

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

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

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

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

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

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

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

Aufgaben und Struktur

Die Kinderklinik der Universität Würzburg (Planstellen: 67 ärztliche Mitarbeiter, 152 Pflegekräfte, 47 sonstige Mitarbeiter/Verwaltungsangestellte) verfügt über insgesamt 115 Planbetten einschl. pädiatrisch-neonatologischer Intensivstation und neonatologischer Intensivstation in der Frauenklinik. Sie ist in folgende Funktionsbereiche gegliedert: Neonatologie, Pädiatrische Intensivmedizin, Onkologie/Hämatologie/Stammzelltherapie, Kardiologie, Pulmologie/Mukoviszidose/Sportmedizin, Gastroenterologie, Nephrologie, Endokrinologie,

Diabetes, Neuropädiatrie/Sozialpädiatrie, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, u.a.. Im Jahr werden etwa 21.500 Patienten behandelt, davon 6.500 Patienten stationär und teilstationär, sowie 15.000 Patienten im Rahmen der poliklinischen Versorgung. Es bestehen engste Kooperationen zu vielen Einrichtungen des Universitätsklinikums.

Forschungsschwerpunkte

Neonatologie: Airway-remodeling bei Früh- und Neugeborenen

Die Gabe von Surfactant stellt einen Meilenstein in der Behandlung des akuten Atemnotsyndroms (RDS) von Frühgeborenen dar. Neben ihrer biophysikalischen Wirkung auf die Lungenfunktion beeinflussen die einzelnen Surfactant-Komponenten auch pulmonale Entzündungsprozesse. In verschiedenen Studien wird sowohl die klinische als auch die immunmodulatorische Wirkung von neueren, synthetischen Surfactant-Präparaten näher charakterisiert (1). Zusätzlich wird mit Hilfe verschiedener Modelle der Einfluss von Koffein auf das Surfactant-System sowie chronische Lungen-Umbauprozesse untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erforschung der Wirkung von Chorioamnionitis auf die Lungenreifung sowie auf das sich entwickelnde Immunsystem.

Pädiatrische Onkologie/Hämatologie/Stammzelltransplantation: Immunität und therapeutische Immunmodulation bei malignen Erkrankungen

Die Immunabwehr ist für die Zerstörung verbleibender Tumorzellen nach Chemotherapie von großer Bedeutung. Wir untersuchen deshalb systematisch die Funktionalität der T-Zellabwehr (Zytokinprofil) bei erkrankten Patienten (Leukämien, Hirntumoren). Die Voraussetzungen für eine suffiziente T-Zell-Antwort werden in einem antigen-spezifischen Modell untersucht und der Einfluss immunmodulierender Substanzen herausgearbeitet. Wie am Beispiel des klinisch weit eingesetzten src-Kinase-Inhibitor Dasatinib dokumentiert, können neue Medikamente mit der zellulären Immunabwehr dabei ausgeprägte, zum Teil gegensätzliche Wirkungen entfalten (Abb. 1, 2). Desweiteren werden neue immuntherapeutische Verfahren (Impfung mit dendritischen Zellen bei Glioblastomen; Therapie mit tumor-spezifischen T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern (Blinatumomab)) entwickelt, welche z.T. in enger Zusammenarbeit mit dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCMF) bereits klinisch eingesetzt werden. Im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation werden multizentrische Studien zu neuen T-Zell-Depletionsverfahren zur therapeutischen Wirksamkeit von gamma-delta-T-Zellen durchgeführt. Mit der Teilnahme an solchen klinischen Studien zur allogenen Stammzelltransplantation wird der

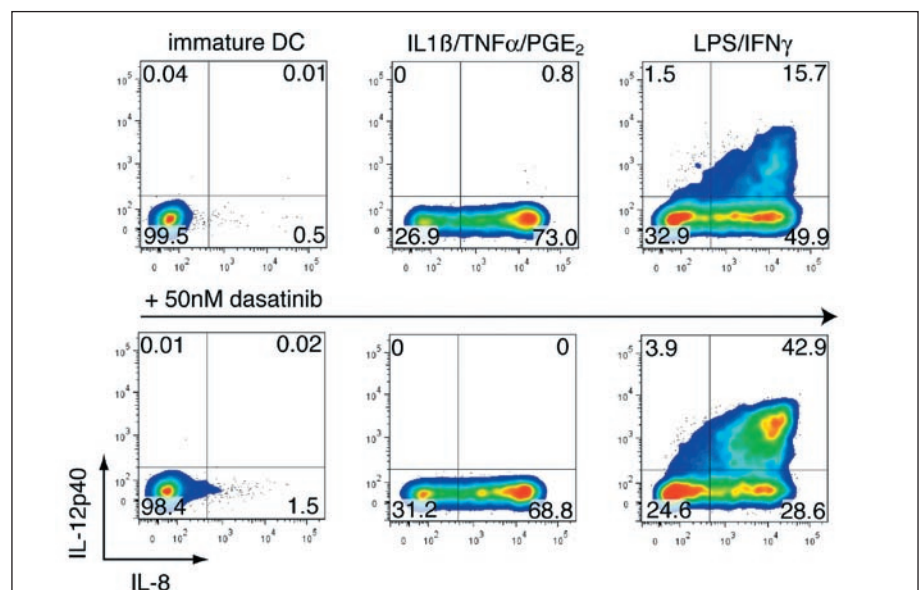


Abb. 1: Intrazellulär nachgewiesene Zytokinproduktion in dendritischen Zellen (DC). Bei Stimulation der Zellen mit LPS und Interferon- γ wirkt der src-Kinase Inhibitor Dasatinib synergistisch auf die IL-12-Produktion (rechts), während unreife DC oder Zytokin-gereifte DC (Mitte) keine IL-12-Produktion aufwiesen (Ref. 2).

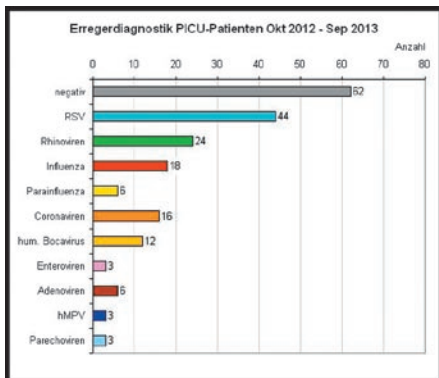


Abb. 2: Häufigkeit viraler Atemwegserreger bei 184 Patienten auf pädiatrischen Intensivstationen (PICU) in Bayern, identifiziert über Multiplex-PCR (PICU-Studie, Oktober 12-September 13).

Übergang von der präklinischen zur translationellen Forschung geschaffen (3).

Pädiatrische Infektiologie: Epidemiologie und Prävention von Infektionskrankheiten

In mehreren infektionsepidemiologischen Studien wird die Krankheitslast von pädiatrischen Infektionskrankheiten und der Einfluss von Impfprogrammen bei Kindern und Jugendlichen untersucht (Schwerpunkte 2012/2013: Varizellen, Pneumokokken, Influenza, RSV und andere virale Atemwegserkrankungen (siehe Abb. 2)) (4). Erreger-Surveillance mittels unterschiedlicher mikrobiologischer und virologischer Verfahren als auch klinische Daten zur Patienten-Charakterisierung werden regional und national über Netzwerke von Kinderärzten in Arztpraxen und Kinderkliniken erhoben. In Kooperation mit den Instituten für Virologie in Würzburg und Jena, dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie in Würzburg und nationalen mikrobiologischen Referenzzentren (Würzburg, Aachen) erfolgt die molekularbiologische Identifizierung und -typisierung der erfassten Pathogene. Die Anpassung von Erregern unter Impfprogrammen wird u.a. am Beispiel von Pneumokokken Serotypen-Replacement bei Pleuraempyemen untersucht.

Osteologie: Hypophosphatasie – Pathophysiologie und neue therapeutische Prinzipien

Die Hypophosphatasie ist eine seltene Erkrankung des Knochen- und Mineralstoffwechsels mit verminderter Aktivität der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Betroffen sind die Knochenmineralisation, der Nierenfunktion und auch das zentrale Nervensystem. In Würzburg wird die europaweit größte

Patientenkohorte in einem interdisziplinären Team (Kinderklinik/ Orthopädisches Zentrum für Muskuloskeletale Forschung) betreut.

Die Projekte reichen von den Grundlagen der Erkrankung bis hin zu präklinischen Therapieansätzen. Seit 2011 ist die Universitätskinderklinik Studienzentrum einer europaweit ersten Phase II Studie zur Therapie der schweren Form der Hypophosphatasie mittels Enzymersatztherapie.

Pädiatrische Rheumatologie, Spezielle Immunologie: Pathogenese von Autoimmunerkrankungen

Eine gestörte T-Zell-Homöostase und eine Dysbalance zwischen inflammatorischen und regulatorischen T-Zellen stehen bei zahlreichen Autoimmunerkrankungen im Vordergrund. Es wird mittels in vitro Polarisierungsexperimenten, epigenetischer Modulation und Interaktion mit mesenchymalen Stammzellen versucht, inflammatorische T-Zellen zu inaktivieren und regulatorische T-Zellen zu stimulieren. Dadurch können neue Therapieziele bei der juvenilen idiopathischen Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen identifiziert werden.

In weiteren Studien wird der Einfluss immunsuppressiver Therapie auf Effektor-Mechanismen latenter Virusinfektionen untersucht und die humorale und zelluläre Immunantwort auf Impf-Antigene analysiert, mit dem Ziel Vakzinierungs-Schemata für immunsupprimierte Patienten zu verbessern.

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

Zwei Studien adressierten die Freisetzung mesenchymaler Stammzellen durch körperliche Belastung als möglichen Mechanismus für sport-assoziierte pulmonale Reparaturvorgänge bei Patienten mit Mukoviszidose und allergischem Asthma bronchiale im Vergleich zu Gesunden. In einer weiteren Studie wurde die körperliche Aktivität von Patienten mit Mukoviszidose im Vergleich zu Gesunden untersucht. Auch wurden in zwei Versorgungsforschungsprojekten neue Konzepte der Betreuung von Patienten mit Mukoviszidose überprüft. Eines der Projekte evaluierte die Qualität der Antworten von Experten auf Fragen von Betroffenen mit Mukoviszidose in einem europäischen, web-basierten System (ECORN-CF) (5). In einem Projekt werden deutschlandweit die Auswirkungen von Case Managern sowie einer zusätzlichen psychologischen und sportwissenschaftlichen Beratung bei Mukoviszidose untersucht.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Fehrholz M, Bersani I, Kramer BW, Speer CP, Kunzmann S. (2012) Synergistic effect of caffeine and glucocorticoids on expression of surfactant protein B (SP-B) mRNA. *PLoS One* 7:e51575.

Wöflfl M, Schwinn S, Yoo YE, Reß ML, Braun M, Chopra M, Schreiber SC, Ayala VI, Ohlen C, Eyrich M, Beilhack A, Schlegel PG. (2013) Src-kinase inhibitors sensitize human cells of myeloid origin to Toll-like-receptor-induced interleukin 12 synthesis. *Blood* 122:1203-13.

Güngör T, Teira P, Slatter M, Stussi G, Stephens P, Moshous D, Vermont C, Ahmad I, Shaw PJ, da Cunha JM, Schlegel PG, Hough R, Fasth A, Kentouche K, Gruhn B, Fernandes JF, Lachance S, Bredius R, Resnick IB, Belohradsky BH, et al., (2014) Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet* 383:436-48.

Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S, Blum M, Greenberg M, Streng A. (2013) The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J.* 32:998-1004.

d'Alquen D, De Boeck K, Bradley J, Vávrová V, Dembski B, Wagner TO, Pfalz A, Hebestreit H. (2012) Quality assessment of expert answers to lay questions about cystic fibrosis from various language zones in Europe: the ECORN-CF project. *BMC Med Res Methodol.* 12:11.