infarzierten Herzen aus einer Perspektive, die die Wundheilung in den Mittelpunkt stellt, und beschäftigen uns mit der Frage, wie immunologische Vorgänge die myokardiale Heilung beeinflussen. Wir wollen herausfinden, welche kardialen Antigene für die Aktivierung von CD4⁺ T-Zellen in der Klinik und im experimentellen Herzinfarktmodell verantwortlich sind. Darüber hinaus planen wir, die heilsamen und schädlichen Aspekte der Post-Infarkt-Autoimmunität sowohl auf molekularer als auch auf systemischer Ebene zu analysieren, sodass in Zukunft therapeutische Strategien zur Optimierung der myokardialen Heilung entwickelt werden können.

Kardiale Molekulare Bildgebung

(AG T. Higuchi)

Der Schwerpunkt der kardialen molekularen Bildgebung / Nuklearkardiologie liegt in der prä- und klinischen Evaluierung neuester Radiopharmaka zur Erfassung verschiedenster metabolischer Zustände des Herzens. Hierbei kommen modernste molekulare Klein-

tier-Bildgebungsgeräte zum Einsatz: Neben einem Siemens Inveon PET Scanner wurde erst kürzlich ein MILabs E-class SPECT/CT der neuesten Generation am DZHI installiert. Hierbei steht in enger Kooperation mit der Radiochemie der Klinik für Nuklearmedizin (Direktor: Professor A. K. Buck) ein breites Portfolio der neuesten Radiopharmaka zur Verfügung, die in dezidierten (Klein)-Tier-Modellen getestet werden. So konnte in einem Myokarditis-Modell der Ratte der Verlauf einer Myokarditis mittels PET visualisiert und die kardiale Aufnahme mit entsprechenden immun-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kolokotronis K, Kühnisch J, Klopocki E, Dartsch J, Rost S, Huculak C, Mearini G, Störk S, Carrier L, Klaassen S, Gerull B. (2019) Biallelic mutation in MYH7 and MYBPC3 leads to severe cardiomyopathy with left ventricular non-compaction phenotype. *Hum Mutat.* 2019 Mar 29. doi:10.1002/humu.23757.

Lohr D, Terekhov M, Weng AM, Schroeder A, Wales H, Schreiber LM. (2019) Spin echo based cardiac diffusion imaging at 7T: An ex vivo study of the porcine heart at 7T and 3T. *PLoS One* 14: e0213994.

Maack C, Lehrke M, Backs J, ..., de Boer RA, Heymans S. (2018) Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 39:4243-4254.

Martens J, Panzer S, van den Wijngaard JPHM, Siebes M, Schreiber LM. (2017) Analysis of coronary contrast agent transport in bolus-based quantitative myocardial perfusion MRI measurements with computational fluid dynamics simulations. *Functional Imaging and Modelling of the Heart, Springer* 10263:369-380.

Nickel AG, Kohlhaas M, Bertero E, Wilhelm D, Wagner M, Sequeira V, Kreuzer MM, Dewenter M, Kappl R, Hoth M, Dudek J, Backs J, Maack C. (2019) CaMKII Does not Control Mitochondrial Ca(2+) Uptake in Cardiac Myocytes. *J Physiol.* 2019. Online ahead of print.

Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Martens K, Connor M, Jagers J, Parboosingh J, Gerull B. (2019) Genetic Association Study in Multigenerational Kindreds with Vasovagal Syncope. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 12:e006884.

Schulz SM, Ritter O, Zniva R, Nordbeck P, Wacker C, Jack M, Groschup G, Dencke T, Puppe F, Ertl G, Angermann C, Störk S, Pauli P. (2019) Efficacy of a web-based intervention for improving psychosocial well-being in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the randomized controlled ICD-FORUM trial. *Eur Heart J pii: ehz134.* doi: 10.1093/eurheartj/ehz134. [Epub ahead of print]

Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. (2017) Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 106:913-922.

histochemischen Verfahren verifiziert werden (1). Ein weiterer Schwerpunkt der AG liegt im Bereich der kardialen Innervationsbildung unter Verwendung neuester F18-markierter Radiopharmaka: Hier wird in grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten der exakte Aufnahme-Mechanismus dieser PET-Tracer eruiert. So kann sichergestellt werden, dass sich solche Innervations-Tracer an der präsynaptischen Nervenendigung analog zum physiologischen Noradrenalin verhalten (2).

Herz-Hirn-Interaktion

(AG A. Frey/U. Hofmann)

Im Konsortium mit den Kollegen der Neurologie, Neuroradiologie, Psychiatrie und Neurobiologie beschäftigt sich Frau PD Dr. Anna Frey (Medizinische Klinik I) mit der Interaktion zwischen Gehirn und Herz und insbesondere, wie sich eine Herzinsuffizienz auf die Gehirnleistung auswirkt. Um diesen Fragen nachzugehen, wurde eine klinische Kohorte von Patienten mit Herzinsuffizienz aufgebaut, die aktuell im Langzeitverlauf untersucht wird. Darüber hinaus wird am DZHI das Modell der kardialen Optogenetik etabliert, um zu untersuchen, inwiefern sich das Gehirn durch die Modulation der kardialen Funktion steuern und beeinflussen lässt.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Hofmann (Medizinische Klinik I) beschäftigt sich mit der Interaktion von Zellen der adaptiven Immunität (Lymphozyten) und Monozyten/Makrophagen als Teil des angeborenen Immunsystems bei Myokardkrankungen. Die Projekte werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Deutschen Stiftung für Herzforschung gefördert. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Nachwuchsgruppe von Dr. Gustavo Ramos. Prof. Dr. Hofmann leitet eine diagnostische Studie zur Erforschung des Zusammenhangs zwischen herzspezifischen T-Zellen und der Prognose nach einem Herzinfarkt (KAMI Studie). Zusammen mit dem Lehrstuhl von Frau Professor Laura Schreiber wurde weiterhin das Infarktmodell im Schwein etabliert. Damit sind zukünftig sowohl translationale therapeutische Studien als auch die Entwicklung neuer MR-basierter Bildgebungsverfahren geplant.

Zelluläre Kardiologie und molekulare Membranbiologie

(AG P. Eder-Negrin)

Die Arbeitsgruppe Eder-Negrin untersucht die Funktion von TRPC (Transient Receptor Potential Channels) Ionenkanälen, welche unter chronischen Belastungszuständen (z.B.

erhöhter Nachlast, Myokardinfarkt) einen gesteigerten Ca^{2+} -Einstrom ins Zytosol von Kardiomyozyten erlauben. Die Regulation dieser Ionenkanäle im Herzen ist weitgehend unbekannt. In unseren bisherigen Arbeiten konnten wir feststellen, dass das Signalprotein Calcineurin über den Ca^{2+} -Einstrom von TRPC Kanälen aktiviert wird und somit hypertrophes Wachstum des Herzens beschleunigt. Diese Wechselwirkung wird durch Proteine der Immunophilin-Familie (FKBP Protein) reguliert. Im Rahmen eines weiteren Projektes untersucht die Arbeitsgruppe den Zusammenhang zwischen Na^+ , der Freisetzung von Aldosteron und Fibrose-Entstehung im Verlauf einer Herzinsuffizienz.

Mitglieder des erweiterten Vorstands des DZHI

Prof. Dr. Wolfgang Bauer (Medizinische Klinik und Poliklinik I), Prof. Dr. Thorsten Bley (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie), 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 (DZHI), Prof. Dr. Süleyman Ergün (Institut für Anatomie und Zellbiologie), Prof. Dr. Georg Ertl (UKW), Prof. Dr. Martin Faßnacht-Capeller (Medizinische Klinik und Poliklinik I), Prof. Dr. Alfred Forchel (Universität Würzburg), Prof. Dr. Stefan Frantz (Medizinische Klinik und Poliklinik I), Dr. Anna Frey (Medizinische Klinik und Poliklinik I), Prof. Dr. Matthias Frosch (Medizinische Fakultät), Prof. Dr. Peter Jakob (Lehrstuhl für Experimentelle Physik V), Prof. Dr. Brenda Gerull (DZHI), Prof. Dr. Matthias Goebele (IZKF), Prof. Dr. Peter Heuschmann (Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie), Prof. Dr. Michaela Kuhn (Physiologisches Institut), Prof. Dr. Rainer Leyh (Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie), Prof. Dr. Christoph Maaack (DZHI), Prof. Dr. Bernhard Nieswandt (Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin), Prof. Dr. Paul Pauli (Institut für Psychologie), Prof. Dr. Laura Schreiber (DZHI), Anja Simon (UKW), Prof. Dr. Guido Stoll (Neurologische Klinik und Poliklinik), Prof. Dr. Stefan Störk (DZHI), Prof. Dr. Jens Volkmann (Neurologische Klinik und Poliklinik), Prof. Dr. Heike Walles (Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin), Prof. Dr. Alma Zernecke-Madsen (Institut für experimentelle Biomedizin)

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzi P, Pelisek J, Winkels H, Ley K, Wolf D, Saliba AE, Zernecke A. (2018) Single-Cell RNA-Seq Reveals the Transcriptional Landscape and Heterogeneity of Aortic Macrophages in Murine Atherosclerosis. *Circ Res.* 122:1661-1674.

Eder P. (2017) Cardiac Remodeling and Disease: SOCE and TRPC Signaling in Cardiac Pathology. *Adv Exp Med Biol* 993:505-521.

Frey A, Saxon VM, Popp S, Lehmann M, Mathes D, Pachel C, Hofmann U, Ertl G, Lesch KP, Frantz S. (2016) Early citalopram treatment increases mortality due to left ventricular rupture in mice after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 98:28-36.

Frey A, Sell R, Homola GA, Malsch C, Kraft P, Gunreben I, Morbach C, Alkonyi B, Schmid E, Colonna I, Müllges W, Ertl G, Heuschmann P, Solymosi L, Schmidt R, Störk S, Stoll G. (2018) Cognitive deficits and related brain lesions in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 6:583-592.

Keppner L, Heinrichs M, Rieckmann M, Dementgeot J, Frantz S, Hofmann U, Ramos G. (2018) Antibodies aggravate the development of ischemic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 315: H1358-H1367.

Kirschner N, Bandleon S, von Ehrlich-Treuenstädt V, Hartmann S, Schaaf A, Lamprecht AK, Miranda-Laferte E, Langsenlehner T, Ritter O, Eder P. (2016) TRPC4 α and TRPC4 β Similarly Affect Neonatal Cardiomyocyte Survival during Chronic GPCR Stimulation. *PLoS One.* 11:e0168446.

Ramos GC, van den Berg A, Nunes-Silva V, Weirather J, Peters L, Burkard M, Friedrich M, Pinnecker J, Abeßer M, Heinze KG, Schuh K, Beyersdorf N, Kerkau T, Dementgeot J, Frantz S, Hofmann U (2017) Myocardial aging as a T-cell-mediated phenomenon. *Proc Natl Acad Sci USA* 114: E2420-E2429.

Werner RA, Wakabayashi H, Bauer J, Schütz C, Zechmeister C, Hayakawa N, Javadi MS, Lapa C, Jahns R, Ergün S, Jahns V, Higuchi T. (2018) Longitudinal 18F-FDG PET Imaging in a Rat Model of Autoimmune Myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* doi: 10.1093/ehjci/jej119. [Epub ahead of print].

Werner RA, Kobayashi R, Javadi MS, Köck Z, Wakabayashi H, Unterecker S, Nakajima K, Lapa C, Menke A, Higuchi T. (2018) Impact of Novel Antidepressants on Cardiac Metaiodobenzyl-guanidine (mIBG) Uptake: Experimental Studies in SK-N-SH Cells and Healthy Rabbits. *J Nucl Med* 59:1099-1103.

Winkels H, Ehinger E, Vassallo M, Buscher K, Dinh HQ, Kobiyama K, Hamers AAJ, Cochain C, Vafadarnejad E, Saliba AE, Zernecke A, Pramod AB, Ghosh AK, Anto Michel N, Hoppe N, Hilgendorf I, Zirlik A, Hedrick CC, Ley K, Wolf D. (2018) Atlas of the Immune Cell Repertoire in Mouse Atherosclerosis Defined by Single-Cell RNA-Sequencing and Mass Cytometry. *Circ Res* 122:1675-1688.



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Matthias Goebeler
(Sprecher)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-56431
Fax: 0931/201-656430
E-mail: izkf@uk-wuerzburg.de
www.med.uni-wuerzburg.de/izkf

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 Förderinstrumente zur Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen vor Ort (Strukturförderung).

Peer Review-Verfahren und transparente Mittelverwaltung bilden die Voraussetzungen für das interne Forschungsmanagement des Zentrums. Die Organe des Zentrums bestehen aus

- der Zentrumskonferenz (Mitgliederversammlung),
- dem Vorstand, dem die Koordination der Programme sowie die Förderentscheidungen unterliegen sowie
- dem externen wissenschaftlichen Beirat, der die Aktivitäten des Zentrums begleitet und an der Begutachtung der Projektanträge beteiligt ist.

Das IZKF Würzburg wurde 1996 im Rahmen des BMBF-Programms „Gesundheitsförderung 2000“ eingerichtet und ist seit dem Jahr 2004 vollständig in die Finanzierung des Frei-

staates Bayern übergegangen. Das Budget beträgt seit 2010 rd. 5 Millionen Euro pro Jahr.

Forschungsschwerpunkte – Projektförderung

Die Forschungsschwerpunkte der Fakultät spiegeln sich in der IZKF-Projektförderung. Ziel dieser themenfokussierten Förderung ist es, die vorhandenen wissenschaftlichen Schwerpunkte der Fakultät stärker sachbezogen aufeinander auszurichten sowie neue Themenfelder aufzugreifen und weiterzuentwickeln. Für die Projekte ist eine 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 2017/2018 gab es zwei Antragstellungen. Im Durchschnitt werden pro Antragstellung etwa 30-35 Anträge eingereicht, von denen bis zu 10-12 Projekte

Tabelle -1 Übersicht über die IZKF-Nachwuchsförderprogramme

| Neues Fördermodul | Adressatinnen und Adressaten | Programme |
|-------------------|--|--|
| CAREER I | ... zu Beginn der wissenschaftlichen Weiterqualifizierung | MD/PhD-Stipendienprogramm Das MD/PhD-Programm umfasst eine dreijährige postgraduale, rein wissenschaftliche Weiterqualifizierung für Medizinerinnen und Mediziner mit Erlangung des Dr. rer. nat. (PhD). Das Programm wurde vom IZKF etabliert, 2012 von der GSLS übernommen und seitdem vom IZKF durch ein Stipendienprogramm begleitet. |
| | | Clinician Scientist-Programm (neu seit 2017) Bei dem Programm handelt es sich um ein dreijähriges strukturiertes und in die Facharztausbildung integriertes Ausbildungsprogramm für Medizinerinnen und Mediziner mit dem Erwerb von Zusatzqualifikationen. Zentraler Bestandteil der Förderung ist die Forschungsrotation im Umfang einer 50%-Stelle für 36 Monate. (siehe auch: Beitrag zum Integrative Clinician Scientist College - IZKF-Clinician Scientist-Programm) |
| | | Rotationsstellen Mit Rotationsstellen erhalten junge, in der Klinik tätige Medizinerinnen und Mediziner für einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten die Möglichkeit, von der Krankenversorgung für die Forschung freigestellt zu werden. RotationPLUS (neu seit 2016) Bei Rückkehr in den klinischen Alltag und erfolgreicher Rotation besteht die Möglichkeit, hier eine Anschlusspaketförderung einzuwerben. |
| CAREER II | ... mit dem Ziel, den ersten Schritt in die wissenschaftliche Selbstständigkeit zu unternehmen | Erstantrag-Programm Hier werden ganz gezielt Engagement, Kreativität und Interesse begabter Absolventinnen und Absolventen in der Medizin nach Abschluss der medizinischen Doktorarbeit und erster wissenschaftlicher Erfahrung aufgegriffen. Ziel ist, die Drittmittelfähigkeit durch den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe zu fördern. |
| | | Rückkehr-Programm (neu seit 2016) Mit einer Förderung im Rückkehr-Programm soll hochqualifiziertem wissenschaftlichen Forschungsnachwuchs aus dem Ausland die Möglichkeit geboten werden, mit einem Start-Paket die Voraussetzungen zu schaffen, ein eigenes Forschungsvorhaben mit einer eigenen Gruppe zu realisieren und sich damit weiter zu qualifizieren. |
| | | SONDERPROGRAMM: Habilitationsprogramm für Ärztinnen (seit 2017 im IZKF) Das Programm soll hochqualifizierte Ärztinnen auf dem Weg zur Habilitation unterstützen und somit einer größeren Anzahl von Frauen eine wissenschaftliche Karriere in der Hochschulmedizin ermöglichen. |
| CAREER III | ... mit ausgewiesener Forschungserfahrung | IZKF-forschungsgruppen Die Gruppen dienen der nachhaltigen Stärkung der Forschung in den Kliniken. Die Gruppenleiterpositionen wurden international ausgeschrieben und standen auch Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern offen. Die Förderung ist auf 3+2 Jahre angelegt und umfasst die Unterstützung einer Arbeitsgruppe im Umfang von mehr als 200.000 Euro p.a. Insgesamt hat das Zentrum seit 2012 sieben IZKF-Forschungsgruppen unterstützt, drei sind im Berichtszeitraum regulär ausgelaufen, drei neue Gruppen wurden in die Förderung aufgenommen. Im Jahr 2017 etablierte das IZKF gemeinsam mit dem Muscoloskelettalen Zentrum eine Forschungsgruppe unter der Leitung von Dr. Marietta Herrmann, die die Geweberegeneration in muskuloskelettalen Erkrankungen untersucht. 2018 starteten nahmen zwei IZKF-Forschungsgruppen-Leiter ihre Arbeit im DZHI auf: Dr. Clement Cochain forscht mit seiner Arbeitsgruppe zum Thema „Determinanten der Makrophagenfunktion und Immunzellinteraktion bei Reparaturvorgängen im Herzen“, Herr Dr. Gustavo Ramos untersucht die Rolle von Antigen-spezifischen CD4+ T-Zellen im Myokardinfarkt und dessen Heilungsprozesse. |

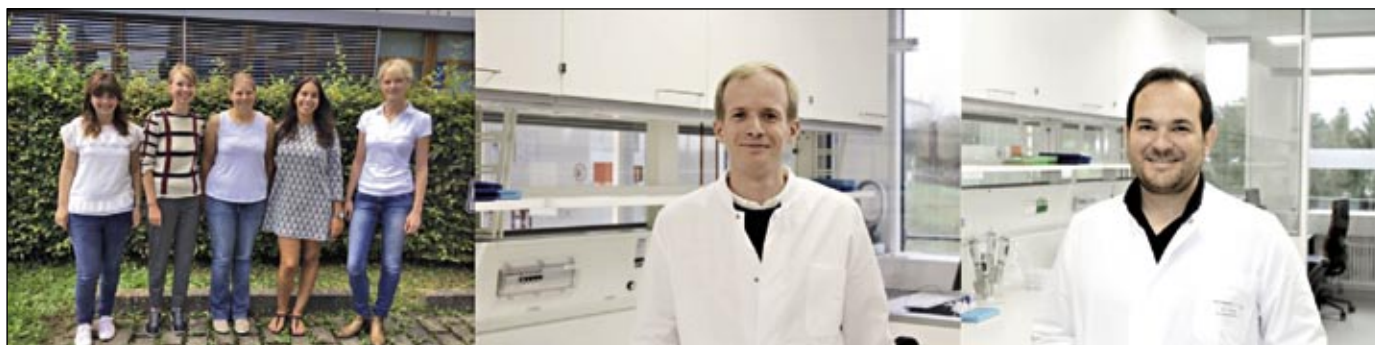


Abb. 1: IZKF-forschungsgruppenleiterin und -leiter (v.l.n.r.): AG Marietta Herrmann, Clement Cochain, Gustavo Ramos.

eine Förderung erhalten. 2017 und 2018 fördernte das IZKF insgesamt 34 Einzelvorhaben in 6 Projektbereichen mit einer Beteiligung von insgesamt 30 Kliniken und Instituten.

Nachwuchsförderung

Wissenschaftlich aktive Ärztinnen und Ärzte stellen ein unverzichtbares Bindeglied zwischen Grundlagenwissenschaften, klinischer Forschung und Patientenversorgung dar. Zunehmende Komplexität und Anforderungen sowohl in der Krankenversorgung als auch in der wissenschaftlichen Arbeit bei weiterhin knappen Ressourcen und hohem Wettbewerbsdruck in der Krankenversorgung lassen immer weniger Spielräume für eine Karriere als Clinician Scientist. Das IZKF hat sich in enger Abstimmung mit der Fakultät in den letzten beiden Jahren intensiv mit dieser Entwicklung auseinandergesetzt und beschlossen, durch die Etablierung eines Rotation-PLUS-, eines Rückkehr- und insbesondere eines Clinician Scientist-Programms ergänzende und neue Wege in der Karriereförderung junger Medizinerinnen und Mediziner einzuschlagen. Bestätigt wurden diese Maßnahmen nicht zuletzt durch die Beteiligung des IZKF an der DFG-Ausschreibung zur Einrichtung von Clinician Scientist-Programmen und der Bewilligung des Clinician Scientist Programms UNION-CVD, das einen kardiovaskulären Schwerpunkt hat. Die neuen und bestehenden Fördermodule wurden mit der neuen Förderperiode 2019 bis 2021 strukturell und budgetär zusammengefasst und neu ausgerichtet, um eine ressourceneffiziente und bedarfsgerechte Förderung sicherstellen zu können (Tabelle 1).

Infrastruktur- und Strukturförderung

Die Stärkung der Forschungsinfrastruktur an der Medizinischen Fakultät stellt die dritte

Säule der IZKF-Förderung dar. Dazu gehört vor allem die Möglichkeit, im IZKF zentrale Serviceprojekte aufzubauen, in denen wichtige Methoden, Techniken oder auch spezielle Dienstleistungen für die (klinische) For-

schung vor Ort gebündelt, weiterentwickelt und zentral angeboten werden.

Folgende Core Facilities unterstützte das IZKF im Berichtszeitraum:

| Core Facilities | Adressatinnen und Adressaten | Programme |
|--|--|---|
| Core Unit System | Dr. Kristina Döring | Nukleinsäure-Sequenzierung, Microarray-basierte Techniken, Bioinformatik und Einzelzellanalyse |
| Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank (ibdw) Teilbereich: Gewebe | Prof. Dr. Roland Jahns Prof. Dr. Andreas Rosenwald | Asservierung und Nutzung von Biomaterialien (die ibdw wurde 2011 als zentrale Serviceplattform der Medizinischen Fakultät zusammen mit BMBF-Fördermitteln als eine von fünf nationalen BMBF-geförderten Biobanken eingerichtet) |
| Serviceeinheit für Konfokale Mikroskopie und Durchflusszytometriebasierte Zellsortierung | Prof. Dr. Andreas Beilhack Prof. Dr. Wolfgang Kastentmüller | Anwendung von Fluoreszenztechniken (Systemeinstellung, Betreuung und Beratung bei der experimentellen Planung und Möglichkeiten zur Datenanalyse) |

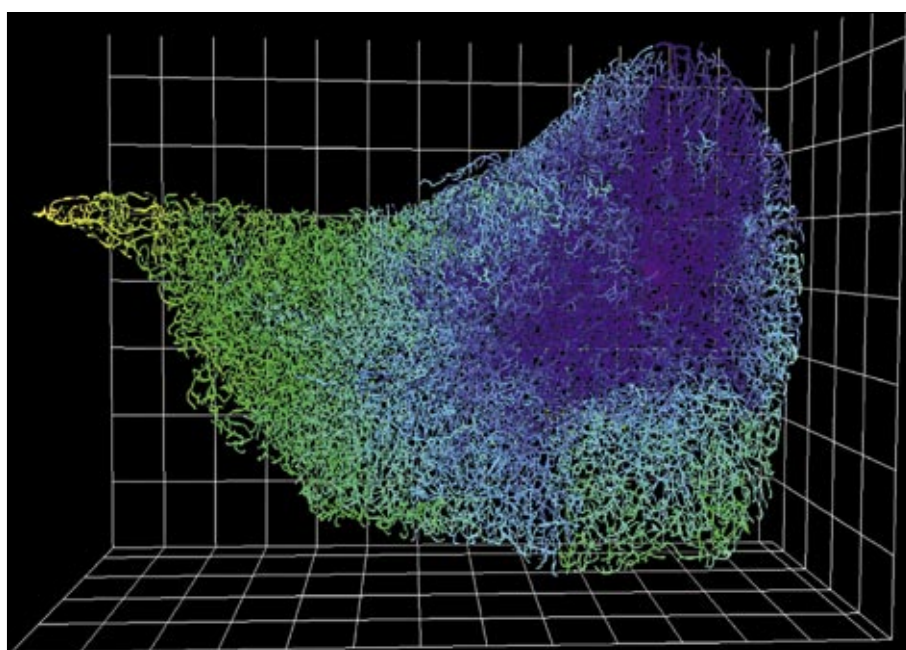


Abb. 2: 3D Lichtblattmikroskopie zur Untersuchung der molekularen Mechanismen in der Thymusregeneration (Beilhack et al., Science Immunology 3(19), 2018).



Abb. 3: Teilnehmerinnen und Teilnehmer IZKF-Retreat Kloster Banz 2018.

In den letzten Jahren stellt die Entwicklung zunehmend komplexer geräte- und kostenintensiver Technologien in der Hochschulmedizin die Fakultäten und Universitäten vor immer größere Herausforderungen. Die weitere Professionalisierung der Core Facilities stellte eine zentrale Aufgabe des IZKF im Berichtszeitraum dar. Gemeinsam mit der Forschungskommission der Medizinischen Fakultät arbeitet das IZKF an einem fakultätsübergreifenden Standortkonzept für zentrale Serviceeinrichtungen und Technologieplattformen.

Neben den zentralen Serviceeinrichtungen bietet das IZKF zentrale Förderfonds als flankierende Unterstützungsmaßnahmen im wissenschaftlichen Alltag an. Dies umfasst den zentralen Fonds zur Unterstützung des wissenschaftlichen Austausches und Qualifizierungsmaßnahmen sowie den zentralen Fonds für Anschub- und Zwischenfinanzierungen. Hier können ideenreiche und vielversprechende Projekte auch außerhalb der IZKF-Schwerpunkte für einen kürzeren Zeitraum gefördert werden, wenn sie eine klare externe Drittmittelausrichtung vorweisen können. Die Anschub- und Zwischenfinanzierung steht allen Mitgliedern der Medizinischen Fakultät entsprechend der Antragsberechtigung laut Statuten offen. Über die Förderung entscheidet der Vorstand, so dass eine effiziente und flexible Förderung sichergestellt ist. In 2017 und 2018 wurden insgesamt 7 Anschub- und Zwischenfinanzierungsprojekte gefördert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Siehe auch: Jahresberichte des IZKF (zu beziehen bei der IZKF-Geschäftsstelle)

Cochain C, Ait-Oufella H, Zerneck A. (2018) Neutrophils promote atherosclerotic plaque destabilization in a mouse model of endotoxaemia. *Cardiovasc Res* 114:1573-1574.

Duell J, Dittrich M, Bedke T, Mueller T, Eisele F, Rosenwald A, Rasche L, Hartmann E, Dandekar T, Einsele H, Topp MS. (2017) Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL. *Leukemia* 134:4341-4349.

Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, Rydzek J, Schreder M, Brede C, Einsele H, Hudecek M. (2017) SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes. *Blood* 130:2838-2847.

Kittel-Schneider S, Hilscher M, Scholz CJ, Weber H, Grünwald L, Schwarz R, Chiocchetti AG, Reif A. (2017) Lithium-induced gene expression alterations in two peripheral cell models of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 27:1-14.

Sungkaworn T, Jobin ML, Burnecki K, Weron A, Lohse MJ, Calebiro D. (2017) Single-molecule imaging reveals receptor-G protein interactions at cell surface hot spots. *Nature* 550:543-547.



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Caroline Kisker
(Leiterin des RVZ und Sprecherin
des Vorstands)

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt
(Leiter des RVZ und Sprecher des Vorstands)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-80330
Fax: 0931/31-83255
E-mail: rvz@virchow.uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/rvz

Arbeitsgruppen (2017/2018):

Prof. Dr. Bettina Böttcher (ab 2018)
(Strukturelle Dynamik Biologischer Komplexe)

Dr. Davide Calebiro (bis 2018)
(Einzelmolekül-Pharmakologie G-Protein-
gekoppelter Rezeptoren)

Dr. José Pedro Friedmann Angeli (ab 2018)
(Zelltod-Regulation)

Prof. Dr. Katrin Heinze
(Molekulare Mikroskopie)

Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Heisenberg
(Gehirn und Verhalten)

Prof. Dr. Carsten Hoffmann (bis 2017)
(G-Protein-gekoppelte Rezeptoren)

Prof. Dr. Caroline Kisker
(DNA-Reparatur und Strukturbasiertes
Drug-Design)

Dr. Sonja Lorenz
(Molekulare Mechanismen der
Signalübertragung durch Ubiquitin)

Dr. Hans Maric (ab 2018)
(Microarray-basierte Entwicklung von
Protein-Superbindern)

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt
(Vaskuläre Biologie)

Prof. Dr. Hermann Schindelin
(Struktur und Funktion von Proteinen)

Dr. Andreas Schlosser
(Massenspektrometrische Analyse post-
translationaler Proteinmodifikationen)

Dr. Grzegorz Sumara
(Hormonelle Regulation des Stoffwechsels)

Dr. Ingrid Tessmer
(Einzelmoleküluntersuchungen bei der
DNA-Reparatur)

Dr. Ann Wehman
(Membranbiologie)

Allgemeine Angaben und Struktur

Im ersten bundesweiten Wettbewerb der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die Einrichtung von Forschungszentren im Jahre 2001 war die Universität Würzburg unter 80 eingereichten Konzepten mit ihrem Rudolf-Virchow-Zentrum (RVZ) erfolgreich. Das im Jahr 2002 gegründete Zentrum begann seine Tätigkeit zuerst in provisorisch renovierten Räumlichkeiten, bevor es dann im Juli 2009 gemeinsam mit dem Zentrum für Infektionsforschung in ein neues Gebäude, die frühere Chirurgische Klinik, einzog. Damit stehen dem Rudolf-Virchow-Zentrum exzellente infrastrukturelle Rahmenbedingungen für Forschung, Lehre und den Austausch mit der wissenschaftlichen und allgemeinen Öffentlichkeit zur Verfügung. 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 Freistaates Bayern, der Universität und der Medizinischen Fakultät fortgeführt.

Das Zentrum ist als Zentrale Einrichtung der Universität fakultätsübergreifend und untersteht der Hochschulleitung; die Professoren sind Mitglieder der Medizinischen Fakultät, ggf. besteht eine Doppelmitgliedschaft in weiteren Fakultäten. Strukturell umfasst das Zentrum mehrere Bereiche in Forschung und Lehre. Im Fokus der inter-

disziplinären Forschung stehen so genannte Schlüsselproteine/„Target Proteins“, zentrale regulatorische Biomoleküle aus unterschiedlichen Zelltypen, die in einem kausalen Zusammenhang mit Erkrankungen des Menschen stehen.

Das Rudolf-Virchow-Zentrum hat sich der Aufgabe gestellt, neue Strukturen an einer Universität zu erproben. Hierzu gehört ein Nachwuchsgruppenkonzept, das es jungen Wissenschaftlern ermöglicht, vollkommen unabhängig an Projekten arbeiten zu können. Daneben sind am RVZ dauerhafte Arbeitsgruppen eingerichtet, die neue oder besondere Methoden nutzen bzw. eine technologiezentrierte Infrastruktur benötigen. Mit den Forschungsprofessuren – nach dem Vorbild der amerikanischen Howard-Hughes-Professuren – sollen exzellente etablierte Wissenschaftler die Möglichkeit bekommen, sich für fünf Jahre auf ein besonders innovatives, risikobehaftetes Forschungsprojekt zu konzentrieren. Neben dem zentralen Aspekt der Forschung beteiligt sich das Rudolf-Virchow-Zentrum am Studiengang Biomedizin, der seit dem Wintersemester 2001/02 an der Universität Würzburg angeboten und vom Rudolf-Virchow-Zentrum konzipiert und auch heute noch koordiniert wird. Auch an den neueren Studiengängen Biochemie (BSc/MSc), Translationale Medizin (MSc) und dem FOKUS-Studiengang Life Sciences ist das Zentrum beteiligt. Für die Ausbildung von Doktoranden ist zunächst ein Graduiertenprogramm für

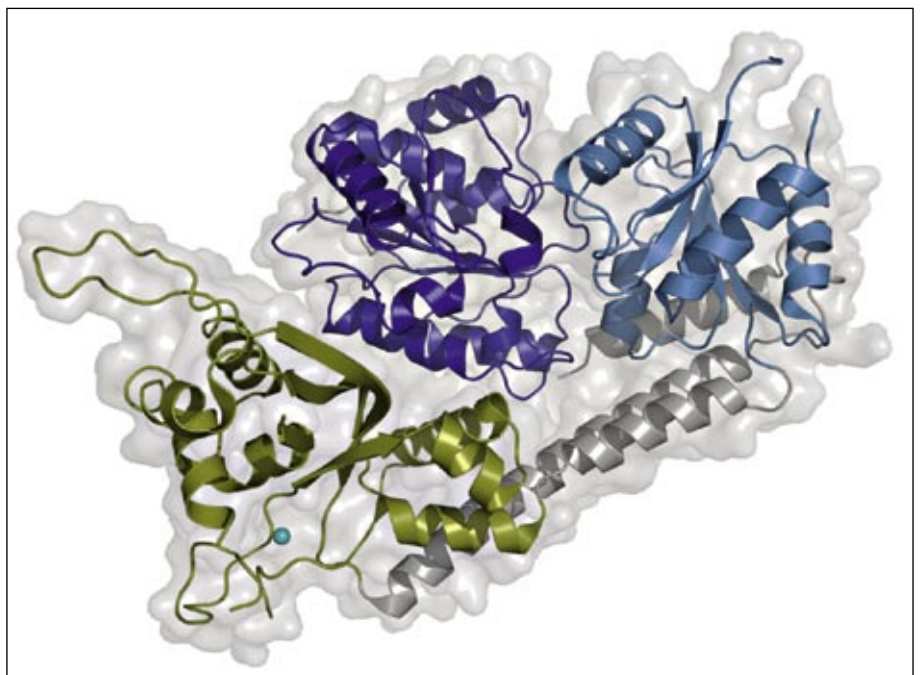


Abb. 1: Die Struktur der menschlichen RecQ4 Helicase (Aminosäuren 449-1111), eine Komponente zum Erhalt der genomischen Integrität. Bild: Arbeitsgruppe Kisker/RVZ

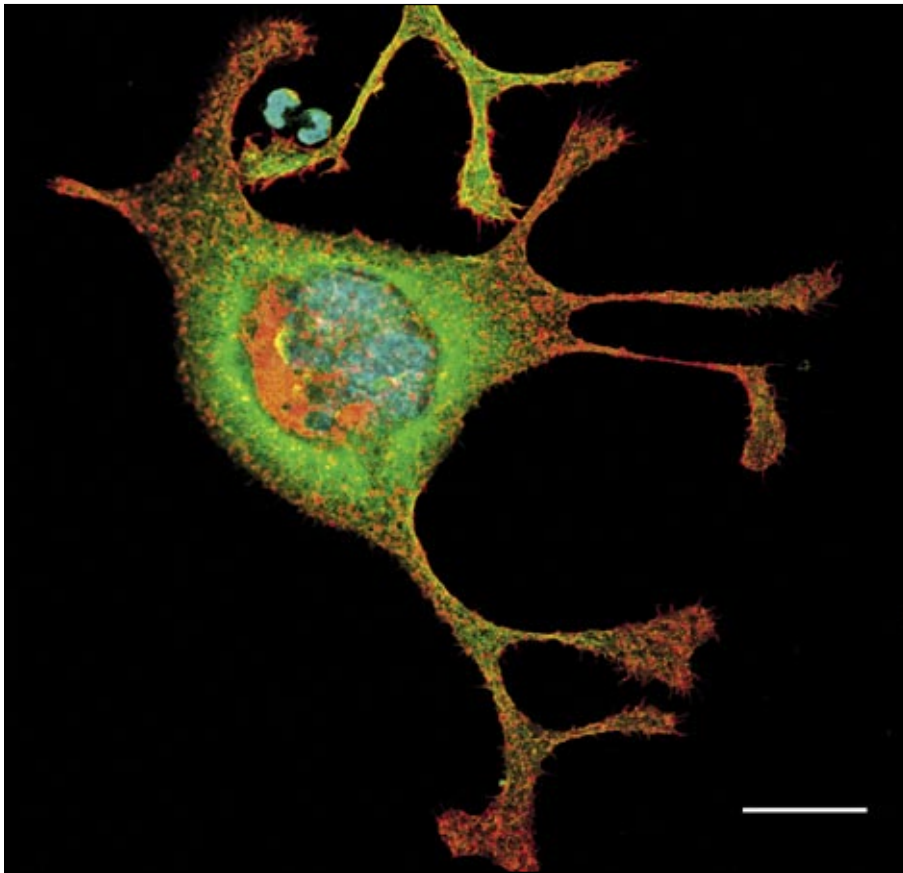


Abb. 2: Ein Megakaryozyt aus dem Knochenmark in Zellkultur, der "Proplatelets", frühe Entwicklungsstadien von Blutplättchen, ausbildet. Bild: Arbeitsgruppe Nieswandt/RVZ

Biomedizin etabliert worden, aus dem sich in mehreren Schritten schließlich eine universitätsweite Einrichtung (Graduate School of Life Sciences) entwickelt hat, die in zwei aufeinander folgenden Runden der Exzellenzinitiative (2006/2012) erfolgreich war. 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 Schülerinnen und Schüler sowie Erwachsene an, um Wissenschaft aus erster Hand kennenzulernen.

Forschungsschwerpunkte

Im Berichtszeitraum (2017/2018) waren fünfzehn Forschungsgruppen am Rudolf-Virchow-Zentrum tätig. Alle Arbeitsgruppen des Zentrums forschen an Schlüsselproteinen/ "Target Proteins". Es lassen sich vier Forschungsfelder mit zahlreichen Überschneidungen abgrenzen: (1) Struktur und Funktion von Proteinen, (2) Proteine im Kontext der zellulären Signalweitergabe, (3) Nukleinsäure-bindende Proteine und (4) Proteine in Zell-Zell-Wechselwirkungen und Motilität.

Strukturelle Dynamik Biologischer Komplexe

(B. Böttcher)

Im Fokus der Forschungstätigkeit der Arbeitsgruppe von Bettina Böttcher steht der modulare Aufbau biologischer Komplexe und seine strukturelle Basis. Inwieweit trägt dieser Aufbau zur Sicherstellung der Funktion dieser Komplexe bei und wie wirkt sich die strukturelle Dynamik der Komplexe dabei unterstützend aus? Die Gruppe untersucht bei Proteinkomplexen höherer Ordnung, in welcher Weise dieses Ordnungsprinzip zusätzliche Funktionalitäten (Stützfunktion, Schaffung einer geschützten Umgebung als Reaktionsraum, Kontrolle mehrstufiger Reaktionswege) neben der katalytischen Funktion ermöglicht. Methodisch steht die Kryo-Elektronenmikroskopie, gekoppelt mit Bildanalyse, im Vordergrund, jeweils spezifisch an die Besonderheiten des einzelnen Projekts angepasst.

Einzelmolekül-Pharmakologie G-Protein-gekoppelter Rezeptoren

(D. Calebiro)

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind für die Wirkung zahlreicher Hormone zentral und gehören zu den wichtigsten Zielstrukturen für die Arzneimitteltherapie. Um

einzelne Domänen dieser Rezeptoren zu untersuchen, entwickelt und nutzt die Arbeitsgruppe von Davide Calebiro moderne optische Methoden wie die FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer)- und Einzelmolekül-Mikroskopie. Mit diesen Methoden erforscht die Gruppe GPCRs nicht nur an der Zellmembran, sondern auch GPCRs, die – entgegen den klassischen Modellen der Signaltransduktion bei GPCRs – im Zellinneren lokalisiert sind. Das übergeordnete Ziel ist es, auf der Basis neu entdeckter Prinzipien der Funktion von GPCRs zur Entwicklung neuer Medikamente mit verbesserter Wirkung und weniger Nebeneffekten für zahlreiche Erkrankungen des Menschen beizutragen.

Zelltod-Regulation

(J. P. Friedmann Angeli)

Das Ziel der Arbeitsgruppe von Pedro Friedmann Angeli ist es zu verstehen, wie Zellen mit oxidativ induzierten Schäden ihrer Zellmembran umgehen und sich an diesen Stress anpassen. Im Mittelpunkt der Untersuchungen steht der Prozess der Ferroptose, ein erst seit kurzem bekannter, neuartiger Zelltodmechanismus. Die Gruppe erforscht, inwiefern bestimmte Stoffwechselsituationen Zellen für frühzeitige Oxidationsschäden und letztendlich ein Absterben anfällig machen, was bei vielen degenerativen Erkrankungen der Fall ist. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen, die der Ferroptose zugrunde liegen, könnte den Weg zu neuen therapeutischen Prinzipien weisen, um gezielt die Lebensspanne von Zellen zu beeinflussen.

Molekulare Mikroskopie

(K. Heinze)

Die Arbeitsgruppe von Katrin Heinze entwickelt 3D fluoreszenzmikroskopische und spektroskopische Methoden, die entweder höchste räumlich-zeitliche Auflösung bieten oder die Visualisierung ganzer Organsysteme bis auf die Ebene subzellulärer Details ermöglichen. Einerseits werden in einem interdisziplinären Ansatz Konzepte der hochauflösenden Fluoreszenzmikroskopie mit Kniffen aus den Materialwissenschaften verknüpft. Dies beinhaltet die Entwicklung und Herstellung nanobeschichteter biokompatibler Oberflächen, die signalverstärkend wirken und so die Auflösung des Experiments erhöhen. Andererseits wird die Lichtblattmikroskopie zur Visualisierung ganzer Mausorgane mit neuartigen computergestützten Modellierungskonzepten unterstützt, so dass Zell-Zell-Interaktionen im Gewebekontext sichtbar werden.

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 der Arbeiten der Gruppe Hoffmann ist die Erforschung der Mechanismen zur Aktivierung und Deaktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs). Im Vordergrund des Interesses steht dabei die Entwicklung neuer Verfahren zur Untersuchung dieser Mechanismen in Echtzeit und lebenden Zellen. Dazu werden FRET-basierte 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 und mit Wirkungen auf nachgeschalteten Signalwegen korreliert werden.

DNA-Reparatur und Strukturbasiertes Drug-Design

(C. Kisker)

Die Arbeitsgruppe von Caroline Kisker untersucht mit hochauflösenden strukturbioologischen Methoden, ergänzt um biochemische und biophysikalische Verfahren, grundlegende Prozesse der DNA-Reparatur und andere Mechanismen, die für die Aufrechterhaltung der genomischen Integrität essentiell sind. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Nukleotid-Exzisions-Reparatur (NER). Weiterhin stehen Deubiquitinierungskaskaden im Fokus der Forschung der Arbeitsgruppe. Ziel all dieser Untersuchungen ist es, die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen im Detail zu verstehen, so dass sich hieraus punktgenau neue Targets für das strukturbasierte Drug-Design ableiten lassen, um Krebs- und Infektionserkrankungen effektiver und spezifischer zu bekämpfen.

Molekulare Mechanismen der Signalübertragung durch Ubiquitin

(S. Lorenz)

Zellen antworten auf eine Vielzahl unterschiedlicher Reize, in dem sie die Konzentration, Lokalisation, strukturelle Dynamik und Aktivität von Proteinen spezifisch regulieren.

In diesem Zusammenhang kommt posttranslationalen Proteinmodifikationen eine zentrale Bedeutung zu. Die Arbeitsgruppe von Sonja Lorenz erforscht die strukturellen Grundlagen und funktionalen Auswirkungen posttranslationaler Modifikationen mit besonderem Schwerpunkt auf dem Ubiquitin-System. In dem höchst interdisziplinären Labor werden Röntgenkristallographie, Kryo-Elektronenmikroskopie und NMR-Spektroskopie mit weiteren biophysikalischen sowie biochemischen und zellbiologischen Methoden kombiniert. Die gewonnenen mechanistischen Erkenntnisse werden weiterhin genutzt, um neue Strategien für die Therapie von Tumor- und Infektionserkrankungen zu entwickeln.

Microarray-basierte Entwicklung von Protein-Superbindern

(H. Maric)

Die Arbeitsgruppe von Hans Maric hat ein technologisches Setup entwickelt, das eine Untersuchung der molekularen Wirkungsweise von Proteinen im Hochdurchsatzverfahren ermöglicht. Das Ziel dieser Forschungen ist es, kompakte und für ihre Substrate hochaffine Protein-Superbinder mit optimalen Selektivitätsprofilen zu synthetisieren. Diese sollen als universell einsetzbare molekulare Werkzeuge bei der Entwicklung neuer therapeutischer Prinzipien dienen und es ermöglichen, normale und pathophysiologische Prozesse mit molekularer Auflösung zu visualisieren. Die in automatisierten Arrays synthetisierten Moleküle werden zur Untersuchung der Blutgerinnung, von Gehirnfunktionen sowie der Entstehung von Krebs eingesetzt. Sie sind darüber hinaus vielversprechende Marker mit hoher Bindungsstärke für hochstauflösende Fluoreszenzmikroskopie.

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 Forschung der Gruppe von Bernhard Nieswandt widmet sich der Bildung von Blutplättchen und ihrer Rolle bei thrombotischen und thromboinflammatorischen Erkrankungen mit dem Ziel, neue Zielstrukturen zur medikamentösen Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen zu finden. Die Gruppe nutzt verschiedene genetisch modifizierte Mauslinien in Kombination mit Krankheitsmodellen, um herauszufinden, wie die thrombotische und entzündungsför-

dernde Aktivität der Blutplättchen gehemmt werden kann, ohne ihre hämostatische Funktion zu beeinträchtigen.

Struktur und Funktion von Proteinen

(H. Schindelin)

Die Kenntnis der dreidimensionalen Struktur eines biologischen Makromoleküls erlaubt Rückschlüsse auf seine Funktion. Entsprechend diesem Grundprinzip strukturbioologischer Forschung arbeitet die Gruppe von Hermann Schindelin an einem mechanistischen Verständnis der Eigenschaften und Funktionen von Proteinen. Mit Hilfe von strukturbioologischen Techniken, ergänzt um biochemische, biophysikalische und zellbasierte Ansätze, untersucht die Arbeitsgruppe Proteine, die mit Ubiquitin oder Ubiquitin-ähnlichen Faktoren modifiziert sind. Das Haupt-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Gruppe Böttcher:

Hipp K, Grimm C, Jeske H, Böttcher B. (2017) Near-Atomic Resolution Structure of a Plant Geminivirus Determined by Electron Cryomicroscopy. *Structure* 25:1303-1309.e3.

Gruppe Calebiro:

Sungkaworn T, Jobin ML, Burnecki K, Weron A, Lohse MJ, Calebiro D. (2017) Single-molecule imaging reveals receptor-G protein interactions at cell surface hot spots. *Nature* 550:543-547.

Gruppe Friedmann Angeli:

Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Irmeler M, Beckers J, Aichler M, Walch A, Prokisch H, Trümbach D, Mao G, Qu F, Bayir H, Füllekrug J, Scheel CH, Wurst W, Schick JA, Kagan VE, Friedmann Angeli JP, Conrad M. (2017) ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 13:91-98.

Gruppe Heinze:

Stegner D, van Eeuwijk JMM, Angay O, Gorelashvili MG, Semenik D, Pinnecker J, Schmuthausen P, Meyer I, Friedrich M, Brede C, Beilhack A, Schulze H, Nieswandt B, Heinze KG. (2017) Thrombopoiesis is spatially regulated by the bone marrow vasculature. *Nat Commun* 8:127.

Gruppe Heisenberg:

Toeffer F, Wolf R, Heisenberg M. (2018) Multistability with ambiguous visual stimuli in *Drosophila* orientation behavior. *PLoS Biol* 16:e2003113.

Gruppe Hoffmann:

Agnetta L, Kauk M, Alonso Canizal MC, Messerer R, Holzgrabe U, Hoffmann C, Decker M. (2017) A photoswitchable dualsteric ligand controlling receptor efficacy. *Angewandte Chemie International Edition* 56: 7282-7287.

Gruppe Kisker:

Kaiser S, Sauer F, Kisker C. (2017) The structural and functional characterization of human RecQ4 reveals insights into its helicase mechanism. *Nat Commun* 8:15907.

augenmerk liegt hierbei auf aktivierenden Enzymen und ausgewählten Ubiquitin-Ligasen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erforschung der neuronalen Signalübertragung an Rezeptoren für inhibitorische Neurotransmitter wie dem Glycin-Rezeptor und GABA(A)-Rezeptoren sowie deren Verankerung und Transport in der Zelle.

Massenspektrometrische Analyse posttranslationaler Proteinmodifikationen

(A. Schlosser)

Proteine üben ihre Wirkung im Zellstoffwechsel nicht als isolierte Einheiten aus, sondern interagieren in vielfältiger Weise mit anderen Proteinen. Dies geschieht entweder in Form stabiler Komplexe mit anderen Proteinen als molekulare Maschinen mit spezifischen Aufgaben oder durch nur kurzlebige Interaktionen untereinander. Posttranslationale Proteinmodifikationen (PTMs) wie z.B. Phosphorylierung, Acetylierung oder Ubiquitinierung stellen einen weiteren Weg dar, um die Funktionen von Proteinen zu steuern. Die Arbeitsgruppe von Andreas Schlosser nutzt massenspektrometrische Techniken, um Protein-Protein-Interaktionen, PTMs und (Neuro-) Peptide, die dem Immunsystem über MHC-Peptide präsentiert werden, zu untersuchen.

Hormonelle Regulation des Stoffwechsels

(G. Sumara)

Jeder Organismus muss zum Überleben in der Lage sein, sich an Fluktuationen hinsichtlich des Angebots an Nahrung anzupassen. Diese Stoffwechselleistung wird durch ein komplexes Zusammenspiel von hormonellen Signalen gewährleistet. Die Forschung in der Arbeitsgruppe von Grzegorz Sumara kombiniert genetische und biochemische Herangehensweisen, um Signalkaskaden in unterschiedlichen Organsystemen (z.B. Leber, Fettgewebe) unter unterschiedlichen physiologischen Bedingungen (Fasten, Überangebot an Nahrung) zu entschlüsseln und um zu erforschen, wie Fehlregulationen hierbei zu Stoffwechselerkrankungen wie Übergewicht, Typ 2 Diabetes und nichtalkoholischer Fettleber führen.

Einzelmoleküluntersuchungen bei der DNA-Reparatur

(I. Tessmer)

Die Gruppe von Ingrid Tessmer erforscht DNA-prozessierende Systeme. Im Mittelpunkt der Forschung stehen Protein-Protein- und Protein-DNA-Interaktionen im Kontext von DNA-Reparatur und DNA-Replikation, die mit Hilfe der Rasterkraftmikroskopie (atomic force microscopy, AFM) in Kombination mit anderen biophysikalischen und biochemischen Techniken untersucht werden. Die

Rasterkraftmikroskopie macht es möglich, molekulare Komplexe bis zum Niveau einzelner Moleküle abzubilden. Von besonderem Interesse ist das Verständnis der verschiedenen Erkennungsstrategien, welche sich bei den unterschiedlichen Reparaturmechanismen für 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. Extrazelluläre Vesikel setzen Signalmoleküle frei und tragen zur Reparatur von Membranen bei. Die Gruppe von Ann Wehman arbeitet daran herauszufinden, wie Vesikel an der Oberfläche von Zellen entstehen und wie Zellen mit diesen Vesikeln interagieren. Dies ist ein wichtiger erster Schritt, um die Bildung extrazellulärer Vesikel, die dem Austritt von Viren aus Zellen gleicht, gezielt anzuregen oder zu unterdrücken und so auf Krankheiten wie Krebs und Autoimmunerkrankungen einzuwirken.

Lehre

Alle Arbeitsgruppen bieten Praktika und Vorlesungen für Studierende des Bachelor- und Master-Studiengangs Biomedizin und weiterer Studiengänge an. Das Zentrum organisiert regelmäßig Symposien und Konferenzen für Lebenswissenschaftler und Naturwissenschaftler. Alle Doktoranden am Zentrum gehören der Sektion Biomedizin der Graduate School of Life Sciences an.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Gruppe Lorenz:

Sander B, Xu W, Eilers M, Popov N, Lorenz S. (2017) A conformational switch regulates the ubiquitin ligase HUWE1. *eLife* 6:e21036.

Gruppe Maric:

Maric HM, Hausrat TJ, Neubert F, Dalby NO, Dooze S, Sauer M, Kneussel M, Strømgaard K. (2017) Gephyrin-Binding Peptides Visualize Post-Synaptic Sites and Modulate Neurotransmission. *Nat Chem Biol* 13:153-160.

Gruppe Nieswandt:

Dütting S, Gaits-Iacovoni F, Stegner D, Popp M, Antkowiak A, van Eeuwijk JMM, Nurden P, Stritt S, Heib T, Aurbach K, Angay O, Cherpokova D, Heinz N, Baig AA, Gorelashvili MG, Gerner F, Heinze KG, Ware J, Krohne G, Ruggeri ZM, Nurden AT, Schulze H, Modlich U, Pleines I, Brakebusch C, Nieswandt B. (2017) A Cdc42/RhoA regulatory circuit downstream of glycoprotein Ib guides transendothelial platelet biogenesis. *Nat Commun* doi: 10.1038/ncomms15838.

Gruppe Schindelin:

Hines RM, Maric HM, Hines DJ, Modgil A, Panzanelli P, Nakamura Y, Nathanson AJ, Cross A, Deeb T, Brandon NJ, Davies P, Fritschy JM, Schindelin H, Moss SJ. (2018) Developmental seizures and mortality result from reducing GABAA receptor $\alpha 2$ -subunit interaction with collybistin. *Nat Commun* 9:3130.

Gruppe Schlosser:

Uthe H, Vanselow JT, Schlosser A. (2017) Proteomic Analysis of the Mediator Complex Interactome in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci Rep* 7:43584.

Gruppe Sumara:

Löffler MC, Mayer AE, Trujillo Viera J, Loza Valdes A, El-Merahbi R, Ade CP, Karwen T, Schmitz W, Slotta A, Erk M, Janaki-Raman S, Matesanz N, Torres JT, Marcos M, Sabio G, Eilers M, Schulze A, Sumara G. (2018) Protein kinase D1 (PKD1) deletion in adipocytes enhances energy dissipation and protects against adiposity. *EMBO J* 37: pii:e99182.

Gruppe Tessmer:

Gross J, Wirth N, Tessmer I. (2017) Atomic Force Microscopy Investigations of DNA Lesion Recognition in Nucleotide Excision Repair. *J Vis Exp* 24: doi:10.3791/55501.

Gruppe Wehman:

Beer KB, Rivas-Castillo J, Kuhn K, Fazeli G, Karman B, Nance JF, Stigloher C, Wehman AM. (2018) Extracellular vesicle budding is inhibited by redundant regulators of TAT-5 flippase localization and phospholipid asymmetry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:E1127-E1136.



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Cynthia Sharma
(Sprecherin ab 1/2018)

Prof. Dr. rer. nat. Jörg Vogel
(Sprecher bis 12/2017)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82560
E-mail: cynthia.sharma@uni-wuerzburg.de
www.zinf.uni-wuerzburg.de

Petra Thomas
(Sekretariat)
Tel.: 0931/31-82441
E-mail: petra.thomas@uni-wuerzburg.de

Allgemeine Aufgaben und Struktur

Das Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) ist eine zentrale Einrichtung der Universität Würzburg, die sich der Erforschung von Infektionskrankheiten widmet. Das ZINF ermöglicht eine interdisziplinäre und fakultätsübergreifende Forschungsaktivität, die Initiierung gemeinsamer Forschungsaktivitäten sowie die Gewinnung von drittmittelgeförderten Forschungsverbünden. Es bietet ein lebendiges Forum für den wissenschaftlichen Austausch, sowie die gemeinsame Organisation von internationalen Konferenzen und Veranstaltungen. Dem ZINF gehören Forscher aus vier Instituten der medizinischen Fakultät, dem Lehrstuhl für Innere Medizin II des Universitätsklinikums sowie fünf Lehrstühlen

der Fakultäten für Biologie, Chemie und Pharmazie an. In den letzten zwei Jahren ist das ZINF durch die Aufnahme neuer Mitglieder des kürzlich gegründeten Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) und der Max-Planck-Forschungsgruppen für Systemimmunologie in Würzburg weiter gewachsen. Ein zentraler Bestandteil des ZINF ist das Nachwuchsgruppenprogramm. Die unabhängigen Nachwuchsgruppen befassen sich mit aktuellen Fragestellungen und Technologien in der Mikrobiologie und Infektionsbiologie und sind organisatorisch am Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) angesiedelt. Es ist der Erfolg dieser Nachwuchsgruppen, der das Programm des ZINF zu einem nicht nur in Deutschland, sondern auch international anerkanntem Beispiel für hervorragende Förderung junger Wissenschaftler macht. Seit 2009 ist das ZINF eine zentrale und dauerhafte Einrichtung der Universität. Im Jahr 2018 feierte das ZINF zusammen mit dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie sein 25-jähriges Bestehen an der JMU. Anlässlich dieses Jubiläums wurde am 14. November 2018 ein wissenschaftliches Symposium veranstaltet. Hier fand ein lebhafter Austausch zwischen aktuellen und ehemaligen ZINF-Mitgliedern, Freunden und Kollegen, einschließlich mehreren Alumni des Nachwuchsgruppenprogramms statt. Bei dem Symposium wurde über die Erfolge des ZINF reflektiert, die aktuellen Nachwuchsforscher berichteten über ihre Forschung und es wurde die Zukunft der molekularen Infektionsbiologieforschung an der Universität Würzburg und in der internationalen Forschungsgemeinschaft diskutiert.

Forschungsschwerpunkte der ZINF Nachwuchsgruppen

Epigenetische Genregulation in *Trypanosoma brucei*
(N. Siegel, 2012 - 2017)

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 brucei* verursacht 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 unbekannt, wie das Ab-

lesen 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. Die Gruppe Siegel ist besonders an der Aufklärung dieser neuen Mechanismen der Genregulation interessiert. Mit Hilfe von ChIP-Sequenzierungen konnten wir zeigen, dass die Transkriptionsinitiationsstellen und Terminationsstellen der RNA-Polymerase II stark mit jeweils bestimmten Histonmodifikationen markiert sind. Wir untersuchen, wie verschiedene Faktoren wie Histonvarianten, Histonmodifikationen und nicht-kodierende RNAs zu Veränderungen in der Chromatinstruktur führen und dadurch die Transkription regulieren.

Regulatorische Netzwerke in der Pathogenese von *Candida albicans*

(J. C. Pérez, seit 2014, vom ZINF /IZKF gemeinsam gefördert)

Gemeinsam mit dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) wurde die Arbeitsgruppe von C. Pérez am ZINF etabliert. Ziel ist es, nachhaltig klinikrelevante Grundlagenforschung zu stärken. Der menschliche Körper beherbergt eine große Vielfalt von nicht-bakteriellen Mikroorganismen. Diese sind meistens harmlos, können jedoch unter bestimmten Umständen die mukosale Barriere passieren und erhebliche Krankheiten verursachen. Trotz der ersichtlichen medizinischen Bedeutung, sind die Mechanismen solcher Übergänge vom kommensalen zum pathogenen Status nicht umfassend geklärt. *Candida albicans* ist der bedeutendste He-
fepilz, der diverse Schleimhäute des huma-

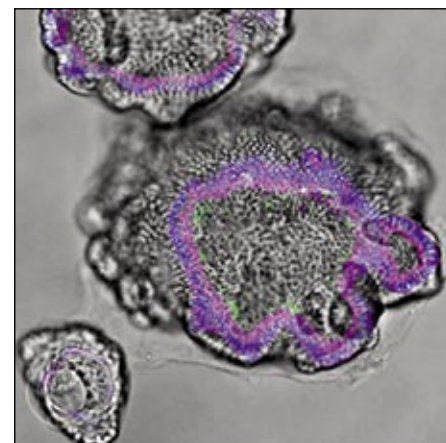


Abb.: Ein mit *H. pylori* infiziertes humanes Magenorganoid. Grau: Durchlicht, Grün: *Helicobacter*, Pink: Aktin, Blau: Zellkerne.

nen Körpers besiedelt. Er ist ein Bestandteil des normalen Darm-Mikrobioms bei einem Großteil der gesunden Bevölkerung. Neben diesem kommensalen Status, ist *C. albicans* auch die Ursache von schwerwiegenden Infektionen. Die Arbeitsgruppe von C. Pérez versucht durch die Analyse von transkriptionellen, regulatorischen Netzwerken die Biologie dieses einzelligen eukaryotischen Organismus beim Wechsel vom kommensalen zum pathogenen Status zu verstehen. Durch die Kombination von gesamtgenomischen, molekularbiologischen Ansätzen und das genetische Screening in diversen Maus-Modellen, konnten Regulatoren, Kreisläufe und Zielgene identifiziert werden, die entscheidend für die Besiedlung von *C. albicans* in unterschiedlichen Nischen des Wirts sind. Mit der Etablierung eines gnotobiotischen Maus-Modells zur Darm-Besiedelung kann sowohl die Antwort des Wirts auf den kommensalen Pilz wie auch die Abhängigkeiten und die Wechselwirkungen zwischen *C. albicans* und den Darmbakterien genauer analysiert werden. Dies erlaubt Einblicke in die Strategien, wie sich der Erreger im menschlichen Mikrobiom als harmloser Kommensaler vermehren kann und wie sich diese Mikroben zu lebensbedrohlichen Krankheitserregern entwickeln können.

Organoide als Wirtsmodelle (S. Bartfeld, seit 2015)

Modellsysteme von menschlichem Gewebe haben eine besondere Bedeutung bei der Erforschung von Krankheitsentstehung und neuen Therapieansätzen. Ein vielversprechendes Modell resultiert aus der Beobachtung, dass viele Organe ein Leben lang durch adulte Stammzellen regeneriert werden. Nach der Identifikation der Stammzellen wurde es möglich, diese im Reagenzglas dazu zu bringen, sich zu teilen und die Zelltypen zu generieren, die sie auch *in vivo* produzieren. Als Resultat entstehen Mini-Organe, so genannte Organoid. Ein Organoid enthält sowohl Stammzellen, als auch die differenzierten Zellen des Gewebes. Die Zellen sind primär und nicht transformiert, können sich aber durch die natürliche Aktivität der Stammzellen auch im Labor langfristig vermehren lassen. Damit stehen patientenspezifische primäre Zellen dauerhaft experimentell zur Verfügung. In enger Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Würzburg gewinnen wir adulte Stammzellen aus Resektionsmaterial von Patienten der Klinik und initiieren daraus Organoid. Unser Fokus liegt dabei auf dem Magen-Darm-Trakt. Uns interessiert insbesondere die Barrierefunktion des Epithels und das Zusammenspiel von In-

fektion und Inflammation bei der Krebsentstehung. Wir expandieren weiterhin unsere bestehenden Biobanken von Organoiden und entwickeln und definieren Krankheitsmodelle für Magenkrebs und Infektion mit Magenkeimen. Wir kombinieren die Organoid-Technologie mit systemischen Analysen wie RNA Sequenzierungen und gezielten Ansätzen wie CRISPR/Cas9-vermittelter genetischer Modifikation, um die Zellen und ihre Interaktion mit Infektionserregern besser zu verstehen.

RNA Biologie von *Clostridium difficile* (F. Faber, seit 2018)

Clostridioides difficile (früher: *Clostridium difficile*) gehört zu den führenden bakteriellen Ursachen von Antibiotika-assoziierten Durchfallerkrankungen. Infektionen mit diesem strikt anaeroben Toxin-Produzenten können zu lebensgefährlichen Krankheitsverläufen wie der Pseudomembranösen Kolitis führen. Der intestinale Lebenszyklus von *C. difficile* wird durch eine sich ständig verändernde Darmphysiologie begleitet und spiegelt sich in der engen Ko-regulation des Stoffwechsels und der Produktion seiner zentralen Virulenzfaktoren wider. Wir sind besonders daran interessiert, welche Rolle kleine regulatorische RNA Moleküle (sRNAs) bei der Regulierung dieser Virulenzfaktoren spielen und welche Infektions-assoziierten Umweltsignale hierfür wichtig sind. Wir wissen sehr wenig über die RNA Biologie von *C. difficile*, und noch viel weniger über die Mechanismen der RNA-basierten Regulation von Virulenzfaktoren in diesem wichtigen Erreger. Um dies zu ändern arbeiten wir an der Kartierung des Primärtranskriptoms von *C. difficile*, um genomweit sRNAs zu identifizieren. Diese neu identifizierten ncRNAs wollen wir funktionell charakterisieren und ihre assoziierten RNA-bindenden Proteine identifizieren. Weiterhin arbeiten wir an der Etablierung eines *in vitro* 3D-Infektionsmodells basierend auf humanen Mukus-produzierenden Kolonozyten, um unter möglichst Infektions-nahen Bedingungen die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen im Kontext einer Infektion studieren zu können. Hier wollen wir zusätzlich die „Dual RNA-seq“ Methode anwenden, um die Auswirkung dieser regulatorischen Moleküle auf die Immunantwort der Wirtszelle besser verstehen zu können.

Lehre

Die ZINF-Mitglieder bieten Praktika und Vorlesungen für Bachelor- und Masterstudierende in Biologie, Medizin und Biomedizin an und betreuen zudem Bachelor- und Mas-

ter-Abschlussarbeiten. Darüber hinaus sind ZINF-Mitglieder auch Mitglieder der Graduate School of Life Sciences (GSLS) und an der Betreuung und Ausbildung von naturwissenschaftlichen und medizinischen DoktorandInnen beteiligt. Das Zentrum organisiert regelmäßig Seminare, Workshops und wissenschaftliche Konferenzen zu aktuellen Themen der Medizin und Mikrobiologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN DER ZINF NACHWUCHSGRUPPEN

Bartfeld S, Koo BK. (2017) Adult gastric stem cells and their niches. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 6(2). doi: 10.1002/wdev.261.

Böhm L, Torsin S, Tint SH, Eckstein MT, Ludwig T, Pérez JC. (2017) The yeast form of the fungus *Candida albicans* promotes persistence in the gut of gnotobiotic mice. *PLoS Pathog* 13:e1006699.

del Olmo Toledo V, Puccinelli R, Fordyce PM, Pérez JC. (2018) Diversification of DNA binding specificities enabled SREBP transcription regulators to expand the repertoire of cellular functions that they govern in fungi. *PLoS Genet* 14:e1007884.

Meir J, Hartman E, Eckstein MT, Guiducci E, Kirchner F, Rosenwald A, LeibundGut-Landmann S, Pérez JC. (2018) Identification of *Candida albicans* regulatory genes governing mucosal infection. *Cell Microbiol* 20:e12841.

Müller LSM, Cosentino RO, Förstner KU, Guizetti J, Wedel C, Kaplan N, Janzen CJ, Arampatzis P, Vogel J, Steinbiss S, Otto TD, Saliba AE, Sebra RP, Siegel TN. (2018) Genome organization and DNA accessibility control antigenic variation in trypanosomes. *Nature* 563:121–125.

Pompaiah M, Bartfeld S. (2017) Gastric Organoids: An Emerging Model System to Study *Helicobacter pylori* Pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 400:149–168.

Renz H, Adkins BD, Bartfeld S, Blumberg RS, Farber DL, Garssen J, Ghazal P, Hackam DJ, Marsland BJ, McCoy KD, Penders J, Prinz I, Verhaselt V, von Mutius E, Weiser JN, Wesemann DR, Horneff MW. (2018) The neonatal window of opportunity-early priming for life. *J Allergy Clin Immunol* 141:1212–1214.

Vasquez JJ, Wedel C, Cosentino RO, Siegel TN. (2018) Exploiting CRISPR-Cas9 technology to investigate individual histone modifications. *Nucleic Acids Res* 46:e106.

Wedel C, Förstner KU, Derr R, Siegel TN. (2017) GT-rich promoters can drive RNA pol II transcription and deposition of H2A.Z in African trypanosomes. *EMBO J* 36:2581–2594.

Westmeier D, Posselt G, Hahlbrock A, Bartfeld S, Vallet C, Abfalter C, Docter D, Knauer SK, Wessler S, Stauber RH. (2018) Nanoparticle binding attenuates the pathobiology of gastric cancer-associated *Helicobacter pylori*. *Nanoscale* 10:1453–1463.

Assoziierte außeruniversitäre Einrichtung

Helmholtz-Institut für RNA-basierte
Infektionsforschung (HIRI)



HIRI

HELMHOLTZ Institut für RNA-basierte Infektionsforschung

KONTAKTDATEN

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

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-89587
E-mail: info@helmholtz-hiri.de
www.helmholtz-hiri.de

Alice Hohn
(Verwaltungsleiterin)

Dr. rer. nat. Tim Schnyder
(wissenschaftlicher Referent)

Aufgaben und Struktur des HIRI

Das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) wurde 2017 gemeinsam vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU) gegründet. Das HIRI widmet sich als weltweit erstes Institut der Rolle von Ribonukleinsäuren (RNA) in Infektionsprozessen. Auf Basis neuer Erkenntnisse werden in einem integrativen Forschungsansatz innovative Therapieansätze erarbeitet und diese durch Ausarbeitung pharmazeutischer Applikationsformen klinisch entwicklungsfähig gemacht. Zunehmende Antibiotika-Resistenzen, chronische Infektionen und neu auftretende Krankheitserreger stellen große Herausforderungen für das Gesundheitssystem dar. Einen wichtigen Ansatzpunkt bietet hierbei RNA. Während in den letzten Jahren die zentrale Bedeutung von RNA in regulatorischen und sensorischen Zell-Prozessen deutlich wurde, ist ihre Rolle bei Infektionsprozessen weitgehend unverstanden. Dank interdisziplinärer Expertise und modernster Infrastruktur soll am HIRI das große Potential von RNA für die Diagnostik und Behandlung von Infek-

tionskrankheiten nutzbar gemacht werden. Vier zentrale Forschungsbereiche werden am HIRI verfolgt: bakterielle Infektionen, virale Infektionen, die Wirtsantwort und pharmazeutische RNA-Anwendungen. Die enge Zusammenarbeit zwischen Arbeitsgruppen aller Bereiche stellt dabei einen zentralen Aspekt unseres Instituts dar und bietet ein optimales Forschungsumfeld für etablierte Wissenschaftler und den wissenschaftlichen Nachwuchs. In diesem Sinne fördert auch die Lage des HIRI auf dem Klinik Campus an der Josef-Schneider-Straße die Kollaboration und den Austausch mit anderen Institutionen wie dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB), Rudolf-Virchow-Zentrum (RVZ) oder dem Universitätsklinikum Würzburg (UKW).

Seit Gründung im Mai 2017 haben sich sieben Arbeitsgruppenleiter aus fünf Nationen mit insgesamt über 40 Mitarbeitern am HIRI niedergelassen. Da das Institut auch in den kommenden Jahren personell wachsen wird, soll ab 2021 ein eigenes Gebäude auf dem Gelände der ehemaligen Urologie errichtet werden. Hierfür wurde in einem Architekturwettbewerb ein Entwurf für einen Neubau gefunden, der sich räumlich harmonisch in die städtebauliche Struktur des Campus einfügt. Nach Fertigstellung wird das neue

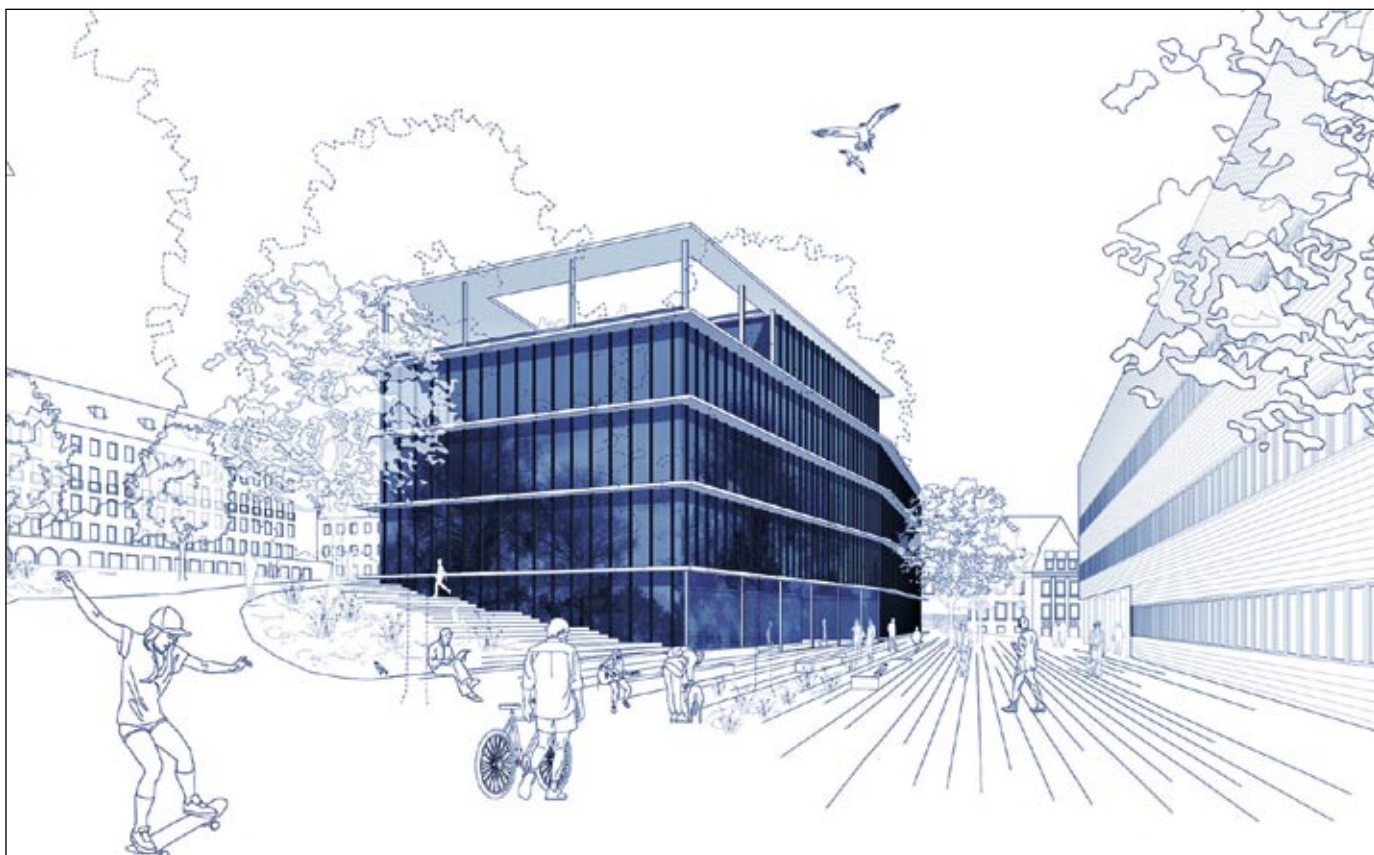


Abb. 1: Auf dem Gelände der ehemaligen Urologie entsteht der HIRI Neubau, welcher sich über einen polygonalen Baukörper räumlich harmonisch in die Struktur des Campus einfügt. Mit dem Baubeginn auf dem Gelände der ehemaligen Urologie wird frühestens 2021 gerechnet.

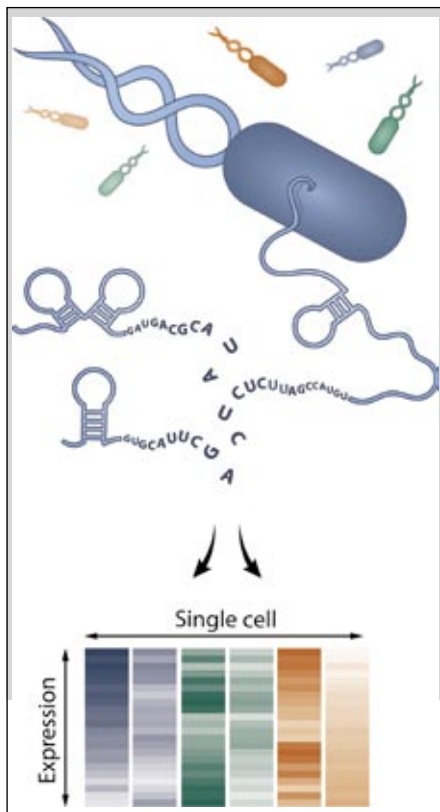


Abb. 2: Ein Schwerpunkt der Forschung am HIRI ist die Einzelzellanalyse in Kombination mit RNA-Sequenzierung pathogener Bakterien wie *Salmonella*.

HIRI weit über 100 Wissenschaftlern ausreichend Platz, Raum zur Interaktion und eine hochmoderne Infrastruktur bieten. Das HIRI ist somit ein zentraler Baustein einer langfristigen Strategie zur Stärkung des Wissenschaftsstandorts Würzburg.

Lehre und Ausbildung junger Wissenschaftler

Das HIRI fördert Studenten und junge Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen in einer stimulierenden und interaktiven Umgebung. Neben der Betreuung studentischer Abschlussarbeiten veranstaltet das HIRI zweimal jährlich mehrtägige Kurse zu relevanten Themen der RNA- und Infektionsbiologie. Mit dem „RNA Seminar“ hat das Institut zudem seine eigene Vortragsreihe ins Leben gerufen. Hierfür kommen internationale Top-Wissenschaftler nach Würzburg, um ihre Arbeiten zu präsentieren und so mit Studenten in den Dialog zu treten.

2018 hat das HIRI in Zusammenarbeit mit den Graduiertenschulen des HZI und der JMU das neue Graduiertenprogramm „RNA und Infektion“ auf den Weg gebracht. Für exzellente Promovierende wurde zudem das

Dr. Eckernkamp Fellowship der Vogel Stiftung ins Leben gerufen. Das HIRI Graduiertenprogramm gibt jungen Wissenschaftlern die Möglichkeit, unter erstklassigen Bedingungen im Grenzbereich zwischen RNA- und Infektionsbiologie zu forschen. Integrale Bestandteile des Programms sind eine strukturierte Betreuung, mehrjährige Finanzierung und initiale Laborpraktika. Letztere bieten Doktoranden die Möglichkeit, sich am Anfang ihrer Promotion einen Überblick über die Forschung am HIRI zu verschaffen. Dies ermöglicht eine fundierte Entscheidung darüber, welche Themen die Promotion bestimmen sollen. Über eine erste Ausschreibungsrunde konnten erstklassige Studenten rekrutiert werden, die im Frühjahr 2019 ihre Arbeit aufnehmen.

Forschungsschwerpunkte

RNA-Biologie bakterieller Infektionen (Prof. Jörg Vogel)

Prof. Jörg Vogel ist Gründungsdirektor des HIRI und seit Juni 2017 Leiter des ersten Lehrstuhls. Ziel seiner Forschung ist die Entwicklung neuer Verfahren zur Aufklärung der RNA-Biologie bakterieller Krankheitserreger. Außerdem arbeitet das Labor an der Entwicklung RNA-basierter Methoden zur Erkennung und Manipulation von Mikroorganismen. Die Arbeitsgruppe möchte die gesamte funktionelle Vielfalt von nicht-kodierender RNA und deren Partnerproteinen in pathogenen Bakterien und im menschlichen Mikrobiom aufklären. Hierfür entwickeln die Wissenschaftler neue RNA-Sequenzierungsmethoden auf Einzelzell-Ebene, mit deren Hilfe sie tiefere Einblicke in die RNA-Welt von Mikroorganismen erhalten und somit aufklären können, wann, wie und warum RNA als Regulator bei Infektionsprozessen fungiert. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen helfen, Krankheitserreger zielgenau zu bekämpfen oder das Mikrobiom mit Präzision zu manipulieren. Die Projekte konzentrieren sich auf zahlreiche Bakterienarten, von *Salmonella Typhimurium* bis hin zu anaeroben Mikroben wie dem mit Darmkrebs in Verbindung gebrachtem *Fusobacterium nucleatum*.

Einzelzellanalyse

(Dr. Antoine-Emmanuel Saliba)

Dr. Salibas Arbeitsgruppe nutzt Einzelzell-RNA-Sequenzierungen, um Einblicke in Wirtsabwehrreaktionen bei Infektionen zu erhalten und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf untersuchen zu können. Pathogene Bakterien können in ihrem Wirt

zeitlebens verharren und trotz durchgehender Kontrolle durch das Immunsystem zu wiederkehrenden Infektionen führen. Die Mechanismen, wie sich ein Teil der Krankheitserreger der Kontrolle des Immunsystems entziehen und im Wirt ausbreiten kann, sind weitestgehend unverstanden. Die Arbeitsgruppe entwickelt hierfür Verfahren zur Transkriptom-Analyse von Einzelzellen, um den Mikrolebensraum einzelner Krankheitserreger besser verstehen und die funktionellen Auswirkungen auf den Verlauf von Infektionen analysieren zu können.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzis P, Pelisek J, Winkels H, Ley K, Wolf D, Saliba AE, Zernecke A. (2018) Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis. *Circ Res* 122:1661-1674.

Heidrich N, Bauriedl S, Barquist L, Li L, Schoen C, Vogel J. (2017) The primary transcriptome of *Neisseria meningitidis* and its interaction with the RNA chaperone Hfq. *Nucleic Acids Res* 45:6147-6167.

Michaux C, Holmqvist E, Vasicek E, Sharan M, Barquist L, Westermann AJ, Gunn JS, Vogel J. (2017) RNA target profiles direct the discovery of virulence functions for the cold-shock proteins CspC and CspE. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:6824-6829.

Müller LSM, Cosentino RO, Förstner KU, Guizetti J, Wedel C, Kaplan N, Janzen CJ, Arampatzis P, Vogel J, Steinbiss S, Otto TD, Saliba AE, Sebra RP, Siegel TN. (2018) Genome organization and DNA accessibility control antigenic variation in trypanosomes. *Nature* 563:121-125.

Sharan M, Förstner KU, Eulalia A, Vogel J. (2017) APRICOT: an integrated computational pipeline for the sequence-based identification and characterization of RNA-binding proteins. *Nucleic Acids Res* 45:e96.

Papenfert K, Sun Y, Miyakoshi M, Vanderpool CK, Vogel J. (2013) Small RNA-mediated activation of sugar phosphatase mRNA regulates glucose homeostasis. *Cell* 153:426-437.

Biologie synthetischer RNA

(Prof. Chase Beisel)

Prof. Beisels Arbeitsgruppe untersucht funktionelle Aspekte von CRISPR-Cas-Immunsystemen, um sie für die Forschung nutzbar zu machen. Durch die Entwicklung neuer CRISPR-Technologien sollen menschliche Infektionskrankheiten besser verstanden, diagnostiziert und bekämpft werden können.

Die Entdeckung, dass RNA als Teil von CRISPR-Cas-Systemen eine Rolle im adaptiven Immunsystem von Bakterien und Archaeen spielt, ist relativ jung. Infektionen mit fremden eigennützigen genetischen Elementen werden von RNA-Fragmenten erkannt und im Zusammenspiel mit spezialisierten Proteinen verhindert. Dieser Mechanismus kann mittlerweile dazu verwendet werden, einfach und selektiv DNA-Sequenzen zu schneiden und nach Belieben zu editieren: entweder in industriell genutzten Bakterien zur Herstellung von Therapeutika oder in menschlichen Zellen, um genetische Erkrankungen zu heilen.

In seiner Arbeitsgruppe erforscht Prof. Beisel daher die gesamte Vielfalt dieser Immunsysteme und möchte ergründen, wie diese sich entwickelt haben, um Mikroorganismen vor

pathogenen Angreifern zu schützen. Mit den Erkenntnissen möchte das Labor neue Möglichkeiten eröffnen, Infektionskrankheiten zu erforschen und innovative Strategien gegen multi-resistente Krankheitserreger zu entwickeln.

Rekodierungsmechanismen bei Infektionen

(Jun. Prof. Neva Caliskan)

Das Labor von Jun. Prof. Caliskan arbeitet an der Identifizierung und Charakterisierung von Recoding-Mechanismen in RNA-Viren und deren regulatorischen Eigenschaften bei Infektionen.

Verschiedene Virustypen wie Ebola, Influenza und HIV besitzen ein extrem kleines Genom, bei welchem RNA als genetisches Material verwendet wird. Damit ihre Gene von der Translationsmaschinerie des Wirtes in eine Vielzahl von Genprodukten umgeschrieben werden, haben sich verschiedene Strategien zu alternativer Translation entwickelt. Hierzu gehören unter anderem das Überlesen von Stopcodons oder die Verwendung alternativer ribosomaler Eintrittstellen (non-

IRES initiation) und ribosomaler Rasterverschiebungen (Frameshifting). Interessanterweise werden diese Mechanismen auch bei der Expression der zellulären Gene des Wirtes verwendet. Durch ihre Forschung möchte die Arbeitsgruppe um Jun. Prof. Caliskan die Prozesse verstehen, die es ermöglichen, auf einem RNA-Strang mehrere Proteine simultan zu codieren und wie dadurch Genexpression zeitlich und räumlich reguliert werden kann.

Integrative Informatik in der Infektionsbiologie

(Jun. Prof. Lars Barquist)

Die Arbeitsgruppe nutzt bioinformatische Methoden zur Erforschung des Zusammenhangs zwischen RNA und Infektionen. Mit modernen Technologien aus dem Bereich Data Science und Machine Learning können umfangreiche Genomdaten analysiert und veranschaulicht werden.

Mit Hilfe moderner Hochdurchsatz-Technologien können in der Infektionsforschung heute tausende Genloci in einem experimentellen Ansatz simultan betrachtet werden. Da-



Abb. 3: Die HIRI GruppenleiterIn zusammen mit JMU Präsident Prof. Forchel, Dekan Prof. Frosch, HZI Direktor Prof. Heinz und Dr. Schunk von der Vogel Stiftung beim einjährigen Geburtstag des HIRI. An diesem Tag wurde auch das Dr. Eckernkamp Fellowship der Vogel Stiftung ins Leben gerufen.

durch lassen sich gleichzeitig Aussagen über Transkription, Translation, regulatorische Interaktionen und Fitness-Effekte treffen. Der nächste Schritt zur Weiterentwicklung unseres Verständnisses von Krankheitserregern muss nun darin bestehen, von hypothesenfreien Screenings über die Integration vielfältiger Daten aus solchen Screening-Assays zur Etablierung tragfähiger Hypothesen zu gelangen. Zu diesem Zweck entwickelt das Labor neue computergestützte, statistische Ansätze und Visualisierungs-Verfahren für die Interpretation komplexer post-genomischer Daten.

Wirt-Pathogen-Mikrobiota Interaktion

(Jun. Prof. Alexander Westermann)

Jun. Prof. Westermann forscht an den molekularen Mechanismen, die es Krankheitserregern ermöglichen, sich gegen ansässige Mikroorganismen durchzusetzen. Seine Arbeit konzentriert sich dabei auf die Identifikation und Charakterisierung nicht-kodierender RNA-Moleküle, die bei Infektionen eine Rolle spielen und als Marker diagnostisches oder therapeutisches Potential besitzen.

Die Rolle von RNA in der Genexpressionskontrolle, und damit der Steuerung der zellulären Physiologie, ist lange Zeit unterschätzt worden. Mittlerweile werden Fehlfunktionen regulatorischer RNA mit zahlreichen menschlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Gleichsam verfügen pathogene Bakterien über ein großes Spektrum an nicht-kodierenden RNA-Molekülen, mit denen sie sich an äußere Umweltbedingungen anpassen, aber auch gezielt ihre Virulenz-Programme steuern können. Die genauen Wirkweisen dieser hochgradig spezifischen RNA-Moleküle zu verstehen, birgt großes Potential, um neue Behandlungsmethoden gegen bakterielle Krankheitserreger zu entwickeln.

Genomarchitektur und Evolution von RNA-Viren

(Jun. Prof. Redmond Smyth)

Das Labor untersucht die Bedeutung von nicht-kodierender RNA für die Regulation der Replikation und Evolution von RNA-Viren. RNA-Viren stellen eine ernsthafte Bedrohung für die Gesundheit des Menschen dar und sind für Millionen von Todesfällen jedes Jahr verantwortlich. Das RNA-Genom steuert die Replikation dieser Viren und kodiert für eine Vielzahl von viralen Proteinen, die für die erfolgreiche Infektion einer Wirtszelle essentiell sind. Klassischerweise konzentriert sich die Infektionsforschung darauf, die beteiligten Virusproteine in ihrer Funktion zu

hemmen und dadurch deren Replikation zu unterbinden. Inzwischen weiß man jedoch, dass das RNA-Genom nicht nur als passiver Informationsträger für virale Proteine fungiert, sondern durch die Tätigkeit nicht-kodierender RNA aktiven Einfluss auf die Replikation nimmt. Jun. Prof. Smyth untersucht die Struktur und Funktion von viralen nicht-kodierender RNA, mit dem Ziel die neu gewonnenen Erkenntnisse für die Entwicklung von zukunftsweisenden RNA-basierten Therapieansätzen einzusetzen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Caliskan N, Wohlgemuth I, Korniy N, Pearson M, Peske F, Rodnina MV. (2017) Conditional Switch between Frameshifting Regimes upon Translation of dnaX mRNA. *Mol Cell* 66:558-567.e4.

Caliskan N, Katunin VI, Belardinelli R, Peske F, Rodnina MV. (2014) Programmed-1 frameshifting by kinetic partitioning during impeded translocation. *Cell* 157:1619-1631.

Dugar G, Leenay RT, Eisenbart SK, Bischler T, Aul BU, Beisel CL, Sharma CM. (2018) CRISPR RNA-Dependent Binding and Cleavage of Endogenous RNAs by the *Campylobacter jejuni* Cas9. *Mol Cell* 69:893-905.e7.

Holmqvist E, Li L, Bischler T, Barquist L, Vogel J. (2018) Global Maps of ProQ Binding In Vivo Reveal Target Recognition via RNA Structure and Stability Control at mRNA 3' Ends. *Mol Cell* 70:971-982.e6.

Marshall R, Maxwell CS, Collins SP, Jacobsen T, Luo ML, Begemann MB, Gray BN, January E, Singer A, He Y, Beisel CL, Noireaux V. (2018) Rapid and Scalable Characterization of CRISPR Technologies Using an *E. coli* Cell-Free Transcription-Translation System. *Mol Cell* 69:146-157.e3.

Smyth RP, Smith MR, Jousset AC, Despons L, Laumond G, Decoville T, Cattenoz P, Moog C, Jossinet F, Mougél M, Paillart JC, von Kleist M, Marquet R. (2018) In cell mutational interference mapping experiment (in cell MIME) identifies the 5' polyadenylation signal as a dual regulator of HIV-1 genomic RNA production and packaging. *Nucleic Acids Res* 46:e57.

Smyth RP, Despons L, Huili G, Bernacchi S, Hijnen M, Mak J, Jossinet F, Weixi Li, Paillart Jean-Christophe, von Kleist M, Marquet R. (2015) Mutational Interference Mapping Experiment (MIME) for studying the relationship between RNA structure and function. *Nat Methods* 12:866-872.

Stapels DAC, Hill PWS, Westermann AJ, Fisher R, Thurston TL, Saliba A-E, Blommestein I, Vogel J, Helaine S. (2018) *Salmonella* persists undermine host immune defences during antibiotic treatment. *Science* 362:1156-1160.

Wheeler NE, Gardner PP, Barquist L. (2018) Machine learning identifies signatures of host adaptation in the bacterial pathogen *Salmonella enterica*. *PLoS Genet* 14:e1007333.

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 *Salmonella*-host interplay. *Nature* 529:496-501.

Sonderforschungs- bereiche und Transregios



| | |
|---|-----|
| Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System..... | 156 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära..... | 158 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen..... | 159 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 124, Netzwerke der Interaktion zwischen pathogenen Pilzen und ihren menschlichen Wirten - FungiNet | 161 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 166, Hochleistungs-Lichtmikroskopie zur Aufklärung der Funktion von Membranrezeptoren - ReceptorLight | 163 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 205, Die Nebenniere: Zentrales Relais in Gesundheit und Krankheit..... | 165 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 221, Steuerung der Transplantat- gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie- Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation..... | 167 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 225, Von den Grundlagen der Biofabrikation zu funktionalen Gewebemodellen ... | 169 |
| Transregio-Sonderforschungsbereich 240, Thrombozyten – Molekulare, zelluläre und systemische Funktionen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen | 171 |

Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt
(Sprecher)

Institut für Experimentelle Biomedizin I
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
(Vize-Sprecher)
Tel.: 0931/201-39001

Prof. Dr. med. Michaela Kuhn
(Vize-Sprecherin)
Tel.: 0931/31-82720

Dr. rer. nat. David Stegner
(Wissenschaftlicher Sekretär)
Tel.: 0931/31-80419

Kerstin Siegmann
(Sekretariat)
Tel.: 0931/31-81457

Aufgaben und Struktur

Herz- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sind weltweit für die meisten Todesfälle verantwortlich. Der 2006 gegründete Sonderforschungsbereich SFB 688 endete im Dezember 2017 nach zwölf erfolgreichen Jahren, in denen ein einzigartiges Forschungsnetzwerk aus Wissenschaftlern und Klinikern aus vier Fakultäten und elf Instituten und Kliniken der Universität Würzburg entstand. Ziel war es, zentrale pathophysiologische Prozesse bei Gefäßerkrankungen zu verstehen, wobei ein klarer Fokus auf der Identifizierung neuer Signalmoleküle und Zell-Zell-Interaktionen gelegt wurde, um innovative Konzepte zur Prävention und Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu entwickeln. Von besonderer Bedeutung war die Entwicklung innovativer Bildgebungstechniken wie Magnetresonanztomographie (MR), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und *In vivo*-Fluoreszenzmikroskopie, die eine Überwachung des Krankheitsverlaufs in lebenden Versuchstieren und in Patienten mit vaskulären Erkrankungen ermöglichen.

Forschungsschwerpunkte

Dieser integrierte Ansatz vereinte komplementäre Forschungsbereiche wie Molekularbiologie, Physiologie, Biophysik, Proteomik und Bioinformatik mit klinischer Medizin. Im SFB generierte molekulare und pharmakologische Mausmodelle ermöglichten es klinisch orientierten Gruppen, neue Einblicke in

die Entwicklung von Thrombose, Herzinfarkt und Schlaganfall zu gewinnen. Zusätzlicher Schwerpunkt wurde auf sekundäre Komplikationen wie Ödem und Narbenbildung gelegt, die die Herz- und Gehirnfunktion stark beeinflussen. Die Verwendung neuartiger MR-Kontrastmittel und Hochfeld-MR-Bildgebung (bis zu 17,6 Tesla), PET-Tracer sowie fortschrittliche Fluoreszenzmikroskopie-Bildgebung in Tiermodellen für Thrombose, Herzinfarkt und Schlaganfall ermöglichen eine bessere Überwachung der Herz-, Gehirn- und Gefäßfunktion im lebenden Organismus und bieten neue Verbindungen zur klinischen Medizin.

Projektbereich A (Grundlagen und Mechanismen vaskulärer Zell-Zell-Interaktionen)

In diesem Projektbereich wurden Zell-Zell-Wechselwirkungen in der frühen Krankheitsphase untersucht. Hierbei standen in erster Linie Wechselwirkungen zwischen Thrombozyten, Monozyten, Leukozyten und Endothelzellen im Fokus. Diese Zellen spielen eine zentrale Rolle bei der primären Hämostase und Immunabwehr, aber auch bei Gefäßthrombosen und Entzündungen, die häufig zu Organfunktionsstörungen führen. Im letzten Jahr des SFB688 wurden die folgenden wichtigen neuen Erkenntnisse auf dem Gebiet der vaskulären Zell-Zell-Wechselwirkungen gewonnen:

Thrombozyten werden von großen Vorläuferzellen, den Megakaryozyten (MKs), im Knochenmark (KM) produziert, in dem MKs zytoplasmatische Ausläufer, die sog. *Proplatelets*,

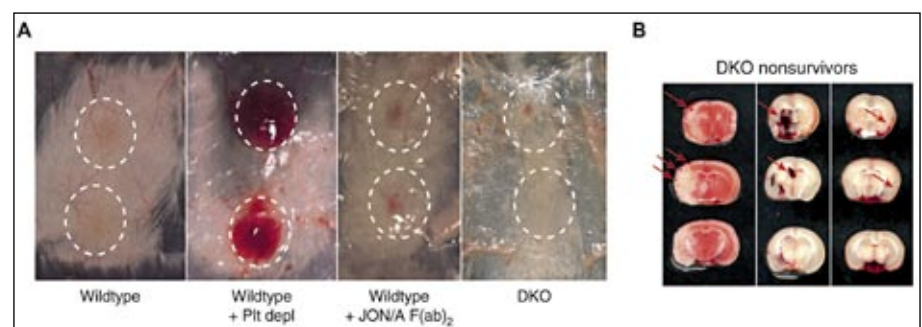


Abb. 1: Die Thrombozyten-Degranulation ist für die Hämostase während eines ischämischen Schlaganfalls, nicht aber während einer Entzündung der Haut von zentraler Bedeutung. (A) Mäuse wurden der umgekehrten passiven Arthus-Reaktion ausgesetzt, um eine Entzündung der Haut auszulösen. Thrombozyten-depletierte Kontrollmäuse (Wildtype + Plt depl) wiesen an der Entzündungsstelle eine massive intradermale Blutung auf, wohingegen Kontrollmäuse oder Mäuse, die mit GPIIb/IIIa-blockierendem JON/A-F(ab)₂ vorbehandelt waren, eine Ödem-bildung, aber keine Blutung zeigten. Auffallend war, dass bei Mäusen keine Blutungen beobachtet wurden, deren Thrombozyten aufgrund von genetischer Defizienz von sowohl *Nbeal2* als auch *Munc13-4* (DKO) ihren Granulagehalt nicht freisetzen können. (B) In einem experimentellem Schlaganfallmodell zeigten diese doppeldefizienten Mäuse jedoch eine signifikant erhöhte Mortalität (50%), die auf intrakranielle Blutungen mit Mikroblutungen, intraparenchymalen und subarachnoidalen Blutungen in den Infarktbereichen zurückzuführen war.

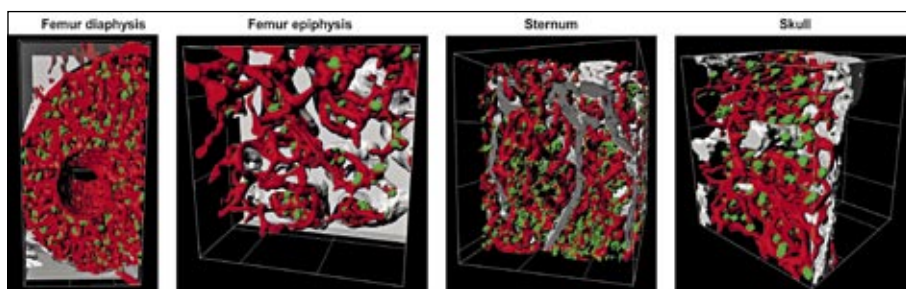


Abb. 2: Der Knochenzwischenraum ist vollständig vaskularisiert und enthält MKs. Die Rekonstruktion von BM zusammen mit Knochenstrukturen für verschiedene Knochentypen ergab, dass das gesamte KM MKs (grün, GPIX) und Blutgefäße (rot, CD105) enthält. Rasterquadrat = 200 μ m.

in KM-Sinusoide ausdehnen. Die molekularen Signale, die die MK-Polarisation in Richtung der Sinusoide steuern und die Transendothelial-Passage auf *Proplatelets* begrenzen, waren bislang unbekannt. Gruppen des SFB688 identifizierten die kleinen GTPasen Cdc42 (*Go*-Signal) und RhoA (*Stop*-Signal) als Regelkreis unterhalb des MK-spezifischen Mechanorezeptors GPIb zur Koordination der polarisierten Thrombozytenbiogenese durch das Gefäßendothel (Dütting *et al.*, Nat Commun 2017).

Es ist allgemein bekannt, dass Thrombozyten nach einer Verletzung, aber auch während einer Entzündung der Haut oder der Lunge sowie im ischämischen Gehirn die Hämostase aufrechterhalten. Der genaue Beitrag der Thrombozyten zur Aufrechterhaltung der Hämostase bei einem ischämischen Schlaganfall war bislang jedoch unklar. Mit Hilfe von transgenen Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass die Bestandteile der Thrombozytengranula nicht erforderlich sind, um die Hämostase während einer experimentellen Entzündung der Haut oder der Lunge aufrechtzuerhalten (Abb. 1A; Deppermann *et al.*, Blood 2017). Im Zusammenhang mit einem ischämischen Schlaganfall führt die defekte Thrombozyten-Degranulation hingegen zu intrakraniellen Blutungen (Abb. 1B). Diese Ergebnisse decken spezifische Unterschiede zwischen den verschiedenen Gefäßbetten in der Prävention von Entzündungsblutungen auf.

Projektbereich B und Z02 (Molekulare und funktionelle Abbildung des kardiovaskulären Systems und seiner Zell-Zell-Interaktionen)

Bildgebende Verfahren spielten eine zentrale Rolle im SFB 688 und ermöglichten die Untersuchung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Nagetieren und Menschen. Hier waren die Kernspintomographie (MRI) und die nukleare Bildgebung (PET, SPECT und Autoradi-

ographie) zentrale Bildgebungsmodalitäten. Die mathematische Modellierung von MR-Parametern diente als Grundlage für neue MR-Verfahren zur Messung der Mikrozirkulation oder Quantifizierung von Mikrokompartimenten. Dies führte zu einer neuen Methode zur Perfusionsmessung. Die lokale Aortenpulswellengeschwindigkeit (PWV) ist ein Maß für die Gefäßsteifigkeit und hat einen Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse. Ultrahochfeld-CMR-Scanner ermöglichen die Quantifizierung lokaler PWV in Mäusen, jedoch können diese Systeme die Verteilung lokaler Elastizitäten noch nicht überwachen. In einer kürzlich durchgeführten Studie haben wir eine neue beschleunigte Methode zur Quantifizierung der lokalen Aorten-PWV in Mäusen bei 17,6 T bereitgestellt, die zeigt, dass die Gesamtmesszeit um den Faktor 6 reduziert werden konnte. Diese Studie zeigte neuartige Methoden zur nicht-invasiven Quantifizierung der räumlichen Variationen in lokaler PWV entlang der Aorta von Mäusen als relevantes Modell für Atherosklerose (Herold *et al.*, J Cardiovasc Magn Reson 2017). Komplementär zu MRI und PET war auch die Fluoreszenzbildgebung innerhalb des Konsortiums weit verbreitet. Dies wird durch eine kürzlich durchgeführte Studie des SFB 688 veranschaulicht, in der 4-Farben-Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie (LSFM), eine Technik zur Abbildung ganze Organe mit subzellulärer Auflösung, mit der Mehrfarben-Zweiphotonenmikroskopie (2PM), die die Abbildung dynamischer Prozesse tief im Gewebe lebender Mäuse ermöglicht, kombiniert wurden. Die Kombination von LSFM und 2PM zur Untersuchung des KM lieferte neue Einblicke in die Thrombozytenbiogenese: Wie bereits angedeutet, werden im KM Thrombozyten aus MKs freigesetzt. Frühere Konzepte legten nahe, dass MKs während ihrer Reifung aus einer endostalen Nische in Richtung der vaskulären Sinusoide wandern. LSFM zeigte jedoch, dass das KM-Gefäßsystem ein extrem dichtes Netzwerk ist, in dem MKs homogen verteilt sind und die Mehrheit der MKs in en-

gem Kontakt mit dem Gefäßsystem steht. Die langsame MK-Migration und der begrenzte intravaskuläre Raum widerlegen das bisherige Konzept der Thrombopoese (Stegner *et al.*, Nat Commun 2017).

Die Darstellung kardiovaskulärer Zell-Zell-Interaktionen wurde auch auf das ischämische Gehirn angewendet, um die Rolle der Thrombozyten bei der Entwicklung des Sekundärinfarkts aufzuklären. Es konnte gezeigt werden, dass das Blockieren des Thrombozytenglycoprotein (GP)-Rezeptors Ib nicht nur zu abgeschwächten Symptomen nach Schlaganfall führte, sondern auch die lokale Entzündungsreaktion im ischämischen Gehirn inhibierte, was durch eine geringere Anzahl von infiltrierenden T-Zellen und Makrophagen belegt wird (Schuhmann *et al.* J Neuroinflammation 2017). Diese Ergebnisse unterstützen das Konzept der Thrombo-Inflammation, das in unserem SFB 688 entwickelt wurde, und unterstreichen, dass thrombotische Aktivität und Entzündung im akuten ischämischen Schlaganfall eng miteinander verflochten sind. Die Zell-Zell-Interaktion von Immunzellen wie Monozyten / Makrophagen oder T-Zellen mit Thrombozyten und Endothelzellen führen zur mikrovaskulären Dysfunktion, die für das sekundäre Infarktwachstum verantwortlich ist.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Deppermann C, Kraft P, Volz J, Schuhmann MK, Beck S, Wolf K, Stegner D, Stoll G, Nieswandt B. (2017) Platelet secretion is crucial to prevent bleeding in the ischemic brain but not in the inflamed skin or lung in mice. *Blood* 129:1702-1706.

Dütting S, Gaits-Iacovoni F, Stegner D, Popp M, Antkowiak A, van Eeuwijk JMM, Nurden P, Stritt S, Heib T, Aurbach K, Angay O, Cherpokova D, Heinz N, Baig AA, Gorelashvili MG, Gerner F, Heinze KG, Ware J, Krohne G, Ruggeri ZM, Nurden AT, Schulze H, Modlich U, Pleines I, Brakebusch C, Nieswandt B. (2017) A Cdc42/RhoA regulatory circuit downstream of glycoprotein Ib guides transendothelial platelet biogenesis. *Nat Commun* 8:15838.

Herold V, Herz S, Winter P, Gutjahr FT, Andelovic K, Bauer WR, Jakob PM. (2017) Assessment of local pulse wave velocity distribution in mice using k-t BLAST PC-CMR with semi-automatic area segmentation. *J Cardiovasc Magn Reson* 19:77.

Schuhmann MK, Guthmann J, Stoll G, Nieswandt B, Kraft P, Kleinschnitz C. (2017) Blocking of platelet glycoprotein receptor Ib reduces „thrombo-inflammation“ in mice with acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation* 14:18.

Stegner D, vanEeuwijk JMM, Angay O, Gorelashvili MG, Semeniak D, Pinnecker J, Schmuthausen P, Meyer I, Friedrich M, Dütting S, Brede C, Beilhack A, Schulze H, Nieswandt B, Heinze KG. (2017) Thrombopoiesis is spatially regulated by the bone marrow vasculature. *Nat Commun* 8:127.

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: 0931/31-84402
E-mail: Thomas.rudel@biozentrum.
uni-wuerzburg.de
www.staphaureus.org

PD Dr. rer. nat. Knut Ohlsen
(Stellvertretender Sprecher Würzburg)

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82155
Fax: 0931/31-82578
E-mail: knut.ohlsen@uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Barbara Bröker
(Verantwortliche Sprecherin)

Universitätsmedizin Greifswald
Abteilung für Immunologie
Ferdinand-Sauerbruch-Straße, DZ7
17475 Greifswald
Tel.: 03834/865595
E-mail: broeker@uni-greifswald.de

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
E-mail: andreas.peschel@uni-tuebingen.de

Aufgaben und Struktur

In dem SFB/Transregio 34 arbeiteten Gruppen aus vier Universitäten zusammen, deren Forschungsschwerpunkte auf den Gebieten der funktionellen Genomforschung und Proteomanalyse von Mikroorganismen (Universität Greifswald), der Physiologie (Universität Tübingen), der Infektionsbiologie von Staphylokokken (Universität Würzburg) und der Analyse der Beziehung zwischen Wirt und Pathogen (Universität Münster) liegen. Die zentrale Fragestellung, die alle Arbeitsgruppen miteinander verbunden hat, ist der bisher wenig beachtete Zusammenhang zwischen der Physiologie des Erregers und dem Pathogenitätsgeschehen. Um hier zu neuen Einsichten

zu gelangen, sollten mit Hilfe der funktionellen Genomforschung Erkenntnisse über die Zellphysiologie und Infektionsbiologie des pathogenen Bakteriums *Staphylococcus aureus* gewonnen 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 waren in vier Bereiche gegliedert: Projektbereich A (4 Projekte) beschäftigte sich mit generellen physiologischen Fragestellungen von *S. aureus*. Im Mittelpunkt der Arbeiten standen Untersuchungen zur Steuerung metabolischer Vorgänge und Stressantwort in Zusammenhang mit pathophysiologischen Prozessen. Die Regulation von Virulenzdeterminanten stand im Zentrum des Projektbereichs B (3 Projekte). Projektbereich C (11 Projekte) beschäftigte sich mit dem Verhalten des Pathogens im Wirt und mit Wirtsabwehrmechanismen. Es wurden dadurch neue Informationen zur Wirt-Pathogen-Beziehung gewonnen. Im Projektbereich Z (4 Projekte) wurden neueste technologische Plattformen zur Daten-, Proteom- und Metabolomanalyse sowie zur Darstellung des Infektionsgeschehens entwickelt. Die Würzburger Arbeitsgruppen widmeten sich vor allem Fragestellungen der Interaktion des Pathogens mit dem Wirt. Im Teilprojekt A2 wurde die Funktion von Ser/Thr/(Tyr)-Kinasen von *S. aureus* studiert. Das Teilprojekt B4 erforschte den Einfluss des Methionin-Stoffwechsels auf den Metabolismus und die Virulenz von Staphylokokken. Das Projekt C6 beschäftigte sich mit Post-Invasionsvorgängen bei *S. aureus*-infizierten Wirtszellen. Durch moderne Transkriptom- und Proteomanalysen sollten die beteiligten Komponenten und Wege aufgeklärt werden. Im Teilprojekt C11 wurden Signalwege analysiert, die nach der Infektion von Wirtszellen zu zytotoxischen Effekten führen. Mittels moderner Techniken des Modellierens metabolischer und zellulärer Netzwerke sollten bislang unbekannte Aspekte der Physiologie der Staphylokokken erkannt werden (TPA8). Dabei wurden die Daten der funktionellen Genomanalysen und der Untersuchungen zur Zellantwort unter

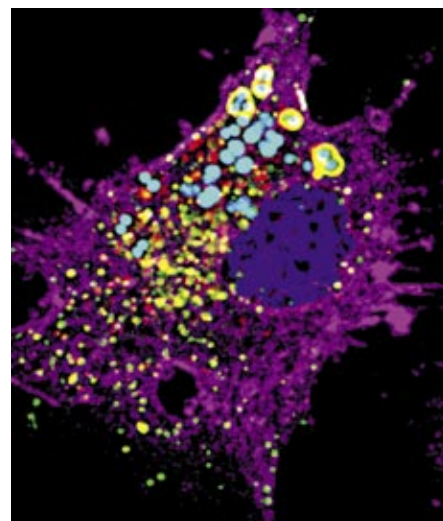


Abb.: *Staphylococcus aureus* (cyan) infiziert Säugerendothelzellen (magenta, mit blauem Zellkern). Dabei sind einige der Bakterien in Autophagosomen lokalisiert (gelb). Aufnahme: Kerstin Paprotka

verschiedenen Bedingungen in Modelle integriert, die den gesamten Metabolismus von *S. aureus* beschreiben (TPZ1). Die Entwicklung neuer Infektionsmodelle mit Hilfe von In-vivo-Imaging-Technologien stand im Mittelpunkt der Arbeiten im Teilprojekt Z3.

Die Förderphase des Transregio-Sonderforschungsbereich 34 endete im Juni 2018.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Balasubramanian S, Skaf J, Holzgrabe U, Bharti R, Forstner KU, Ziebuhr W, et al. (2018) A New Bioactive Compound From the Marine Sponge-Derived *Streptomyces* sp. SBT348 Inhibits *Staphylococcal* Growth and Biofilm Formation. *Front Microbiol* 9:1473.

Horn J, Klepsch M, Manger M, Wolz C, Rudel T, Fraunholz M. (2018) Long Noncoding RNA SSR42 Controls *Staphylococcus aureus* Alpha-Toxin Transcription in Response to Environmental Stimuli. *J Bacteriol* 200:e00252-18.

Horn J, Stelzner K, Rudel T, Fraunholz M. (2018) Inside job: *Staphylococcus aureus* host-pathogen interactions. *Int J Med Microbiol* 308:607-624.

Jarick M, Bertsche U, Stahl M, Schultz D, Methling K, Lalk M, Stigloher C, Steger M, Schlosser A, Ohlsen K. (2018) The serine/threonine kinase Stk and the phosphatase Stp regulate cell wall synthesis in *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep* 8:13693.

Ohlsen K, Hertlein T. (2018) Towards clinical application of non-invasive imaging to detect bacterial infections. *Virulence* 8:1-10.

Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen

Fear, Anxiety, Anxiety Disorders
Furcht, Angst, Angsterkrankungen

SFB / TRR 58



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. phil. Paul Pauli
(Sprecher Standort Würzburg)

Zentrum für Psychische Gesundheit
Institut für Psychologie, Lehrstuhl I – Biologische Psychologie, Klinische Psychologie und Psychotherapie
Marcusstr. 9-11
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82843
Fax: 0931/31-82733
E-mail: pauli@psychologie.uni-wuerzburg.de
www.medizin.uni-muenster.de/sfbtrr58/the-project

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Christian Pape
(verantwortlicher Sprecher)

Institut für Physiologie I
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Robert-Koch-Str. 27a
48149 Münster

Prof. Dr. med. Christian Büchel
(Sprecher Standort Hamburg)

Aufgaben und Struktur

Der Transregio-SFB 58 wurde Mitte 2008 initiiert und nach Ablauf der zweiten Förderperiode und Begutachtung Anfang 2016 bis Mitte 2020 verlängert. Er besteht aus Arbeitsgruppen der Universitäten Münster, Hamburg und Würzburg. Sprecher sind H.-C. Pape (Sprecher Münster), C. Büchel (stellv. Sprecher Hamburg) und P. Pauli (stellv. Sprecher Würzburg). Insgesamt arbeiten im Rahmen des SFB-TRR 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 krank-

haften 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 translatiionalen 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 extinction im Vordergrund standen, stehen in den nachfolgenden Antragsphasen 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 (*Reverse Phenotyping*). Genetische Befunde im Menschen werden wiederum experimentell im Tiermodell überprüft (*Reverse Genetics*). Um diese Ziele zu erreichen, besteht der SFB-TRR 58 aus drei eng verzahnten Forschungsbereichen mit Beteiligung Würzburger Arbeitsgruppen an 10 der insgesamt 19 Teilprojekte:

Forschungsbereich A – **Grundlagenforschung** – molekulare Mechanismen der Furcht- und Angstentstehung in Tiermodellen. Untersuchungen in Serotonin-Transporter-Knockout-Mäusen als bestetabliertem Tiermodell für Furcht zur Überprüfung der mismatch-Hypothese bei der Entstehung von und von Coping Mechanismen für Angsterkrankungen und der Rolle epigenetischer Programmierung dabei (A01 und A05; Lesch, van den Hove, Schmitt) werden ergänzt durch Studien zur Rolle von hippocampalen BDNF bei der kontextuellen Regulation der Generalisierung von Furcht und Angst (A10; Blum, Sendtner). Als wesentliches Ergebnis konnte die Rolle der Tryptophan-Hydroxylase 2 Funktion für Angst-Verhalten erstmals definiert werden (Waider et al. 2017).

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 Kontext in einer virtuellen Realität (B01; Pauli und Wieser) und zur Rolle des BDNF – Systems als Mediator der Rolle von Stress bei der Furchtkonditionierung und -extinction (B08; Andreatta). Hier konnte die Bedeutung der BDNF Variabilität für Generalisierung weiter elaboriert werden (Andreatta et al. 2019).

Forschungsbereich C – **Translationelle Forschung** – widmet sich der Untersuchung von Pathomechanismen, die für Angsterkrankungen, deren Behandlung und ihrer Prävention differentiell relevant sind. Dabei kommen sowohl epigenetische Untersuchungsansätze (C02; Domschke, Neufang) als auch funktionellen Kernspinuntersuchungen (C06 und C10; Herrmann und Gamer) und Maschinenlernen (C09; Lüken) zum Einsatz. Als wesentliche Ergebnisse konnten die Reversibili-

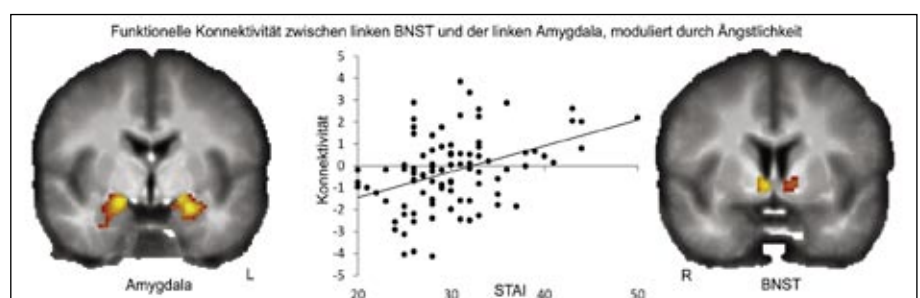


Abb. 1: Modulation der funktionellen Konnektivität zwischen linken BNST und der linken Amygdala durch Ängstlichkeit (zur Verfügung gestellt von M. Herrmann nach Brinkmann et al. 2018).



Abb. 2: Interdisziplinäres Zentrum für Angsterkrankungen und A-Zentrum für Angsterkrankungen Stand 12/2018.

tät von Methylierungsmustern durch psychotherapeutische Intervention (Schiele et al. 2018) bestätigt und erstmals die Abhängigkeit der Konnektivität zwischen Bed Nucleus Striae terminalis und Amygdala von Angst (Brinkmann et al. 2018; Abbildung 1) gezeigt werden.

Die Bereitstellung einer großen (n=4500) Querschnitts-Kohorte phänotypisch nach RDOC-Kriterien gut charakterisierter und vorab genotypisierter Kontrollprobanden für die Studien der Bereiche B und C durch das **Zentralprojekt Z02** (Domschke, Dannowski, Lüken, Lonsdorf, Romanos Pauli, Deckert) wird fortgeführt. Es wird eine genomweite Assoziationsuntersuchung als Grundlage für die Entwicklung von polygenic risk scores durchgeführt. Sie hat bereits neue Kandidatenmoleküle für den Projektbereich A im Rahmen der dritten Förderperiode geliefert, z.B. GLRB (Deckert et al. 2017). Im Sinne des Entwicklungsaspektes und der Prävention wird sie durch eine Longitudinal-Kohorte (n=500) von Kindern und Jugendlichen (Romanos) ergänzt. Der dimensionale intermediäre Phänotyp Generalisierung wird als Risikofaktor für die Entwicklung von Angsterkrankungen und Ansatzpunkt für präventive Interventionen untersucht.

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 Publikationen veröffentlicht. Als translationales Ergebnis dieser Forschung sind zwischenzeitlich Agonisten am NPSR-Rezeptor in klinischer Erprobung als neue Anxiolytika. Sie dient als Model für andere molekulare Targets.

Von der Universität Würzburg sind aktuell folgende Institutionen beteiligt:

Medizinische Fakultät, Zentrum für Psychische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Projektleiter: J. Deckert, M. J. Herrmann, K. P. Lesch, D. van den Hove, A. Schmitt), Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, psychosomatik und -psychotherapie (M. Romanos) und Institut für Klinische Neurobiologie (R. Blum, M. Sendtner);

Fakultät für Humanwissenschaften, Zentrum für Psychische Gesundheit, Lehrstuhl für Psychologie I (Projektleiter: P. Pauli, M. Andreatta, M. Gamer).

A. Fallgatter, A. Reif, K. Domschke, B. Gerber, A. Mühlberger und U. Lüken haben Würzburg für W3-Lehrstühle in Tübingen, Frankfurt und Freiburg (Kliniken und Polikliniken für Psychiatrie und Psychotherapie), Leipzig (Institut für Neurobiologie, Genetik), Regensburg und Berlin (Institut für Psychologie) verlassen, sind aber weiterhin mit dem SFB assoziiert. Zur nachhaltigen Verstärkung der erfolgreichen Forschungen wurden in Würzburg im Jahr 2017 ein Interdisziplinäres Zentrum für Angsterkrankungen und ein A-Zentrum für Angsterkrankungen eingerichtet (siehe Abbildung 2).

Symposia:

1. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Münster, 10.-12.12.2009
2. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Würzburg, 15.-17.9.2011
3. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Hamburg, 11.-13.10.2013
4. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Würzburg, 25.-27.9.2015
5. Internationales Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders zusammen mit dem 1. Kongress der World Association on Stress-related and Anxiety Disorders; Würzburg, 14.-17.9. 2017

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Andreatta M, Neueder D, Genheimer H, Schiele MA, Scharfner C, Deckert J, Domschke K, Reif A, Wieser MJ, Pauli P. (2019) Human BDNF rs6265 polymorphism as a mediator for the generalization of contextual anxiety. *J Neurosci Res* 97:300-312.

Brinkmann L, Buff C, Feldker K, Neumeister P, Heitmann CY, Hofmann D, Bruchmann M, Herrmann MJ, Straube T. (2018) Inter-individual differences in trait anxiety shape the functional connectivity between the bed nucleus of the stria terminalis and the amygdala during brief threat processing. *Neuroimage* 166:110-116.

Deckert J, Weber H, Villmann C, Lonsdorf TB, Richter J, Andreatta M, Arias-Vasquez A, Hommers L, Kent L, Scharfner C, Cichon S, Wolf C, Schaefer N, von Collenberg CR, Wachter B, Blum R, Schumann D, Scharfenort R, Schumacher J, Forstner AJ, Baumann C, Schiele MA, Notzon S, Zwanzger P, Janzing JGE, Galesloot T, Kienemeny LA, Gajewska A, Glotzbach-Schoon E, Mühlberger A, Alpers G, Fydrich T, Fehm L, Gerlach AL, Kircher T, Lang T, Ströhle A, Arolt V, Wittchen HU, Kalisch R, Büchel C, Hamm A, Nöthen MM, Romanos M, Domschke K, Pauli P, Reif A. (2017) GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder. *Mol Psychiatry* 22:1431-1439.

Schiele MA, Ziegler C, Kollert L, Katzörke A, Scharfner C, Busch Y, Groemer D, Reif A, Pauli P, Deckert J, Herrmann MJ, Domschke K. (2018) Plasticity of Functional MAOA Gene Methylation in Acrophobia. *Int J Neuropsychopharmacol* 21:822-827.

Waider J, Popp S, Lange MD, Kern R, Kolter JF, Kobler J, Donner NC, Lowe KR, Malzbender JH, Brazell CJ, Arnold MR, Aboagye B, Schmitt-Böhrer A, Lowry CA, Pape HC, Lesch KP. (2017) Genetically driven brain serotonin deficiency facilitates panic-like escape behavior in mice. *Transl Psychiatry* 7:e1246.

Transregio-Sonderforschungsbereich 124, Netzwerke der Interaktion zwischen pathogenen Pilzen und ihren menschlichen Wirten - FungiNet



– FungiNet –

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

Prof. Dr. rer. nat. Axel Brakhage
(Sprecher, Standort Jena)

LS 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

Aufgaben und Struktur

Der Transregio TR124 Jena-Würzburg wurde im Jahre 2013 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) etabliert und befindet sich jetzt in seiner zweiten Förderperiode. Langfristiges Forschungsziel des Transregio TR124 ist es, neue Einblicke in die Pathophysiologie von invasiven Mykosen zu erhalten. Mit Hilfe moderner High-Throughput Technologie sollen Erkenntnisse und Wissen als Grundlage für eine verbesserte Diagnostik und Behandlung von Pilzinfektionen geschaffen werden. Da die Generierung von vielen Daten eine umfangreiche Datenanalyse und Dateninterpretation benötigt, wird Systembiologie und strukturierte bioinformatische Expertise in der Datenprozessierung, im Datenmanagement und Dateninterpretation aus beiden Standorten zusammengefasst (Projektbereich B). Diese Expertise soll dazu genutzt werden, die experimentellen Projekte der Projektbereiche A und C zu verbinden und einen translationalen Ansatz in der Pilzforschung zu etablieren. In den Projektbereichen A und C wird schwerpunktmäßig die Interaktion von zwei wichtigen humanpathogenen Pilzen (*Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus*) mit der adaptiven und angeborenen Immunantwort analysiert und miteinander verglichen.

Forschungsschwerpunkte

Im **Projektbereich A**, „*Aspergillus fumigatus*: From environmental microorganism to pathogen“, sollen die infektionsrelevanten Netzwerke von *Aspergillus fumigatus* und Immunzellen analysiert werden. Sowohl Transkription als auch Proteom des Pathogens und des Wirtes bzw. der Immunzellen des Wirtes (angeborene als auch erworbene Immunität) werden untersucht. Als weitere Erreger werden im Projektbereich A auch Schimmelpilze aus der Ordnung der Mucorales analysiert. Besondere Ziele im Projektbereich A sind die verschiedenen Ebenen der Infektionsbiologie systematisch zu untersuchen, beginnend von der Interaktion des Pathogens mit einzelnen Zelltypen (z.B. epitheliale Zellen, dendritische Zellen, alveolare Makrophagen, neutrophile Granulozyten, natürliche Killerzellen) über komplexere Infektionsmodelle bis hin zu Mausmodellen und zur klinischen Situation der invasiven Aspergillose. So werden die Effekte unterschiedlicher Zytokine auf die Motilität, Rekrutierung und Funktion von gewebständigen Alveolarmakrophagen und Neutrophilen nach einer Aspergillusinfektion mit hochauflösenden Mikroskopietechniken untersucht. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in Zukunft genutzt werden, um die Diagnostik und Behandlung invasiver Risikofaktoren zu verbessern. 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 Pro-

zessen über funktionelle Analysen (Generierung von knock-out Mutanten, biochemische Analysen, Zellkultur, RNAi-Techniken) und in Tiermodellen weiter abgeklärt werden. Anhand von in Biobanken asserviertem Material und von parallel gesammelten klinischen Daten sollen die Hypothesen, die in den experimentellen Modellen (primären Zellen, Zellkulturen, Tiermodellen sowie in Computermodellen) generiert wurden, in der klinischen Situation überprüft und validiert werden.

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. Es werden Daten unterschiedlicher Herkunft und Struktur analysiert, um dynamische Netzwerkmodelle zu generieren und diese Netzwerke, die beide Pathogene in ihrer Interaktion mit dem Wirt charakterisieren, zu vergleichen. Das Projekt INS soll dazu beitragen, die Daten der verschiedenen Pilzerreger und Zellen auszuwerten. Dazu wurden bereits ein Data-Warehouse und zahlreiche Standardoperating-Procedures entwickelt, die bereits für die 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 von

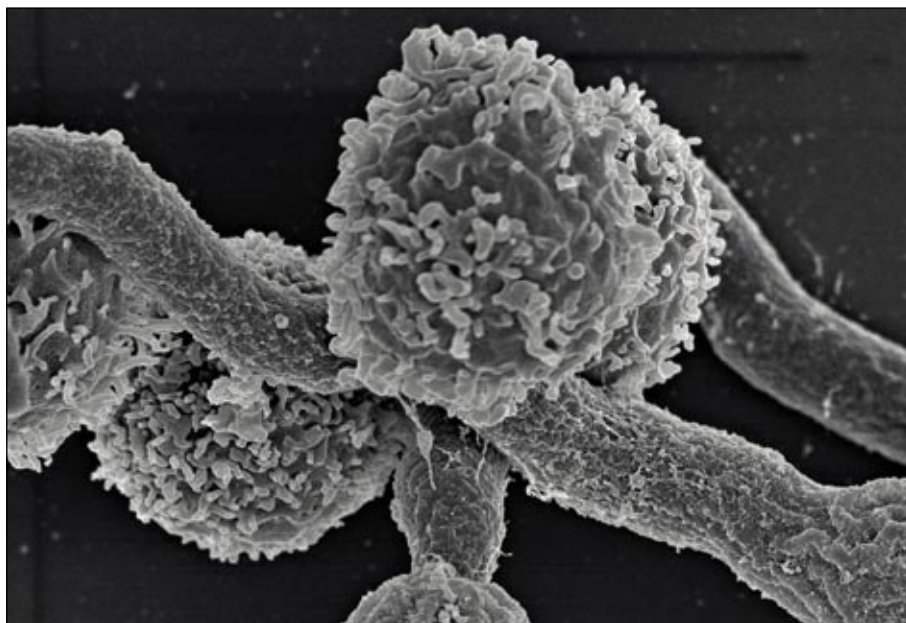


Abb. 1: *Aspergillus fumigatus* Hyphen mit aktivierten humanen Natürlichen Killerzellen (Teilprojekt A02).

Pilzinfektionen und damit eine personalisierte Medizin zu optimieren.

Transkriptom- und Proteom- Daten von Immunzellen, Wirtsgewebe und von pathogenen Pilzen werden analysiert mit dem Ziel, Nischen- und Stadium- spezifische Expressionsprofile zu erarbeiten und für die Proteom-Daten zu entwickeln. Zusätzlich werden genetische, mikrobielle, biochemische und klinische Daten asserviert und ausgewertet. Der Einsatz von Techniken, wie z.B. konfokale Laserscanning Mikroskopie und 3D Light-sheet Fluoreszenzmikroskopie, Time-lapse-Fluoreszenzmikroskopie, nicht-invasive *in vivo* Biolumineszenzbildgebung als auch MALDI-Imaging ermöglicht es, Daten in spatiotemporaler Auflösung zu generieren, die den Infektionsprozess zeitlich wie auch räumlich schreiben und modellieren. Spezielle komplementäre bioinformatische Methoden für die Charakterisierung der hostpathogenen Interaktion sind die metabolische Rekonstruktion und Game Theory, Bottom-up, Signalling Molecules, Knowledge-based Networks, Boolean. Top-Down Ansätze wie Rekonstruktion dynamischer genregulatorischer Netzwerke, Bildgebungsdatenanalysen und agent-basiertes 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 in die Blutbahn und die darauffolgenden Antworten der humanen, angeborenen und erworbenen Immunität analysiert. Zusätzlich zu High-Throughput Techniken der Proteom- und Transkriptom-Analyse werden Mutantenbibliotheken, die in FungiNet produziert werden/wurden, und moderne Bildgebungsverfahren genutzt, um diese Netzwerke der pathogenen Hostinteraktion zu charakterisieren. Ein spezielles Ziel des Projektbereichs C ist es, molekulare Netzwerke zu identifizieren, die die Gewebsinvasion durch *Candida albicans* regulieren, indem die verschiedenen Stufen der Invasion und Disseminierung des Pilzpathogens systematisch analysiert werden. Über High-Throughput Methoden und fortgeschrittene Imaging-Bildgebungsverfahren werden Mechanismen der Wirtsantwort gegenüber der Interaktion von verschiedenen Wirtszellen und Geweben (Epithelien, Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen) mit *Candida albicans* analysiert. Schließlich soll die Kommunikation zwischen *Candida albicans* und dem menschlichen Wirt charakterisiert werden. Mediatoren werden sowohl vom Pathogen als auch von Wirtszellen sezerniert, um anti-

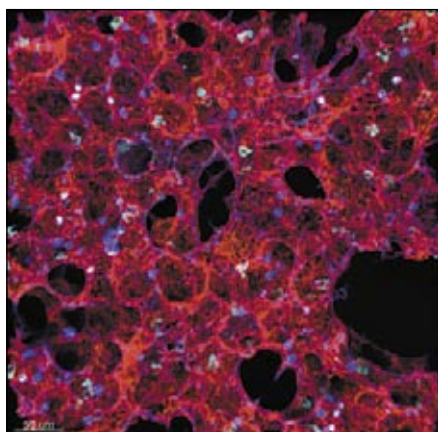


Abb. 2: Im Fokus des Forschungsnetzwerks steht die Interaktion des Immunsystems mit humanpathogenen Pilzen. Abgebildet ist eine Lunge mit Alveolarmakrophagen und Lungenepithelzellen (in rot) (Teilprojekt A03).

fungale 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. Potentielle Marker, die im Rahmen der Zellpathogen-Interaktion definiert wurden, könnten somit für die klinische Anwendung überprüft werden.

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. Dr. Andreas Beilhack, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, PD Dr. Ulrich Terpitz, Lehrstuhl für Biotechnologie und Prof. 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, LS Bioinformatik, Universität Würzburg
- B2 Prof. Dr. Thomas Dandekar, Dr. Dr. Marcus Dittrich, LS Bioinformatik, Universität Würzburg
- C2 Prof. Dr. Joachim Morschhäuser, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg
- C6 PD Dr. Niklas Beyersdorf, Institut für Virologie und Immunbiologie, Universität Würzburg; Prof. Dr. Peter Zipfel, Abteilung für Infektionsbiologie, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans Knöll Institut, Jena

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

- Bergfeld A, Dasari P, Werner S, Hughes TR, Song WC, Hortschansky P, Brakhage AA, Hünig T, Zipfel PF, Beyersdorf N. (2017) Direct binding of the pH-regulated protein 1 (Pra1) from *Candida albicans* inhibits cytokine secretion by mouse CD4⁺ T cells. *Front Microbiol* 8:844.
- Chopra M, Biehl M, Steinfatt T, Brandl A, Kums J, Amich J, Vaeth M, Kuen J, Holtappels R, Podlech J, Mottok A, Kraus S, Jordán Garrote AL, Bäuerlein CA, Brede C, Ribecchini E, Fick A, Seher A, Polz J, Ottmüller K, Baker J, Nishikii H, Ritz M, Mattenheimer K, Schwinn S, Winter T, Schäfer V, Krappmann S, Einsele H, Mueller TD, Reddehase MJ, Lutz MB, Männel DN, Berberich-Siebelt F, Wajant H, Beilhack A. (2016) Exogenous TNFR2 activation protects from acute GvHD by induction of host Treg expansion. *J Exp Med* 213:1881–1900.
- Hellmann A, Lother J, Wurster S, Lutz M, Schmitt A, Morton O, Eyrich M, Czakai K, Einsele H, Loeffler J. (2017) Human and murine innate immune cell populations display common and distinct response patterns during their *in vitro* interaction with the pathogenic mould *Aspergillus fumigatus*. *Front Immunol* 8:1716.
- 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.
- Lupiañez CB, Canet LM, Carvalho A, Alcazar-Fuoli L, Springer J, Lackner M, Segura-Catena J, Comino A, Olmedo C, Rios R, Fernández-Montoya A, Cuenca-Estrella M, Solano C, López-Nevot MÁ, Cunha C, Oliveira-Coelho A, Villaescusa T, Fianchi L, Aguado JM, Pagano L, López-Fernández E, Potenza L, Luppi M, Lass-Flörl C, Loeffler J, Einsele H, Vazquez L; PCRAGA Study Group, Jurado M, Sainz J. (2015) Polymorphisms in Host Immunity-Modulating Genes and Risk of Invasive Aspergillosis: Results from the AspBioOmics Consortium. *Infect Immun* 84:643–657.
- Marischen L, Englert A, Schmitt AL, Einsele H, Loeffler J. (2018) Human NK cells adapt their immune response towards increasing multiplicities of infection of *Aspergillus fumigatus*. *BMC Immunol* 19:39.
- Ramírez-Zavala B, Mottola A, Haubenreißer J, Schneider S, Allert S, Brunke S, Ohlsen K, Hube B, Morschhäuser J. (2017) The Snf1-activating kinase Sak1 is a key regulator of metabolic adaptation and *in vivo* fitness of *Candida albicans*. *Mol Microbiol* 104:989–1007.
- Voltersen V, Blango MG, Herrmann S, Schmidt F, Heinekamp T, Strassburger M, Krüger T, Bacher P, Lother J, Weiss E, Hünig K, Liu H, Hortschansky P, Scheffold A, Löffler J, Krappmann S, Nietzsche S, Kurza O, Einsele H, Kniemeyer O, Filler SG, Reichard U, Brakhage AA. (2018) Proteome Analysis Reveals the Conidial Surface Protein CcpA Essential for Virulence of the Pathogenic Fungus *Aspergillus fumigatus*. *MBio* 9:pil: e01557-18.
- Ziegler S, Weiss E, Schmitt A, Schlegel J, Burgert A, Terpitz U, Sauer M, Moretta L, Sivori S, Leonhardt I, Kurza O, Einsele H, Loeffler J. (2017) CD56 Is a Pathogen Recognition Receptor on Human Natural Killer Cells. *Sci Rep* 7:6138.

Transregio-Sonderforschungsbereich 166, Hochleistungs-Lichtmikroskopie zur Aufklärung der Funktion von Membranrezeptoren – ReceptorLight

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Markus Sauer
(Sprecher Standort Würzburg)

Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik
Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-88687
Fax: 0931/31-84509
E-mail: m.sauer@uni-wuerzburg.de
www.receptorlight.uni-jena.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

Der 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 ReceptorLight-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, „tip-enhanced“ Raman Spektroskopie, konfokale Patch-Clamp Fluorometrie, Förster Resonanz Energie Transfer, Fluoreszenz-Korrelationspektroskopie und auch Kombinationen dieser Methoden ein. Diese hochmodernen lichtmikroskopischen Methoden sowie komplexe mathematische Verfahren für die Auswertung der Daten werden von den ReceptorLight-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-Institut für Biowissenschaften, Lehrstuhl

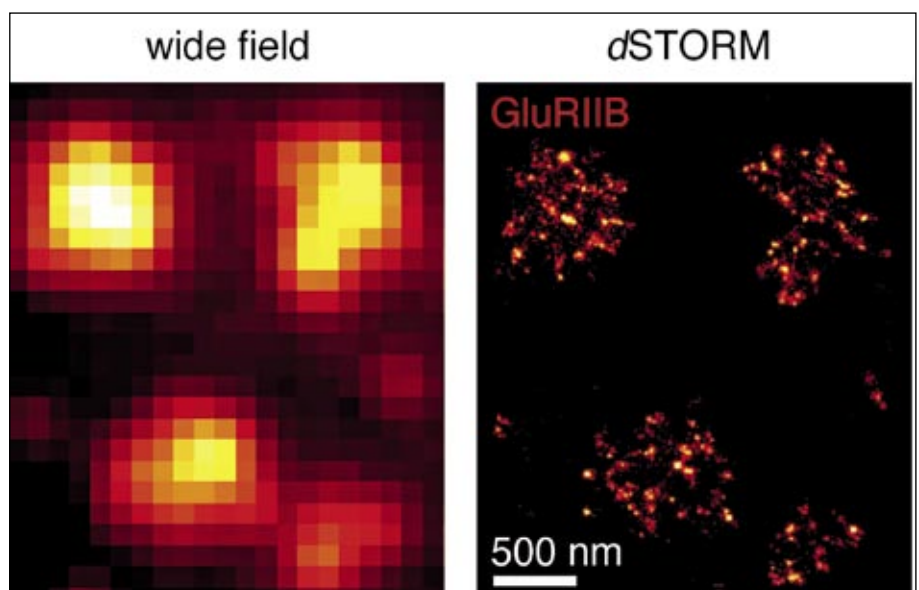


Abb. 1: Ein Beispiel für die höhere räumliche Auflösung mit hochauflösender Licht-Mikroskopie (dSTORM, rechts) im Vergleich zur Weitfeld-Mikroskopie (links), dargestellt am Ionotropen Glutamatrezeptor α -GluR-IIb. Die Abbildungen wurden von M. Sauer zur Verfügung gestellt.

- 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 Jena
- 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

Gambarotto D, Zwettler FU, Le Guennec M, Schmidt-Cernohorska M, Fortun D, Borgers S, Heine J, Schloetel JG, Reuss M, Unser M, Boyden ES, Sauer M, Hamel V, Guichard P. (2019) Imaging cellular ultrastructures using expansion microscopy (U-ExM). *Nat Methods* 16:71-74.

Heil HS, Schreiber B, Emmerling M, Dabauvalle MC, Krohne G, Hoeffling S, Kamp M, Sauer M, Heinze KG. (2018) Sharpening emitter localization in front of a tuned mirror. *Light Sc Appl* 7:99.

Neubert F, Beliu G, Terpitz U, Werner C, Geis C, Sauer M, Doose S. (2018) Bioorthogonal Click Chemistry Enables Site-specific Fluorescence Labeling of Functional NMDA Receptors for Super-Resolution Imaging. *Angew Chem Int Ed Engl* 57:16364-16369.

Sauer M, Heilemann M. (2017) Single-molecule localization microscopy in eukaryotes. *Chem Rev* 117:7478-7509.

Scholz N, Guan C, Nieberler M, Grotemeyer A, Maiellaro I, Gao S, Beck S, Pawlak M, Sauer M, Asan E, Rothmund S, Winkler J, Prömel S, Nagel G, Langenhan T, Kittel RJ. (2017) Mechano-dependent signaling by Latrophilin/CIRL quenches cAMP in proprioceptive neurons. *Elife* doi:10.7554/eLife.28360.



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Martin Fassnacht
(Sprecher Würzburg, Stellvertretender
Sprecher SFB/TRR 205)

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-39200
E-mail: fassnacht_m@ukw.de
sfbtrr205.webspace.tu-dresden.de

Prof. Dr. med. Stefan R. Bornstein
(Sprecher Dresden + SFB/TRR 205)

Innere Medizin III
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel.: 0351/458-5955
E-mail: stefan.bornstein@uniklinikum-
dresden.de

Prof. Dr. med. Martin Reincke
(Sprecher München, Stellvertretender
Sprecher SFB/TRR 205)

Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Ludwig-Maximilian-Universität München
Ziemssenstr. 1
80336 München
Tel.: 089/4400-5-2101
E-mail: martin.reincke@med.uni-muenchen.de

Aufgaben und Struktur

Der Sonderforschungsbereich Transregio (SFB/TRR) 205 wurde im Februar 2017 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) initiiert und begann seine Arbeit am 1. Juli 2017. In ihm arbeiten Wissenschaftler mit komplementärer Expertise aus der Technischen Universität Dresden, der Ludwig-Maximilian-Universität München sowie der Julius-Maximilian-Universität Würzburg zusammen. Das langfristige Forschungsziel des SFB/TRR 205 ist es, die Ätiologie primärer Nebennierenkrankheiten aufzuklären und die Rolle von Nebennierenfunktionsstörungen bei häufigen systemischen Erkrankungen besser zu verstehen.

Die Kombination aus multidisziplinärem Fachwissen und der translationalen Verbindung zwischen grundlagen-orientierten und klinischen Bereichen konzentriert sich auf mehrere Ziele. Dazu gehören einerseits im Teilbereich A die zellulären Wechselwirkungen im Mikromilieu der Nebenniere selbst sowie die Wechselwirkung zwischen Nebenniere und dem gesamten Organismus. Andererseits ist es das Ziel in Teilbereich B, die Entstehung von Nebennierentumoren besser zu verstehen und ihre Diagnostik und Therapie voranzubringen.

Forschungsschwerpunkte

Forschungsbereich A – Nebenniere und systemische Erkrankungen

Die Nebenniere spielt eine zentrale Rolle bei der Anpassung an akuten und chronischen Stress. Sie koordiniert eine Vielzahl hochdynamischer Prozesse und vielfältiger biologischer Funktionen, einschließlich (neuro-)endokriner, metabolischer, kardiovaskulärer und Immun-Reaktionen auf externe Anforderungen.

Die Plastizität der Nebennieren, die eine schnelle Anpassung an äußere Reize ermöglicht, erfordert eine kontinuierliche Zellerneuerung, die nicht nur die korrekte Erfassung der physiologischen Anforderungen an Nebennierenhormone ermöglicht, sondern auch eine schnelle Organumgestaltung in Reaktion auf diese Anforderungen ermöglicht. Adrenokortikale, neuroendokrine und neurale Zellen sind funktionell in der Drüse integriert und interagieren eng mit Endothel- und Immunzellen in der Nebennierenumgebung. Diese multizelluläre Interaktion spiegelt die Komplexität von Biologie und Funktion der Nebennieren wider. Mehrere häufige pathologische Zustände – Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Depressionen, Alzheimer-Krankheit,

metabolisches Syndrom und entzündliche Erkrankungen – sind mit einer abnormalen Nebennierenfunktion assoziiert und weisen eine eingeschränkte Corticosteroid-Rhythmizität auf.

Die neun Forschungsprojekte von A konzentrieren sich auf drei Hauptforschungsbereiche.

(1) Die Nebennierenfunktion in Gesundheit und Krankheit hängt von intra- und extra-adrenalen Modulatoren ab, einschließlich verschiedener systemischer Stressreaktionen. Der Fokus liegt auf Entzündungs- und Hypoxie-Signalwegen und einer mit dem Immunsystem verbundenen Funktionsstörung der Nebennierenrinden infolge von Autoimmunität. (2) Darüber hinaus werden Mechanismen zur Regulierung der Nebennierenplastizität und -regeneration ausführlich untersucht mit dem Schwerpunkt therapeutischer Strategien für die chronische Nebenniereninsuffizienz und das Adrenogenitale Syndrom zu finden sowie adrenomedullären und -kortikalen Stammzellen zu identifizieren. (3) Die zentrale regulatorische Rolle der Hormondrüse bei wichtigen systemischen Erkrankungen, einschließlich metabolisch-kardiovaskulärer Erkrankungen wie Fettleibigkeit, Diabetes und Bluthochdruck, bildet das letzte Hauptforschungsgebiet dieses Bereichs.

Forschungsbereich B – Nebennierentumoren

Nebennierentumoren gehören zu den am häufigsten diagnostizierten Tumoren beim Menschen und sind bei bis zu 10% der älteren Bevölkerung nachweisbar. Bei den meisten dieser Tumoren handelt es sich um hormonell inaktive benigne kortikale Adenome. Funktionelle oder maligne Nebennierentumore wie Phäochromozytome, Neuroblastome, Nebennierenkarzinome und Aldosteron- oder Cortisol-produzierende Nebennierenadenome treten seltener auf, sind jedoch mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden. Der Forschungsbereich B besteht aus acht Projekten, die sich auf die Pathogenese, Diagnostik und vielversprechende neuartige Therapien von Nebennieren-Tumoren konzentrieren. Eine tumorbedingte Überproduktion von Hormonen trägt nicht nur zu den Krankheitsmanifestationen dieser Tumoren bei, sondern können auch als Modell für häufigere Krankheitsprozesse wie z.B. Bluthochdruck, Fettleibigkeit, Entzündungen, Diabetes, Herzerkrankungen, Sepsis dienen.

Die acht Projekte des Forschungsbereichs B konzentrieren sich auf vier der klinisch relevantesten Tumore des Sympathikus-Neben-

nierensystems und der Hypophysen-Nebennieren-Achse: (1) Studien über Phäochromozytome bzw. Paragangliome befassen sich mit der Aufklärung der Tumorgenese und der Identifizierung von therapeutischen Zielen und Biomarkern. (2) Aldosteron-produzierende Adenome führen neben einer bilateralen Hyperplasie der Zona glomerulosa zum primären Hyperaldosteronismus und sind daher mit einer höheren Morbidität assoziiert. Daher ist eine Verbesserung des diagnostischen und therapeutischen Ergebnisses durch Subtypisierung Voraussetzung für eine optimale Therapie. Ein Verständnis der genetischen Ursachen, die zur Entstehung einer Hyperplasie bzw. von Adenomen führen ist notwendig, um das Spektrum der Erkrankung zu charakterisieren. (3) In dem breiten Spektrum der Nebennierentumoren, nimmt das seltene Nebennierenkarzinom eine Sonderrolle ein. Basierend auf großen Multi-Omics-Studien haben wir zwei verschiedenen molekularen Untergruppen identifiziert, die aufgrund ihrer steroidogenen Aktivität und der Expression des Immunaktivierungsmarkers differenziert werden können und mit einer deutlich unterschiedlichen Prognose einhergehen. Außerdem werden mutmaßliche tumorspezifische (Neo-)Antigene unter Verwendung von Exom-Sequenzierungen nachgewiesen und innovativen Behandlungskonzepten von Immunmodulatoren (z.B. Checkpoint-Inhibitoren) und Blockern der Nebennierensteroidogenese untersucht. (4) Die Untersuchungen zum ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom zielen schließlich darauf ab, den Mechanismus zu verstehen, der einer negativen Glukokortikoid-Rückkopplung auf die ACTH-Freisetzung und die nachfolgenden Eigenschaften des Cortisol-Überschusses zugrunde liegt.

Assoziierte Projekte C

Darüber hinaus gibt es derzeit fünf Projekte, die eng mit dem CRC 205 verbunden sind, aber aus anderweitiger DFG-Förderung finanziert werden.

Folgende Projekte von Würzburg sind im CRC 205 enthalten:

- B13:** **Etablierung eines nicht-invasiven, untersuchungsunabhängigen molekularen Bildgebungstools für Aldosteron-produzierende Nebennierenadenome.** Prof. Dr. med. Stefanie Hahner, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg
- B16:** **Steroidhormone und Immun-**

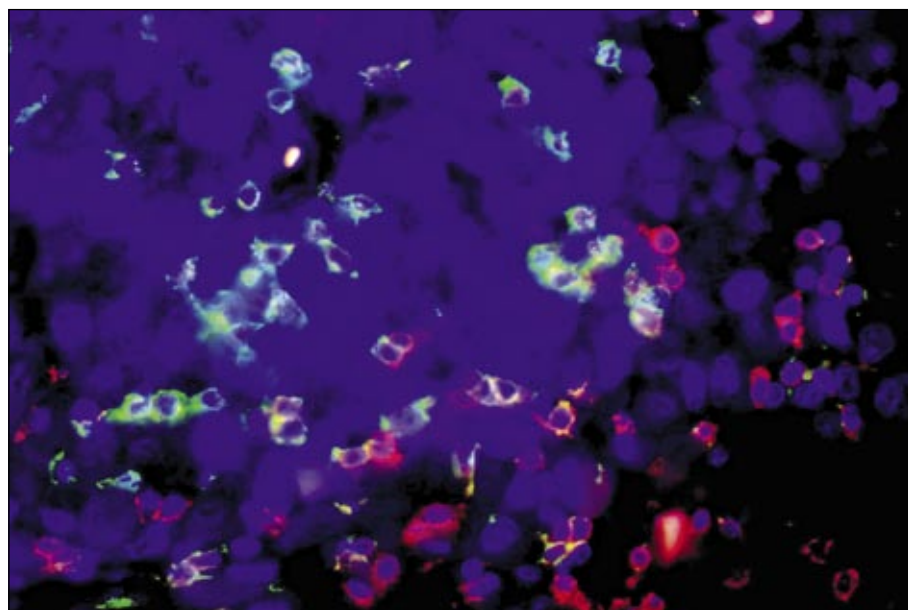


Abb.: Immunofluoreszierende CD3⁺/CD8⁺ Lymphozyten, infiltriert in ein adrenokortikales Karzinom (rot: CD 3-positive T-Lymphozyten, grün: CD8-positive T-Lymphozyten), B16.

toleranz - Lernen vom Nebennierenkarzinom.

Prof. Dr. med. Martin Fassnacht und PD Dr. rer. nat. Dr. med. Matthias Kroiß, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg

C03: Entschlüsselung der molekularen Pathogenese der Morbus Cushings.

Dr. rer. nat. Silviu Sbierra, Dr. med. Timo Deutschbein und Prof. Dr. Martin Fassnacht, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg

C05: An der Schnittstelle zwischen ER und Mitochondrien: Hemmung von SOAT1 als neue Behandlungsstrategie gegen das Nebennierenrindenkarzinom.

PD Dr. rer. nat. Dr. med. Matthias Kroiß und Prof. Dr. med. Martin Fassnacht, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg

S02: Patientenkohorten, Biobanken und Register.

Prof. Dr. med. Martin Fassnacht, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg

INFO1: Infrastruktur für die Nebennierenforschung.

Prof. Dr. med. Martin Fassnacht, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Fuss CT, Treitl M, Rayes N, Podrabsky P, Fenske WK, Heinrich DA, Reincke M, Petersen TO, Fassnacht M, Quinkler M, Kickuth R, Hahner S. (2018) Radiation Exposure of Adrenal Vein Sampling - a German Multicenter Study. *Eur J Endocrinol* 179:261-267.

Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, Beuschlein F, Reincke M, Mustafa M, Schirbel A, Deutschbein T, Williams TA, Rhayem Y, Quinkler M, Rayes N, Monticone S, Wild V, Gomez-Sanchez CE, Reis AC, Petersenn S, Wester HJ, Kropf S, Fassnacht M, Lang K, Herrmann K, Buck AK, Bluemel C, Hahner S. (2018) Targeting CXCR4 for Molecular Imaging of Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension* 71:317-325.

Lippert J, Appenzeller S, Liang R, Sbierra S, Kircher S, Altieri B, Nanda I, Weigand I, Gehrig A, Steinhauer S, Riemens RJM, Rosenwald A, Müller CR, Kroiss M, Rost S, Fassnacht M, Ronchi CL. (2018) Targeted molecular analysis in adrenocortical carcinomas: a strategy towards improved personalized prognostication. *J Clin Endocrinol Metab* 103:4511-4523.

Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, Ronchi CL, Pulzer A, Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Kroiss M, Fassnacht M. (2018) Mitotane monotherapy in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1686-1695.

Schweitzer S, Kunz M, Kurlbaum M, Vey J, Kendl S, Deutschbein T, Hahner S, Fassnacht M, Dandekar T, Kroiss M. (2019) Plasma steroid metabolome profiling for the diagnosis of adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 180:117-125.

Sun N, Wu Y, Nanba K, Sbierra S, Kircher S, Kunzke T, Aichler M, Berezowska S, Reibetanz J, Rainey WE, Fassnacht M, Walch A, Kroiss M. (2018) High resolution tissue mass spectrometry imaging reveals a refined functional anatomy of the human adult adrenal gland. *Endocrinology* 159:1511-1524.

Transregio-Sonderforschungsbereich 221, Steuerung der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie-Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(Stellvertretender Sprecher/
Sprecher 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.gvhgvl.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Herr
(Sprecher)

Universitätsklinikum Regensburg
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
Tel.: 0941/944-5501
Fax: 0941/944-5502
E-mail: wolfgang.herr@ukr.de

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen
(Stellvertretender Sprecher)

Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 5
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: 09131/85-35954
Fax: 09131/85-35958
E-mail: andreas.mackensen@uk-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Wissenschaftler aus Regensburg, Erlangen und Würzburg arbeiten im neuen SFB/Transregio 221 zusammen. Im Fokus stehen dabei bislang ungelöste Herausforderungen bei der Therapie von Patienten mit akuter und chronischer Leukämie sowie Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen (NHL, MM).

Im Sonderforschungsbereich Transregio 221 wollen klinische Forscher und Immunologen der Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg und der dortigen Universitätsklinik gemeinsam Wege finden, die allogene Stammzelltransplantation zukünftig sicherer und erfolgreicher zu machen, indem Krankheitsrückfälle und Transplantationskomplikationen reduziert werden. Ziel der Wissenschaftler ist die Verbesserung der Ergebnisse der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation durch Modulation

der Transplantat-gegen-Wirt- und der Transplantat-gegen-Leukämie-Reaktion.

Bei akuter Leukämie und malignen Lymphomen kommt es trotz wirksamer Chemotherapie bei einem Teil der Patienten zur Remission oder die Krankheit rezidiert. Häufig ist dann die allogene Blutstammzelltransplantation die einzige Heilungsmöglichkeit. Deren Wirksamkeit beruht darauf, dass gesunde Stammzellen und Immunzellen eines Spenders die Blutbildung des Patienten ersetzen sowie noch vorhandene Leukämiezellen bzw. Lymphomzellen zerstören. Diese wichtige Leistung des Spenderimmunsystems wird als Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (graft-versus-leukemia, GvL) bezeichnet. Der GvL-Effekt ist allerdings nicht bei allen Patienten ausreichend stark, um einen Rückfall der Leukämie- oder Lymphomkrankung zu verhindern. Weiterhin bleiben die immunologischen Wirkungen des Spenderimmunsystems nicht immer auf die Bekämpfung der Leukämie- oder Lymphomkrankung beschränkt, sondern können sich auch gegen gesundes Körpergewebe des Patienten richten, was in der sogenannten Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (graft-versus-host-disease, GvHD) resultiert. Die GvHD greift insbesondere die Haut, die Leber und den Darm an, bei der chronischen Variante sind aber auch zahlreiche andere Körpergewebe betroffen. An diesen zentralen Herausforderungen der Transplantationsmedizin setzt der Sonderforschungsbereich Transregio 221 an.

Forschungsschwerpunkte

Das Forschungsprojekt ist in zwei Teilbereiche gegliedert.

Im „Projektbereich A“ sollen neue immunologische Interventionsmöglichkeiten entwickelt werden, um den GvL-Effekt gezielt zu verstärken. Die beteiligten Wissenschaftler untersuchen innovative Verfahren der T-Zell-Programmierung und -Reaktivierung für die gezielte

Verstärkung des GvL-Effekts (z. B. gentechnischer Transfer von T-Zell-Rezeptoren und chimären Antigen-Rezeptoren, Einsatz von multi-spezifischen Antikörpern, Immun-Checkpoint-Modulatoren und Minorhistokompatibilitätsantigen-spezifischen T-Zellen).

Im „Projektbereich B“ wird hingegen nach Wegen gesucht, die GvHD selektiv abzuschwächen. Entwickelt werden sollen neue Strategien für die effektive Verhinderung oder Behandlung der GvHD durch die spezifische Modulation von Zellsignalwegen, regulatorischen Netzwerken der angeborenen und erworbenen Immunität sowie pathogenitätsrelevanter Kofaktoren (z. B. Gewebeentzündungsvorgänge und Mikrobiom-Veränderungen). Die Strategien zur Stärkung des GvL-Effekts werden jeweils hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die GvHD untersucht, während umgekehrt GvHD-supprimierende Interventionen bezüglich ihres Einflusses auf die GvL-Wirkung getestet werden. Erfolgversprechende Strategien dieser grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten sollen mittelfristig in klinischen Studien überprüft werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit der allogenen Stammzelltransplantation nachhaltig zu verbessern.

Am SFB/TR 221 in Würzburg sind folgende Teilprojekte beteiligt:

Teilprojekt A03 - Projektleiter: Michael Hu-decek, Hermann Einsele

„CAR-modifizierte T-Zellen die den Graft-versus-Leukämie-Effekt der allogenen HSZT verstärken“

In diesem Teilprojekt werden T-Zellen mit Hilfe von chimären Antigen Rezeptoren (CARs) auf Tumorerkennung umprogrammiert, um den GvL-Effekt der HSZT zu verstärken. Zwei neue Zielantigene werden untersucht: FLT3 bei der akuten myeloischen Leukämie und SLAMF7 beim multiplen Myelom. Um die Induktion von GvHD zu verhindern, sollen

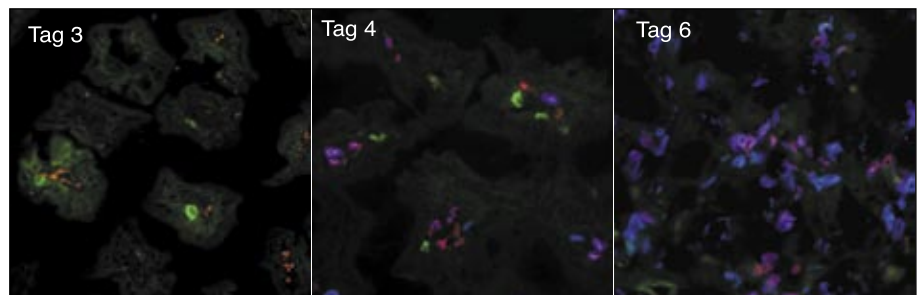


Abb.: Entwicklung einer intestinalen akuten Graft-versus-Host Disease nach allogener Stammzelltransplantation. Nachdem Spender-T Lymphozyten in sekundären lymphatischen Organen aktiviert wurden, infiltrieren diese zielgerichtet die Lamina propria des Gastrointestinaltrakts und attackieren das Darmepithel (Purpurfarben: Spender-CD4+ T Lymphozyten; hellblau: Spender-CD8+ T Lymphozyten). Bildnachweis: A. Beilhack, Medizinische Klinik & Poliklinik II

CMV-spezifische (endogener T-Zell-Rezeptor) CAR-T Zellen hergestellt und im Tiemodell die Wirksamkeit gegen Tumorzellen und CMV in vivo überprüft werden.

Teilprojekt A04 - Projektleiter: Thomas Bumm, Ralf Bargou

„Neue bi-molekulare T-Zell-aktivierende Antikörper für die personalisierte Transplantat-gegen-Leukämie Therapie“

Ziel des Projekts ist die präklinische Entwicklung neuartiger „Hemibody“ Antikörper, die Antigen-Kombinationen erkennen und damit Immuntherapien im Kontext der allogenen HSZT ermöglichen.

Teilprojekt B01 - Projektleiter: Friederike Berberich-Siebelt

„Selektive Inhibition des Transkriptionsfaktors NFAT bei der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion“

Calcineurin-Inhibitoren blockieren eine NFAT-Aktivierung und schützen Patienten nach allogener HSZT vor der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion. Andererseits verursachen sie schwere Nebenwirkungen und beeinträchtigen den wertvollen Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt. Dagegen ist bei NFAT-Defizienz im Mausmodell der Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt erhalten obwohl Mäuse weiterhin vor der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion geschützt sind. Deshalb sollen neue NFAT-Inhibitoren in vitro und in Mausmodellen evaluiert und NFAT-Familienmitglieder über CRISPR/Cas9 vor einem Zelltransfer deletiert werden.

Teilprojekt B02 - Projektleiter: Harald Wajant
„TNFR2 und verwandte Moleküle als therapeutische Zielstrukturen zur GvHD-Behandlung ohne Beeinträchtigung der GvL-Aktivität“
In Vorarbeiten wurde gezeigt, dass sowohl die Aktivierung des TNFR2 als auch die Blockade des Fn14-Moleküls durch unterschiedliche Wirkmechanismen die GvHD inhibiert ohne den GvL-Effekt zu beeinträchtigen. Nun soll geklärt werden, ob eine gleichzeitige Adressierung der beiden Rezeptoren einen additiven oder synergistischen therapeutischen Effekt hat. Um den TNFR2 auf Tregs zu adressieren, werden anti-human TNFR2 Antikörper mit Fcγ-Rezeptor unabhängiger agonistischer Aktivität sowie verschiedene IL-2R bindende TNFR2-Agonisten entwickelt. Diese neuen Reagenzien werden dann in vitro und in humanen TNFR2 knockin Mäusen in vivo evaluiert.

Teilprojekt B09 - Projektleiter: Andreas Beilhack

„Biologie und therapeutische Bedeutung intestinaler myeloider Zellen in der allogenen Stammzelltransplantation“

Basierend auf unseren jüngsten Erkenntnissen über den räumlichen und zeitlichen Verlauf der Graft-versus-Host-Erkrankung konnten wir eine myeloide Zellpopulation identifizieren, welche alloreaktive T-Zellen im Intestinaltrakt reguliert. Mithilfe präklinischer Mausmodelle soll diese Zellpopulation genauer charakterisiert, ihre immunregulatorischen Wirkmechanismen analysiert und ihr therapeutisches Potenzial in der allogenen Stammzelltransplantation untersucht werden.

Teilprojekt B11 - Projektleiter: Alma Zernecke, Andreas Beilhack

„Untersuchung der wechselseitigen Beeinflussung der GvHD und Atherosklerose nach allogener HSZT“

Patienten nach allogener HSZT haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Die wechselseitige Beeinflussung der GvHD und Atherosklerose werden wir in einem GvHD-Atherosklerose Mausmodell untersuchen, in dem wir die GvHD Aktivität, Plaqueentwicklung und die lokale und systemische Immunantwort analysieren können. Wir wollen damit neue Ansätze identifizieren, die das kardiovaskuläre Risiko nach HSZT reduzieren.

Teilprojekt Z01 - Andreas Rosenwald

„Pathologie Zentralprojekt zur Untersuchung von GvL und GvHD in humanen und murinen Geweben“

Die GvHD Diagnostik ist aufgrund der variablen klinischen und histologischen Manifestation sowie der unzureichend validierten diagnostischen Kriterien selbst für erfahrene Transplantationspathologen eine Herausforderung. In diesem Zentralprojekt werden die SFB/TR Teilprojekte in der Anfertigung und Auswertung (immun-)histologischer Proben unterstützt. Darüber hinaus wird ein digitales Archiv für Transplantationshistologien eingerichtet, in dem Fotos und Konsensusdiagnosen mit klinischen Datenbanken verknüpft werden, um die wissenschaftliche Auswertung von Transplantationsergebnissen zu verbessern und ggf. histologische Biomarker für die GvHD-Prädiktion zu entwickeln.

Teilprojekt Z02 - Andreas Beilhack

„Generierung genetisch veränderter Tiere und komplexe Transplantationsmodelle“
Auf Grund der Komplexität von Transplantat-gegen-Empfänger (GvH)- und Transplantat-gegen-Leukämie (GvL)-Reaktionen bedarf es geeigneter präklinischer in vivo Modelle für die Untersuchung grundlegender biologischer Prozesse sowie neuer Interventionsstrategien. Neben der generellen Unterstützung bei Versuchsplanung und -umsetzung wird das Z02 Serviceprojekt sowohl wichtige neue, genetisch veränderte Mauslinien gene-

rieren, als auch GvHD-Modelle in keimfreien und gnotobiotischen Mäusen bereitstellen. Ziel ist die Durchführung vergleichbarer, reproduzierbarer und zuverlässiger in vivo Studien an allen drei Standorten des SFB/Transregio 221.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Chopra M, Biehl M, Steinfatt T, Brandl A, Kums J, Amich J, Vaeth M, Kuen J, Holtappels R, Podlech J, Mottok A, Kraus S, Jordán-Garrote AL, Bäuerlein CA, Brede C, Ribechini E, Fick A, Seher A, Polz J, Ottmüller KJ, Baker J, Nishikii H, Ritz M, Mattenheimer K, Schwinn S, Winter T, Schäfer V, Krappmann S, Einsele H, Müller TD, Reddehase MJ, Lutz MB, Männel DN, Berberich-Siebelt F, Wajant H, Beilhack A. (2016) Exogenous TNFR2 activation protects from acute GvHD via host T reg cell expansion. *J Exp Med* 213:1881-1900.

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.

Garcia-Guerrero E, Gogishvili T, Danhof S, Schreder M, Pallaud C, Pérez-Simón JA, Einsele H, Hudecek M. (2017) Panobinostat induces CD38 upregulation and augments the antimyeloma efficacy of daratumumab. *Blood* 129:3386-3388.

Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, Rydzek J, Schreder M, Brede C, Einsele H, Hudecek M. (2017) SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes. *Blood* 130:2838-2847.

Jetani H, Garcia-Cadenas I, Nerretter T, Thomas S, Rydzek J, Meijide JB, Bonig H, Herr W, Sierra J, Einsele H, Hudecek M. (2018) CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3-ITD+ AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib. *Leukemia* 32:1168-1179.

Monjezi R, Miskey C, Gogishvili T, Schleef M, Schmeer M, Einsele H, Ivics Z, Hudecek M. (2017) Enhanced CAR T-cell engineering using non-viral Sleeping Beauty transposition from minicircle vectors. *Leukemia* 31:186-194.

Ullrich E, Abendroth B, Rothamer J, Huber C, Büttner-Herold M, Buchele V, Vogler T, Longerich T, Zundler S, Völkl S, Beilhack A, Rose-John S, Wirtz S, Weber GF, Ghimire S, Kreutz M, Holler E, Mackensen A, Neurath MF, Hildner K. (2018) BATF-dependent IL-7RhiGM-CSF+ T cells control intestinal graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 128:916-930.

Vaeth M, Bäuerlein CA, Pusch T, Findeis J, Chopra M, Mottok A, Rosenwald A, Beilhack A, Berberich-Siebelt F. (2015) Selective NFAT targeting in T cells ameliorates GvHD while maintaining anti-tumor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:1125-1130.

Transregio-Sonderforschungsbereich 225, Von den Grundlagen der Biofabrikation zu funktionalen Gewebemodellen



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll
(Sprecher)

Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der
Medizin und der Zahnheilkunde
Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-73610
E-mail: trr225@fmz.uni-wuerzburg.de
www.trr225biofab.de

Prof. Dr.-Ing. habil. Aldo R. Boccaccini
(Stellvertretender Sprecher
Erlangen-Nürnberg)

Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Lehrstuhl Biomaterialien
Cauerstraße 6
91058 Erlangen
Tel.: 09131/85-28601
E-mail: aldo.boccaccini@fau.de

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Scheibel
(Stellvertretender Sprecher Bayreuth)

Universität Bayreuth
Lehrstuhl Biomaterialien
Universitätsstraße 30
95447 Bayreuth
Tel.: 0921/55-7360
E-mail: thomas.scheibel@bm.uni-bayreuth.de

Dr. rer. nat. Jennifer Ritzer
(wissenschaftliche Koordinatorin)
Tel.: 0931/201-73657
E-mail: trr225@fmz.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Der SFB/TRR 225 „Von den Grundlagen der Biofabrikation zu funktionalen Gewebemodellen“ hat im Januar 2018 seine Tätigkeit aufgenommen und umfasst Arbeitsgruppen der Universitäten Erlangen-Nürnberg, Bayreuth und Würzburg. Die Organisation des SFB/TRR 225 erfolgt über die Organe Vorstand, Sprecher, Mitgliederversammlung und Young Scientist Komitee. In Doktorandenprogrammen der Graduiertenschulen der Standorte Würzburg (GSLs), Erlangen-Nürnberg (Life@FAU) und Bayreuth (BayNAT) werden die Doktoranden des Forschungsverbundes strukturiert ausgebildet. Zusätzlich vermitteln an die individuellen Forschungsschwerpunkte des SFB/TRR 225 angepasste Sommerschulen und Symposien fachspezifische Kenntnisse. Im Rahmen dieses transregionalen Forschungsverbundes arbeiten in 18 Teilprojekten mehr als 80 Wissenschaftler standortübergreifend, komplementär und interdisziplinär gemeinsam an der Erforschung des noch jungen Forschungsfeldes der Biofabrikation. Der SFB/TRR 225 hat mittelfristig das Ziel funktionale humane *in vitro* Gewebemodelle für biomedizinische Forschung im Bereich Regeneration oder auch Krankheitsentwicklung, sowie langfristig regenerative Therapieoptionen für die Klinik zu entwickeln.

Teilprojektleiter Würzburg:

UKW

Prof. Dr. Jürgen Groll (A06, B02, B04, Z01)
Prof. Dr. Torsten Blunk (A02, C02)
Prof. Dr. Paul Dalton (A04, B01)
Dr. habil. Jörg Teßmar (A02)
Dr. Krystyna Albrecht (B07)
Prof. Dr. Carmen Villmann (B01)
Dr. Jan Hansmann (B03)
Prof. Dr. Dr. Andreas Beilhack (B08)
Prof. Dr. Harald Wajant (C04)

JMU

PD Dr. Tessa Lühmann (A03)
Prof. Dr. Robert Luxenhofer (A03)
Prof. Dr. Süleyman Ergün (B04)
PD Dr. Regina Ebert (B05)
Prof. Dr. Jürgen Seibel (B05)

Forschungsschwerpunkte

Der SFB/TRR 225 zielt auf die Erforschung der Grundlagen der Biofabrikation und ihres systematischen Einsatzes mit dem Ziel der Herstellung von funktionalen humanen Gewebemodellen ab und ist auf 12 Jahre ausgelegt.

Der Schwerpunkt in der ersten Förderperiode (2018 bis 2021) liegt auf der Entwicklung von Materialien und Verfahren, sowie der Erforschung des Zellverhaltens während und nach dem Druckprozess. Zudem sollen mit den bereits etablierten, geeigneten zellverträglichen und druckbaren Materialien, sogenannten Biotinten, erste Gewebemodelle aufgebaut werden, die sukzessive mit den neuen Entwicklungen verbessert und als Benchmark für die späteren Entwicklungen des Verbundes dienen werden.

Die Verwendung automatisierter 3D-Druckprozesse zur Herstellung von Konstrukten, in denen Zellen und Materialien gleichzeitig in gewebeanalogen Strukturen angeordnet werden, birgt die Möglichkeit einer automatisierten und damit standardisierten Herstellung bisher unerreichter funktionaler Gewebemodelle, welche von unschätzbarem Wert als Tierversuchersatz, für die Pharma- und Krebsforschung, und als regenerative Therapieoption sind.

Der Fortschritt des jungen Forschungsfeldes der Biofabrikation wird derzeit vor allem durch einen Mangel an Biotinten begrenzt, die nicht nur das Überleben der Zellen während des Druckprozesses garantieren, sondern auch deren Verhalten nach dem Druck positiv beeinflussen und idealerweise sogar steuern. Auch wirkt sich das bisher unzureichende Verständnis für die Zusammenhänge zwischen Verfahrensparametern und Zellreaktionen negativ aus.

Um dem entgegenzusteuern werden im Rahmen des SFB/TRR 225 geeignete Biotinten entwickelt, die neben dem Überleben der Zellen auch deren Verhalten nach dem Druck nicht negativ beeinflussen oder sogar steuern sollen. Auch das Verständnis für die Zusammenhänge zwischen Verfahrensparametern und Zellreaktionen ist Bestandteil der Forschung im SFB/TRR 225. Methoden zur präziseren Fabrikation, zur Integration des Druckprozesses in die darauffolgende Kultivierung und schließlich zum kontinuierlichen Monitoring des Zellverhaltens während und nach dem Druckvorgang werden entwickelt.

Für die erste Förderphase gliedert sich der SFB/TRR 225 entsprechend in die 3 Projektbereiche A (Biotinten), B (Verfahren und Methoden) und C (Biofabrizierte Modelle).



Abb.: Der SFB/TRR 225 gliedert sich in die 3 Projektbereiche A (Biotinten), B (Verfahren und Methoden) und C (Biofabrizierte Modelle).

A: Biotinten

Ziel: Neue funktionale und responsive Biotinten

- Projekte A01-A04: gemeinsamer Forschungsansatz homogene Biotinten
- Projekte A06-A07: gemeinsamer Forschungsansatz disperse Biotinten

Im Bereich A werden neue Biotinten entwickelt, die sich in homogene Systeme, also auf molekular gelösten Polymeren basierende, und disperse Systeme, in denen die mit Zellen beladene Komponente als disperse Phase in einer homogenen Phase verwendet wird, aufteilen. Innerhalb dieser beiden Schwerpunkte interagieren die Projekte vor allem hinsichtlich der Erforschung von Parametern, die nicht nur das Kurzzeitüberleben von Zellen während des Druckprozesses sicherstellen, sondern darüber hinaus das Langzeitverhalten von Zellen nach dem Druckprozess beeinflussen oder sogar steuern lassen.

B: Verfahren und Methoden

Ziel: Präzise und reproduzierbare Fabrikationsabläufe und Methoden

- Projekte B01-B04: gemeinsamer Forschungsfokus Präzision und Versorgung
- Projekte B05-B08: gemeinsamer Forschungsfokus Monitoring und Modellling

Der Projektbereich B ist darauf ausgelegt, durch Material- und Methodenentwicklung sowohl den Druckprozess an sich, als auch das grundlegende Verhalten der Zellen in den Biofabrikaten während und nach dem Druck besser zu verstehen und basierend darauf

zu kontrollieren sowie zu steuern. Auf dieser Basis sollen mittel- und langfristig sehr empfindliche Zellen druckbar gemacht und reproduzierbar funktionale Gewebemodelle hergestellt werden.

C: Biofabrizierte Modelle

Ziel: Aufbau erster Gewebemodelle

In den Projekten des C-Bereiches werden mit den schon etablierten Biotinten des Verbundes erste Gewebemodelle aufgebaut und getestet, die dann im weiteren Verlauf des Verbundes als Benchmark für die Neuentwicklungen dienen sollen. Der Fokus liegt dabei auf Herstellung und Untersuchung von Modellen von Herzmuskelgewebe, Vaskularisierungsmodellen und 3D-Tumormodellen.

Auf der Basis an verfügbaren Biotinten, Modellen und Verständnis des Prozesses sollen in den folgenden Förderphasen ausgewählte Biotinten und Verfahren weiterentwickelt, damit Gewebemodelle biofabriziert, charakterisiert und schließlich hinsichtlich funktionaler Parameter *in vitro* und *in vivo* validiert werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Böck T, Schill V, Krähnke M, Steinert AF, Tessmar J, Blunk T, Groll J. (2018) TGF- β 1-Modified Hyaluronic Acid/Poly(glycidol) Hydrogels for Chondrogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stromal Cells. *Macromol Biosci* 18:e1700390.

Gutmann M, Braun A, Seibel J, Lühmann T. (2018). Bioorthogonal Modification of Cell Derived Matrices by Metabolic Glycoengineering. *ACS Biomater Sci Eng* 4:1300-1306.

Roshanbifar K, Vogt L, Greber B, Diecke S, Boccaccini A, Scheibel T, Engel FB. (2018) Electroconductive Biohybrid Hydrogel for Enhanced Maturation and Beating Properties of Engineered Cardiac Tissues. *Adv Funct Mater* 28:1803951.

Schneidreith D, Schürmann S, Friedrich O. (2018) PiezoGRIN: a high-pressure chamber incorporating GRIN lenses for high-resolution 3D-microscopy of living cells and tissues. *Adv Sci* 2018:1801453.

Stafiej P, Küng F, Kruse FE, Schubert DW, Fuchsluger TA. (2018) Mechanical and Optical Properties of PCL Nanofiber Reinforced Alginate Hydrogels for Application in Corneal Wound Healing. *Biomater Med Appl* 2:2.

Steiner D, Lingens L, Fischer L, Köhn K, Detsch R, Boccaccini AR, Fey T, Greil P, Weis C, Beier J, Horch RE, Arkudas A. (2018) Encapsulation of mesenchymal stem cells improves vascularization of alginate-based scaffolds. *Tissue Eng Part A* 24:1320-1331.

Transregio-Sonderforschungsbereich 240, Thrombozyten – Molekulare, zelluläre und systemische Funktionen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt
(Sprecher)

Universitätsklinikum Würzburg und Rudolf
Virchow Zentrum
Institut für Experimentelle Biomedizin,
Lehrstuhl I
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-80405
Fax: 0931/201-61652
E-mail: bernhard.nieswandt@virchow.uni-wuerzburg.de
www.tr240.de

Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz
(Vize-Sprecher)
Tel.: 07071/29 83 68 8

Dr. rer. nat. David Stegner
(Wissenschaftlicher Sekretär)
Tel.: 0931/31-80419

Kerstin Siegmann
(Administration)
Tel.: 0931/31-81457

Aufgaben und Struktur

Ziel des DFG-geförderten SFB/TR 240 „Thrombozyten – Molekulare, zelluläre und systemische Funktionen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen“ ist es, die komplexen und unzureichend verstan-

denen Funktionen von Thrombozyten zu entschlüsseln. Unter der Leitung des Instituts für Experimentelle Biomedizin I, Würzburg, zusammen mit dem Universitätsklinikum Tübingen, dem „ISAS“ Dortmund und der Universität Greifswald nahm der SFB/TR mit einer Gesamtförderungs-Summe von 13,7 Mio € durch die DFG im Juli 2018 seine Arbeit auf. Die Forschung innerhalb des SFB/TR konzentriert sich auf die Mechanismen der Thrombozytopoese und die Rolle von Thrombozyten in (patho)physiologischen Bedingungen, die über ihre „klassische“ Funktion in Hämostase und Thrombose hinausgehen, wie z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, akutem Lungenversagen und Krebs.

Das übergreifende Ziel ist die Identifizierung neuer therapeutischer Ansatzpunkte zur Behandlung vaskulärer Erkrankungen. Die Stärke des SFB/TR liegt in dem ausgeprägten translationalen Charakter, der durch die enge Verbindung von Grundlagenforschung mit translationaler und klinischer Forschung erreicht wird.

Forschungsschwerpunkte

Thrombozyten sind zellkernfreie Zellfragmente, die von Vorläuferzellen im Knochenmark (KM), den Megakaryozyten (MK), gebildet werden und eine fundamentale Rolle für die Aufrechterhaltung der vaskulären Integrität spielen. In den vergangenen Jahren wurden auf dem Gebiet der Thrombozytenbiologie beachtliche Fortschritte erzielt. Die so gewonnenen Erkenntnisse haben vor allem bei der Behandlung von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen deutliche Verbesserungen ermöglicht. Ein nach wie vor bestehendes Problem ist jedoch, dass das Blutungsrisiko

bei Patienten durch viele der heute standardmäßig eingesetzten Medikamente erhöht ist. Darüber hinaus haben jüngere Studien gezeigt, dass Thrombozyten bislang unbekannte Funktionen unter (patho-)physiologischen Bedingungen innehaben, die weit über die „klassischen“ Vorgänge der Blutstillung und Thrombusbildung hinausgehen. Dazu zählen u.a. die Prozesse der Inflammation, Wundheilung und der Krebsentstehung. Die zu Grunde liegenden Mechanismen und die potentielle therapeutische Relevanz sind jedoch nur bruchstückhaft verstanden. Die Forschung des SFB/TR konzentriert sich deshalb auf zwei komplementäre Forschungsgebiete: (A) *Zellbiologie der Megakaryozyten und Thrombozyten* mit dem Ziel eines verbesserten Verständnisses der grundlegenden Funktionen beider Zelltypen und (B) *Thrombozyten als Modulatoren und Effektoren bei Erkrankungen*. Der SFB/TR besitzt ein einzigartiges Netzwerk, das Expertise in Mausgenetik, *in vivo* Krankheitsmodellen, hochauflösender Mikroskopie, Systembiologie/Omics und klinischer Forschung vereint. Wir verfolgen einen umfassenden Ansatz, der sich von *in vitro* Systemen über Tiermodelle bis hin zur klinischen Forschung mit Patientenkohorten erstreckt.

ADAP Defizienz beeinträchtigt die MK Polarisation und führt zu ektoischer proplatelet-Freisetzung und Mikrothrombozytopenie

MK bilden Thrombozyten, indem sie zytoplasmatische Ausläufer, sogenannte *proplatelets*, in sinusoidale Blutgefäße des KM entsenden. Defekte in der Thrombozytopoese können zu Thrombozytopenien und Blutungen führen. *Congenital autosomal recessive small-platelet*

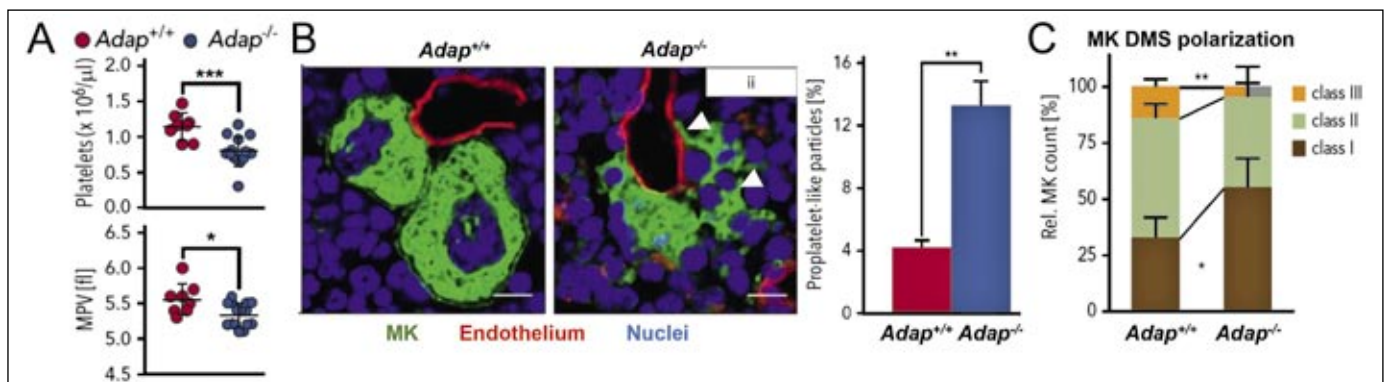


Abb. 1: Mikrothrombozytopenie in ADAP-defizienten Mäusen durch ektoische Freisetzung von (pro)platelets und fehlerhafte MK Polarisation. (A) Thrombozytenzahl (oben) und -größe (MPV, unten) in Adap^{+/+} und Adap^{-/-} Mäusen (n≥8). (B) Freisetzung von (pro)platelet-ähnlichen Fragmenten in das KM in Adap^{-/-} Mäusen. Links: Repräsentative konfokale Mikroskopieaufnahmen von immunogefärbten Femur Kryoschnitten (Sinusoide: rot (CD105), MK: grün (GPIX) und Zellkerne: blau (DAPI). Pfeile zeigen (pro)platelet-ähnliche Strukturen. Messbalken: 10 μm. Rechts: Quantifizierung der (pro)platelets im KM mittels Durchflusszytometrie (n=3). (C) Fehlerhafte DMS-Polarisation in Adap^{-/-} MK *in vitro*. Quantitative Analyse der Verteilung der 3 MK Polarisations-Stadien *in vitro* an Tag 5 der Kultivierung (n=500 MK pro Genotyp). Mittelwert ± SD, ***P<0.001, **P<0.01, *P<0.05.

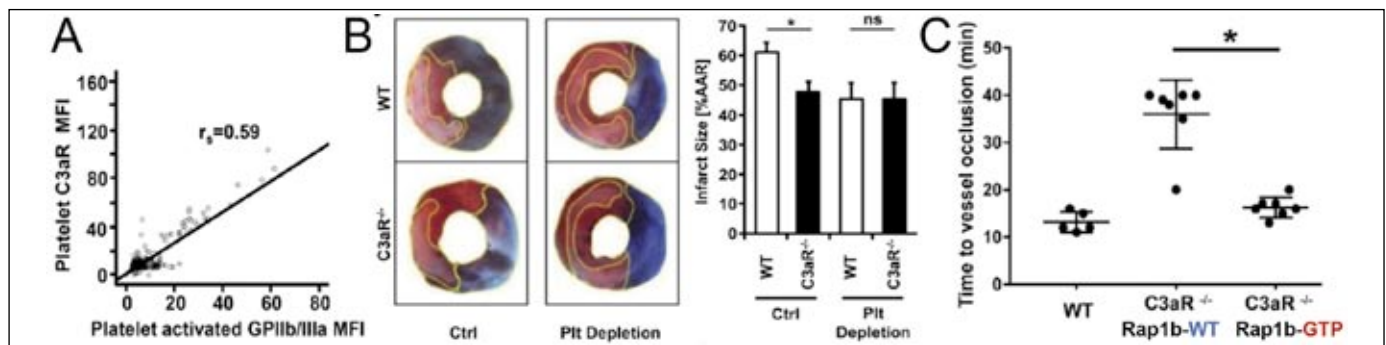


Abb. 2: Funktionelle Relevanz von C3aR in Thrombozyten. (A) Messung der Expression von C3aR und aktiviertem Integrin GPIIb/IIIa mittels Durchflusszytometrie in Thrombozyten von Patienten mit koronarer Herzerkrankung (n=501). Die Korrelation zwischen C3aR und aktiviertem Integrin GPIIb/IIIa ist gezeigt. Spearman rank Koeffizient $r_s=0.59$, *** $P<0.001$. (B) C3aR in Thrombozyten ist an der Entstehung von Herzinfarkt im experimentellen Modell beteiligt. Links: Repräsentative Aufnahmen von Infarkten in Herzschnitten von WT und C3aR^{-/-} Mäusen nach Injektion von Thrombozytendepletions- oder Kontrollserum. Rechts: Reduzierte Infarktfläche in C3aR^{-/-} Mäusen im Vergleich zum WT in mit Kontrollserum behandelten Tieren. Dieser Unterschied wird durch Thrombozytendepletion aufgehoben (n=7/8). AAR: area at risk. (C) Eine Rolle von Rap1b in C3aR-vermittelter Thrombusbildung. FeCl₃-induzierte Thrombusbildung in Mesenterialarterien von C3aR^{-/-} Mäusen mit normaler, endogener Rap1b-GTP Expression ("Rap1-WT") und in C3aR^{-/-} Mäusen mit konstitutiv aktivem Rap1b ("Rap1-GTP") (n=5-7). Mittelwert±SEM. * $P<0.05$.

thrombocytopenia (CARST) ist eine Thrombozytenbildungsstörung, die durch Mutationen im Adhesion and degranulation-promoting adapter protein (ADAP) Gen verursacht wird und durch eine Mikrothrombozytopenie (reduzierte Thrombozytenzahl und verringerte -größe) charakterisiert ist. Mit Hilfe von Mäusen mit globaler ADAP-Defizienz (*Adap*^{-/-}) haben wir die Mechanismen charakterisiert, die der Mikrothrombozytopenie in CARST zu Grunde liegen. Wie CARST Patienten zeigten auch *Adap*^{-/-} Mäuse eine moderate Thrombozytopenie und kleinere Thrombozyten. Mittels 3D Immunofluoreszenz Konfokal- und intravitaler 2-Photonen-Mikroskopie konnten wir zeigen, dass *Adap*^{-/-} MK ektopisch (*pro*)platelet-ähnliche Fragmente ins KM freisetzen. Darüber hinaus zeigten kultivierte *Adap*^{-/-} MK eine reduzierte Adhäsion, $\beta 1$ Integrin-Aktivierung und Podosomenbildung auf extrazellulären Matrixproteinen. Schließlich war auch die Polarisation des Demarkations-Membransystems (DMS), eines charakteristischen MK-spezifischen Membrannetzwerks, in *Adap*^{-/-} MK stark beeinträchtigt. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die abnormale Thrombozytopoese in *Adap*^{-/-} Mäusen einen MK-intrinsischen Defekt darstellt, und weisen auf eine bislang unbekannte Rolle von ADAP in der MK Polarisation und Thrombozytenbildung hin (Spindler *et al.*, Blood 2018).

Die funktionelle Relevanz von Anaphylatoxin Rezeptors C3a in Thrombozyten zeigt einen neuen Schnittpunkt zwischen angeborener Immunität und Thrombose auf

Thrombozyten sind maßgeblich an inflammatorischen Prozessen beteiligt. Das Kom-

plement System bildet die erste Verteidigungslinie gegen eintretende Mikroorganismen und spielt eine entscheidende Rolle in der inflammatorischen Antwort. Obwohl die Wechselwirkungen zwischen dem Komplement- und dem koagulatorischen System bekannt sind, wurden die pathophysiologischen Implikationen bislang nur wenig erforscht. Wir haben mit Hilfe von Patientenproben und transgenen Mäusen die Bedeutung des Komplement-Rezeptors C3aR für Thrombozytenfunktion *in vitro* und *in vivo* untersucht. Wir beobachteten eine starke positive Korrelation zwischen C3aR-Expression und der aktivierten Form des für Thrombozytenaggregation essentiellen Integrins GPIIb/IIIa in Patienten mit koronaren Herzerkrankungen. Die exogene Zugabe von C3aR förderte die Thrombozytenadhäsion und intrazelluläre Kalzium-Mobilisierung *in vitro*; in C3aR-defizienten (C3aR^{-/-}) Thrombozyten waren diese Prozesse dagegen beeinträchtigt. Übereinstimmend hatten C3aR^{-/-} Mäuse verlängerte Blutungszeiten und waren in experimentellen Modellen von Herzinfarkt und Schlaganfall weniger anfällig als WT Kontrolltiere. Thrombozytendepletierungs- und Rekonstitutions-Versuche zeigten, dass spezifisch das Fehlen von C3aR auf Thrombozyten für die beobachteten Defekte verantwortlich war. Mechanistisch konnten wir zeigen, dass C3aR-vermittelte Signalwege in Thrombozyten die Aktivität der GTPase Rap1b und dadurch Hämostase und Thrombusbildung regulieren. Somit zeigen unsere Befunde eine neue Funktion von C3aR in der Thrombozytenfunktion auf und weisen darauf hin, dass eine deregulierte Komplement-Aktivierung zu kardiovaskulären Erkrankungen beitragen kann (Sauter *et al.*, Circulation 2018).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Droppa M, Borst O, Katzenberger T, Krause R, Bramlage K, Bramlage P, Lausberg HF, Schlensak C, Grasshoff C, Gawaz M, Geisler T. (2018) Clinical and economical impact of the presence of an extended heart team throughout the balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation procedure. Clin Res Cardiol doi: 10.1007/s00392-018-1359-3.

Manukjan G, Eilenberger J, Andres O, Schambeck C, Eber S, Schulze H. (2018) Functional classification of pediatric patients with non-syndromic delta-storage pool deficiency. Hämostaseologie doi: 10.1055/s-0038-1675574.

Peng B, Geue S, Coman C, Münzer P, Kopczynski D, Has C, Hoffmann N, Manke MC, Lang F, Sickmann A, Gawaz M, Borst O, Ahrends R. (2018) Identification of key lipids critical for platelet activation by comprehensive analysis of the platelet lipidome. Blood 132:e1-e12.

Sauter RJ, Sauter M, Reis ES, Emschermann FN, Nording H, Ebenhöch S, Kraft P, Münzer P, Mauler M, Rheinlaender J, Madlung J, Edlich F, Schäffer TE, Meuth SG, Duerschmied D, Geisler T, Borst O, Gawaz M, Kleinschnitz C, Lambris JD, Langer HF. (2018) A Functional Relevance of the Anaphylatoxin Receptor C3aR for Platelet Function and Arterial Thrombus Formation Marks an Intersection Point Between Innate Immunity and Thrombosis. Circulation 138:1720-1735.

Spindler M, van Eeuwijk JMM, Schurr Y, Nurden P, Nieswandt B, Stegner D, Reinhold A, Bender M. (2018) ADAP deficiency impairs megakaryocyte polarization with ectopic proplatelet release and causes microthrombocytopenia. Blood 132:635-646.

Wissenschaftliche Infrastruktur



| | |
|---|-----|
| Core Unit Systemmedizin (CU SysMed) | 176 |
| Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw)..... | 178 |
| Zentrale für Klinische Studien Würzburg (ZKSW) | 180 |
| Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM) | 182 |

KONTAKTDATEN

Dr. rer. nat. Tobias Heckel
(Leitung ab 04/2019)
Tel.: 0931/31-82893

Dr. rer. nat. Kristina Döring
(kommissarische Leitung bis 03/2019)

Dr. rer. nat. Konrad Förstner
(Leitung bis 08/2018)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
E-mail: cu_sysmed_order@uni-wuerzburg.de
www.sysmed.uni-wuerzburg.de

Allgemeine Angaben

Die Core Unit Systemmedizin (CU SysMed) ist eine gemeinsame Einrichtung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg und des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) des Universitätsklinikums Würzburg. Die CU SysMed stellt insbesondere den Würzburger Wissenschaftlern die Anwendung und Entwicklung von Hochdurchsatztechnologien zur Bearbeitung systembiologischer und systemmedizinischer Fragestellungen zur Verfügung.

Arbeitsschwerpunkte der CU SysMed umfassen grundlagenorientierte funktionelle Genom-Forschungsprojekte (z.B. RNA-basierte Regulationsmechanismen und epigenetische Phänomene) sowie medizinisch relevante Projekte (z.B. zur Dechiffrierung genetischer oder genregulatorischer Mechanismen mit Relevanz in Krankheitsprozessen wie z.B. bei Krebs, Diabetes und Infektionserkrankungen). Ein besonderer Fokus der CU SysMed lag und liegt zudem in der Entwicklung und Anwendung von hochparallelen molekularen Einzelzellanalysen in Kollaboration mit der Gruppe von Dr. Antoine-Emmanuel Salliba am neu gegründeten Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) in Würzburg.

Neben der Unterstützung der Forschung von Wissenschaftlern sämtlicher Fakultäten der Universität und des Universitätsklinikums Würzburg kollaborierte die CU SysMed mit Wissenschaftlern anderer Universitäten sowohl in Deutschland als auch international, um anspruchsvolle systembiologische/medizinische Fragestellungen zu lösen. 2017 und 2018 wurden insgesamt über 170 Projekte mit Hilfe der CU SysMed durchgeführt, mit mehr als 1200 generierten Sequenzierbibliotheken (ohne Einzelzell-Sequenzierbibliotheken) und über 200 Sequenzierläufen auf dem vorhandenen Illumina NextSeq 500 Sequenzierer. Seit Mitte 2018 haben diese Hochdurchsatz-Sequenziertechnologien unser bis dahin bestehendes Mikroarray Angebot vollständig ersetzt.

Aufgaben und Struktur

Die CU SysMed bietet einen kundenorientierten Service an. Dieser reicht von der Beratung und Unterstützung beim Design der Sequenzierungsexperimente über die RNA Qualitätskontrolle, die Herstellung von Sequenzierbibliotheken, die eigentliche Sequenzierung bis hin zur bioinformatischen Analyse der Sequenzierdaten (Abb. 1). Dabei legen wir Wert auf eine gute Beratung und schnelle, kostengünstige und flexible Lösungen. Für die Sequenzierungen benutzen wir überwiegend unseren vor Ort vorhandenen NextSeq 500 Sequenzierer, da er mit Readlängen von 75 bis 300 nt und einer Readanzahl von 130 Mio oder 400 Mio sowie kurzen Laufzeiten flexibel einsetzbar ist. Für Projekte mit hohem Sequenzierbedarf schicken wir die fertigen Sequenzierbibliotheken an das Helmholtz-Institut für Infektionsbiologie (HZI) in Braunschweig, damit sie dort auf dem Illumina NovaSeq 6000 Sequenzierer sequenziert werden. Dies ist durch die Zusammenarbeit mit dem HIRI in Würzburg möglich.

Generell arbeiten wir schwerpunktmäßig an der Etablierung und Durchführung von Sequenzierungsapplikationen sowie bioinformatischen Sequenzdatenanalysen und Datenintegration (Abb. 2). Zudem beschäftigten wir uns in enger Kollaboration mit experimentell orientierten Partnern mit der Entwicklung von (open source) bioinformatischen Tools und arbeiteten 2018 daran, unser Sequenzierungsangebot mit Hilfe von 3rd-Generation-Sequenziertechnologien (Nanopore) auch auf Vollängentranskripte auszuweiten.

Das aktuelle Methodenspektrum der CU SysMed umfasst Exom- und Genomsequenzierung, Transkriptom-Sequenzierung (mRNA, lncRNA, miRNAs, total RNA), spezielle RNA-Sequenzierungsanwendungen, wie z.B. die Analyse von Wirt-Pathogen-Interaktionen (dual RNA-Seq) oder die Analyse von RNA-Protein-Komplexen (z.B. CLIP-Seq, RIP-seq, Grad-seq) sowie Einzelzell-RNA-Sequenzierung (scRNA-seq). Für die Einzelzell-RNA-Sequenzierung benutzen wir überwiegend zwei

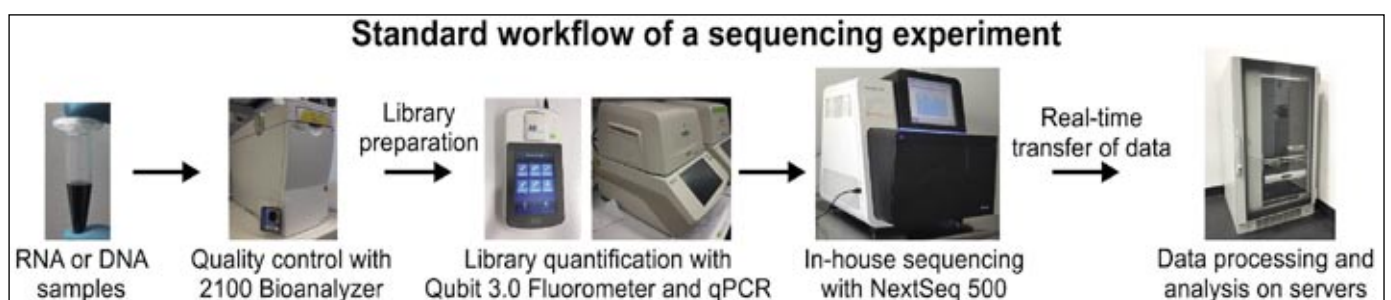


Abb. 1: Standardablauf eines Sequenzierexperiments mit den einzelnen Zwischenschritten. Je nach Projektanforderung kann die CU SysMed alle Schritte oder auch nur einzelne ausgewählte Teilschritte durchführen.

Ansätze, die bisher aber beide nur für polyadenylierte RNA einsetzbar sind. Für die Analyse weniger FACS-sortierter Zellen oder kleiner Zellpopulationen stellen wir die Sequenzierbibliotheken ähnlich wie für die Standard mRNA-Sequenzierung her. Für die Analyse einer großen Anzahl an Einzelzellen (bis zu 10.000) benutzen wir das Droplet-basierte Verfahren von 10X Genomics, für das ein spezialisiertes Gerät (10X Genomics Chromium Controller) für die Bibliothekenherstellung erworben wurde. Bei Bedarf werden auch neue Methoden in Kollaboration mit den einzelnen Forschungsgruppen etabliert (z.B. ATAC-seq, eine Methode, um mittels Hochdurchsatzsequenzierung die Zugänglichkeit des Chromatins zu untersuchen).

Des Weiteren haben wir uns in der Lehre im Rahmen von IT- und Bioinformatik-orientierten Kursen beteiligt. Das Team bestand/besteht aus folgenden Personen: Dr. Panagiota Arampatzi, Dr. Richa Bharti (bis 09/2018), Dr. Thorsten Bischler, Dr. Sascha Dietrich (seit 11/2018), Dr. Kristina Döring (seit 09/2017), Dr. Konrad Förstner (bis 08/2018), Margarete Göbel und Elena Katzowitsch.

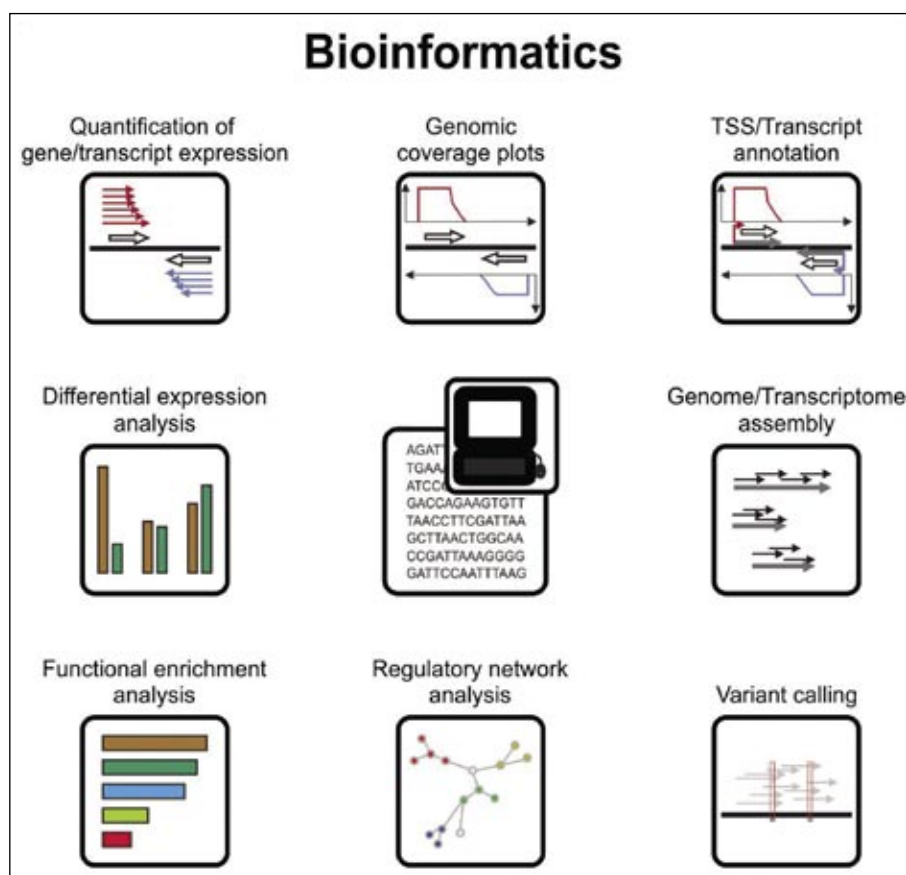


Abb. 2: Übersicht über das bioinformatische Angebot der CU SysMed.

AUSGEWÄHLTE REFERENZEN

Bury S, Soundararajan M, Bharti R, von Bünaeu R, Förstner KU, Oelschlaeger TA. (2018) The Probiotic *Escherichia Coli* Strain Nissle 1917 Combats *Lambdoid Bacteriophages* Stx and λ . *Front Microbiol* 9:929.

Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzi P, Pelisek J, Winkels H, Ley K, Wolf D, Saliba AE, Zernecke A. (2018) Single-Cell RNA-Seq Reveals the Transcriptional Landscape and Heterogeneity of Aortic Macrophages in Murine Atherosclerosis. *Circ Res* 122:1661-1674.

Holmqvist E, Li L, Bischler T, Barquist L, Vogel J. (2018) Global Maps of ProQ Binding In Vivo Reveal Target Recognition via RNA Structure and Stability Control at mRNA 3' Ends. *Mol Cell* 70:971-982.e6.

Müller LSM, Cosentino RO, Förstner KU, Guizetti J, Wedel C, Kaplan N, Janzen CJ, Arampatzi P, Vogel J, Steinbiss S, Otto TD, Saliba AE, Sebra RP, Siegel TN. (2018) Genome organization and DNA accessibility control antigenic variation in trypanosomes. *Nature* 563:121-125.

Wedel C, Förstner KU, Derr R, Siegel TN. (2017) GT-rich Promoters Can Drive RNA Pol II Transcription and Deposition of H2A.Z in African Trypanosomes. *EMBO J* 36:2581-2594.

INTERDISZIPLINÄRE
BIOMATERIAL- UND DATENBANK
WÜRZBURG



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Roland Jahns
(Direktor)

Straubmühlweg 2a
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-47001
Fax: 0931/201-647000
E-mail: ibdw@ukw.de
www.ukw.de/interdisziplinaere-einrichtungen/interdisziplinaere-biomaterial-und-datenbank-wuerzburg

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald
(Vorstand des Instituts für Pathologie)
Tel.: 0931/31-47777

Dr. sc. hum. Michael Neumann
(Leiter IT der ibdw, stellv. Leiter ibdw)
Tel.: 0931/201-45040

Madeline Starke
(Sekretariat ibdw)
Tel.: 0931/201-47001

Allgemeine Angaben

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. Hierfür gründen u.a. zukünftige Fortschritte in der Früherkennung, Diagnosestellung, Therapie und Vorbeugung multifaktorieller häufig vorkommender, wie auch sog. seltener Erkrankungen.

Zu diesem Zweck wurde – unterstützt durch Fördermittel der *Nationalen Biobanken-Initiative* des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) – im Jahr 2011 an der hiesigen Medizinischen Fakultät die *interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg* (ibdw) als eine von damals fünf zentralen Nationalen Biobanken aufgebaut. Die ibdw verfolgt seitdem konstant das Ziel, von allen Patientinnen und Patienten der Würzburger Universitätskliniken auf freiwilliger Basis flüssige (z. B. Vollblut, Serum/Plasma, Urin) und feste Biomaterialien (BM – z.B. Gewebeproben, Biopsien – in der ibdw/CCCM-Gewebebank unter Federführung des Instituts für Patho-

logie) zu gewinnen und nach höchsten Qualitätsstandards (OECD/ISBER-Richtlinien) langfristig aufzubewahren.

Zudem stellt die ibdw als unabhängige und eigenständige Service-Einrichtung der Medizinischen Fakultät den Zugang zu den gespendeten Bioproben und klinischen Kerndaten der Patientinnen und Patienten unter Beachtung aller datenschutzrechtlichen 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 Grundlagenforschung und klinische Forschung darstellt.

Struktur und Forschungsschwerpunkte

Die ibdw ist eine gemeinsame Einrichtung des Universitätsklinikums und der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Sie ist eine autonome, keinem Fachbereich spezifisch zugeordnete Service-Einrichtung. Drei zentrale Säulen bilden die Organisationsstruktur der ibdw: die Flüssig-Biobank, die Gewebebank und die zugehörige Datenbank. Zudem sind der ibdw einzelne fachspezifische dezentrale Biobanken zugeordnet, die alle Regularien und Qualitätsvorschriften der ibdw befolgen.

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 orientierten Einrichtungen ausgetauscht werden. Zur besseren Standardisierung und weitgehenden Automatisierung der technischen Verarbeitungsprozesse kooperiert die ibdw bei flüssigen humanen BM (Blut, Serum, Urin, Aszites, Liquor) eng mit dem Zentrallabor des Klinikums, bei festen BM (Gewebe, Biopsien) eng mit dem Institut für Pathologie unter fester Einbindung aller operativen Fächer des Klinikums. Für frisch gewonnene Gewebeproben, die für die Diagnostik nicht mehr benötigt werden, unterhält

die ibdw in direkter Nähe der Operationssäle ihre Gewebebank unter fachlicher Aufsicht des Instituts für Pathologie.

Die Verwaltung der BM-identifizierenden, der BM-Analysedaten sowie die Abfrage der medizinischen Kerndaten erfolgen 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. Dieses ist an das „Clinical Data Warehouse“ des Klinikums angeschlossen, ebenso wie die Tumor-Datenbank des CCCM, das IT-System des Zentrallabors und das IT-System des Instituts für Pathologie. Das ermöglicht eine Verknüpfung von Biomaterialien mit den zugehörigen verschlüsselten klinischen Patienten-Daten und Befunden.

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 Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) sowie das Zentrum für Seltene Erkrankungen Nordbayern (ZESE). Im Juni 2013 wurde die ibdw mit der offiziellen Schlüsselübergabe feierlich eröffnet. Seit Dezember 2013 ist die ibdw mit den Arbeitspaketen Ethik und Öffentlichkeitsarbeit (siehe dazu auch Abb.1) 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



Abb. 1: Aktionstag der ibdw während der Bayerischen Landesgartenschau 2018.



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.ukw.de/interdisziplinaere-einrichtungen/zentrale-fuer-klinische-studien-zksw

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 initiiert 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 die 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 einzelne Teilprozesse und Module, 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 Sponsor-Qualitätsmanagements (Sponsor-QA) und der Sponsorkommission des Universitätsklinikums Würzburg.

Im Zeitraum 2017 bis 2018 wurden mit Beteiligung der ZKSW 34 Studienprojekte durchgeführt und 7 Studienprojekte in der Planungsphase unterstützt. Insgesamt wurden 137 Beratungen zu individuellen Fragen zur Planung, Studiendesign, Studiendurchführung, rechtlichen Vorgaben, biometrisch-statistischen Auswertung klinischer Studien als

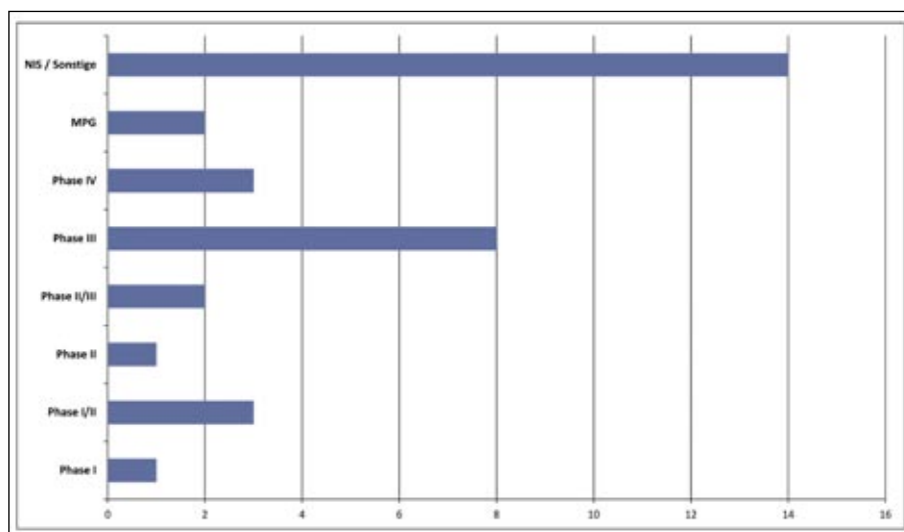


Abb. 1: Verteilung der Studien nach Typ und Phasen unter Beteiligung der Zentrale für Klinische Studien Würzburg in den Jahren 2017/2018. Arzneimittelstudien entsprechen den Phasen I bis IV sowie, Medizinproduktstudien (MPG), und klinische Forschungsvorhaben (Nicht-interventionelle Studien (NIS) oder z.B. Studien zu neuen operativen Verfahren).

auch zur Antragseinreichung bei den Behörden durchgeführt.

Kooperationen

Die ZKSW 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. In den Jahren 2017 und 2018 verhalf die ZKSW 10 Kliniken, 2 interdisziplinären Forschungszentren und 3 Klinischen Profilzentren ihre Studienprojekte erfolgreich zu koordinieren und qualitativ hochwertige Studien nach internationalen Standards zu realisieren. Ebenso beteiligte sich die ZKSW an dezentralen operativen Studieneinrichtungen des Universitätsklinikum Würzburg als auch drei externen Kliniken. 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). Weiterhin unterhält die ZKSW Studienkooperationen mit der Universität Oxford, dem Imperial College London, dem Klinikum der Stadt Ludwigshafen und dem Uniklinikum Essen.

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.



Abb. 2: Ressourcenverteilung einzelner Dienstleistungen der ZKSW in den Jahren 2017 und 2018 unter Berücksichtigung der effektiven Arbeitsstunden.

AUSGEWÄHLTE REFERENZEN

Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzler B, Drummond J, Ribeiro-Oliveira A, Jr., Drescher T, Bilz S, Vogt D R, Malzahn U, Kroiss M, Christ E, Henzen C, Fischli S, Tönjes A, Mueller B, Schopohl J, Flitsch J, Brabant G, Fassnacht M, Christ-Crain M. (2018) A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *NEJM* 379:428-439.

Hammer F, Malzahn U, Donhauser J, Betz Ch, Schneider M, Grupp C, Pollak N, Störk S, Wanner Ch, Krane V, MiREnDa Study Group. (2018) Effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients: the MiREnDa study – a randomized controlled trial. *Kidney Int* 95:983-991.

Korompoki E, Del Giudice A, Hillmann S, Malzahn U, Gladstone DJ, Heuschmann P, Veltkamp R. (2017) Cardiac monitoring for detection of atrial fibrillation after TIA: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 12:33-45.

Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, Del Giudice A, Lip GYH, Kuramatsu JB, Huttner HB, Fang J, Schulman S, Martí-Fàbregas J, Gathier CS, Viswanathan A, Biffi A, Poli D, Weimar C, Malzahn U, Heuschmann P, Veltkamp R. (2017) Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology* 89:687-696.

Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jürries F, Messerschmid A, Behnke N, Gröschel S, Uphaus T, Grings A, Ibis T, Klimpe S, Wagner-Heck M, Arnold M, Protsenko E, Heuschmann PU, Conen D, Weber-Krüger M; Find-AF(randomised) Investigators and Coordinators. (2017) Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 16:282-290.

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

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 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 2018 beherbergte das ZEMM von rund 85 verschiedenen Nutzergruppen durchschnittlich 19.000 Mäuse. Diesen sind mehr als 650 verschiedene transgenen Mauslinien zuzuordnen. Im laufenden Jahr wurde

an einer Vielzahl von genehmigten Tierversuchsprojekten im ZEMM gearbeitet, von denen ca. 80 auch in 2019 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 angesiedelt. Seit Oktober 2018 befindet sich auch eine Experimentalhaltung mit Tierversuchslaboratorien der Neurologischen Klinik im Gebäude.

Transgene Technologie

Die Maus ist das wichtigste Tiermodell in der Biomedizin, dessen Bedeutung für den Forschungsstandort Würzburg durch die steigenden Tierzahlen belegt wird.

Der Einsatz transgener Mausmodelle in der Forschung erfordert nicht nur eine aufwändige Tierhaltung als Infrastruktur, sondern auch artifizielle Reproduktionstechnologien (ARTs), welche die Transgene Technologie als zentrale Plattform zur Verfügung stellt. Schwerpunkte unseres wissenschaftlichen Services sind:

- die Durchführung hygienischer Sanierungen zur Aufrechterhaltung des hohen Hygienestandards bei der Einführung von Mauslinien aus externen Tierhaltungen
- die Rederivation von Mauslinien aus frisch isolierten oder kryokonservierten Embryonen



Abb. 1: Blick in einen Tierhaltungsraum.

- die Rederivation von Mauslinien aus Spermien durch in-vitro-Fertilisation
- die Kryokonservierung von Embryonen und Spermien

Der internationale Austausch von Mauslinien erfolgt inzwischen fast ausschließlich durch den Versand kryokonservierter Embryonen oder Spermien.

Durch den Wegfall der Quarantänestation im Großtierhaus können Mauslinien aus hygienisch stark belasteten Tierhaltungen nur noch durch die Rederivation von Embryonen oder Spermien importiert werden.

Durch Neuberufungen hat sich die Anzahl an Rederivationen und Sanierungen von Mauslinien in den letzten zwei Jahren verdreifacht. Um der gestiegenen Nachfrage Rechnung zu tragen, wird daher die Laborkapazität mit Unterstützung des Dekanats der Medizinischen Fakultät erweitert.

Die de novo Generierung transgener Mausmodelle wird in Zusammenarbeit mit dem Rudolf Virchow Zentrum bzw. dem Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin I angeboten.



Abb. 2: Injektion von RNP-Komplexen zur Geneditierung mit CRISPR/Cas9 in den Pronukleus einer befruchteten Eizelle der Maus.

Lehre und Nachwuchs- förderung



| | |
|--|-----|
| Lehre | 186 |
| Graduate School of Life Sciences (GSLS)..... | 190 |
| MENTORING med..... | 193 |
| Integrative Clinician Scientist College (ICSC) | 195 |
| Habilitationsstipendienprogramm für Ärztinnen | 199 |

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)

Implementierung rein elektronischer Prüfungen

In der Medizinischen Fakultät wurden 200 iPads angeschafft, um im WS 2016/17 erstmals schriftliche Prüfungen auf Tablets und mit WLAN-Anbindung für Semesterkohorten von 160-180 Studierenden im klinischen Studienabschnitt des Studiengangs Humanmedizin zu implementieren. Mit dem elektronischen Klausurformat können neben den klassischen Multiple-Choice-Fragen erstmals auch innovative Fragetypen eingesetzt werden, die die klinische Entscheidungsfindung prüfen, prozedurales Wissen testen und die Ratewahrscheinlichkeit minimieren. Zudem ermöglicht das elektronische Format das Einbinden von Bildern, was insbesondere den Fächern mit visueller Diagnostik (z.B. Radiologie, Pathologie) zugutekommt. Durch den automatischen Export der Klausurergebnisse wird die Fehlerrate in der Nachbearbeitung reduziert und die Auswertungszeit verkürzt. Einhergehend mit den neuen Prüfungen wurde zeitnahe Klausurnachbesprechungen mit den Semestersprechern und Prüfungsverantwortlichen etabliert. Im SS 2018 erfolgte der Ausbau der elektronischen Infrastruktur durch die Beschaffung weiterer 60 Tablets für die Zahnmedizin.

Neue WueCampus-Plattform zur Vorbereitung auf die fakultätsinternen Klausuren

Für die Studierenden wurde ein neuer Kursraum zur Klausurvorbereitung auf der universitätseigenen E-Learning-Plattform WueCampus geschaffen. Ziel ist es, die Inhalte der jüngsten Klausuren jedes Faches bzw. Leistungsnachweises unter Wahrung des Urheberrechts den Studierenden zum Lernen zur Verfügung zu stellen. Adaptiv zusammenstellbare Klausurfälle sowie eine Such- und Kommentarfunktion befinden sich in der Umsetzung.

Erweiterung des Kurses "Praktische Klinische Untersuchungsmethoden" (PKU) und Qualitätssicherung der Abschlussprüfung (Objective Structured Clinical Examination (OSCE))

Im Pflichtkurs PKU werden im 5. Semester die Grundlagen für die ärztlichen Basisfertigkeiten und Kommunikation gelegt. In Anlehnung an den Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) wurden nun die Lernziele explizit formuliert, den Studierenden kenntlich gemacht und die Prüfungsinhalte konsequent daran angepasst. Der Kurs wurde um das Modul „Vertiefung von Untersuchungstechniken“ erweitert, welches nun mehr Zeit zur

praktischen Übung und Wiederholung einräumt. Um die ressourcenintensive Zeit im Kleingruppenunterricht möglichst effektiv zu nutzen, erfolgte die Reduktion des Theorieanteils der einzelnen Kurstage auf ein Minimum. Die Vorbereitung wird im Sinne des flipped-classroom-Konzepts ins Eigenstudium verlagert. Die statistische Auswertung der abschließenden OSCE-Prüfung konnte auf die probabilistische Testtheorie umgestellt werden. Mathematische Muster der Prüfungsergebnisse können fortan zur Identifikation von Störfaktoren herangezogen werden und mittels Korrekturfaktoren in Ergebnisse einfließen. Dadurch werden sowohl die Testgüte als auch die Fairness für die Studierenden erhöht.





NEU
Senior-Mentoring-Programm

| | |
|---|---|
| <p>Infoveranstaltung</p> <p>Montag, 22. Oktober 2018 17:00-18:30 Uhr</p> <p>Hörsaal der Dermatologie, Venerologie und Allergologie, D8</p> <p>Für alle Studierenden ab dem 2. Studienjahr!</p> <p>Anmeldung zum Programm über WueCampus im Kursraum „Mentoring MED 5Plus1“</p> | <p style="text-align: center;">Mentoring MED 5Plus1</p> <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Choose your Mentor!</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ maximal 5 Studierende pro Gruppe ▶ Orientierung und Reflexion eigener Berufspläne ▶ Einblick in wissenschaftliches und klinisches Arbeiten ▶ Aufbau von Netzwerken ▶ Nachwuchsförderung ▶ ca. 5-7 Treffen (November–Juli) |
|---|---|

Abb. 1: Mentoringprogramm MED 5Plus1.



Abb. 2: Modul Neurologie im praktisch-klinischen Untersuchungskurs.

Neue Blockwochen „Unterricht am Krankenbett“

Zur Stärkung der praktischen Ausbildung (außerhalb der bereits etablierten Blockpraktika) und zur Intensivierung des Patientenkontakts wurden zu Beginn des Wintersemesters 2017/18 zwei zusätzliche Wochen Unterricht am Krankenbett im 6. klinischen Semester verpflichtend eingeführt. Die Studierenden können hierfür die Kliniken am UKW auswählen und ihre Ausbildung neigungsorientiert erweitern.

Lehrevaluation und Befassung mit den Ergebnissen

Die Rücklaufquote der turnusmäßigen Evaluation aller Pflichtveranstaltungen konnte mithilfe der Fachschaft und des größeren Bewusstseins für Verbesserungshinweise gesteigert werden. Die Evaluation erfasst eine Globalnote sowie die Häufigkeit des Veranstaltungsbesuchs und erbittet Freitextkommentare. Darüber hinaus besteht für fokussierte Fragestellungen oder auch dozentenbezogene Evaluationen zusätzlich die Möglichkeit einer individuellen Befragung über die Evaluationsplattform EvaSys. Die besten Lehrveranstaltungen der Humanmedizin wurden 2018 zum ersten Mal in einer Ausgabe des Mitarbeitermagazins des UKW veröffentlicht. Gute Lehrleistungen sollen auf diese Weise sichtbar gemacht werden.

Vergabe der 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, das Preisgeld ist zweckgebunden. Im Rahmen der Examenfeiern im Frühjahr bzw. Herbst 2017 erhielten den Preis die Fachschaftsinitiative Medizin e.V. für das langjährige Engagement an der Medizinischen Fakultät sowie Herr Prof. Dr. Michael Bohnert (Institut für Rechtsmedizin) und Frau Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer (Poliklinik für Kieferorthopädie) für herausragende Leistungen in der Lehre. Im Frühjahr 2018 konnte der Preis an das Dozententeam der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie um Direktor Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert Roewer vergeben werden, deren Lehre als besonders anschaulich und vielfältig gewürdigt wurde. Im Herbst 2018 wurde der ehemalige Leiter des Lehrbereichs Allgemeinmedizin, Herr Dr. Hellmuth, stellvertretend für alle allgemeinmedizinischen Lehrbeauftragten und Lehrpraxen der Universität Würzburg ausgezeichnet.

Neues Akademisches Lehrkrankenhaus

Der Kreis der Akademischen Lehrkrankenhäuser wurde 2017 um das Main-Spessart Klinikum Lohr erweitert. Nach Vorort-Begehung durch eine Delegation aus Würzburg und ausführlicher Prüfung vorgelegter Unter-

lagen hat der Fakultätsvorstand der Aufnahme des Hauses in den Kreis der Lehrkrankenhäuser zugestimmt. In Lohr werden Plätze für das Praktische Jahr in den Fächern Chirurgie, Innere Medizin, Anästhesie und Neurologie angeboten.

Verstetigung des Kompetenznetzes Medizinlehre Bayern

Nach Auslaufen der neunjährigen Förderperiode des Kompetenznetzes Medizinlehre Bayern durch das damalige Bayerische Staatsministerium für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst (nun Bayerisches Ministerium für Unterricht und Kultus sowie Bayerisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst) wurde die Zusammenarbeit über die Fakultäten verstetigt. Als beispielhaftes Produkt aus der Arbeitsgruppe E-Learning kann das Positionspapier zu den rechtlichen Rahmenbedingungen bei der Anrechnung digitaler Lehrformate auf das Lehrdeputat genannt werden. Zudem wurden gemeinsame Kriterien sowie Inhalte für die Anerkennung der medizinischdidaktischen Qualifizierungen erarbeitet (Arbeitsgruppe Fakultätsentwicklung).

Qualifizierung im Aufbaustudiengang „Master of Medical Education“

Im Berichtszeitraum haben vier Teilnehmende aus dem Universitätsklinikum bzw. der Medizinischen Fakultät den Postgraduierten-Studiengang „Master of Medical Education“ (Heidelberg) aufgenommen. Sie sollen zur weiteren Professionalisierung der Lehre beitragen und werden durch Mittel aus Studienzuschüssen gefördert. Eine Würzburger Dozentin konnte den MME-Studiengang bereits 2017 erfolgreich abschließen.

Paul-Ehrlich-Contest

Das Würzburger Team der Medizinstudierenden gewann den kompetitiven Paul-Ehrlich-Contest im Jahr 2017. Blitzschnelle Diagnosen nach dem Blick auf ein Foto, Therapie-vorschläge für knifflige Fälle und handwerkliche Fähigkeiten am Behandlungstisch waren gefragt. Bei dem Wettbewerb traten 13 deutsche und österreichische Medizinische Fakultäten im Juni 2017 in Frankfurt gegeneinander an. Am Ende des Wettbewerbs konnte sich das Team aus Würzburg, betreut von Prof. Nentwich (Augenheilkunde) und Prof. Knop (Innere Medizin), durchsetzen. Zur Vorbereitung fanden zahlreiche Abendseminare statt, bei denen die wichtigsten Krankheitsbilder aller Fachrichtungen vertieft wurden.

Systemakkreditierung der Universität und Studienfachaudit

In ihrer Sitzung am 19. März 2018 hat die Agentur zur Qualitätssicherung akkreditierter Studiengänge (AQAS) die Systemakkreditierung der Universität Würzburg ohne Auflagen beschlossen. Die Gutachtergruppe bescheinigt in ihrem Bericht der Universität Würzburg ein vorbildliches Qualitätsmanagement-System für den Bereich Studium und Lehre. Die Medizinische Fakultät folgt in allen Studiengängen den universitären QM-Strukturen und stellt sich der Herausforderung einer fortwährenden Beachtung und Weiterentwicklung der QM-Kreisläufe. Die Systemakkreditierung wurde für eine Dauer von sechs Jahren ausgesprochen.

Qualifikationsziele und Mapping des Curriculums mit dem NKLM

Im Rahmen der Systemakkreditierung fand im Studiengang Humanmedizin ein Konsensprozess zu den Studiengangsqualifikationszielen statt. Diese Zielkompetenzen sind als übergeordnete Zusammenfassung sowie Schwerpunktsetzung zu verstehen. Sie wurden erstmals für ein Medizinstudium als „Befähigung, eine qualifizierte Erwerbstätigkeit aufzunehmen“, „wissenschaftliche Befähigung“, „Befähigung zum gesellschaftlichen Engagement“ und „Persönlichkeitsentwicklung“ formuliert. Sie überspannen wie ein Schirm die Lernziele des Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalogs Medizin (NKLM) und sind seit SS 2018 auf den Webseiten der Fakultät veröffentlicht. Darüber hinaus werden bereits seit WS 2016/17 auf Ebene der operationalisierten Lernziele alle Lehrveranstaltungen des vor-klinischen und klinischen Abschnitts mit dem nationalen Rahmenwerk NKLM gemappt. Dies hat zum Ziel, die kompetenzbasierten Lernziele zu den jeweiligen Lehrveranstaltungen und Lehreinheiten bzw. Modulen zuzuordnen und eine Orientierungshilfe sowohl für Studierende als auch Dozierende zu geben.

Neues Mentoringprogramm MED 5Plus1

Das seit WS 17/18 neu aufgelegte MED 5Plus1 richtet sich als studienbegleitendes Gruppenmentoring an Studierende der Fakultät. Es bietet Studierenden Unterstützung bei Entscheidungen und Fragen zum Studium und zur Karriere. Erfahrene Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler begleiten als Senior-Mentorinnen/Mentoren jeweils eine Gruppe aus

5 Mentees über einen Zeitraum von einem Jahr. Das Mentoring basiert auf dem Konzept des studentischen Mentorings an der Medizinischen Universität Wien.

Die Studierenden können sich anhand der Mentoren-Profile aussuchen, welcher Mentoring-Gruppe sie beitreten möchten. Die Mentorin/der Mentor gewährt der Gruppe in monatlichen Treffen wertvolle Einblicke in die Arbeitswelt und das jeweilige Forschungsgebiet. Ferner können verschiedene Unterstützungsangebote und -strategien erörtert, fokussierte Projekte ergründet und neue Unterrichtskonzepte gemeinsam ausprobiert werden.

Internationalisierung

Auf Einladung der Medizinischen Fakultät Würzburg kam vom 28. September bis 1. Oktober 2017 eine Delegation der japanischen Partneruniversität Nagasaki University für ein zweitägiges Strahlentherapie-Symposium ans Siebold-Collegium Würzburg (Themenblöcke: Biological Impacts of Radiation as Cause of Disease; Diagnostic and Therapeutic Use of Radiation, Prevention and Treatment of Radiation-induced Injury and Palliative Care), bei welchem neben der Fachdiskussion auch die Weichen für eine engere Forschungskooperation mit den Würzburger Fachkollegen gelegt wurden.

Im November 2017 unterzeichnete die medizinische Fakultät der Universität Würzburg ein Memorandum of Understanding für Zusammenarbeit mit dem University Medical Center Utrecht. Zwischen Utrecht und Würzburg existieren bereits enge Kooperationen sowohl auf Ebene der Lehre, beispielsweise durch die Einbindung der beiden Universitäten in den Internationalen Doppelmaster-Studiengang Biofabrication (www.biofabdegree.net), als auch in Forschungsprojekte, wie dem EU Verbundprojekt HydroZONES (www.hydrozones.eu). Dieser bestehende Schwerpunkt auf dem Themengebiet der Biofabrikation wird intensiviert und dient als Keimzelle für Kooperationen in anderen Themenbereichen.

Im April 2018 reiste eine Würzburger Delegation der Medizinischen Fakultät an das Technion – Israel Institute of Technology nach Haifa, wo mit der Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine ein Kooperationsabkommen zum Studierenden-austausch unterzeichnet wurde.

Neue Erasmus-Abkommen im Bereich Humanmedizin konnten in 2017/2018 mit der Vilnius University, Litauen, der University of

Ljubljana, Slowenien, und der Stradins University Riga, Lettland, abgeschlossen werden, womit die Zahl der Erasmus-Fakultätspartnerschaften auf 39 angestiegen ist.

Im Studienjahr 2017/2018 gingen für einen in der Regel einsemestrigen Studienaufenthalt insgesamt 31 Medizinstudierende über Partnerschaftsprogramme ins Ausland, 27 davon über das Erasmusprogramm. Die Austauschprogramme (vorrangig mit Japan, Tansania und China) nutzten im Jahr 2017 insgesamt 14, im Folgejahr 17 Würzburger Studierende für einen PJ- oder Famulaturaufenthalt an Partneruniversitäten im Ausland. Im Gegenzug kamen im Jahr 2017 von den Partneruniversitäten 14, im Jahr 2018 insgesamt 21 Studierende für ein- bis zweimonatige Praktika nach Würzburg.

Seit Oktober 2018 wird der Master-Studiengang Translational Neuroscience als englischsprachiger Elite-Studiengang vom Bayerischen Wissenschaftsministerium gefördert. Ca. die Hälfte der Studierenden kommt aus dem Ausland.

Er sieht explizit Praktika an ausländischen Universitäten vor.

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 Zahnmedizin-ausbildung 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. Interaktive Lehrkonzepte und problemorientiertes Lernen werden angeboten und in die Kliniklehre eingebunden. Die Zahnärztliche Prothetik legt den Fokus auf die praxisbezogene Ausbildung anhand der Bereitstellung neuester Forschungsergebnisse. Innovative Lehrangebote durch Übungen an 3D-gedruckten Modellzähnen werden im ersten klinischen Kurs der Zahnerhaltung durchgeführt. Vorlesungen und Übungen zu digital hergestellten Konstruktionen kera-

mischer Versorgungen (CAD CAM) machen die Studierenden vertraut mit den modernsten Therapiemöglichkeiten in der Zahnmedizin. 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. Die Zahnmedizin vergibt zweimal im Jahr den Adolf-und-Inka-Lübeck-Preis an die zwei besten Absolventinnen und Absolventen des Staatsexamens. Die Verleihung der Preise findet in dem feierlichen Rahmen der Neubaukirche bei der Zeugnisvergabe seit 1977 statt. Im Wintersemester 2015/16 wurde ein Prodekan für Lehre und Forschung Zahnmedizin ernannt, dessen Ziel die ständige Weiterentwicklung und Verbesserung der Lehre ist. Die Einführung einer neuen Approbationsordnung für Zahnmediziner wurde kurz vor der Abstimmung im Bundesrat verworfen und wird hoffentlich durch die Novellierung des Medizinstudiums 2020 neu überdacht.

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. Zu wichtigen extracurricu-

laren Aktivitäten zählen die von Studierenden maßgeblich mit organisierten Alumni-Treffen (Biomedica) und das Biomedical Student Symposium, welches 2018 über 180 Teilnehmer von 17 Universitäten anlockte.

Der Zuspruch ist ungebrochen hoch und aktuell sind 108 Studierende im B.Sc Studiengang und weitere 48 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 der Schwerpunktbereich „Molecular Oncology“ geschaffen, der insbesondere auch geeignete Bewerber aus dem Ausland ansprechen soll und eine fokussierte Ausbildung an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Onkologie anstrebt.

Masterstudiengang und Zusatzstudium Translational Neuroscience

Der Elitestudiengang **Translational Neuroscience** ist ein wissenschaftlich orientierter Studiengang der Medizinischen Fakultät in englischer Sprache mit dem Abschluss M.Sc., 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. Seit dem WS2018/19 wird dieses Programm durch das Elitenetzwerk Bayern als Elitestudiengang gefördert und ist nun auch als Zusatzstudium für Studierende der Humanmedizin nach dem Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung möglich. Der Zugang zum Studium erfolgt über ein Eignungsfeststellungsverfahren. Das didaktisch aufeinander abgestimmte Programm konzentriert sich neben Kompetenzen in den Schwerpunkten Neurobiologie, Neurologie/Neurochirurgie, Psychiatrie und Psychologie auf wissenschaftliche Projektarbeit und Projektdesign. Die vermittelten Kompetenzen durch gezielte Nutzung der Synergien dieser bisher getrennten Bereiche erlaubt es den Studierenden, sich den Herausforderungen neuer Therapieentwicklungen für die komplexen neuropsychiatrischen Erkrankungen zu stellen. Ziel ist es, die Absolventen für klinisch-wissenschaftli-

che Tätigkeiten im Bereich der Neurowissenschaften zu qualifizieren.

Zusatz- und Masterstudiengang „Translational Medicine“

Für Studierende der Medizin wird seit dem Sommersemester 2018 der neue Zusatzstudiengang **Translational Medicine** (60 ECTS) angeboten, der ihnen ein fundiertes Wissen aus allen Teilbereichen der translationalen Forschung vermittelt. Bewerbern mit abgeschlossenem Medizinstudium steht ein Masterstudiengang Translational Medicine offen, der eine zusätzliche 6-monatige Masterarbeit (30 ECTS) beinhaltet. Leistungen aus dem Zusatzstudium sind hierbei vollumfänglich anrechenbar. Beide Studiengänge werden im Rahmen des Elitenetzwerkes Bayern gefördert.

Das breit gefächerte Themenangebot der Lehrveranstaltungen reicht von der experimentellen Grundlagenforschung über klinische Studien bis hin zur Implementierung von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die medizinische Versorgung der Bevölkerung. In Forschungspraktika an nationalen und internationalen Kooperationseinrichtungen können die Studierenden ihre erworbenen Kenntnisse vertiefen und Einblicke in aktuelle Forschungsprojekte erhalten. Absolventinnen und Absolventen sind somit bestens auf die Herausforderungen der modernen medizinischen Forschung vorbereitet.

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-Schule 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.



KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Caroline Kisker
(Dekanin, GSLS)

Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin
Lehrstuhl für Strukturbiologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-80381
E-mail: caroline.kisker@virchow.uni-wuerzburg.de
www.graduateschools.uni-wuerzburg.de/life-sciences

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Rudel
Lehrstuhl für Mikrobiologie, Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften
(stellv. Dekan, GSLS)

Prof. Dr. rer. nat. Katrin Heinze
Molekulare Mikroskopie, Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin
(stellv. Dekanin, GSLS)

Dr. rer. nat. Gabriele Blum-Oehler
(Managing Director, GSLS)
Tel.: 0931/31-81474

Allgemeine Angaben und Struktur

Basierend auf dem MD/PhD Programm und verschiedenen DFG-geförderten Graduiertenkollegs der medizinischen und biologischen Fakultät wurden über viele Jahre 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 später in die University of Würzburg Graduate Schools (UWGS) umbenannt wurde und das gesamte Fächerspektrum der Universität mit jeweils separaten Graduiertenschulen umfasst. Diese Schulen repräsentieren die eigene Wissenskulturs der jeweiligen Disziplin, aber beinhalten vor allem auch die spezifischen Bedürfnisse hinsichtlich Wissenschaft und Ausbildung ihrer Promovenden.

Die ersten Jahre

Durch den Zusammenschluss verschiedener Programme und ihrer Doktoranden wurde 2003 die Sektion Biomedizin gegründet, um gemeinsame Strukturen und Curricula zu entwickeln und weiter auszubauen. Darüber hinaus wurden gemeinsame Veranstaltungen organisiert und einheitliche Standards auf-

gestellt (siehe Box). Mittlerweile haben viele Generationen grundlagenorientierter und klinischer Forscher dieses Programm erfolgreich absolviert.

Die Sektion Biomedizin hat 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 zweimal erfolgreich behaupten (2006 und 2012). Zusätzlich zur Sektion Biomedizin sind die Sektionen – Infektion und Immunität, Neurowissenschaften, Integrative Biologie und die Klinischen Wissenschaften – erfolgreicher Bestandteil der GSLS.

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. Sie betrafen sowohl die interne Struktur als auch den formalen Status der Schule. Die UWGS wurde 2006 zu einer Dachgesellschaft für vier unabhängige Graduiertenschulen: In den Bereichen Geisteswissenschaften, Naturwissenschaften und Technologie sowie Rechts- und Wirtschaftswissenschaften wurden die GSH, die GSST und die GSLES gegründet. Diese Graduiertenschulen berücksichtigen die Wissen-

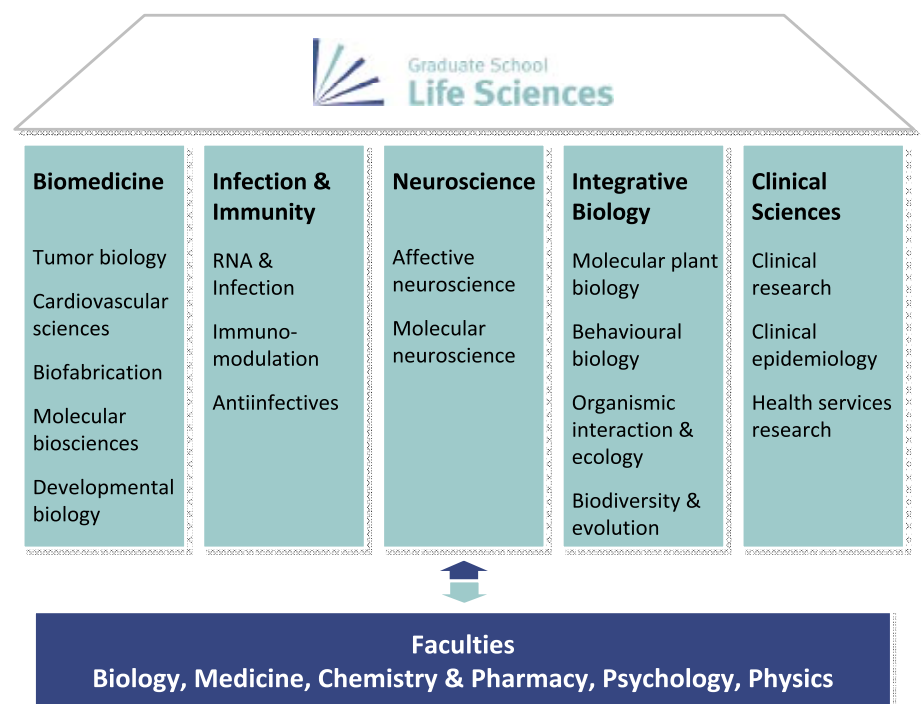


Abb. 1: Struktur der Graduate School of Life Sciences.

schaftskulturen der unterschiedlichen Disziplinen und sorgen für eine stärkere Integration in den Lebens-, Geistes-, Natur- und Sozialwissenschaften.

Die Dachgesellschaft UWGS stellt als zentrale wissenschaftliche Einrichtung sicher, dass gemeinsame Richtlinien eingehalten und weiterentwickelt 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, die für alle Schulen richtungsweisend sind, sowie spezifische Richtlinien. Diese schließen ein Mentoring-Programm sowie Vorgaben für die Einschreibung und formelle Anforderungen ein (siehe Box). Eine gemeinsame Satzung der UWGS und aller individuellen Graduiertenschulen, welche die Mitgliedschaft und das Antragsverfahren regelt, wurde im August 2007 durch den Senat verabschiedet. Die UWGS hat somit Eckpfeiler für eine strukturierte Doktorandenausbildung entwickelt, die trotz der unterschiedlichen disziplinären Kulturen auf alle Graduiertenschulen übertragbar sind. Die Studienprogramme der „Graduate School of Life Sciences“ und der „Humanities“ wurden Ende 2007 vom Bayerischen Wissenschaftsministerium genehmigt.

Jüngste Entwicklungen in der Graduate School of Life Sciences

Die „Graduate School of Life Sciences“ (GSLs) ist die derzeit größte und in ihrer Entwicklung am weitesten fortgeschrittene Graduiertenschule in Würzburg. Sie setzt die Pläne um, die in der erfolgreichen Antragstellung im Zuge der Exzellenzinitiative ausgearbeitet wurden.

In die GSLs können Doktoranden aller vernetzten Forschungsprogramme (DFG finanzierte Sonderforschungsbereiche und Graduiertenkollegs, Klinische Forschergruppen und andere Programme, die z.B. vom BMBF oder der EU gefördert werden) sowie durch Einzelförderungen und Promotionsstipendien finanzierte Doktoranden aufgenommen werden. Die Schule ist derzeit in fünf Sektionen gegliedert, siehe oben. Die Doktoranden des MD/PhD Programms werden in die jeweiligen Sektionen integriert. Die Sektionen sind sowohl die wissenschaftliche als auch die soziale „Heimat“ der Doktoranden (siehe Abb. 1).

Stipendiatenprogramm der GSLs: Ein spezielles Stipendiatenprogramm der GSLs stellt das Kernelement der Förderung im Rahmen der Exzellenzinitiative dar. Im Winter 2017 wurde die 12. internationale Rekrutierungs-

rundung für das Stipendiatenprogramm abgeschlossen. Mehr als 3700 standardisierte Bewerbungen in schriftlicher Form wurden bislang evaluiert und mehr als 550 Kandidateninterviews von der Auswahlkommission durchgeführt – in Würzburg, mittels Videokonferenzen aber auch im Ausland. Die 146 geförderten Stipendiaten stammen aus 35 verschiedenen Ländern. Dies unterstreicht den internationalen Charakter der GSLs. Im Jahre 2018 stieg die Zahl der Mitglieder aller beteiligten Fakultäten der GSLs auf über 290 an. Derzeit sind mehr als 480 Doktoranden im Promotionsstudiengang „Life Sciences“ registriert.

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 stellten neben dem Aufbau eines internationalen MSc-Programms und der Aufnahme von Postdoktoranden zur Förderung ihrer Selbstständigkeit, die Etablierung eines Exzellenzprogramms für medizinische Promovierende neue Eckpfeiler der GSLs dar (siehe Abb. 2). Seit März 2013 wurden 154 medizinische Doktoranden in das Exzellenzprogramm der GSLs aufgenommen; bis Ende 2018 wurden bereits 21 Promotionsverfahren abgeschlossen. 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

- Erfolgreich 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 jeweils am 1. Juni bzw. 1. Dezember bei der Medizinischen Fakultät eingereicht werden. Während des ca. 1-jährigen Programms werden die medizinischen Doktoranden in der GSLs etwa 1/3 des für die naturwissenschaftlichen 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 dem Abschluss ihrer Arbeit müssen sie eine Co-Autorenschaft in einem internationalen, begutachteten Artikel 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 sehr gute internationale Bachelorabsolventen früher für den Forschungs-

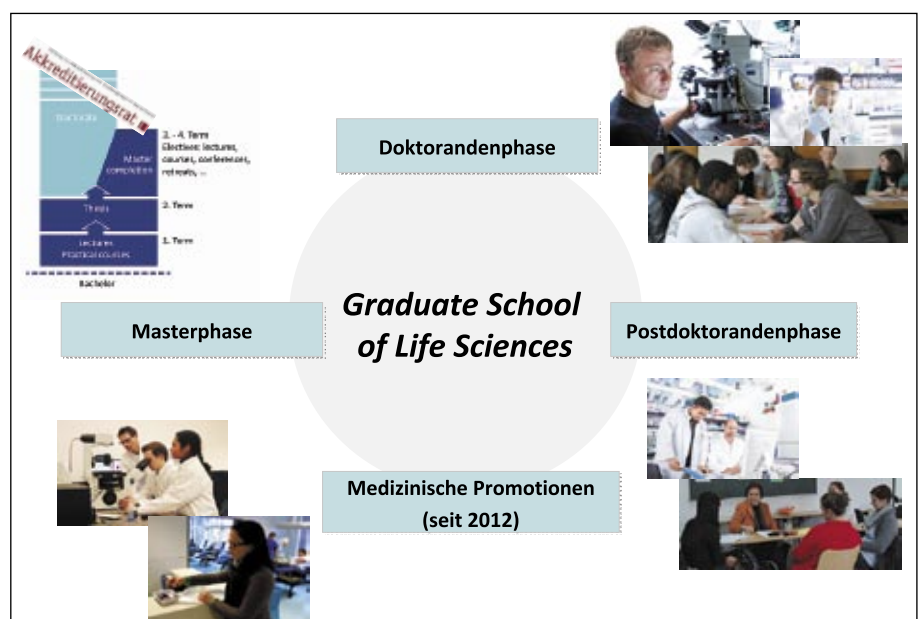


Abb. 2: Die Programme der Graduate School of Life Sciences.



Abb. 3: Jährlich stattfindende GSLS Retreats bieten naturwissenschaftlichen und medizinischen Promovierenden Vernetzungsmöglichkeiten über ihre Disziplinen hinweg und fördern einen intensiven Austausch

standort Würzburg zu gewinnen, wurde deshalb 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 durchgeführt und wurde 2013 akkreditiert. Im ersten Semester durchlaufen die Studierenden zwei speziell für sie 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 hoch attraktiv.

Bewerber durchlaufen ein stringentes, dreistufiges Auswahlverfahren. Seit Einführung des Programms im WS 2012/13 wurden 45 Studierende zugelassen, 32 Studierende haben das Programm erfolgreich abgeschlossen und mit wenigen Ausnahmen Promotionen in Würzburg oder an renommierten nationalen und internationalen Forschungseinrichtungen begonnen. Eine Absolventin hat sich erfolgreich für das Clinician Scientist-Programm des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung in Würzburg bewor-

ben. Sechs Studierende haben ein GSLS-Stipendium erhalten und 23 konnten mit der Fast-Track-Option nach dem 1. Masterjahr in die Promotion einsteigen.

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 der Antrag gestellt, Postdoktoranden mit einem Verbrauchsmittelbetrag ein Jahr unterstüt-

zen zu können, der es ihnen erlauben sollte, wichtige Vorarbeiten durchzuführen und darauf aufbauend eigene Drittmittelanträge wie z.B. im Rahmen des Emmy Noether oder des ERC Programms zu stellen. Die Bilanz dieses Programmes ist sehr positiv. Im Zeitraum 2013 bis 2018 konnten 32 Postdoktoranden unterstützt werden und die Förderung führte zu hochrangigen Publikationen und Drittmittelanträgen (u.a. DFG- und EU-Anträge). Acht Antragsteller konnten sich mittlerweile mit unabhängigen Arbeitsgruppen etablieren.

Schwerpunkte der Ausbildung in den Graduiertenschulen

- Der traditionelle „Doktorvater bzw. Doktermutter“ wird durch ein Promotionskomitee bestehend aus drei Personen ersetzt.
- Verschiedene Kurse werden angeboten, aus denen die Promovenden zusammen mit ihrem Komitee ein individuelles Trainingsprogramm zusammenstellen („individual prescription“).
- Promovenden nehmen aktiv an dem Programm teil, indem sie selbst Kurse und Symposien anbieten und organisieren.
- Transparente Anforderungen garantieren vergleichbare Qualitätsstandards.

Mentoring-System

Für jedes 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 (Abb. 3).

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
(Programmleitung)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-53850
Fax: 0931/201-55205
E-mail: Brueckner_S3@ukw.de
www.med.uni-wuerzburg.de/fakultaet/karriere

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 MENTORING med auf direkte und partnerschaftliche Austauschbeziehungen. Im One-to-one-Setting werden weibliche Nachwuchskräfte, und seit 2016 im Peer-Setting weibliche und männliche Nachwuchskräfte mit etablierten und erfahrenen Führungskräften zusammengebracht. MENTORING med bietet Vernetzungsmöglichkeiten, die den Teilnehmenden bessere Berufs- und Karrierechancen eröffnen.

Struktur

Das Programm hat drei Bausteine: Begleit- und Qualifizierungsprogramm, Networking und Mentoring-Beziehung.

Neben den Veranstaltungen des Basisprogramms (Auftakt, Einführung, Halbezeitbilanz und Abschluss) finden fünf Netzwerkveranstaltungen (Meetings) statt, sowie 14 Workshops und Seminare zu karriererelevanten Themen, wie beispielsweise Berufungstraining, Drittmittelakquise und Führungskompetenz.

Historie

MENTORING med ist eine Kooperation der Medizinischen Fakultät mit dem Universitätsklinikum und der Frauenbeauftragten der Medizinischen Fakultät, die seit 2008 bis Ende Mai 2015 durch Drittmittel der EU (Europäischer Sozialfonds ESF) co-finanziert wurde, explizit um Frauen in Führungspositionen zu bringen. Das Programm startete in 2008, feierte also 2018 sein zehnjähriges Jubiläum. MENTORING med wurde im Juni 2015 in den Haushalt des Universitätsklinikums übernommen. Die Position der Programmleitung war bereits zum Oktober 2014 entfristet worden.

Von 2008 bis Mai 2015 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 engagierten. Nach Abschluss der vierten Runde, Ende Mai 2015, wurde ein neues Konzept erstellt: MENTORING med wurde in MENTORING One-to-One umben-

annt und ein zweites Programm wurde gegründet, MENTORING med PEER für weibliche für männliche Mentees. Die Programmdauer wurde von 18 Monaten auf 24 Monate erhöht. Die Programme laufen zeitlich versetzt (im Januar 2016 startete MENTORING med PEER / im Januar 2017 startete MENTORING One-to-One).

Programmvarianten

MENTORING med One to One:

Das bewährte Programm bietet die Gelegenheit zum Aufbau einer One-to-One-Mentoring-Beziehung und fokussiert insbesondere auf die individuelle Begleitung und Unterstützung der Nachwuchswissenschaftlerinnen. In Tandems werden die Mentees durch erfahrene Mentorinnen und Mentoren beraten. Dabei setzt das Programm auf kontinuierliche, direkte und partnerschaftliche Austauschbeziehung.

MENTORING med PEER:

Das neue Programm fokussiert ganz besonders auf Vernetzung, sowohl geschlechterübergreifend als auch interdisziplinär. Sogenannte Peers (statusähnliche Kolleginnen und Kollegen) treffen sich kontinuierlich in Kleingruppen und besprechen gemeinsam Karriereziele und Wege dorthin und tauschen persönliche Erfahrungen aus. Die Peer-Gruppen laden zu ihren Treffen Mentorinnen und Mentoren ein, die zu spezifischen Themen beraten und bei konkreten Fragen helfen.

Teilnehmende 2017/2018

MENTORING med One to One:

Mentees: 20 weibliche Mentees, davon 14 Medizinerinnen, vier Naturwissenschaftlerinnen, eine Mentee mit Dr. med. und Dr. rer. nat. und eine mit Dr. phil.

Mentorinnen und Mentoren: Von den 21 an dieser Runde beteiligten Mentorinnen und Mentoren waren 13 weiblich und 8 männlich. Alles Interne (UKW oder Institute der Med. Fakultät), davon 15 Medizinerinnen /Mediziner, acht Naturwissenschaftler/-innen, eine Veterinärmedizinerin.

MENTORING med PEER:

Erste Runde Peer (2016/2017):

Effekte der MENTORING Programme auf Habilitationen (2009-2018)

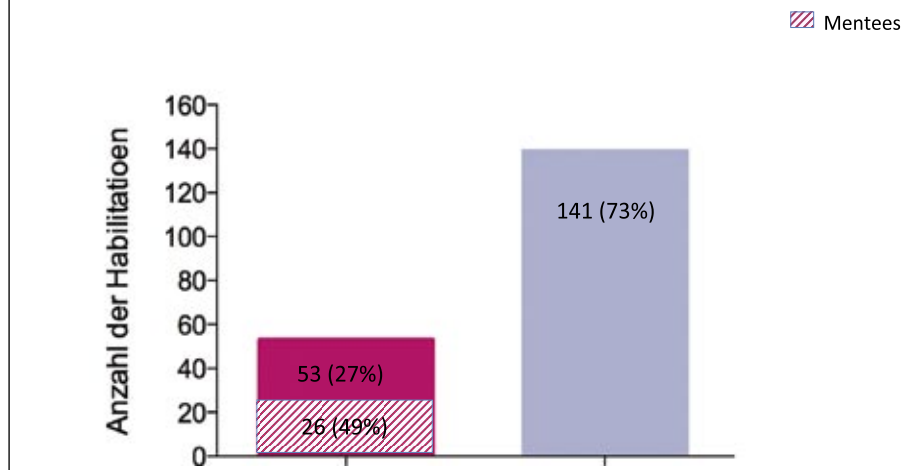


Abb.: Anteil der Mentees (rot: Frauen; blau: Männer) bei den Habilitationen 2009-2017 (aus: Bericht der Frauenbeauftragten der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, Winter 2018; Quelle: Medizinisches Dekanat).

Mentees: Von den insgesamt 20 Mentees dieser Runde waren 10 weiblich und 10 männlich, zwei Mentees haben das Projekt vorzeitig verlassen. Die übrigen teilen sich wie folgt auf: 10 Medizinerinnen/ Mediziner, eine Zahnmedizinerinnen sieben Naturwissenschaftler/-innen.

Mentorinnen und Mentoren: An dieser Runde waren außerdem 24 Mentorinnen und Mentoren beteiligt, davon 10 weiblich und 14 männlich. Alles Interne (UKW oder Institute der Med. Fakultät), davon 11 Medizinerinnen /Mediziner, neun Naturwissenschaftler/-innen, eine Veterinärmedizinerin.

Zweite Runde Peer (2018/2019):

Mentees: An der zweiten Runde beteiligt waren insgesamt 17 Mentees, davon 12 weibliche und fünf männliche Mentees, von denen zwei das Projekt vorzeitig verlassen haben. Die verbliebenen teilen sich auf in 10 Medizinerinnen/Mediziner, vier Naturwissenschaftler/-innen und zwei Zahnmediziner/-innen.

Mentorinnen und Mentoren: An dieser Runde waren außerdem 24 Mentorinnen und Mentoren beteiligt, davon wiederum 10 weiblich und 14 männlich. Alles Interne (UKW oder Institute der Med. Fakultät), davon 15 Medizinerinnen /Mediziner, acht Naturwissenschaftler/-innen, eine Veterinärmedizinerin.

Ergebnisse

Die folgenden Daten (siehe Abb.) sprechen für einen großen Erfolg der MENTORING med Programme. Dies zeigt sich an den Effekten der MENTORING med Programme auf die Habilitationen an der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität:

Die seit der Laufzeit der MENTORING med Programme (2009-2017) abgeschlossenen Habilitationen zeigen erfreuliche Ergebnisse:

Von 2009-2017 haben insgesamt 53 Frauen und 141 Männer die Habilitation abgeschlossen, das macht einen Anteil von 27% für die Frauen.

Von den 53 Frauen waren 26 am MENTORING med Programm beteiligte Mentees bzw. ehemalige Mentees (Alumnae), das heißt 49% der von Frauen abgeschlossenen Habilitationen kommen aus dem MENTORING med Programm.



KONTAKTDATEN

Interdisziplinäres Zentrum für
Klinische Forschung

Prof. Dr. med. Stefanie Hahner
(Prodekanin für Nachwuchs
und Gleichstellung)

Prof. Dr. med. Matthias Goebeler
(Sprecher des Interdisziplinären Zentrums
für Klinische Forschung und Prodekan für
intramurale Forschungsförderung)

Dr. Andrea Thelen-Frölich
(Geschäftsführerin des IZKF)
Tel.: 0931/201-56430
E-mail: Thelen_A@ukw.de
[www.med.uni-wuerzburg.de/izkf/
integrative-clinician-scientist-college](http://www.med.uni-wuerzburg.de/izkf/integrative-clinician-scientist-college)

Mit dem im IZKF neu etablierten Clinician Scientist-Programm als strukturiertes, in die Facharztweiterbildung integriertes wissenschaftliches Programm mit geschützter Forschungszeit (siehe Abschnitt zum IZKF-Clinician Scientist-Programm) entstand Anfang 2018 die Idee zur Schaffung einer Dachstruktur für Clinician Scientist-Programme in Würzburg. Das **Integrative Clinician Scientist College (ICSC)** zielt darauf ab, unter dem Dach des IZKF eine einheitliche und gemeinsame Plattform für alle Clinician Scientist-Programme oder Einzelförderungen an der Fakultät zu schaffen, um auf diese Weise

- eine Rahmendefinition für die Clinician Scientist-Weiterbildung an der Medizinischen Fakultät Würzburg zu etablieren, mit den Kernelementen: 18 Monate geschützte Forschungszeit, Integration in die Facharztweiterbildung, Qualifizierung mit verpflichtendem Curriculum, Mentoring und Qualitätssicherung;
- wissenschaftliches Networking und Peer Group Building des wissenschaftlich aktiven Nachwuchses im klinischen Bereich zu fördern;
- Ressourcen für die Umsetzung und Weiterentwicklung der Programme effizient zu nutzen und Doppelstrukturen zu vermeiden;
- eine einheitliche Governance, transparente Auswahl- und Entscheidungsstrukturen

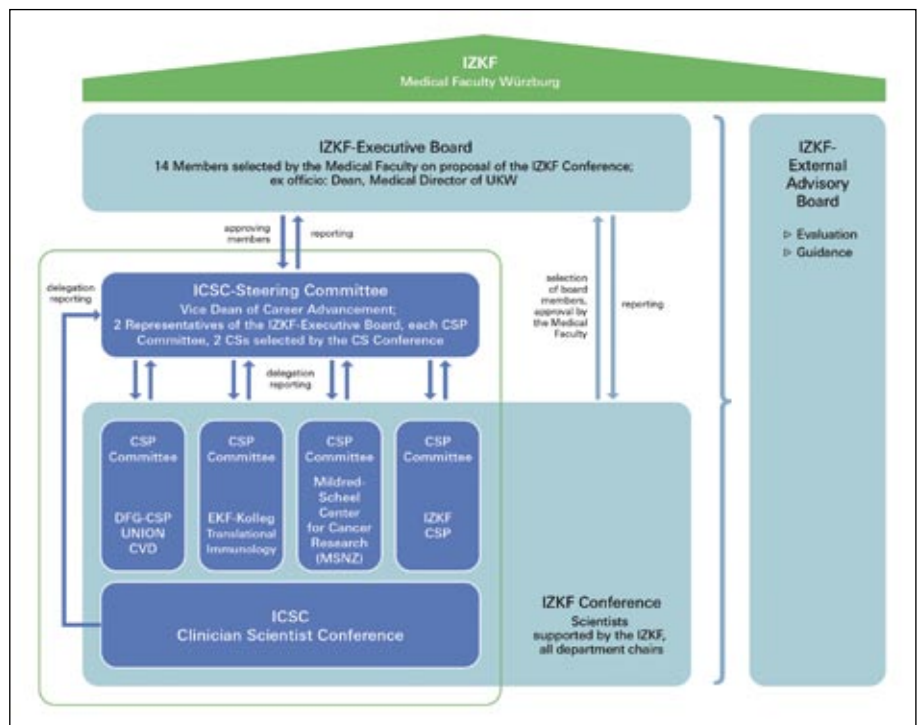


Abb. 1: Aufbau der Governance des ICSC.

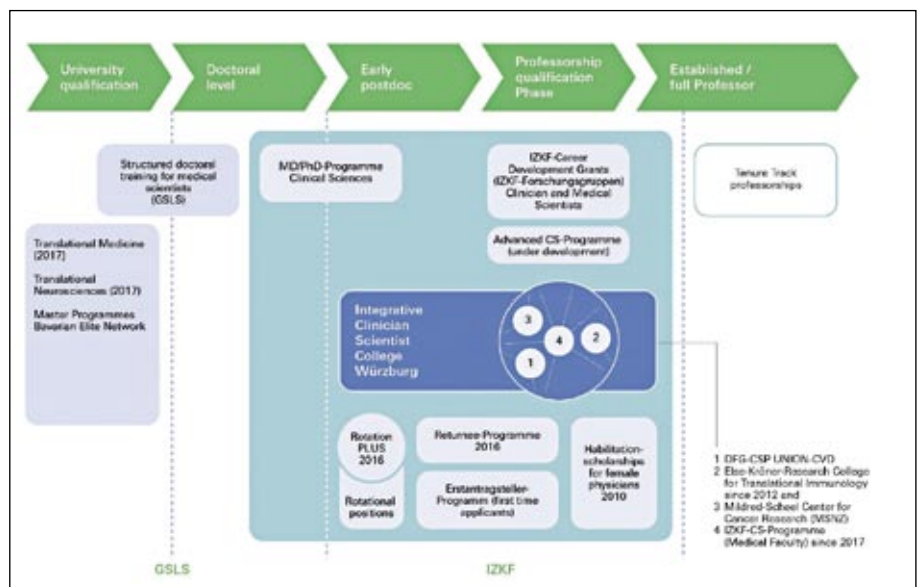


Abb. 2: Integration des Integrative Clinician Scientist College (ICSC) in die Nachwuchsförderstrukturen der Medizinischen Fakultät.

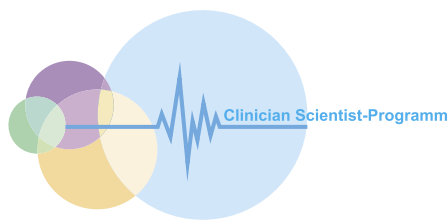
sowie eine regelmäßige externe Begutachtung des Gesamtkonzeptes im Rahmen des IZKF sicherzustellen. (Vgl. Abb. 1)

Das ICSC ist eingebettet in die Nachwuchsförderprogramme der Medizinischen Fakultät und vereint aktuell neben dem fakultätsfinanzierten Clinician Scientist-Programm des IZKF insbesondere

- das Else-Kröner-Kolleg „Translationale Immunologie“, das 2010 als eines der drei

ersten von der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung geförderten Forschungkollege für junge Ärztinnen und Ärzte ins Leben gerufen wurde

- das 2018 von der DFG bewilligte Clinician Scientist-Programm UNION CVD (Understanding Interorgan Networks in Cardiovascular Diseases) sowie
- die Clinician Scientist-Linie des 2018 bewilligten Mildred Scheel-Nachwuchszentrums der Deutschen Krebshilfe.



Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Stefanie Hahner, Prodekanin für Nachwuchs und Frauenförderung, ständiges Mitglied im Vorstand des IZKF

Administration und Koordination:

Claudia Elsner-Kunze, IZKF-Geschäftsstelle
Tel.: 0931 / 201-56433
E-mail: Elsner_C@ukw.de

Im Gegensatz zu den anderen eher modular angelegten IZKF-Karriereprogrammen bietet das Clinician Scientist-Programm erstmalig die Möglichkeit, integriert in die Facharztweiterbildung ein dreijähriges, strukturiertes wissenschaftliches Programm mit einer geschützten Forschungszeit von 18 Monaten zu absolvieren. Die Programmstruktur und die Inhalte entwickelte eine vom IZKF organisierte Arbeitsgruppe auf der Grundlage der

DFG-Empfehlung zur Etablierung von Clinician Scientist-Programmen 2015, bereits bestehender Programme in Berlin und Freiburg und der Erfahrungen aus den bestehenden IZKF-Nachwuchsprogrammen. Die Kommission steht unter der Federführung des Vorstandsmitglieds und Prodekanin für Nachwuchs und Frauenförderung. Sie ist zugleich mit der wissenschaftlichen Koordination des Clinician Scientist Programms betraut.

Die Programmstruktur greift neben der Forschungsrotation als Kernelement im begleitenden Curriculum die Elemente wissenschaftliche Ausbildung und Peer Group Building/Networking auf. Gruppenmentoring und Qualitätssicherungsmaßnahmen wie Zielvereinbarung, Reporting und Feedback-Meetings dienen neben der individuellen Förderung der Scientists zugleich der Programmevaluation und ggf. Nachjustierung (Vgl. Abb. 2). Eine Rotation in eine wissenschaftliche Arbeitsgruppe im Ausland wird im Rahmen des Clinician Scientist-Programms unterstützt und begrüßt. Die Grundlagen des Programms sind in einem Eckpunktepapier, einer Zielvereinbarung und in einem Study Book und Kursbuch dokumentiert.

Im April 2017 wurde das Programm zum ers-

ten Mal ausgeschrieben. Jährlich können bis zu fünf Clinician Scientists in das Programm aufgenommen werden, so dass während der dreijährigen Laufzeit laufend bis zu 15 Teilnehmerinnen und Teilnehmer pro Jahr gefördert werden können. Das IZKF-Clinician Scientist-Programm ist im Gegensatz zum Else-Kröner-Forschungskolleg, dem Mildred-Scheel-Zentrum und dem UNION-CDV Clinician Scientist-Programm nicht auf einen wissenschaftlichen Schwerpunkt festgelegt und steht damit Ärztinnen und Ärzten aus allen Fachrichtungen und Forschungsschwerpunkten offen. In der Praxis hat sich erwiesen, dass der persönliche Austausch mit Kollegen aus anderen Kliniken und Forschungsgebieten im Rahmen von Jour Fixes, Retreats und Fortbildungen nicht nur den wissenschaftlichen Austausch stärkt und den Horizont erweitert, sondern auch die Arbeit im klinischen Alltag erleichtert.

Neben der Forschungsrotation gehört ebenfalls eine strukturierte wissenschaftliche und didaktische Ausbildung zum Curriculum des Programms. In den letzten 15 Monaten haben die Teilnehmenden des IZKF-Clinician Scientist-Programms bereits gemeinsame Weiterbildungen mit den Kollegiatinnen und Kollegiaten des Else-Kröner-Forschungskollegs besucht. So gab es bisher ein Warm-up Meeting mit Coaching, ein Scientific Writing-Seminar, ein Statistik-Seminar sowie ein Kick-off Meeting zum Team Building beim Start der zweiten Kohorte.

Seit Juni 2018 planten und organisierten die Clinician Scientists das „1. Interdisziplinäre Netzwerktreffen für Clinician Scientists“ im Museum im Kulturspeicher Würzburg. Das Symposium fand vom 21.–23. Februar 2019 statt.

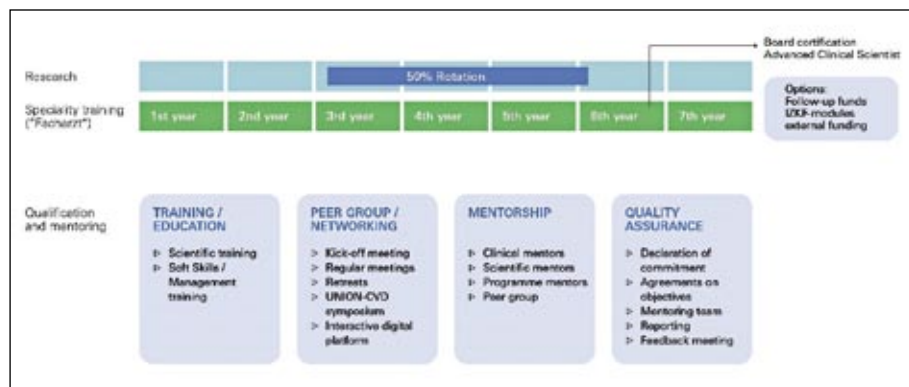


Abb. 3: Programmstruktur des Clinician Scientist-Programms



Abb. 4: Aktuell werden im Programm gefördert: Reihe oben, v. l. n. r.: Margarete Heinrichs, Jan-Peter Grunz, Sandra Ihne, Johanna Wagner, Anastasia Kuzkina. Reihe unten, v. l. n. r.: Lisa Rauschenberger, Thomas Fischer, Carolin Kastner, Johannes Völker.



Abb. 5: Plakat für das 1. Interdisziplinäre Networking-Symposium für Clinician Scientists



Koordinator:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Beilhack,
Medizinische Klinik und Poliklinik II

Sprecher:

Prof. Dr. rer. nat. Jörg Wischhusen, Frauen-
klinik und Poliklinik

Administration und Organisation:

Claudia Kunze, IZKF-Geschäftsstelle
Tel.: 0931 / 201-56433
E-mail: Kunze_C@ukw.de

Allgemeine Angaben und Struktur

Als Modell für die Würzburger Clinician Scientist-Programme fungierte das seit 2012 geförderte Würzburger Else-Kröner-Forschungskolleg für interdisziplinäre translationale Immunologie für junge Ärztinnen und Ärzte. Das fachübergreifende Forschungs- und Ausbildungsprogramm mit dem Ziel, eine strukturierte, kliniknahe und wissenschaftsorientierte Ausbildung auf dem Gebiet der Immunologie zu vermitteln, wirkte als Katalysator für die weiteren in zwischen an der Fakultät angesiedelten Clinician Scientist-Programme. Unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Andreas Beilhack (Medizinische Klinik und Poliklinik II) und Prof. Dr. Jörg Wischhusen (Universitäts-Frauenklinik) wurde das Forschungskolleg zur Ausbildung von Clinician Scientists in zwei Förderperioden à drei Jahre mit insgesamt zwei Millionen Euro durch die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung gefördert und endet jetzt nach einer ausgabenneutralen Laufzeitverlängerung zum 31.12.2019. Insgesamt wurden seit 2012 16 Kollegiatinnen und Kollegiaten sowie vier assoziierte Clinician Scientists aus sieben Kliniken gefördert.

Wissenschaftlicher Schwerpunkt

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.

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 Infektionskrankungen 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 2012 noch um ein vergleichsweise neues Programm handelte, 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 konnte.

**Strukturierte Ausbildung zum
clinician scientist**

Die Mitgliedschaft im Kolleg dauert drei Jahre. Während des Orientierungssemesters vermittelten wöchentliche Gruppentreffen der Else-Kröner-Fellows mit Klinikern und Forschern einen schnellen Programmüberblick sowie persönliche Kontakte mit Experten verschiedener Disziplinen. Dies wurde durch einwöchige Laborrotationen in bis zu drei verschiedenen Arbeitsgruppen ergänzt. Anschließend erarbeiteten die Fellows gemeinsam mit der Betreuungskommission ein individuelles Programm, das eine möglichst optimale Abstimmung des 12-monatigen Forschungsprojekts mit der klinischen Ausbildung ermöglichte. Ein externer Mentor, der keine Rücksicht auf etwaige Interessenskonflikte mit der Fakultät oder Betreuungskommission nehmen musste, begleitete jeweils die persönliche Karriereentwicklung des Fellows. Während der geschützten Forschungs-

zeit durften den Kollegiaten keine klinischen Verpflichtungen auferlegt werden. Zusätzlich wurden 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.).

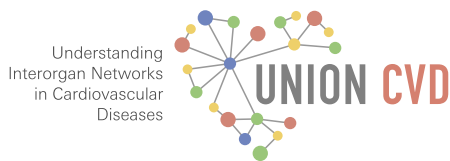
Zur Ausbildung im Kolleg gehört auch die Organisation des Symposiums „Translational Immunology – From Target to Therapy“, das 2019 zum sechsten Mal stattfinden wird. Die Kollegiatinnen und Kollegiaten rekrutieren dazu hochkarätige Wissenschaftler aus dem Gebiet der Immunologie als Vortragende und zeichnen sich verantwortlich für die Planung und Durchführung des Symposiums. Der Austausch mit den eingeladenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern findet im Abendprogramm in kleiner Runde statt und ermöglicht den Kollegiatinnen und Kollegiaten wichtige Kontakte im In- und Ausland zu knüpfen. Das internationale Symposium war von Anfang ein Highlight in der Community der Würzburger Immunologen.

**Langfristige Ziele und Ergebnisse des
Programms**

Als Perspektive für die Kollegiaten wird die Umsetzung erzielter Forschungsergebnisse in Drittmittelanträge ausdrücklich angestrebt. Dies ist einzelnen Kollegiaten bereits gelungen. Darüber hinaus bietet sich das Erstantrag-Programm, das RotationPLUS oder nach einem Auslandsaufenthalt auch das Rückkehr-Programm des IZKF an. Für externe Förderanträge können die Kollegiatinnen und Kollegiaten auch die Unterstützung und Beratung des IZKF in Anspruch nehmen. So soll erfolgreicher Else-Kröner-Fellows der Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe ermöglicht werden.



Abb. 6: Die erfolgreichen Else-Kröner-Fellows des Würzburger Else-Kröner-Forschungskollegs für interdisziplinäre translationale Immunologie. v. l. n. r.: Andreas Beilhack (Koordinator), Torsten Steinbrunn, Markus Krebs, Tanja Stüber, Max Bittrich, Sophia Danhof, Laura Peters, Jörg Wischhusen (Sprecher), Franziska Grän.



Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Stefanie Hahner, Prodekanin für Nachwuchs- und Frauenförderung, Medizinische Klinik und Poliklinik I

Administration und Organisation:

Claudia Kunze, IZKF-Geschäftsstelle
Tel.: 0931 / 201-56433
E-mail: Kunze_C@ukw.de

Schwerpunkt des von der DFG seit 01.01.2019 geförderten Clinician Scientist-Programms „Understanding InterOrgan Networks in Cardiovascular Diseases“ (UNION-CVD) ist die translationale Forschung zu Organinteraktionen bei kardialen und vaskulären Erkrankungen bzw. zu kardialen/vaskulären Begleiterscheinungen nicht-kardiovaskulärer Erkrankungen. Gesteuert und begleitet wird das Programm unter der Federführung von Frau Prof. Hahner, von den Mitantagstellern Prof. Jürgen Deckert (Psychiatrie), Prof. Stefan Frantz (Innere Medizin I/Kardiologie), Prof. Christoph Germer (Chirurgie/Studiendekan), Prof. Matthias Goebeler (Hautklinik/Sprecher des IZKF), Prof. Peter Heu-

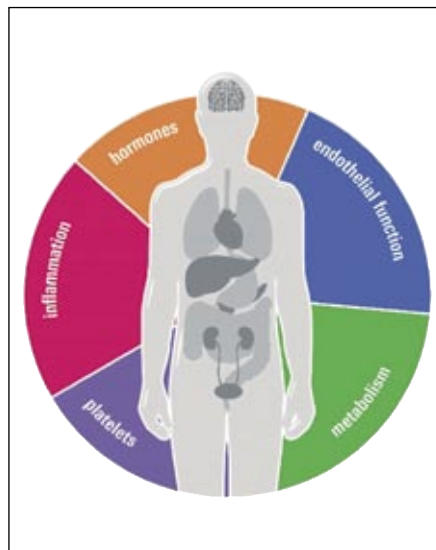


Abb. 7: Die einzelnen Projekte des UNION CVD-Programms untersuchen Interaktionen (grau) und Pathomechanismen (äußerer Kreis) von kardialen und vaskulären Krankheiten, die mehrere Organe betreffen.

schmann (Epidemiologie, Klinisches Studienzentrum), Prof. Michaela Kuhn (Physiologie), Prof. Christoph Maack (Sprecher des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz), Prof. Stefan Störk (Innere Medizin/Kardiologie), Prof. Alma Zernecke-Madsen (Experimentelle Medizin).

Ziel des Programms ist die multidisziplinäre Forschung an der Universität und dem Universitätsklinikum Würzburg auf dem Gebiet der Interaktion des kardiovaskulären Systems mit anderen Organen voranzutreiben. Dazu werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

- der Einfluss von Interorganenetzwerken auf die Entstehung und den Verlauf von kardiovaskulären Erkrankungen
- Untersuchungen, wie die Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems Komorbiditäten beeinflusst
- Erarbeitung neuer Strategien zur Behandlung von polyäthologischen kardiovaskulären Erkrankungen

Das Programm wird für zunächst drei Jahre von der DFG mit sechs Clinician Scientist-Stellen pro Jahr gefördert. Nach erfolgreicher Zwischenbegutachtung werden weitere zwei Jahre gefördert. Die Ausschreibung für die erste Kohorte erfolgte im Januar 2019. Offizieller Programmstart ist der 1. April 2019.

Das UNION-CVD Clinician Scientist-Programm orientiert sich strukturell in Aufbau und Umsetzung am IZKF-Clinician Scientist-Programm, ist jedoch thematisch eingebettet in den bestehenden wissenschaftlichen Schwerpunkt der kardiovaskulären Forschung und ihrer Wechselwirkungen. Es interagiert eng mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz, erhält von dort wesentliche inhaltliche Impulse und strahlt als Nachwuchsförderungsprogramm dort wieder hinein.



Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Martin Eilers, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie, Biozentrum

Administration und Koordination:

Dr. Martin Czolbe, IZKF-Geschäftsstelle
Tel.: 0931 / 201-56439
E-mail: czolbe_m@ukw.de

Die Medizinische Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg hat im Juli 2018 die Förderzusage für eines von insgesamt fünf neuen Mildred-Scheel-Nachwuchszentren (MSNZ) für Krebsforschung erhalten. Die Deutsche Krebshilfe möchte so die nationale Krebsforschung zukunftsfähig halten und sowohl für Clinician als auch für Medical Scientists attraktive Karrierewege eröffnen. Ein wichtiges Anliegen ist außerdem eine gute Vereinbarkeit von Beruf und Familie. Dafür stellt die Krebshilfe je Standort zehn Millionen Euro über einen Zeitraum von fünf Jahren bereit.

Das Zentrum bietet neben Stellen für fortgeschrittene Nachwuchsgruppenleiter auch eine Linie für Clinician Scientists. Diese werden, angeschlossen an eine etablierte Arbeitsgruppe, über 3 Jahre ein eigenes Projekt bearbeiten und mit einem Doktoranden den Aufbau einer selbständigen Gruppe in Angriff nehmen. Die erste Position wurde hier bereits besetzt. Die Medizinerinnen und Mediziner werden über das IZKF an das ICSC angebunden sein, von den Weiterbildungsangeboten profitieren und sich auch über das MSNZ hinaus vernetzen können.

Habilitationsprogramm für Ärztinnen der Julius-Maximilians-Universität Würzburg – Sonderförderlinie des IZKF

Koordination

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

Maïke Fecher
(IZKF-Geschäftsstelle)
Tel.: 0931/201-56432

Das Habilitationsprogramm für Ärztinnen versteht sich als Instrument zur Förderung des weiblichen wissenschaftlichen Nachwuchses in der Medizin und zur Erhöhung ihres Anteils in Führungspositionen. Das Programm richtet sich an 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 Förderung dient der Erfüllung der notwendigen Anforderungen zur Anmeldung zum Habilitationsverfahren. Daher werden Umfang und Dauer der Förderung an die individuellen Vo-

oraussetzungen der Antragstellerinnen angepasst. Die Habilitandinnen nehmen zugleich an dem Programm für Postdoktorandinnen und Habilitandinnen MENTORING mit teil.

Das 2010 von der Medizinischen Fakultät initiierte Programm wurde 2017 formal in das IZKF-Förderportfolio aufgenommen. Die Kommission für Nachwuchs- und Frauenförderung verantwortet die Programmgestaltung und das wissenschaftliche Auswahlverfahren der Bewerberinnen nach den Statuten des IZKF, die finale Förderentscheidung obliegt dem IZKF-Vorstand. Das Budget lag im Berichtszeitraum bei rund 180.000 Euro im Jahr. Es wird im Rahmen der Gleichstellungsmaßnahmen der Fakultät gesondert im IZKF zugewiesen.

Bis Ende 2018 wurden insgesamt 18 Ärztinnen gefördert. Neun Programmteilnehmerinnen sind bereits erfolgreich habilitiert, drei weitere haben das Habilitationsverfahren eröffnet. Für die neue Förderperiode ab 2019 erhielten von sieben Bewerberinnen drei Kandidatinnen eine Förderung. Insgesamt ist der Frauenanteil an den Habilitationen an der Medizinischen Fakultät von 15% (2012-2014) auf 38% (2015-2017) angestiegen.

Folgende Ärztinnen nahmen im Berichtszeitraum 2017/2018 am Habilitationsprogramm teil:

Catharina Bartmann (Frauenklinik und Poliklinik): *Hallmarks of Cancer in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe.*

Susanne Brenner (Medizinische Klinik und Poliklinik I): *Kardio-respiratorische Aspekte zwischen Dekompensation und Rekompensation der systolischen Herzinsuffizienz.*

Katrin Doppler (Neurologische Klinik und Poliklinik): *Die Ranvierschen Schnürringe als Angriffspunkt bei entzündlichen Neuropathien.*

Anna Frey (Medizinische Klinik und Poliklinik I): *Interaktive Rolle von Komorbiditäten in der Entwicklung, dem Fortbestehen und der Prognose der Herzinsuffizienz.*

Kirsten Glaser (Kinderklinik und Poliklinik): *Neonatale Infektion und Inflammation und der Einfluss von Immunmodulatoren in der Pathogenese fetaler und neonataler Kurz- und Langzeit-Morbidität.*

Yvonne Jockel-Schneider (Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie): *Modulation parodontaler und vaskulärer Entzündungen durch Kontrolle oraler Biofilme sowie probiotische und diätische Intervention.*

Bettina Kraus (Medizinische Klinik und Poliklinik I): *Lokaler und systemischer Glukosestoffwechsel bei kardialem Remodeling und Herzinsuffizienz.*

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Brenner S, Christa M, Berliner D, Deubner N, Ertl G, Held M, Marx A, Angermann CE, Störk S, Rutten FH, Güder G. (2017) Frequency and prognostic impact of mid-expiratory flow reduction in stable patients six months after hospitalisation for heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 227:727-733.

Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, Martin C, Peles E, Krämer HH, Haarmann A, Buttman M, Sommer C. (2016) Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain* 139:2617-2630.

Glaser K, Silwedel C, Fehrholtz M, Henrich B, Waaga-Gasser AM, Henrich B, Claus H and Speer CP. (2018) *Ureaplasma species differentially modulate angionic and growth factors and cell adhesion molecules in neonatal and adult monocytes.* *Cytokine* 105:45-48.

Jansen E, Beekhof P, Schupp N, Kreutzmann M, Kraus BJ. (2017) A comparison between two assays for the redox status in plasma. *J Anal Bioanal Tech* 8:342.

Jockel-Schneider Y, Bechtold M, Haubitz I, Störk S, Fickl S, Harks I, Eigenthaler M, Vollrath O, Baulmann J, Schlagenhaut U. (2018) Impact of Antiinfective Periodontal Therapy on Parameters of Vascular Health. *J Clin Periodontol* 45:354-363.



Abb.: Die Programmteilnehmerinnen präsentierten ihre Habilitationsprojekte mit einem Poster bei der Externen Wissenschaftlichen Begutachtung des IZKF im Oktober 2018.

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 Studiengebührenerstattungskommission 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, ScienceTalks und Liveübertragungen der Fußball Europa- 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 Erstsemester-tage. Hier geben wir ihnen die Gelegenheit, ihre neuen KommilitonInnen, die Stadt Würzburg und die Universität zu erkunden. Nach erfolgreich bestandem erstem Staatsexamen führen wir das neue klinische Semester in einer Informationsveranstaltung durch die verschiedenen Kliniken und Institute. Für beide Veranstaltungen veröffentlichen wir ein Infoheft, welches 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 hi-

naus bieten wir Lern- und Informationsmaterialien rund um das Medizinstudium sowie einen Bereich auf unserer Homepage über das Thema Promotion. 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 Seg-med, 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 Zahn- und Biomedizin 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. Etwas neuer ist auch das Projekt „Aufklärung Organspende“, auch ein durch Studierende organisiertes Projekt, welches durch Infoabende und andere Veranstaltungen die Menschen für das Thema Organspende sensibilisiert. 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 Studierenden in den ersten Semestern haben wir ein

Buddy-Programm organisiert. Hierbei werden Studienanfänger durch höhere Semester betreut, um den Start in das Studium zu vereinfachen.

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 Fachschaftswochenende, 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. Zu diesem Thema bieten wir auch das neue Format der PromoMesse an. Hier können AGs sich und ihre Forschungsarbeit vorstellen, um so Studierenden die Suche nach einer Doktorarbeit zu erleichtern.

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



Forschungszentren

| | | |
|--|--|--|
| Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCC MF) | Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) | Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) |
| Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) | Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin (RVZ) | |

Sonderforschungsbereiche, Graduiertenkollegs, Forschergruppen

| | | |
|---|---|--|
| SFB 688: Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System | SFB / Transregio 166: ReceptorLight - Hochleistungs-Lichtmikroskopie zur Aufklärung der Funktion von Membranrezeptoren | SFB / Transregio 240: Thrombozyten – Molekulare, zelluläre und systemische Funktionen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen |
| SFB / Transregio 34: Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära | SFB / Transregio 205: Die Nebenniere: Zentrales Relais in Gesundheit und Krankheit | GRK 2157: 3D Infect – 3D Tissue Models for Studying Microbial Infections by Human Pathogens |
| SFB / Transregio 58: Furcht, Angst, Angsterkrankungen | SFB / Transregio 221: Steuerung der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie- Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation | FOR 2123: Sphingolipid dynamics in infection control |
| SFB / Transregio 124: FungiNet - Pathogene Pilze und ihr menschlicher Wirt: Netzwerke der Interaktion | SFB / Transregio 225: Von den Grundlagen der Biofabrikation zu funktionalen Gewebemodellen | FOR 2314: Targeting therapeutic windows in essential cellular processes for tumor therapy |

Wissenschaftliche Infrastruktur

| | |
|--|--|
| Core Unit Systemmedizin (CU SysMed) | Zentrale für Klinische Studien Würzburg (ZKSW) |
| Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw) | Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM) |

Klinische Behandlungszentren

| | | |
|--|---|--|
| Adipositaszentrum | Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin | Transplantationszentrum |
| Allergiezentrum Mainfranken | Kinderwunschzentrum | Überregionales Traumazentrum |
| Brustzentrum | Kopf-Hals-Tumorzentrum | Viszeralonkologisches Zentrum |
| Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCC MF) | Leberzentrum | WHO REMPAN Kollaborationszentrum |
| Comprehensive Hearing Center (CHC) | Muskuloskelettales Centrum Würzburg (MCW) | Würzburg (Strahlenunfallzentrum) |
| Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) | Neuromuskuläres Zentrum | Würzburger Schilddrüsenzentrum |
| Frühdiagnosezentrum / | Neuroonkologisches Tumorzentrum (NTZ) | Zahnunfallzentrum |
| Sozialpädiatrisches Zentrum | Onkologisches Zentrum | Zentrum für Neuroendokrine Tumoren (NET) |
| Gynäkologisches Krebszentrum | Perinatalzentrum | Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZESE Nordbayern) |
| Hautkrebszentrum | Peritonealkarzinosezentrum Würzburg | ZEP (Zentrum für Psychische Gesundheit) |
| Herzzentrum Würzburg | Prostatakrebszentrum | ZIM (Zentrum Innere Medizin) |
| Interdisziplinäres Schmerzzentrum | Regionales Strahlenschutzzentrum (RSZ) | ZOM (Zentrum Operative Medizin) |
| Interdisziplinäres Thoraxzentrum (iTZM) | Rheumazentrum Würzburg | ZRad (Zentrum Radiologie) |
| Interdisziplinäres Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten | Schlaganfallzentrum | |
| | Stammzelltransplantationszentrum | |

Virchow-Lectures

| | | |
|--|---|--|
| 1997 Prof. Dr. Melitta Schachner Hamburg | 2001 Prof. Dr. Manfred Eigen Göttingen | 2006 Prof. Dr. Günter Blobel New York, USA |
| 1997 Prof. Dr. Donald Metcalf Melbourne, Australien | 2002 Prof. Dr. Axel Ullrich Martinsried | 2007 Prof. Dr. Oliver Smithies Chapel Hill, USA |
| 1997 Prof. Dr. Carlo Croce Philadelphia, USA | 2002 Prof. Dr. Alfred Wittinghofer Dortmund | 2007 Prof. Dr. Klaus Rajewsky Boston, USA |
| 1997 Prof. Dr. Ralph Steinmann New York, USA | 2002 Prof. Dr. Dieter Gallwitz Göttingen | 2008 Prof. Dr. Hans C. Clevers Utrecht, Niederlande |
| 1998 Prof. Dr. Salvador Moncada London, England | 2003 Prof. Dr. Peter Gruss München | 2010 Prof. Dr. Meinrad Busslinger Wien, Österreich |
| 1998 Prof. Dr. Max Perutz Maryland, USA | 2004 Prof. Dr. Kai Simons Dresden | 2011 Prof. Dr. Roger Tsien San Diego, USA |
| 1999 Prof. Dr. Heiner Westphal Cambridge, USA | 2004 Prof. Dr. Peter Walter San Francisco, USA | 2014 Prof. Diane E. Griffin Baltimore, USA |
| 2000 Prof. Dr. Harald zur Hausen Heidelberg | 2005 Prof. Dr. Hartmut Michel Frankfurt | 2019 Prof. Dr. Stanley Riddell Washington, USA |
| 2000 Prof. Dr. Rudolf Jänisch Cambridge, USA | 2005 Prof. Dr. Svante Pääbo Leipzig | |

Ehrenpromotionen durch die Medizinische Fakultät (seit 1948)

| | | |
|--|---|---|
| 1948 Dr. Albert Knoll Ludwigshafen | 1995 Prof. Dr. Peter Vogt La Jolla, USA | 2008 Prof. Dr. Harald zur Hausen Heidelberg |
| 1952 Prof. Dr. med. Georg Hohmann München | 1995 Prof. Alan E.H. Emery Budleigh Salterton, England | 2010 Prof. Dr. Ernst-Theodor Rietschel Borstel |
| 1956 Dr. G. Wahl Würzburg | 1997 Prof. Dr. Hans Thoenen München | 2011 Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker München |
| 1961 Prof. Dr. Ernst Freudenberger Basel, Schweiz | 2000 Prof. Dr. Hermann Bujard Heidelberg | 2014 Prof. Dr. Hartmut Wekerle München |
| 1982 Dr. Johannes von Elmenau München | 2001 Prof. Dr. Hermann Wagner München | 2015 Prof. Dr. Dr. Helmut Remschmidt Marburg |
| 1982 Prof. Dr. Wilhelm Feldberg London, England | 2005 Prof. Dr. Volkmar Braun Tübingen | 2017 Prof. Dr. Otmar Wiestler Bonn |
| 1991 Prof. Dr. Arno G. Motulsky Seattle, USA | 2007 Prof. Dr. G. Fritz Melchers Basel/Berlin | |

Verleihung der Rinecker-Medaille

| | | |
|---|--|---|
| 1890 Prof. Dr. Robert Koch Berlin | 1917 Prof. Dr. Heinrich Albers-Schönberg Hamburg | 1973 Prof. Dr. Dr. Viktor Emil Freiherr v. Gebsattel Würzburg/Bamberg |
| 1891 Prof. Dr. Camillo Golgi Pavia, Italien | 1922 Prof. Dr. Franz Hofmeister Würzburg | 1982 Prof. Dr. Loris Premuda Padua, Italien |
| 1994 Prof. Dr. Emil von Behring Marburg | 1929 Prof. Dr. Ludolf von Krehl Heidelberg | 1986 Prof. Dr. Shaul G. Massry Los Angeles, USA |
| 1897 Prof. Dr. Johannes von Kries Freiburg i. B. | 1936 Prof. Dr. Adolf Butenandt Danzig | 1993 Prof. Dr. Miklos Palkovits Budapest, Ungarn |
| 1900 Prof. Dr. Karl Schleich Charlottenburg | 1943 Prof. Dr. Bernhard Bavink Bielefeld | 1995 Prof. Dr. Ernst J.M. Helmreich Würzburg |
| 1903 Dr. Ernst Overton Würzburg | 1950 Prof. Dr. Georg Sticker Zell a. Main | 2009 Prof. Dr. Volker ter Meulen Würzburg |
| 1909 Prof. Dr. Clemens von Pirquet Breslau | 1956 Prof. Dr. Erich Grafe Garmisch-Partenkirchen | 2012 Prof. Dr. Kurt Kochsiek Würzburg |
| 1912 Geheimrat Dr. Max Rubner Berlin | 1965 Prof. Dr. Hans Rietschel Würzburg | 2016 Prof. Dr. Christoph Reiners Würzburg |

Verleihung der Carl Caspar von Siebold-Medaille

| | | |
|---|--|---|
| 2009 Prof. Dr. Walter Eykmann Würzburg | 2011 Renate Schülke-Schmitt Würzburg | 2015 Interessengemeinschaft zur Förderung der Kinder der Würzburger Intensivstation (KIWI e.V.) Würzburg |
| 2009 Manfred Ach Margetshöchheim | 2013 Elterninitiative leukämie- und tumor- kranker Kinder e.V. Würzburg | |

Preisträger des Albert-Koelliker-Lehrpreises (der vergangenen 10 Jahre)

| Semester | Preisträger |
|---------------|---|
| Frühjahr 2009 | Prof. Dr. H. Klinker, Medizinische Klinik und Poliklinik II Prof. Dr. A. Renk, Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik |
| Herbst 2009 | Prof. Dr. C.-T. Germer, Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie |
| Frühjahr 2010 | Prof. Dr. E.-B. Bröcker, Prof. Dr. H. Hamm, Prof. Dr. J.C. Becker, Prof. Dr. A. Trautmann, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie |
| Herbst 2010 | Prof. Dr. R. Jahns, Medizinische Klinik und Poliklinik I |
| Frühjahr 2011 | Dr. B. van Oorschot, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Palliativmedizin Dr. S. Neuderth, Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie Prof. Dr. Dr. A. Kübler, Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Plastische Gesichtschirurgie |
| Herbst 2011 | Prof. Dr. R. Meffert, Direktor der Chirurgischen Klinik II (Unfall-, Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie) |
| 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. 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 |
| Frühjahr 2017 | Fachschaftsinitiative Medizin Würzburg e.V. |
| Herbst 2017 | Prof. Dr. Michael Bohnert, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer, Direktorin der Poliklinik für Kieferorthopädie |
| Frühjahr 2018 | Dozenten der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie |
| Herbst 2018 | Dr. Hans-Jörg Hellmuth, Leiter des Lehrbereichs Allgemeinmedizin (2008-2017), und die Akademischen Lehrpraxen der Allgemeinmedizin |

Preise und Auszeichnungen

Frau Dr. Antje Appelt-Menzel, Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin, wurde der Lush-Preis für ihre Entwicklung eines Modells der menschlichen Blut-Hirn-Schranke verliehen. Ferner wurde sie mit dem „R Science Prize“ der Initiative „Europäische Partnerschaft für alternative Ansätze zu Tierversuchen“ ausgezeichnet.

Prof. Dr. Ralf Bargou, Direktor des Comprehensive Cancer Center Mainfranken, wurde von der IPO Education Foundation (USA) als „Inventor of the Year“ ausgezeichnet.

Frau Dr. Constanze Bening, Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Thorakale Gefäßchirurgie, wurde mit dem „Young Investigator Award“ der Europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie ausgezeichnet.

PD Dr. Davide Calebiro, Bio-Imaging Center und Institut für Pharmakologie und Toxikologie, hat den Ruf auf eine „Full Professorship“ (äquivalent zu W3) an der Universität Birmingham angenommen.

Prof. Dr. Lars Dölken, Lehrstuhl für Virologie, wurde durch den Europäischen Forschungsrat mit einem „Consolidator Grant“ in Höhe von rund 2 Mio. € ausgezeichnet.

Frau Prof. Dr. Katharina Domschke, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Psychiatrie verbunden mit der Direktion der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Freiburg angenommen.

Paul Drehmann, Studierender der Zahnmedizin, hat den weltweiten „Global Clinical Case Contest“ gewonnen. Er setzte sich als nationaler Sieger gegen 592 Studenten aus 169 Universitäten und 18 internationale Finalisten durch.

Frau Dr. Ute Eberlein, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, wurde mit dem Dieter-Frankenberg-Nachwuchspreis der Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung ausgezeichnet.

Prof. Dr. Martin Eilers, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie, hat einen Ruf an die Universität Tübingen abgelehnt. Ferner wurde er zum Vorsitzenden des Beirats der Deutschen Krebshilfe gewählt.

Prof. Dr. Hermann Einsele, Medizinische Klinik und Poliklinik II wurde mit dem Prädikat „Highly Cited Researcher“ ausgezeichnet.

Prof. Dr. Martin Faßnacht-Capeller, Medizinische Klinik und Poliklinik I, wurde zum Präsidenten der Europäischen Nebennierentumor-Gesellschaft (ENSAT) gewählt.

Prof. Dr. Tiemo Grimm, ehemals Institut für Humangenetik, wurde die Lotte-Schenk-Danzinger-Medaille des Bundesverbands Legasthenie und Dyskalkulie e.V. verliehen.

Prof. Dr. Jürgen Groll, Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Makromolekulare Chemie, der durch die RWTH Aachen gemeinsam mit dem Leibniz-Institut für Interaktive Materialien erteilt wurde, abgelehnt.

Prof. Dr. Peter Heuschmann, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, wurde durch das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege in den Registerbeirat berufen.

Frau Dr. Sarah Hopp-Krämer, Neurologische Klinik und Poliklinik, wurde der Hannelore-Kohl-Förderpreis für ihre Arbeiten zur Etablierung neuer Behandlungsansätze für Therapien nach Hirnverletzungen verliehen.

Dr. Michael Hudecek, Medizinische Klinik und Poliklinik II, wurde der Artur-Pappenheim-Preis für seine Arbeiten zur immunologischen Krebstherapie mit CAR-T-Zellen durch die Gesellschaft für Hämatologie und internistische Onkologie verliehen.

Frau Prof. Dr. Caroline Kisker, Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin, ist als Ordentliches Mitglied in die Bayerische Akademie der Wissenschaften gewählt worden.

Prof. Dr. Ingo Klein, Chirurgische Klinik II, wurde zum Vorsitzenden der Prüfungskommission für die Durchführung des mündlich-praktischen Teils des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung nach der ÄAppO an der Universität Würzburg bestellt.

PD Dr. Peter Kraft, Neurologische Klinik und Poliklinik, wurde für seine Grundlagenforschung im Kampf gegen den Schlaganfall mit dem Hentschel-Preis ausgezeichnet.

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 angenommen.

Prof. Dr. Gabriel Krastl und Mitarbeiter, Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, wurden für die Entwicklung des Verfahrens „Guided Endodontics“ mit dem Jahresbestpreis in der Kategorie „Grundlagenforschung: Technologie“ des Journal of Endodontics ausgezeichnet.

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 angenommen.

Prof. Dr. Christoph Maack, Lehrstuhl für Translationale Forschung, wurde zum Sprecher des „Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz“ (DZHI) gewählt. Der vormalige Sprecher, **Prof. Dr. Stefan Frantz**, Medizinische Klinik und Poliklinik I, wurde zum stellvertretenden Sprecher gewählt.

Frau Prof. Dr. Angela Mally, Lehrstuhl für Toxikologie, wurde der Ruf auf eine W3-Professorenstelle für Lebensmitteltoxikologie an der Tierärztlichen Hochschule Hannover erteilt. Ferner wurde sie vom Senat der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Dauer von drei Jahren als Mitglied der Ständigen DFG-Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln und durch die WHO als Expertin für das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) für den Zeitraum von 2016 bis 2020 berufen.

Prof. Dr. Stefan Mielke, Medizinische Klinik und Poliklinik II, hat den Ruf auf eine Professur am Karolinska Institut Stockholm angenommen.

Prof. Dr. Urs Müller-Richter, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie nach Halle/Saale abgelehnt.

Frau PD Dr. Karen Nolte, Institut für Geschichte der Medizin, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Geschichte und Ethik der Medizin an der Universität Heidelberg angenommen.

Prof. Dr. Andreas Radeloff, Klinik und Poliklinik Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Plastische und Ästhetische Operationen, hat einen Ruf auf den Lehrstuhl für HNO-Heilkunde an der Universität Oldenburg angenommen.

Frau Eva Rampeltshammer, Studierende der Medizinischen Fakultät, hat für ihre experimentelle Doktorarbeit „Etablierung eines 3D-Gewebemodells für die translationale Forschung am Malignen Pleuramesotheliom“ den Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie erhalten.

Prof. Dr. Christoph Reiners, ehemaliger Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums und ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, wurde mit der Universitätsmedaille „Bene Merenti in Gold“ ausgezeichnet. Ferner wurde er in den Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin und für weitere zwei Jahre in den Krisenstab der Strahlenschutzkommission berufen.

Frau Dr. Theresa Reiter, Medizinische Klinik und Poliklinik I, hat den Orlovic-Nachwuchspreis für innovative Kardiologie erhalten.

Prof. Dr. Hubertus Riedmiller, ehemals Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, wurde die Ehrenmitgliedschaft der Deutschen Gesellschaft für Urologie für seine besonderen Verdienste auf dem Gebiet der Urologie verliehen.

Prof. Dr. Norbert Roewer, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Würdigung seines herausragenden Einsatzes für den wissenschaftlichen Nachwuchs in seinem Fach die Manfred-Specker-Medaille verliehen.

Prof. Dr. Andreas Rosenwald, Pathologisches Institut, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Pathologie verbunden mit der Leitung der Berliner Pathologie abgelehnt. Ferner wurde er mit dem Prädikat „Highly Cited Researcher“ ausgezeichnet und zudem zum Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina gewählt.

Prof. Dr. Ulrich Schlagenhauf, Abteilung für Parodontologie an der Klinik und Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, wurde zusammen mit weiteren Wissenschaftlern mit dem „Wrigley Prophylaxe Preis“ für seine herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der Kariesprophylaxe ausgezeichnet.

Prof. Dr. Marc Schmitter, Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik, wurde für seine Verdienste zur zukunftsgerichteten Gestaltung der zahnärztlichen Fortbildung mit dem Walter-Engel-Preis 2018 der Akademie für Zahnärztliche Fortbildung Karlsruhe ausgezeichnet.

Frau Prof. Dr. Almut Schulze, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie, wurde der Ruf auf eine W3-Professorenstelle der Universität Heidelberg in Verbindung mit der Position einer Abteilungsleiterin am Deutschen Krebsforschungszentrum erteilt.

Dr. Nicolai Siegel, Zentrum für Infektionsforschung, hat einen ERC-Grant in Höhe von 1,5 Mio. € für seine Forschungsarbeiten zur Entschlüsselung der Genomstruktur bestimmter Parasiten durch den Europäischen Forschungsrat erhalten.

Frau Prof. Dr. Helga Stopper, Lehrstuhl für Toxikologie, wurde 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. Michael Straßburg, ehemals Kinderklinik und Poliklinik, wurde zum Ehrenmitglied der Gesellschaft für Neuropädiatrie gewählt.

Prof. Dr. Volker ter Meulen, ehemaliger Inhaber des Lehrstuhls für Virologie, wurde die Ehrensatorwürde der Universität Würzburg verliehen. Durch den Ministerpräsidenten des Landes Sachsen-Anhalt hat Herr Prof. ter Meulen weiterhin den Verdienstorden des Landes Sachsen-Anhalt erhalten. Zudem wurde er von der Charité / Universitätsmedizin Berlin mit der Ehrendoktorwürde ausgezeichnet.

Prof. Dr. Jörg Vogel, Vorstand des Instituts für Molekulare Infektionsbiologie und Direktor des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung, erhielt einen der mit 2,5 Millionen € dotierten Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preise der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Ferner erhielt er den Feldberg-Preis 2019 für deutsch-britischen Austausch in den Lebenswissenschaften und wurde zudem mit dem Prädikat „Highly Cited Researcher“ ausgezeichnet. Er wurde zum Mitglied des RNA Society Board of Directors und zum Vorsitzenden des Apparatenausschusses der Deutschen Forschungsgemeinschaft gewählt. Zudem hat er den Ruf auf eine Professur für RNA-Forschung an die Universität Bern abgelehnt.

PD Dr. Johannes Wagener, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, hat den Forschungsförderpreis der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft erhalten.

Frau Prof. Dr. Heike Walles, Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin, wurde in die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech) berufen.

Prof. Dr. Andreas Warnke, ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, wurde der Bayerische Verdienstorden verliehen.

Habilitationen

2017

Klinische Fächer

Dr. med. Dr. rer. nat. Boelmans, Kai
Dr. med. Feuchtenberger, Martin
Dr. phil. Jans, Thomas
Dr. med. Smul, Thorsten Michael
Dr. med. Winkler, Bernd Erhard
Dr. med. Doppler, Kathrin Janina
Dr. med. Blümel, Christina V.
Dr. med. Haring, Bernhard
Dr. med. Holzapfel, Boris Michael
Dr. med. Lapa, Constantin F. V.
Dr. phil. nat. Lückerrath, Katharina M.
Dr. rer. nat. Streng, Andrea
Dr. med. Ach, Thomas Georg
Dr. med. Held, Matthias
Dr. med. Kleinert, Stefan
Dr. med. Stumpner, Jan Martin
Dr. med. Diessner, Ernst Joachim
Dr. med. Dr. med. univ. Petritsch, Bernhard

Neurologie
Innere Medizin
Klinische Kinder- und Jugendpsychologie
Anästhesiologie
Anästhesiologie
Neurologie
Nuklearmedizin
Innere Medizin
Orthopädie und Unfallchirurgie
Nuklearmedizin
Experimentelle Onkologie
Experimentelle Pädiatrie
Augenheilkunde
Innere Medizin
Innere Medizin
Anästhesiologie
Gynäkologie und Geburtshilfe
Radiologie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. med. Monoranu, Camelia-Maria
Dr. rer. nat. Kittel, Robert Johannes
Dr. rer. physiol. Krempf, Christine
Dr. rer. nat. Wagner, Nicole
Dr. rer. nat. Almanzar, Giovanni

Neuropathologie
Physiologie
Virologie
Anatomie und Zellbiologie
Immunologie

2018

Klinische Fächer

Dr. med. Polak, Thomas
Dr. med. Schick, Martin
Dr. sc. hum. Metzger, Marco
Dr. med. Konrads, Christian
Dr. med. Schneider, Andreas
Dr. med. Rückriegel, Stefan Mark
Dr. med. Frey, Anna
Dr. med. Herrmann, Sebastian
Dr. med. Fluri, Felix
Dr. med. Lock, Johan Friso
Dr. med. Polat, Bülent

Psychiatrie und Psychotherapie
Anästhesiologie
Regenerative Medizin
Orthopädie und Unfallchirurgie
Innere Medizin
Neurochirurgie
Innere Medizin
Innere Medizin
Neurologie
Chirurgie
Strahlentherapie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. rer. nat. Brändlein, Stephanie
Dr. med. Barrera, Vera

Immunpathologie
Rechtsmedizin

Zulassungszahlen

Human- und Zahnmedizin

| Jahr | Humanmedizin (m/w) | Zahnmedizin (m/w) |
|------------|-----------------------|----------------------|
| WS 2016/17 | 157 (64/93) | 57 (19/38) |
| SS 2017 | 152 (60/92) | 53 (20/33) |
| WS 2017/18 | 159 (58/101) | 53 (15/38) |
| SS 2018 | 152 (45/107) | 51 (19/32) |
| WS 2018/19 | 155 (56/99) | 55 (15/40) |

Bachelor- und Masterstudiengänge

| Jahr | Biomedizin B.Sc. (m/w) | Biomedizin M.Sc. (m/w) | Experimentelle Medizin M.Sc. (m/w) | Biochemie B.Sc. (m/w) | Biochemie M.Sc. (m/w) |
|------------|---------------------------|---------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| WS 2016/17 | 42 (8/34) | 15 (6/9) | 0 | 82 (38/44) | 32 (10/22) |
| SS 2017 | 0 | 0 | 0 | 77 (35/42) | 0 |
| WS 2017/18 | 33 (7/26) | 18 (7/11) | 0 | 60 (24/36) | 34 (15/19) |
| SS 2018 | 0 | 0 | 1 (1/0) | 1 (0/1) | 0 |
| WS 2018/19 | 48 (7/41) | 16 (2/14) | 0 | 70 (26/44) | 43 (22/21) |

| Jahr | Translational Medicine M.Sc. (m/w) | Translational Neuroscience M.Sc. (m/w) |
|------------|--|--|
| WS 2016/17 | - | 9 (3/6) |
| SS 2017 | - | 0 |
| WS 2017/18 | - | 11 (4/7) |
| SS 2018 | 0 | 0 |
| WS 2018/19 | 0 | 12 (3/9) |

Begleitstudiengänge

| Jahr | Experimentelle Medizin (m/w) | Klinische Forschung und Epidemiologie (m/w) | Translational Medicine (m/w) | Translational Neuroscience (m/w) |
|------------|------------------------------------|--|------------------------------------|--|
| WS 2016/17 | 4 (4/0) | 8 (7/1) | - | - |
| SS 2017 | 0 | 2 (0/2) | - | - |
| WS 2017/18 | 10 (2/8) | 6 (5/1) | - | - |
| SS 2018 | - | - | 27 (15/12) | 0 |
| WS 2018/19 | - | - | 24 (17/7) | 0 |

Abschlüsse

Human- und Zahnmedizin

| Jahr | Humanmedizin (m/w) | Zahnmedizin (m/w) |
|---------------|-----------------------|----------------------|
| Frühjahr 2017 | 129 (60/69) | 40 (21/19) |
| Herbst 2017 | 141 (60/81) | 47 (17/30) |
| Frühjahr 2018 | 156 (56/100) | 33 (10/23) |
| Herbst 2018 | 177 (61/116) | 44 (16/28) |

Bachelor- und Masterstudiengänge

| Jahr | Biomedizin B.Sc. (m/w) | Biomedizin M.Sc. (m/w) | Experimentelle Medizin M.Sc. (m/w) |
|---------------|---------------------------|---------------------------|--|
| Frühjahr 2017 | 17 (5/12) | 4 (0/4) | 3 (3/0) |
| Herbst 2017 | 5 (0/5) | 6 (0/6) | 0 |
| Frühjahr 2018 | 9 (1/8) | 1 (0/1) | 2 (0/2) |
| Herbst 2018 | 5 (1/4) | 0 | 0 |

Promotionen (ohne naturwissenschaftliche Promotionen)

| Jahr | Dr. med (m/w) | Dr. med. dent. (m/w) | Gesamt (m/w) |
|------|------------------|-------------------------|-----------------|
| 2017 | 142 (56/86) | 44 (14/30) | 186 (70/116) |
| 2018 | 160 (65/95) | 42 (15/27) | 202 (80/122) |

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 SONNENSCHN |
| 1951 bis 1952 | Prof. Dr. med. Werner WACHSMUTH |
| 1952 bis 1953 | Prof. Dr. med. Hans SCHEUERMANN |
| 1953 bis 1954 | Prof. Dr. med. Hermann WOLF |
| 1954 bis 1955 | Prof. Dr. med. Dr. phil. Wilhelm NEUMANN |
| 1955 bis 1957 | Prof. Dr. med. Heinrich SAAR |
| 1957 bis 1958 | Prof. Dr. med. Georges SCHALTENBRAND |
| 1958 bis 1959 | Prof. Dr. med. Kurt NEUBERT |
| 1959 bis 1960 | Prof. Dr. med. Hans FRANKE |
| 1960 bis 1961 | Prof. Dr. med. Erich BAUEREISEN |
| 1961 bis 1962 | Prof. Dr. med. Ernst WOLLHEIM |
| 1962 bis 1963 | Prof. Dr. med. Horst WULLSTEIN |
| 1963 bis 1964 | Prof. Dr. med. Hans-Werner ALTMANN |
| 1964 bis 1965 | Prof. Dr. med. Horst SCHWALM |
| 1965 bis 1966 | Prof. Dr. med. dent. Rudolf NAUJOKS |
| 1966 bis 1967 | Prof. Dr. med. Wolfgang SCHWERD |
| 1967 bis 1968 | Prof. Dr. med. August RÜTT |
| 1968 bis 1969 | Prof. Dr. med. Erich BAUEREISEN |
| 1969 bis 1970 | Prof. Dr. med. Helmut RÖCKL |
| 1970 bis 1971 | Prof. Dr. med. Theodor Heinrich SCHIEBLER |
| 1971 bis 1973 | Prof. Dr. med. Karl Heinz WEIS |
| 1973 bis 1975 | Prof. Dr. med. Johannes LANG |
| 1975 bis 1977 | Prof. Dr. med. Erich BAUEREISEN |
| 1977 bis 1979 | Prof. Dr. med. Otto SCHRAPPE |
| 1979 bis 1981 | Prof. Dr. med. Karl-Heinrich WULF |
| 1981 bis 1983 | Prof. Dr. med. Karl-August BUSHE |
| 1983 bis 1985 | Prof. Dr. med. Volker ter MEULEN |
| 1985 bis 1987 | Prof. Dr. med. Gerhardt NISSEN |
| 1987 bis 1989 | Prof. Dr. med. Stefan SILBERNAGL |
| 1989 bis 1991 | Prof. Dr. med. Kurt KOCHSIEK |
| 1991 bis 1994 | Prof. Dr. med. Hans Konrad MÜLLER-HERMELINK |
| 1994 bis 1996 | Prof. Dr. med. Klaus WILMS |
| 1996 bis 1998 | Prof. Dr. med. Klaus TOYKA |
| 1998 bis 2002 | Prof. Dr. med. Volker ter MEULEN |
| 2002 bis 2004 | Prof. Dr. med. Stefan SILBERNAGL |
| 2004 bis 2006 | Prof. Dr. med. Georg ERTL |
| seit 2006 | Prof. Dr. med. Matthias FROSCH |

IMPRESSUM

Herausgeber

Medizinische Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
www.med.uni-wuerzburg.de

Redaktion

Gabriele Gerlach
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 und © D. Peter) oder privat
- Seite 5: Medizinische Fakultät

Layout und Druck

Schimmel Satz & Graphik
Im Kreuz 9
97076 Würzburg

Umschlag

Der Umschlag zeigt Abbildungen zu Forschungsprojekten an der Medizinischen Fakultät

Digitale Version

Dieser Forschungsbericht ist in deutscher und in englischer Sprache auch als PDF-File unter
www.med.uni-wuerzburg.de/forschung/forschungsberichte
abrufbar



Medizinische Fakultät
UNIVERSITÄT WÜRZBURG



Universitätsklinikum Würzburg



Medizinische Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg

www.med.uni-wuerzburg.de