

Umschlagsbilder:

links oben:

Multi-contrast-Bild eines Dünnschnitts von mit Hautkrebs befallenen Gewebe. Ein interdisziplinäres Jenaer Forscherteam mit Beteiligung des UKJ hat einen optischen Ansatz vorgelegt, mit dem krebsartiges Gewebe bereits während der Operation schnell, schonend und verlässlich diagnostiziert werden kann. Das Projekt wurde mit dem Kaiser-Friedrich-Forschungspreis ausgezeichnet (S. 90). Bild: IPHT

link unten:

Volumetrisches 3D-Rendering des menschlichen Schädelknochens, der basierend auf quantitativen transversalen Relaxationsdaten segmentiert wurde. Diese wurden aus *in vivo*-MRT-Aufnahmen mit ultrakurzen Echozeiten extrahiert. Die Farben geben Relaxationszeitkonstanten im Bereich von 1,0 bis 2,5 ms an. Bild: AG Medizinische Physik, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (S. 54)

Mitte:

Die Oberflächen im Flugzeuginneren sind mit den verschiedensten, auch potenziell gefährlichen Mikroorganismen besiedelt. In einem systematischen Review zu Anhaftung, Besiedlung, und Übertragung von Mikroben auf den Materialoberflächen von Flugzeuginnenräumen schlagen die Jenaer Autoren, darunter Wissenschaftler des CSCC (S. 130), gezielte Strategien zur Unterbrechung oberflächenbezogener Infektionsketten in Flugzeugen vor. Bild: FSU

rechts oben:

Hemmende Nervenzellen im Hippokampus der Maus. Immunhistochemische Darstellung des Proteins Parvalbumin mittels konfokaler Mikroskopie. Parvalbumin wird in einer kleinen Gruppe von Nervenzellen gebildet, die den Neurotransmitter GABA freisetzen und an der Kontrolle neuronaler Erregung beteiligt sind. Funktionsstörungen dieser Zellen spielen bei zahlreichen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Bild: AG Bioimaging, Klinik für Neurologie (S. 98)

rechts unten:

Epithelzellen im Dünndarm der Maus dargestellt mittels Kryoraster-Elektronenmikroskopie. Nach einer Tiefätzung werden feinste Strukturen der Zellen sichtbar. Deutlich erkennbar sind die Mikrovilli des Bürstensaumes, Strukturen des Zellskeletts sowie Organellen. Bild: Elektronenmikroskopisches Zentrum (S. 136), Institut für Biochemie I (S. 30)

Cover pictures:

top left:

Multi-contrast image of a thin section of skin cancerous tissue. An interdisciplinary Jena research team with the participation of JUH has presented an optical approach that allows the rapid, careful and reliable diagnosis of cancerous tissue during surgery. The project was awarded the Kaiser Friedrich Research Prize (p. 91). Picture: IPHT

bottom left:

Volumetric 3D rendering of the human cranial bone segmented based on quantitative transverse relaxation data extracted from *in vivo* ultra-short echo-times MRI acquisitions. The colors indicate relaxation time constants in the range of 1.0 to 2.5 ms. Picture: Medical Physics Group, Diagnostic and Interventional Radiology (p. 55)

center:

The interior materials surfaces in aircraft are generally colonized by various types of potentially hazardous microorganisms. In a systematic review of the microbial dependances as adhesion, colonization, tenacity, and transmission on the materials surfaces of aircraft interiors, the authors, among them CSCC scientists (p. 131), propose strategies to interrupt surface-related infection chains in aircraft. Picture: FSU

top right:

Inhibitory nerve cells in the hippocampus of the mouse. Immunohistochemical detection of the protein parvalbumin using confocal microscopy. Parvalbumin is produced by a small subset of nerve cells that release the neurotransmitter GABA and are involved in the control of neuronal excitation. Functional disorders of these cells play an important role in numerous neurological and psychiatric diseases. Picture: Bioimaging Group, Neurology (p. 99)

bottom right:

Epithelial cells of the small intestine of mouse shown by cryo-scanning electron microscopy. Deep-etching allows for visualizing fine structures of the cells. Clearly visible are the microvilli of the brush border, structures of the cytoskeleton and organelles. Picture: Electron Microscopy Center (p. 137), Biochemistry I (p. 31)

INHALT

Vorwort.....	4
Forschung	6
Lehre	16
Das Dekanat von Professor Klaus Benndorf	20
Berufungen	22
Institut für Anatomie I.....	26
Institut für Anatomie II.....	28
Institut für Biochemie I.....	30
Institut für Biochemie II.....	32
Institut für Physiologie I.....	34
Institut für Physiologie II.....	36
Institut für Allgemeinmedizin.....	38
Institut für Immunologie.....	40
Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften.....	42
Institut für Molekulare Zellbiologie.....	44
Institut für Pharmakologie und Toxikologie	46
AG Experimentelle Rheumatologie	48
AG Mikroskopie-Methodik.....	50
AG Host Septomics.....	52
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie ..	54
Institut für Humangenetik.....	56
Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene.....	58
Institut für Physiotherapie.....	60
Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie	62
Institut für Rechtsmedizin.....	64
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik..	66
Institut für Medizinische Mikrobiologie.....	68
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie.....	70
Klinik für Neurochirurgie.....	72
Klinik für Unfall-, Hand-, und Wiederherstellungschirurgie ..	74
Klinik für Innere Medizin I	76
Klinik für Innere Medizin II.....	78
Abteilung für Palliativmedizin.....	80
Klinik für Innere Medizin III.....	82
Klinik für Innere Medizin IV.....	84
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin.....	86
Klinik für Augenheilkunde	88
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.....	90
Klinik für Hautkrankheiten	92
Klinik für Geriatrie	94
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.....	96
Klinik für Neurologie	98
Professur für Orthopädie.....	100
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie	102
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	104
Klinik für Nuklearmedizin	106
Klinik und Poliklinik für Urologie	108
Klinik für Geburtsmedizin	110
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Fortpflanzungsmedizin.....	112
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin.....	114
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie.....	116
Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie	118
Poliklinik für Kieferorthopädie.....	120
Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde	122
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde ..	124
Zentrum für Notfallmedizin.....	126
Klinikumsapotheke	128
Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen	130
Professur für Biophysik.....	132
Biomagnetisches Zentrum	134
Elektronenmikroskopisches Zentrum	136
Forschungszentrum Lobeda	138
Zentrale Forschungswerkstätten	140
Zentrum für Klinische Studien	142
Stabsstelle Tierschutz.....	144
SkillsLab.....	146

CONTENT

Preface	5
Research.....	7
Teaching.....	17
Dean Professor Klaus Benndorf.....	21
Appointments.....	23
Anatomy I.....	27
Anatomy II.....	29
Biochemistry I.....	31
Biochemistry II.....	33
Physiology I.....	35
Physiology II.....	37
General Practice and Family Medicine	39
Immunology.....	41
Medical Statistics, Computer and Data Science.....	43
Molecular Cell Biology.....	45
Pharmacology and Toxicology.....	47
Experimental Rheumatology Group.....	49
Single-Molecule Microscopy Group.....	51
Host Septomics Group.....	53
Diagnostic and Interventional Radiology.....	55
Human Genetics.....	57
Infectious Diseases and Infection Control.....	59
Physiotherapy.....	61
Psychosocial Medicine and Psychotherapy.....	63
Legal Medicine.....	65
Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics.....	67
Medical Microbiology.....	69
General, Visceral and Vascular Surgery.....	71
Neurosurgery.....	73
Trauma, Hand and Reconstructive Surgery.....	75
Internal Medicine I.....	77
Internal Medicine II.....	79
Palliative Medicine.....	81
Internal Medicine III.....	83
Internal Medicine IV.....	85
Anesthesiology and Intensive Care Medicine.....	87
Ophthalmology.....	89
Otorhinolaryngology.....	91
Dermatology.....	93
Geriatric Medicine.....	95
Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy.....	97
Neurology.....	99
Professorship of Orthopedics.....	101
Psychiatry and Psychotherapy.....	103
Radiotherapy and Radiation Oncology.....	105
Nuclear Medicine.....	107
Urology.....	109
Obstetrics.....	111
Gynecology and Reproductive Medicine.....	113
Children's Hospital.....	115
Oral and Craniomaxillofacial Surgery/Plastic Surgery.....	117
Conservative Dentistry and Periodontology.....	119
Orthodontics.....	121
Preventive and Paediatric Dentistry.....	123
Prosthetic Dentistry and Material Science.....	125
Center for Emergency Medicine.....	127
Hospital Pharmacy.....	129
Center for Sepsis Control and Care.....	131
Biophysics.....	133
Biomagnetic Center.....	135
Electron Microscopy Center	137
Research Center Lobeda.....	139
Central scientific workshops.....	141
Center for Clinical Studies.....	143
Animal Welfare Office	145
SkillsLab.....	147

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

der vorliegende Forschungsbericht gibt einen ausführlichen Rückblick auf die wissenschaftliche Entwicklung des Universitätsklinikums Jena in den Jahren 2017 und 2018. Er umfasst eine breite Auswahl der bearbeiteten Forschungsprojekte und Studien sowie der erzielten und veröffentlichten Ergebnisse.

In diesen zwei Jahren sind wichtige Förderentscheidungen gefallen: Der Jenaer Forschungscluster „Balance of the Microverse“, an dem das UKJ beteiligt ist, wurde im Exzellenz-Cluster-Wettbewerb zur Förderung ausgewählt. Der Cluster hat 2019 seine Arbeit aufgenommen. Das SMITH-Konsortium der Universitätsklinika Leipzig, Halle und Jena gehört zu den vier Siegern der Medizininformatik-Initiative des Bundes und hat nun mit der Aufbau- und Vernetzungsphase begonnen.

Mit den Zusagen für den Neubau des Centrums für Translationale Medizin und dem darin beheimateten Thüringer Innovationszentrum für Medizintechnik-Lösungen ThIMEDOP, wird das wissenschaftliche Profil des UKJ weiter geschärft und die Vernetzung mit Forschungseinrichtungen in Thüringen weiter vorangetrieben.

Im Bereich der Förderung des Wissenschaftsnachwuchses wurde ein deutlicher Schwerpunkt auf die forschenden Ärztinnen und Ärzte gesetzt. Zur Unterstützung dieser Clinician Scientists konnten externe Förderungen für Kollegs der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingeworben und aufgrund der stabilen wirtschaftlichen Lage des UKJ die internen Mittel deutlich aufgestockt werden.

Die Förderungen in diesen Kollegs und im fakultätseigenen Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung wurden so aufeinander abgestimmt, dass das UKJ nun sowohl für junge Ärztinnen und Ärzte, als auch für den Nachwuchs in den medizinischen Lebenswissenschaften Förderformate für alle Karrierestufen von der Promotion bis zur Habilitation anbietet.

Ein großer Teil des ersten Studierendenjahrgangs im Jenaer neigungsorientierten Medizinstudium JENOS hat sein Studium inzwischen abgeschlossen. Die unverändert guten Prüfungsleistungen und die Evaluationen durch die Studierenden und die Dozenten bestätigen das JENOS-Konzept. Die Rückmeldungen geben aber auch Hinweise darauf, wo noch Nachbesserungen notwendig sind. An deren Umsetzung arbeitet das UKJ, ebenso an den Maßnahmen des Masterplans Medizinstudium 2020, um das Curriculum weiter zu entwickeln und die Studienorganisation zu verbessern.

Dr. Brünhilde Seidel-Kwem
Kaufmännischer Vorstand und
Sprecherin des Klinikumsvorstand

PD Dr. Jens Maschmann
Medizinischer Vorstand

Prof. Dr. Andreas Hochhaus
Prodekan für Forschung

Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius
Prodekan für Studium

Dear Readers,

The present research report provides a detailed review of the scientific development of Jena University Hospital in the years 2017 and 2018. It covers a wide range of processed research projects and studies, and the obtained and published results.

In these two years important funding decisions have been made: The Jena research cluster “Balance of the Microverse”, in which JUH is involved, was selected for funding in the Excellence Cluster Competition. The cluster started work in 2019. The SMITH consortium of university hospitals in Leipzig, Halle and Jena is one of the four winners of the Federal Medical computer science initiative and has now begun with the construction and networking phase.

By the commitments for the new building of the Center for Translational Medicine and the Thuringian Innovation Center for Medical Technology Solutions ThIMEDOP, which will be housed therein, the scientific profile of JUH will be further sharpened and the networking with research institutions in Thuringia will be advanced.

In the field of the promotion of young scientists, a clear focus was placed on physicians who are engaged in research. In support of these clinician scientists, external funding for programs of the Else-Kröner-Fresenius-Foundation and the German Research Foundation could be raised. Additionally, internal funds were significantly increased due to the stable economic situation of JUH

The funding in these colleges and in the faculty's Interdisciplinary Center for Clinical Research has been re-structured in such a way, that JUH now is offering funding formats for all career stages from doctorate up to habilitation, both for young physicians and young medical scientists.

A large part of the first year of students in JENOS, the Jena inclination-oriented study program of human medicine, has completed his studies. The unchanged good examination results and the evaluations by the students and lecturers confirm the JENOS concept. However, the feedback also indicates where further improvements are necessary. JUH is working on its implementation, as well as on the measures of the Master Plan 2020, in order to further develop the curriculum and to improve the organization of studies.

Dr. Brünhilde Seidel-Kwem
Commercial Director and
Spokeswoman of the Board

PD Dr. Jens Maschmann
Medical Director

Prof. Dr. Andreas Hochhaus
Vice Dean for Research

Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius
Vice Dean for Teaching

FORSCHUNG

Die Inbetriebnahme des zweiten Bauabschnittes des Klinikums in Lobeda und der Umzug der Kliniken und Institute in die neuen Gebäude beeinflusste 2017 auch die wissenschaftliche Arbeit am Universitätsklinikum. Die räumliche Nähe und die gemeinsame Nutzung von Forschungsinfrastruktur fördern die Vernetzung und den interdisziplinären Austausch unter den Wissenschaftlern.

Inhaltlich waren die Jahre 2017 und 2018 von der intensiven Antragstätigkeit für profilstärkende Forschungsverbände und Infrastrukturprojekte geprägt. Wichtige positive Förderentscheidungen fielen im Schwerpunkt Sepsis- und Infektionsforschung für den Exzellenz-Cluster „Balance of the Microverse“ und den SFB Polytarget, beide mit Beteiligung des UKJ.

Im Schwerpunkt Altern und altersassoziierte Erkrankungen wird mit einem Else-Kröner-Promotionskolleg einem Clinician-Scientist-Programm der DFG sowohl die Nachwuchsförderung weiter gestärkt, als auch die Translation dieses Themas in die Klinik unterstützt. Der Schwerpunkt Medizinische Optik und Photonik wird vor allem durch die thematisch ausgerichteten Infrastrukturprojekte Zentrum für Translationale Medizin und das Innovationszentrum ThIMEDOP gestärkt. Förderungen von der DFG für ein STED-Mikroskop und vom Freistaat Thüringen für zwei Cytometer verbessern die Großgeräteausstattung.

Neues Nachwuchsförderkonzept im IZKF

Als Nachwuchsfördereinrichtung der Medizinischen Fakultät vergab das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung Promotionsstipendien an Studierende, Rotationsstellen an Ärzte und Ärztinnen zur Freistellung für Forschungsprojekte, Juniorprojekte als Antriebsförderung für Naturwissenschaftler und Förderungen für Habilitationen von Frauen.

Mit dem Clinician Scientist Programm OrganAge, das von der DFG gefördert wird, konnte das UKJ neben dem Else-Kröner-Forschungskolleg ein zweites Instrument zur gezielten Förderung von forschungsinteressierten jungen Ärzten und Ärztinnen in der Altersmedizin einwerben. Die stabile wirtschaftliche Situation des UKJ ermöglicht zusätzliche ca. zwei Millionen Euro jährlich für die Nachwuchsförderung. Die Fakultät strukturierte ihre Nachwuchsprogramme unter dem Dach des IZKF neu und stimmte die intern und extern finanzierten Förderformate so aufeinander ab, dass das UKJ nun sowohl für junge Ärzte und Ärztinnen, als auch für den Nachwuchs in den medizinischen Lebenswissenschaften Programme für alle Karrierestufen von der Promotion bis zur Habilitation anbieten kann.

Das Gesamtkonzept umfasst eine Promotionsförderung, ein Clinician Scientist-Programm für promovierte Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung sowie ein Advanced Clinician Scientist-Programm für forschungserfahrene Ärztinnen und Ärzte mit dem Ziel der Habilitation. Klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten soll in einem strukturierten Programm sowie durch geschützte Zeit für Forschung die Kombination von Klinik, Forschung und auch Familie erleichtert werden. Für den nicht klinisch tätigen Wissenschaftsnachwuchs in der Medizin bietet das IZKF eine PhD-/Medical Scientist-Förderung sowie für die Habilitation und weitere wissenschaftliche Profilierung ein Advanced Medical Scientist-Programm. Die Programme wurden zu Jahresbeginn 2019 erstmals ausgeschrieben.

Prodekan für Forschung: Prof. Dr. Andreas Hochhaus
forschung@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/forschung

Das UKJ erhielt 2017 und 2018 die Bewilligungen von Fördermitteln für wissenschaftliche Projekte im Umfang von mehr als 20 bzw. über 30 Millionen Euro. Insgesamt starteten in den beiden Jahren 22 vom Freistaat Thüringen geförderte Forschungsvorhaben, 46 DFG-Projekte, zwei europäische Forschungsverbände, 40 vom Bund unterstützte Projekte und 44 Vorhaben, die von Stiftungen gefördert werden. Diese positive Entwicklung zeigt sich auch bei den verausgabten Drittmitteln, die auf 30 bzw. 32 Millionen Euro gesteigert werden konnten.

Abb. (S. 7): Verausgabte Drittmittel in Mio. EUR nach Mittelgebern

Tag der klinischen Forschung

Im Mai 2017 organisierten das Zentrum für klinische Studien und das IZKF erstmals einen Tag der klinischen Forschung am UKJ. In über 40 Beiträgen stellten Ärzte und Wissenschaftler von ihnen geleitete klinische Studien vor. Die Themen reichen dabei von der Mundgesundheit Frühgeborener über die Herzinfarktprävention von Diabetespatienten bis hin zur Evaluierung der Palliativversorgung.

Die Veranstaltung hatte das Ziel, den Erfahrungsaustausch der Studienteams an den Kliniken und im Studienzentrum fördern, die Schnittstellen zur Diagnostik und zum Labor zu beleuchten und den Grundlagenforschern zu ermöglichen, potenzielle klinische Anwendungen ihrer Ergebnisse zu evaluieren.

IZKF-Neuförderungen/ newly awarded grants	2017	2018
Promotionsstipendien/ doctoral grants	25	33
Rotationsstellen/ rotation positions	3	6
Juniorprojekte/ junior projects	3	5
Frauenförderung women's projects	-	3

Tabelle: Förderungen im IZKF

RESEARCH

Scientific work at Jena University Hospital was affected by the commissioning of the second construction phase in Lobeda and the relocation of the clinical centers and institutes to the new buildings in 2017. The close proximity and the sharing of research infrastructure now promote networking and interdisciplinary exchange among the scientists.

The years 2017 and 2018 were characterized by intensive application activity for research networks and infrastructure projects to strengthen the scientific profile. Essential positive funding decisions were made. Within the focus area Sepsis and Infection Research, scientists from JUH are involved in the Excellence Cluster “Balance of the Microverse” and the CRC Polytarget.

An Else-Kröner graduate program and the Clinician Scientist Program OrganAge will further strengthen the focus Aging and Age-related Diseases, and will support the translation of this topic into the clinic. Due to their scientific concepts, the infrastructure projects Center for Translational Medicine and Innovation Center ThIMEDOP primarily consolidate the focus Medical Optics and Photonics. A STED microscope funded by DFG and two cytometers which are financed by the Free State of Thuringia improve the large-scale research equipment.

New concept for promoting young scientists

In its capacity as promoting agency for young scientists of the Faculty of Medicine, the Interdisciplinary Center for Clinical Research awarded doctoral scholarships to students, rotation positions to physicians for exemption for research projects, junior projects as start-up support for medical scientists and grants for women's habilitation projects.

The newly acquired Clinician Scientist Program OrganAge, which is funded by the DFG, is another tool in order to support research-interested young physicians in ageing medicine, in addition to the Else-Kröner Research College. The stable economic situation of JUH allows an additional amount of approx. two million euros annually for the promotion of young scientists. The faculty restructured its junior research programs under the umbrella of the IZKF. The internally and externally financed funding formats have been coordinated in such a way that JUH can now offer programs for all career levels from doctoral studies up to habilitation, both for young physicians and for young medical scientists.

That overall concept includes doctoral grants, a Clinician Scientist program for doctors in continuing medical education, and an Advanced Clinician Scientist program for physicians with research experience who strive for habilitation. A structured program and protected time for research should facilitate the combination of clinic, research and also family for physicians working in patient care. For non-clinical junior scientists in medicine, the center offers a PhD/Medical Scientist grant as well as an Advanced Medical Scientist program for habilitation and further scientific profiling. The programs were commenced at the beginning of 2019.

Table (p. 6): Newly awarded grants in the Interdisciplinary Center for Clinical Research

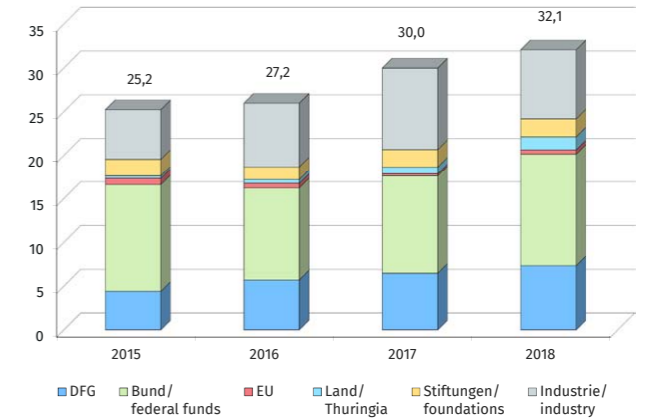


Fig. : Disbursed third-party funding in millions of EUR, by sources

In 2017 and 2018, JUH succeeded in raising grants for scientific projects amounting to more than 20 and 30 million euros, respectively. In total, 22 research projects funded by the Free State of Thuringia, 46 DFG projects, two European research networks, 40 projects supported by the federal government and 44 foundation-financed projects were launched in these two years. This positive development is also evident in the third-party funds disbursed, which increased to 30 and 32 million euros, respectively.

Clinical research day

In May 2017 for the first time, the Center for Clinical Studies and the Interdisciplinary Center for Clinical Research organized a “Day of clinical research” at JUH. In over 40 talks and posters, physicians and scientists presented clinical trials they initiated or lead, ranging in issue from oral health of premature babies to cardiac infarct prevention of diabetic patients and to the evaluation of palliative care.

The aim of the event was to foster the exchange between the study teams at the departments and in the study center, to shed light on the diagnostic and laboratory interfaces and to enable basic researchers to evaluate potential clinical applications of their results.



SEPSIS UND INFEKTIONSFORSCHUNG

Exzellenzcluster „Gleichgewicht im Mikroversum“

Intensivmediziner, Mikrobiologen und Sepsisforscher des UKJ sind beteiligt am Exzellenzcluster „Balance of the Microverse“, der im September 2018 für die Förderung in der Exzellenzstrategie ausgewählt wurde. In dem Verbund kooperiert die Universität Jena mit dem UKJ und außeruniversitären Forschungseinrichtungen.

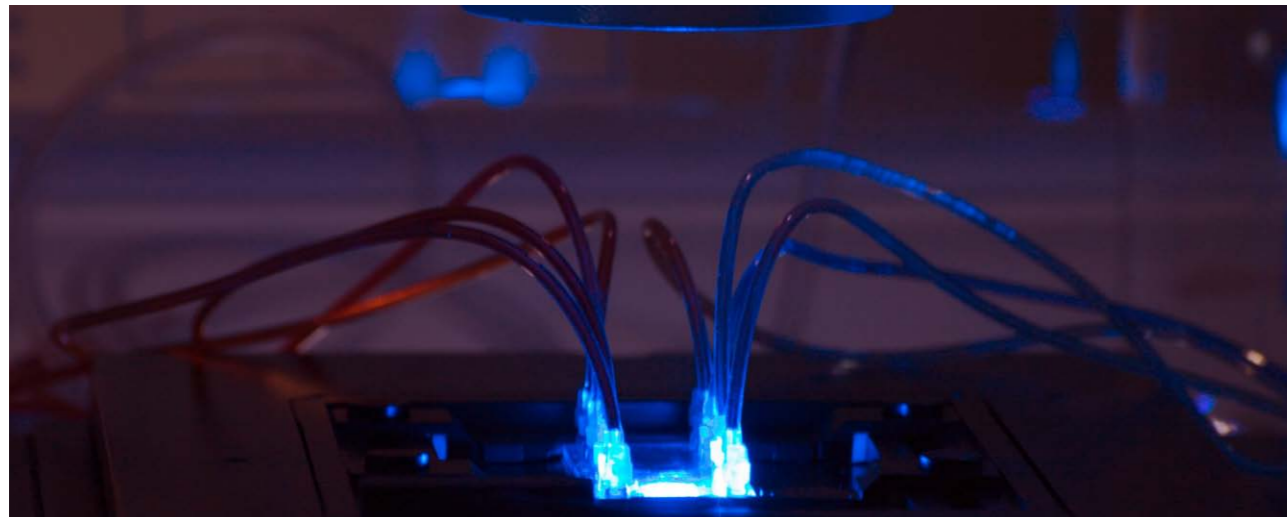
Mikroorganismen besiedeln nahezu jedes Gebiet auf unserer Erde. Ihre Interaktionen untereinander, mit anderen Lebewesen und ihrer Umwelt sind für die Funktion aller Ökosysteme, ein stabiles Klima sowie das Wohlergehen von Pflanzen, Tieren und Menschen von essentieller Bedeutung. Einflüsse des Menschen oder infektiöse Mikroorganismen können dramatische Dysbalancen verursachen, die Ökosysteme zerstören und Wetterextreme, Ernteausfälle sowie Krankheiten zur Folge haben. Das Hauptziel des Microverse-Clusters ist, die dynamischen Gleichgewichte mikrobieller Gemeinschaften von der molekularen Ebene bis hin zu komplexen Ökosystemen zu erforschen. Darauf aufbauend werden neue Technologien entwickelt, die diese Gleichgewichte gezielt erhalten und wiederherstellen können.

SFB PolyTarget: Maßgeschneiderte Nanopartikel

Im seit Juli 2017 von der DFG geförderten Sonderforschungsbereich PolyTarget werden an der Jenaer Universität polymerbasierte, nanopartikuläre Trägermaterialien zur zielgerichteten Applikation von pharmazeutischen Wirkstoffen entwickelt. Im Vordergrund stehen Systeme, die zur Therapie von Krankheiten und Syndromen geeignet sind, deren Morbidität maßgeblich durch eine entzündliche Reaktion gekennzeichnet ist. Zwei Teilprojekte werden von UKJ-Wissenschaftlern geleitet.

Leber auf dem Chip ersetzt Tierversuche

Der Wissenschaftler PD Dr. Alexander Mosig im November 2017 mit dem Tierschutz-Forschungspreis des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft ausgezeichnet. Der Preis würdigt die von dem Forscher und seiner Arbeitsgruppe entwickelten Biochips, die komplexe Organfunktionen z.B. der Leber oder der Blut-Hirn-Schranke nachbilden. Diese Organmodelle konnten bei der Untersuchung von Entzündungsprozessen und in der Wirkstoffcharakterisierung schon erfolgreich als Alternativen zu Tierversuchen eingesetzt werden, auch die Anwendung für toxikologische Untersuchungen ist geplant.



Sepsis: Folgeerkrankungen, Risikofaktoren, Versorgung und Kosten – SEPFROK

Oft leiden Überlebende einer Sepsis unter erheblichen und oft chronischen körperlichen, geistigen und seelischen Beeinträchtigungen, über Ausmaß und Art dieser Folgen ist wenig bekannt, spezifische Behandlungsangebote fehlen.

Deshalb untersucht die am UKJ koordinierte und vom G-BA geförderte Registerstudie SEPFROK erstmals bundesweit die Folgen einer Sepsis auf Basis von Versichertendaten der AOK: Welcher Art sind die Sepsisfolgen, wie häufig und zu welchen Zeitpunkten treten sie auf? Welche Kosten verursachen und welche Ressourcen verbrauchen sie? SEPFROK untersucht dabei einen Zeitraum von bis zu drei Jahren nach Sepsiserkrankung. So sollen Patientenmerkmale und Behandlungen identifiziert werden, die Risikofaktoren für schwere oder kostenintensive Sepsisfolgen sind.

Hilft Albuminersatz Sepsis-Patienten?

Intensivmediziner am UKJ initiieren eine prospektive, randomisierte klinische Studie zur Albuminersatztherapie bei Patienten mit septischem Schock. Die multizentrische Studie ist 2018 gestartet und wird von der DFG gefördert. Darin wird die Gabe von Albumin und die Aufrechterhaltung des Albuminspiegels während der intensivmedizinischen Behandlung mit der Volumenersatztherapie ohne Albumin verglichen.

Bei einem septischen Schock versagen infolge einer fehlregulierten Immunantwort auf eine Infektion die Organe ihre Funktion und der Blutdruck fällt rapide ab, weil große Mengen der Blutflüssigkeit in das Gewebe übertreten. Die Studie testet die Hypothese, dass die Gabe des Bluteiweißes Albumin zur Stabilisierung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt beiträgt.

SEPSIS AND INFECTION RESEARCH

Cluster of Excellence “Balance of the Microverse“

Intensive-care specialists, microbiologists and sepsis researchers of JUH are involved in the “Balance of the Microverse” Cluster, which was selected for funding in the Excellence Strategy in September 2018. In the network, the Friedrich Schiller University cooperates with JUH and extra-university research institutions.

Complex microorganisms can be found in nearly all habitats on our earth. Their interactions between each other, with other organisms and with their environment are of great significance for the functioning of ecosystems, our climate and the well-being of plants, animals and humans. Anthropogenic impact or infectious microorganisms can cause a dramatic imbalance in microbial communities, resulting in the deterioration of ecosystems, weather extremes, severe crop loss or diseases. The vision of the Microverse Cluster is to investigate the dynamic balance of complex microbial communities from the molecular to the ecosystem level. This should enable us to develop new technologies to maintain the balance or restore it.

CRC PolyTarget: Taylor made nano particles

The Collaborative Research Center PolyTarget at the University of Jena is developing polymer-based, nanoparticulate carrier materials for the targeted application of active pharmaceutical ingredients. The CRC has been funded by the German Research Foundation since July 2017. The focus is set on systems that are suitable for the treatment of diseases and syndromes whose morbidity is significantly characterized by an inflammatory reaction. Two sub-projects are led by scientists at JUH.

Liver on the chip replaces animal testing

The scientist PD Dr. Alexander Mosig was awarded the Animal Welfare Research Award of the Federal Ministry of Food and Agriculture in November 2017. The award recognizes the biochips developed by the researcher and his group, which have complex organ functions, e.g. of the liver or the blood-brain barrier. In substitution of animal testing, this organ models were already successfully used in the study of inflammatory processes and drug characterization. The application for toxicological investigations is also planned.



SEPFROK – Sepsis: sequelae, risk factors, care and costs

Survivors of sepsis often suffer from significant and mostly chronically physical, mental and emotional impairments, the extent and nature of these sequelae is little known, specific treatment options are lacking.

To fill this gap, the SEPFROK project is investigating the sepsis sequelae on the basis of nationwide health insurance data for the first time. The registry, coordinated at JUH and funded by the G-BA, addresses key questions: What are the sepsis consequences, how often and at which points in time do they occur? What are the costs and what resources do they consume? SEPFROK examines a period of up to three years after sepsis. The aim is to identify patient characteristics and treatments that are risk factors for severe or costly courses of sepsis.

Do sepsis patients benefit from albumin replacement?

Intensive care specialists at JUH initiate a prospective randomized clinical study on albumin replacement therapy in patients with septic shock. The multi-center trial is funded by the DFG and started in 2018. It compares the administration of albumin and maintaining the albumin levels during critical care treatment with volume replacement therapy without albumin.

In a septic shock, organ function fails as a result of a dysregulated immune response to infection, and blood pressure drops rapidly because large quantities of the blood fluid pass into the tissue. The trial tests the hypothesis that the administration of blood albumin contributes to the stabilization of blood pressure and fluid balance.

FORSCHUNG

ALTERN UND ALTERSASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN

Jena School for Ageing Medicine

Mit Förderung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung hat das UKJ 2018 ein Promotionskolleg mit dem Schwerpunkt Altersmedizin eingerichtet. Ziel der Jena School for Ageing Medicine ist es, Medizin- und Zahnmedizin studierende für eine akademische Karriere als klinische Forscher in diesem Bereich der Medizin zu gewinnen und zu qualifizieren.

Das Graduiertenprogramm richtet sich an forschungsinteressierte Studierende, bietet spannende Forschungsprojekte und ermöglicht den Erwerb umfassender Kompetenzen im Rahmen eines forschungsorientierten Ausbildungsprogramms. Die angebotenen Forschungsprojekte konzentrieren sich auf wichtige Fragen zum Thema Altern mit dem Ziel, Targets für therapeutische Interventionen zu definieren, die den altersbedingten Störungen von zellulären und systemischen Funktionen entgegenwirken. Dies soll die Forschung in der Altersmedizin beschleunigen und ihre Umsetzung in neue Behandlungswege vorantreiben.

Einzigartig ist dabei das Tandem-Mentoring mit Kollegiaten des bereits etablierten Else Kröner-Forschungskolleg AntiAge. Jeder Doktorand hat einen Mentor aus dem Forschungskolleg, der ihm bei der Formulierung seiner unmittelbaren persönlichen und beruflichen Ziele hilft und ihm bei der Umsetzung unterstützt.

OrganAge – Perspektiven für junge klinische Wissenschaftler

Seit Oktober 2018 fördert die DFG das Clinician Scientist-Programm „Organdysfunktion im Alter“, OrganAge, am UKJ. Das Ziel des auf drei Jahre angelegten Programms ist es, bis zu 24 junge Ärzte und Ärztinnen auf eine Forschungskarriere in der translationalen Altersmedizin vorzubereiten. Wissenschaftlicher Gegenstand sind der altersbedingte Funktionsverlust und altersassoziierte Erkrankungen in vielen Organen. In einer interdisziplinären Herangehensweise von Ärzten aus verschiedenen Fächern, wie der Inneren Medizin, der Chirurgie, der Neurologie und anderen, wird OrganAge Alterungsmechanismen untersuchen und neue therapeutische Interventionen etablieren. Dadurch soll insbesondere die translationale Altersmedizin gefördert werden, ein Bereich, der in Deutschland bisher nicht sehr gut entwickelt ist.

OrganAge wird in ein systematisches Karriereentwicklungsprogramm integriert, welches bereits im Studium beginnt, die medizinische Doktorarbeit umfasst und im Anschluss an das Clinician Scientist-Programm auch erfahrene klinische Wissenschaftler, Advanced Clinician Scientists, unterstützt. Ein dreistufiges Unterstützungsprogramm soll die Teilnehmer zunächst an Wissenschaft und Karriereplanung heranführen und sie dann durch reservierte Zeit, die Anerkennung als Facharztausbildungszeit und Mentoring unmittelbar in ihrer Forschungsarbeit fördern. Schließlich ergänzen Serviceangebote wie soft-skills-Ausbildung, core facilities, und die Integration in ein wissenschaftliches Netzwerk das Programm.

Wie funktioniert die ambulante Palliativversorgung?

In einem vom G-BA geförderten Verbund untersuchen Wissenschaftler des UKJ die Qualität und die Strukturen der ambulanten Palliativversorgung in Deutschland. Um aus den Erfahrungen mit den etwa 250 verschiedenen vertraglichen Regelungen zur spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) Empfehlungen für eine Optimierung dieser wichtigen Versorgungsform abzuleiten, erfassen die Wissenschaftler die Strukturmerkmale der verschiedenen Modelle und gleichen sie stichprobenartig mit medizinischen Dokumentationsdaten ab.

Sie befragen die Mitarbeiter der Palliativteams und andere betreuende Einrichtungen wie Pflege- oder Hospizdienste. Die Rolle der Hausärzte wird analysiert und mit Hilfe von Routinedaten der Krankenkassen ermittelt, welche medizinischen Leistungen die Patienten insgesamt in Anspruch nehmen. Ein zentraler Aspekt ist die Perspektive der Betroffenen.

Nachwuchsgruppe in der Neurogeriatrie erforscht Möglichkeiten zur besseren Adhärenz

Ein zweistufiges Forschungsprojekt untersucht in der wachsenden Gruppe der geriatrischen Patienten mit einer neurologischen Grunderkrankung wie Parkinson, Schlaganfall oder einer Demenz sowohl allgemeine als auch krankheitsspezifische Faktoren, die zu einer Abweichung vom Therapieplan führen, und welche Maßnahmen die Adhärenz verbessern können. Die vom BMBF geförderte Nachwuchsgruppe an der Klinik für Neurologie leitet der Geriater und Neurologe PD Dr. Tino Prell.

Der erste Projektteil ist eine sektorenübergreifende Beobachtungsstudie zur Adhärenz. Basierend auf deren Daten sollen im zweiten Abschnitt des Projekts Maßnahmen zur Verbesserung der Therapietreue entwickelt werden. Deren Wirksamkeit testet dann eine kontrollierte Interventionsstudie in Kooperation mit niedergelassenen Fachärzten. Insgesamt 1000 Patienten will die Nachwuchsgruppe in ihre Untersuchung aufnehmen, für die fünf Jahre veranschlagt sind. Ihr Ziel ist es, spezifische Maßnahmen zu etablieren, die die Adhärenz von neurogeriatrischen Patientinnen und Patienten verbessert.

RESEARCH

AGING AND AGE RELATED DISEASES

Jena School for Ageing Medicine

With funding from the Else Kröner-Fresenius-Stiftung, JUH has set up a doctoral program in 2018, which is focusing on aging medicine. The goal of the Jena School of Ageing Medicine is to train medical and dental students for an academic career as clinician scientists in the field of ageing medicine.

The JSAM Graduate Program offers students, who are interested in research, exciting thesis projects and access to a broad range of skills within the framework of a research-oriented qualification program. The research projects will focus on major questions of ageing and age-related diseases with the aim to define targets for therapeutic interventions that counteract age-related alterations of cellular and systemic functions. The JSAM program aims to accelerate research in ageing medicine and to catalyze the translation of its results into new treatments and therapies.

The tandem mentoring with fellows of Else Kröner Research College AntiAge, which has been established at JUH in 2016, is unique. Each PhD student has a mentor from the Research College who helps him formulate his immediate personal and professional goals and supports him in the implementation.

OrganAge – Perspectives for young clinical scientists

Since October 2018, the DFG has funded the Clinician Scientist program “Organdysfunktion in old age”, OrganAge, at JUH. The goal of the three-year program is to prepare up to 24 young physicians for a research career in translational ageing medicine. The scientific issue is the age-related loss of function and age-associated diseases in many tissues and organs. In an interdisciplinary approach, physicians from various disciplines, e.g. internal medicine, surgery, and neurology, will investigate aging mechanisms and establish new therapeutic interventions. In particular, this should promote translational aging medicine, which is an area that has not been very well developed in Germany so far.

OrganAge will be integrated into a systematic career pathway, which already starts at graduate level, includes medical doctoral thesis and, after the Clinician Scientist program, also supports experienced clinical scientists, Advanced Clinician Scientists.

A three-stage support strategy will be implemented, which at first is seeding interest in research and career planning, and then supports the participants and then supports them by protected time for research, recognition as specialist training time and mentoring directly in their research work. Finally, services such as soft skills training, core facilities, and integration into a scientific network complete the program.

How does outpatient palliative care work?

Leading a consortium funded by G-BA, scientists at JUH are investigating the quality and structures of outpatient palliative care in Germany. The project aims at recommendations for the optimization of specialized outpatient palliative care (SAPV). That important health care service is implemented by approximately 250 different individual contractual provisions.

The scientists record the structural features of the various models and randomly compare them with medical documentation data. They interview the palliative team and other care providers, such as nursing or hospice services. The role of general practitioners is analyzed and with the help of routine data from the health insurance companies it is determined which medical services the patients as a whole take. A central role is played by the perspective of those affected.

Junior Research Group in Neurogeriatrics

In the growing group of geriatric patients with underlying neurological disorders such as Parkinson, stroke or dementia, a two-stage research project examines both general and disease-specific factors that lead to a deviation from the treatment program, and what measures can improve adherence. Geriatrician and Neurologist PD Dr. Tino Prell is head of the junior research group at the Department of Neurology. The group is funded by BMBF.

The first part of the project is a cross-sector observational study on adherence. Based on their results, the second part of the project will develop measures to improve adherence. Their effectiveness then tests a controlled intervention study in cooperation with outpatient medical specialists. The junior research group wants to include 1000 patients in their investigation, which is estimated to take five years in total. Their goal is to establish specific measures that improve the adherence of neurogeriatric patients.



FORSCHUNG

MEDIZINISCHE OPTIK UND PHOTONIK

CeTraMed: Zentrum für translationale Medizin

Auf Empfehlung des Wissenschaftsrates beschloss die Gemeinsame Wissenschaftskonferenz 2017 die Förderung des Forschungsneubaus CeTraMed. Den 50%igen Landesanteil des 28-Millionen-Projektes übernimmt das UKJ. Das Zentrum für translationale Medizin ist der interdisziplinären Erforschung von Krankheitsprozessen, die mit dem Altern einhergehen, gewidmet. Die Forscher im CeTraMed wollen dazu biophotonische Methoden einsetzen und weiterentwickeln.

Im Dialog mit den künftig im Gebäude arbeitenden Forschungsgruppen entstand die Detailplanung für den Neubau. Das Vorgängergebäude wurde im Herbst 2018 geräumt und der Abriss begonnen, so dass sich 2019 die eigentliche Bauphase anschließen kann.

Innovationszentrum ThIMEDOP

Das "Innovationszentrum für Thüringer Medizintechnik-Lösungen: Diagnose, Therapie – Optimierung durch optische Technologien – ThIMEDOP" konnte im September 2018 am UKJ seine Arbeit aufnehmen. Die Kooperation von UKJ, TU Ilmenau und Leibniz-IPHT wird sich vor allem der Stammzell- und Altersforschung sowie der Onkologie widmen und Forschungsprojekte im Bereich der Biomedizintechnik und Mikroskopie durchführen. Zudem sollen neue optische, spektroskopische und biotechnologische Nachweisverfahren entwickelt, die Dauer zur Entwicklung zertifizierter Medizinprodukte verkürzt und generell der Transfer von Forschungsergebnissen in wirtschaftlich verwertbare Verfahren und Produkte beschleunigt werden.

Nach der Fertigstellung des CeTraMed-Gebäudes wird das Zentrum dort einziehen.



DFG-Forschungsgruppe untersucht die Dynamik von Ionenkanälen

Sowohl mit experimentellen als auch mit computerbasierten theoretischen Ansätzen analysiert seit 2017 eine Forschungsgruppe die Aktivierung von Ionenkanälen und Transportern, die den Transport von Ionen und Molekülen durch die Zellmembran hindurch ermöglichen. Sie vermitteln beispielsweise die elektrische Aktivität von Nervenzellen oder steuern die Blutdruckregulation.

Als Beteiligte an solch grundlegenden Lebensprozessen spielen Ionenkanäle auch eine wichtige Rolle für das Verständnis von Krankheitsmechanismen oder für Therapieansätze, etwa wenn durch den gezielten Verschluss solcher Kanäle Krebszellen zum Absterben gebracht werden sollen. Der Verbund von Wissenschaftlern aus sieben Institutionen in Deutschland wird am UKJ koordiniert und von der DFG gefördert.

Schilling-Professur in der translationalen Neuroimmunologie

Die Hermann und Lilly Schilling-Stiftung fördert die Einrichtung einer Forschungsgruppe für translationale Neurowissenschaften an der Klinik für Neurologie UKJ. Auf die mit der Leitung der Gruppe verbundene Schilling-Professur wurde 2019 Prof. Dr. Christian Geis berufen, der auch die neu gegründete Sektion für Translationale Neuroimmunologie leitet.

Ein Forschungsschwerpunkt der Gruppe sind autoimmun bedingte Gehirnentzündungen, die sich u.a. mit psychotischen Symptomen, Epilepsie und Gedächtnisstörungen manifestieren können und bei denen sich das Immunsystem gezielt gegen bestimmte Neurotransmitter-Rezeptoren an den Synapsen wendet. Zur Untersuchung der Rezeptorfunktionen wird dabei auch modernste Bildgebungs- und Messmethoden eingesetzt, wie hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie und elektrophysiologische Techniken. Zu entzündungsbedingten Schädigungen an Synapsen kommt es auch bei systemischen Erkrankungen wie einer Sepsis und bei Alterungs- und degenerativen Prozessen. Die Schilling-Forschungsgruppe wird im Labor die jeweiligen grundlegenden Mechanismen der synaptischen Störung analysieren.

RESEARCH

MEDICAL OPTICS AND PHOTONICS

CeTraMed: Center for Translational Medicine

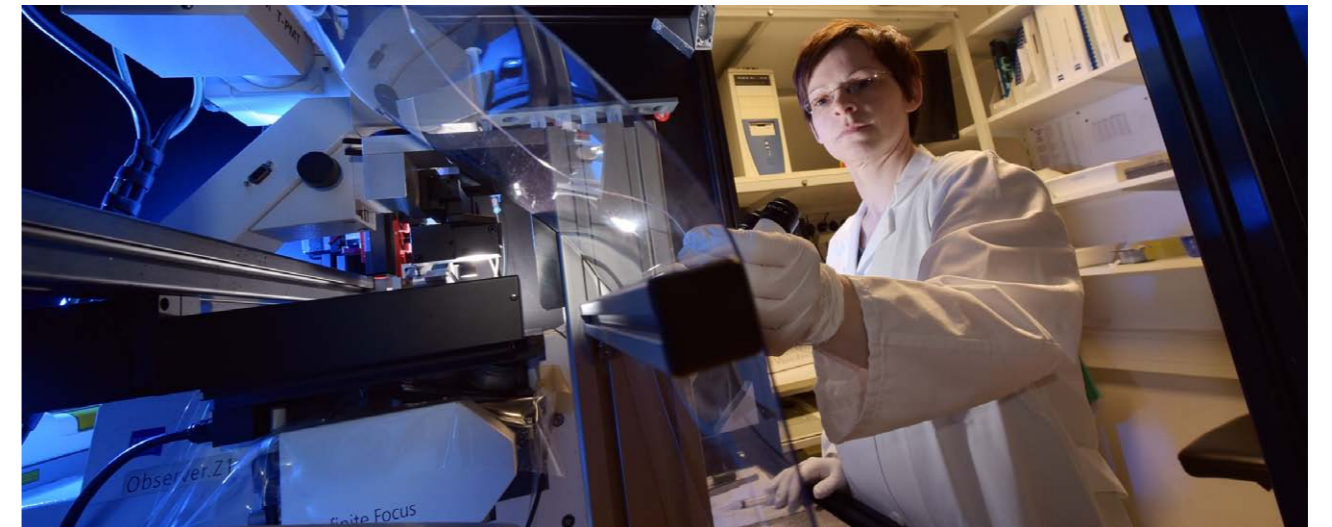
On the recommendation of the Science Council, the Joint Science Conference 2017 decided to fund the new research building CeTraMed. The state share of 50 % of the 28 million project is taken over by JUH. The Center for Translational Medicine is dedicated to the interdisciplinary research into age related disease processes. The researchers in CeTraMed want to use and further develop biophotonic methods.

The detailed planning for the new building was developed in dialogue with the research groups working which will use the building in the future. The predecessor building was cleared in the autumn of 2018 and started with the demolition, so that the actual construction phase can follow in 2019.

Innovation Center ThIMEDOP

The "Innovation Center for Medical Technology Solutions in Thuringia: Diagnosis, Therapy Optimization by Optical Technologies - ThIMEDOP" was able to start work at JUH in September 2018. The cooperation of JUH, TU Ilmenau and Leibniz-IPHT will focus on stem cell and geriatric research as well as oncology and conduct research projects in the field of biomedical engineering and microscopy. In addition, new optical, spectroscopic and biotechnological detection methods will be developed, the duration for the development of certified medical devices will be shortened and the transfer of research results into commercially viable processes and products will be generally accelerated.

Perspectively, the center will be located in the CeTraMed building.



Research unit investigates the dynamics of ion channels

With both experimental and computer-based theoretical approaches, a research group has been analyzing the activation of ion channels and transporters since 2017. These channels, which allow the transport of ions and molecules through the cell membrane, mediate, for example, the electrical activity of neurons or direct blood pressure regulation.

Involved in such fundamental life processes, ion channels also play an important role in the understanding of disease mechanisms or for therapeutic approaches, for example when cancer cells are to be dying by selected blocking of such channels. The network of scientists of seven institutes in Germany is coordinated at JUH and funded by the DFG.

Schilling Professorship in Translational Neuroimmunology

The Hermann and Lilly Schilling Foundation supports the establishment of a research group for translational neurosciences at the Department of Neurology. In 2019, Christian Geis was appointed to the Schilling Professorship. He heads group and the newly established Translational Neuroimmunology Section.

In research, the group focusses on autoimmune encephalitis, which involves psychotic symptoms, epilepsy, and memory disorders, and in which the immune system attacks specific neurotransmitter receptors at the synapses. Receptor function is studied by use of state-of-the-art imaging and measurement methods such as high-resolution fluorescence microscopy and electrophysiological techniques. Inflammatory damage to synapses also occurs in systemic diseases such as sepsis and in aging and degenerative processes. The Schilling research group will analyze the underlying mechanisms of synaptic disorder in the laboratory.

FORSCHUNG

WEITERE HIGHLIGHTS

SMITH – Smart Medical Information Technology for Health Care

Im Rahmen der Medizin-Informatik-Initiative des Bundes startete 2017 das BMBF-Projekt „Smart Medical Information Technology for Health Care – SMITH“, das die wachsende Datenflut in der Medizin mit einer neuen IT-Infrastruktur sammeln und für Forschung und Klinik nutzbar machen will. Um auf Basis dieser Datenintegrationszentren eine nachhaltige Kultur der interdisziplinären Kooperation, der qualitätsgesicherten, strukturierten medizinischen Dokumentation sowie der deutschlandweiten Verfügbarmachung von Fachwissen und Forschungsergebnissen zu stärken, arbeiten Wissenschaftler und IT-Personal der Uniklinika Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen, Halle, Hamburg-Eppendorf, Jena, Leipzig und Rostock in einem Verbund mit weiteren Partnern eng zusammen.

Am Universitätsklinikum Jena wird hierfür die IT-Infrastruktur so weiterentwickelt, dass medizinische Routinedaten der Forschung zugänglich und rückwirkend u.a. für Entscheidungsunterstützungssysteme bereitgestellt werden können. Das Datenintegrationszentrum hält Daten und Dokumente für die Aufbereitung und Analyse auf Basis international standardisierter Kommunikations- und Sicherheitsverfahren (IHE, HL7 CDA, HL7 FHIR etc.) vor und ermöglicht so den einrichtungsübergreifenden Austausch. Gleichfalls schafft das Datenintegrationszentrum die Voraussetzungen, damit neu gewonnene Erkenntnisse aus der durch den Datenaustausch ermöglichten Forschung direkt den Patienten erreichen können.

Förderung für modernste Zellanalytik

Mit insgesamt 1,1 Millionen Euro unterstützt das Thüringer Wissenschaftsministerium im Rahmen seiner Richtlinienförderung die Ergänzung der Forschungsinfrastruktur. Das UKJ erhält zwei hochspezifische Durchflusszytometriegeräte, die quantitative Analysen und Sortierung verschiedenster Zelltypen ermöglichen.

Zum Einsatz sowohl in der experimentellen als auch in der klinischen Forschung soll am Institut für Immunologie erstmals in Thüringen ein Massenzytometer in Betrieb genommen werden. Die Technik erlaubt die simultane Analyse von mehr als 40 Parametern pro einzelner Zelle. Ein weiteres, mit fünf Lasern ausgestattetes, High-end-Durchflusszytometer wird helfen, Biologie und Funktion von Blut- und Immunzellen in alters-assoziierten Erkrankungen und in der Sepsis und Entzündung aufzuklären.

Lange Nacht der Wissenschaften

Im Herbst 2017 erlebte die Lange Nacht der Wissenschaften in Jena ihre sechste Auflage: Wissenschaftler und Entwickler öffneten ihre Labore, präsentierten Experimente, Ergebnisse und Methoden, luden zum Mitmachen ein und standen den neugierigen Besuchern Rede und Antwort. Erstmals konnten Veranstaltungen im Neubau des Klinikums in Lobeda angeboten werden. Aus diesem Anlass, und passend zum 50jährigen Jubiläum des Jenaer Stadtteils, fand die Eröffnung der Wissenschaftsnacht in Lobeda statt. Mit Unterstützung der Künstlergruppe Les Poussières aus Jenas Partnerstadt Aubervilliers bastelten Schüler und Vereine in den große Lampions, die den Campus am Klinikum erstrahlen ließen.

Erstmals war das UKJ auch Gastgeber für andere Institutionen sein, die sich im Klinikum in Lobeda präsentieren. Die neue Cafeteria Hanfried stand ganz im Zeichen von ZEISS Jena. Das Klinikum ist auch die erste Jenaer Station einer Wanderausstellung, die sich dem Schicksal kranker und behinderter Menschen im Nationalsozialismus widmet. Und dann gab es noch: Entdeckungstouren mit Clown Knuddel, Spermien unter dem Mikroskop, ein begehbare Darmmodell, modernste Herzmedizin, Eisbeine mit Kreuzstich, Schmerzforschung, Notfallmedizin hautnah, Erkennungsdienst für Bakterien und, und, und.



RESEARCH

FURTHER HIGHLIGHTS

SMITH – Smart Medical Information Technology for Health Care

As part of the Federal Government's Medical Informatics Initiative, the BMBF project "Smart Medical Information Technology for Health Care - SMITH" was launched in 2017. It aims to collect the growing flood of data in medicine with a new IT infrastructure in order to make it usable for research and clinical applications. On the basis of these data integration centers, scientists and IT staff of the University medicine centers in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen, Halle, Hamburg-Eppendorf, Jena, Leipzig, and Rostock, together with further partners, are establishing a sustainable culture of interdisciplinary cooperation, quality-assured, structured medical documentation as well as nationwide availability of specialist knowledge and research results.

At JUH, the IT infrastructure will be enhanced such that routine medical data will be accessible for instance, for research and, retroactively, for decision support systems. Based on international standards of communication and security (IHE, HL7 CDA, HL7 FHIR etc.), the data integration center provides data and documents for processing and analysis and thus enables cross-device exchange. At the same time, the data integration center creates the prerequisites so that newly gained findings from the research made possible by the data exchange can directly reach the patient.

Funding state-of-the-art cell analysis

JUH receives two highly specific flow cytometry devices that allow quantitative analysis and sorting of a wide range of cell types. The Thuringian Ministry of Science supports that extension of the research infrastructure with a total of 1.1 million euros. As the first of its kind in Thuringia, a high-end mass cytometer is to be put into operation at the Institute of Immunology for use in both experimental and clinical research.

The technique allows the simultaneous analysis of more than 40 parameters per single cell. Another five-laser high-end flow cytometer will help to elucidate the biology and function of blood and immune cells in age-related diseases as well as in sepsis and inflammation.

Open house: Long Night of the Sciences in Jena

Scientists and researchers opened their laboratories, presented experiments, results and methods, invited to participate, and answered the questions of visitors - the Long Night of the Sciences in Jena took place in November 2017. For the first time, events were offered in the new building of JUH in Lobeda. On this occasion, and to mark the 50th anniversary of Lobeda as a Jena district, the Science Night was opened in Lobeda. With the support of the artist group Les Poussières from Jena's twin town of Aubervilliers, students and associations worked on large lanterns that illuminated the campus.

For the first time, the hospital hosted other institutions presenting themselves in Lobeda. The new cafeteria Hanfried was all about ZEISS Jena. Additionally, a traveling exhibition dedicated to the fate of ill and disabled people during National Socialism was shown. Further highlights of the program: discovery tours with the clinic clown, sperm under the microscope, a walk-in intestinal model, modern heart medicine, pork knuckle with cross-stitch, pain research, emergency medicine close up, detection service for bacteria and, and, and.

JENOS – JENAER NEIGUNGSORIENTIERTES STUDIUM DER HUMANMEDIZIN

Mit dem Ziel einer besseren Vorbereitung auf den Berufseinstieg und der Gewinnung hochmotivierter Studierender wurde der Studiengang Humanmedizin komplett überarbeitet. Kern des Jenaer Neigungsorientierten Studiums JENOS ist die Wahl einer der drei Linien Klinik-, Ambulant- oder Forschungsorientierte Medizin als Wahlfach im zweiten Studienabschnitt. Die Neigungslinien nehmen neben dem Kerncurriculum 15 % der Lehrveranstaltungen ein.

2018 hat der erste JENOS-Jahrgang das reformierte Medizinstudium komplett durchlaufen, was Anlass zu einer umfassenden Evaluation durch Studierende und Lehrende bot. Grundsätzlich finden der Ansatz der Schwerpunktsetzung, die Vielfalt und das Engagement der Dozenten Zustimmung, Nachbesserungsbedarf sehen die Studierenden jedoch bei der Abstimmung mit dem Kerncurriculum und der Organisation. Auf der Grundlage der Evaluationen werden der Studienablauf und die -organisation weiterentwickelt.

Prodekan für Studium: Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius
Studiendekanat@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/Studiendekanat



Masterplan 2020

Die Medizinische Fakultät bereitet die Umsetzung des Masterplans Medizinstudium 2020 vor, der in verschiedenen Aspekten bereits im JENOS-Curriculum berücksichtigt ist. Zum Abgleich der Lernziele in den Lehrveranstaltungen der Studiengänge Humanmedizin und Zahnmedizin mit dem jeweiligen Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog wurde im Studiendekanat das Projekt MedMapp gestartet. Um den direkten Dialog von Lehrenden und Lernenden zu erleichtern, finden nach dem Vorbild der „Runden Tische“ im ersten Studienabschnitt nun auch Gesprächsrunden für den Klinischen Abschnitt statt.

Linien-OSCE

Mit einem umfangreichen Prüfungsparcours (Objective Structured Clinical Examination, OSCE) im SkillsLab schlossen insgesamt 175 Studierende im Sommersemester 2017 erstmals die als Wahlfach eingeführten Neigungslinien ab. Jeder Prüfling musste zwölf Prüfungsstationen absolvieren, für die mit großem Aufwand insgesamt 17 Stationen mit 52 linienspezifischen Fallvarianten vorbereitet worden waren.

Alle Studierenden bestanden die Prüfung. In der Evaluation lobten sie das unmittelbare Feedback an jeder Station. Sie halten den OSCE für ein geeignetes Format, um die Vorbereitung auf das Praktische Jahr zu testen. Die Studierenden der Linie Forschungsorientierte Medizin schlossen das Fach mit der Verteidigung ihrer Projektarbeit ab (s. S. 146).

bvmd-Mitgliederversammlung

Im Oktober 2017 fand die 41. Medizinstudierendenversammlung der Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland e.V. (bvmd) in Jena statt. Die etwa 200 Teilnehmer diskutierten vor allem den Masterplan Medizinstudium 2020. Die bvmd repräsentiert die Interessen der mehr als 89.000 Medizinstudierenden gegenüber gesundheits- und hochschulpolitischen Institutionen, fördert den internationalen Austausch und vernetzt Studierende aus dem gesamten Bundesgebiet.

Mentorenprogramm

Aufbauend auf den Erfahrungen des Mentoringprogrammes für das Praktische Jahr ist 2017 zusammen mit der Landesärztekammer ein Konzept für ein Mentorenprogramm entstanden, das sich an Studierende im klinischen Studienabschnitt richtet. 2018 wurde das Programm erstmals angeboten. Ziel des Projektes mit derzeit 89 Mentoren, von denen 18 eine spezielle Schulung absolviert haben, ist die berufliche und persönliche Förderung der Studierenden durch einen erfahrenen Arzt. Sie begleiten über mindestens zwei Semester ihren ärztlichen Mentor in seinem Arbeitsalltag.

Summer School „Ambulante Medizin“

Das seit 2015 am UKJ angesiedelte Ärztescout-Projekt in Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen fördert junge Ärzte, die in der ambulanten Versorgung arbeiten möchten, und berät über Fördermöglichkeiten auf dem Weg zur Niederlassung. Erstmals fand im September 2017 die Summer School „Ambulante Medizin“ statt, an der sich mehrere Facharztpraxen im Thüringer Wald beteiligten.

22 Jenaer Medizinstudierende nutzten die viertägige Veranstaltung, um Einblicke in den Arbeitsalltag der teilnehmenden Praxen und die spezifischen Bereiche der ambulanten Medizin zu erhalten. Aufgrund der positiven Resonanz wird die Veranstaltung seitdem jährlich durchgeführt.

JENOS – JENA INCLINATION-ORIENTED STUDY PROGRAM OF HUMAN MEDICINE

Aiming at a better preparation for the start in medical profession and at the acquisition of highly motivated students, the degree program in human medicine has been completely revised. The heart of JENOS – Jena inclination-oriented study program – is the choice of one of the three lines clinical, outpatient or research-oriented medicine as compulsory elective subject in the second stage of study. In addition to the core curriculum, the inclination lines represent 15 % of the courses.

In 2018, the first yeargroup of JENOS passed the complete program, which gave reason to a comprehensive evaluation by students and by teachers. Basically, the approach of focusing, the diversity of the teaching offer and the commitment of the lecturers agree, but the students see a need for improvement in the coordination with the core curriculum and the teaching organization. On the basis of the evaluations, the curriculum and the organization will be further improved.



Master Plan 2020

The Faculty of Medicine prepares the implementation of the Master Plan for Medical Studies 2020, which is already taken into account in various aspects in the JENOS curriculum. In order to reconcile the learning objectives in the courses of the study programs in Human Medicine and Dentistry with the respective National Competency-Based Learning Objective Catalog, the deanery started the project MedMapp. Talk rounds have been established to foster the direct dialogue between teachers and learners in the second section of study. That takes up the concept of the “Round Tables” in the first study section.

Line OSCE

In the summer semester 2017, a total of 175 students completed the inclination lines with a comprehensive Objective Structured Clinical Examination (OSCE) in SkillsLab. Each examinee had to absolve twelve examination stations, for which a total of 17 stations with 52 different line-specific case variants had been prepared with great effort.

All students passed the exam. In the evaluation, they praised the immediate feedback at each station. They consider the OSCE to be a suitable format to test the preparation for the Practical Year. The students of the research-oriented line completed the subject with the defense of their project thesis (s. p. 147).

Medicine Students' Congress

In October 2017, the 41st Students' Meeting of the Federal Representation of Medical Students in Germany e.V. (bvmd) took place in Jena. Above all, the approximately 200 participants discussed the master plan for medical studies 2020. The bvmd represents the interests of the more than 89,000 students of medicine in relation to institutions in health and in higher education, it promotes international exchange and connects students from all over Germany.

Mentoring

The concept for a mentoring program, which is aimed at students in the clinical study section, was developed together in cooperation with the Landesärztekammer (state authorization association for medical issues) in 2017. That program is grounding on the experience in the Practical Year mentoring. It was offered for the first time in 2018 and is implemented by currently 89 mentors, 18 of whom have undergone special training. The objective of the project is the professional and personal support of the students by an experienced doctor. They accompany their medical mentor in their daily work for at least two semesters.

Summer School “Outpatient Medicine”

The “doctors' scout” promotes young physicians wishing to work in outpatient care and advises them on funding opportunities on that way. The common project of JUH and the Association of Statutory Health Insurance Physicians started in 2015 at JUH. The first Summer School “Outpatient Medicine”, in which several specialist practices participated, took place in the Thuringian Forest in September 2017.

Twenty-two medical students from Jena used the four-day event to gain insights into the day-to-day work of the participating practices and the specific areas of outpatient medicine. Due to the positive response, the event is now held annually.

LEHRE

ANDERE STUDIENGÄNGE UND ÜBERGREIFENDE PROJEKTE

Medizindidaktik

Zur weiteren Verbesserung der Hochschullehre am UKJ baut das Studiendekanat das medizindidaktische Weiterbildungsangebot für Mentoren, Lehrkräfte und Dozenten ständig aus. Fünf Mitarbeiter des UKJ konnten 2017 die etablierten Zertifikatskurse der Medizindidaktik abschließen.

Mit Förderung durch die Medizinische Fakultät belegen regelmäßig Lehrende den berufsbegleitenden Masterstudiengang „Medical Education“, zwei Dozenten konnten ihr Studium 2017 abschließen. Der Neuropathologe PD Dr. Bernd Romeike beschäftigten sich in ihren Masterarbeiten mit der Wirkung von peer-teaching-Elementen und dem Einsatz neuer Medien insbesondere im Histologiekurs. Im integrierten klinischen Kurs des Zahnmedizinstudiums untersuchte die Kinderzahnmedizinerin PD Dr. Ina Schüller, wie strukturiertes qualifiziertes Feedback zur Verbesserung des Lernerfolgs beiträgt.

Die neu eingerichtete Akademie für Lehrentwicklung an der Friedrich-Schiller-Universität unterstützt die Projekte „Onkologische Fallkonferenzen in der Lehre“ und „Entwicklungsdialog Jenaer Medizindidaktik“ an der Medizinischen Fakultät.

„Curricula der Zukunft“

Der Freistaat Thüringen fördert im Rahmen seiner Strategie zur Digitalisierung im Hochschulbereich die Entwicklung eines interdisziplinären Modellstudiengangs „E-Health and Communication“ als Weiterbildungsstudiengang für akademische Berufsgruppen in der Gesundheitsversorgung. Der inhaltliche Fokus des geplanten Studienangebots liegt auf der Informationsvermittlung und Kommunikation in Behandlungs- und Behandlungsprozessen, welche zunehmend durch digitale Technologien bestimmt werden.

MSc Molecular Medicine

In der Evaluation der Masterstudiengänge der Friedrich-Schiller-Universität schnitt das MSc-Programm Molecular Medicine überdurchschnittlich ab, insbesondere die Absolventen bewerteten ihr Studium positiv. Die Grundstruktur des international ausgerichteten und forschungsorientierten Studiengangs hat sich bewährt, 40 % der Absolventen bleiben in Jena, zumeist für eine Promotion. Ein mit der Universität Montreal angebotener Doppelabschluss soll den Studiengang künftig noch attraktiver machen.

	2017	2018
Studierende gesamt (Frauen)	2.565 (1709)	2.595 (1719)
Studienanfänger		
Humanmedizin	261 (188)	262 (196)
Zahnmedizin	57 (37)	58 (46)
MSc Molecular Medicine	24 (16)	19 (15)
MSc Medical Photonics	17 (7)	21 (11)
Absolventen		
Humanmedizin	232 (166)	249 (156)
Zahnmedizin	49 (37)	46 (28)
MSc Molecular Medicine	28 (21)	29 (20)
Promotionen	207 (134)	223 (158)
Habilitationen	12 (7)	15 (6)

Tabelle: Studierenden und akademische Verfahren



TEACHING

OTHER DEGREE PROGRAMS AND CROSS-CUTTING PROJECTS

Medical Education

To further improve academic teaching at JUH, the Dean's Office is constantly expanding the advanced training programs for mentors, teachers and lecturers. Five employees of JUH were able to complete the established certificate courses in medical didactics in 2017.

The Faculty of Medicine regularly supports lecturers, who study in the extra-occupational master program "Medical Education". Two lecturers completed their studies in 2017. In his master thesis, the neuropathologist PD Dr. Bernd Romeike dealt with the effects of peer-teaching elements and the use of new media, especially in the histology class. PD Dr. Ina Schüller, a lecturer in pediatric dentistry, analyzed how structured qualified feedback contributes to improving the learning success in the integrated clinical dentistry course.

The newly established Academy for Teaching Development at the Friedrich Schiller University supports the projects "Onco-logical Case Conferences in Teaching" and "Development Dialogue Jenaer Medizindidaktik" at the Medical Faculty.

„Curricula of future“

As part of its digitization strategy for higher education, the Free State of Thuringia is promoting the development of an interdisciplinary model study program "e-Health and Communication" as a continuing education program for academic health care professionals. The curriculum of the planned course focusses on information transfer and communication in treatment and care processes, which are increasingly determined by digital technologies.

MSc Molecular Medicine

The master program Molecular Medicine program ranked above average in the evaluation of the Master's degree programs at the Friedrich Schiller University. In particular the graduates rated their studies positively. The basic structure of the internationally oriented and research aligned degree program has proven successful, 40 % of the graduates stay in Jena, mostly for a doctorate. A double degree offered by the University of Montreal is intended to make the program even more attractive in the future.

	2017	2018
students in total (women)	2.565 (1709)	2.595 (1719)
first year		
medicine	261 (188)	262 (196)
dentistry	57 (37)	58 (46)
MSc Molecular Medicine	24 (16)	19 (15)
MSc Medical Photonics	17 (7)	21 (11)
graduates		
medicine	232 (166)	249 (156)
dentistry	49 (37)	46 (28)
MSc Molecular Medicine	28 (21)	29 (20)
doctorates	207 (134)	223 (158)
habilitations	12 (7)	15 (6)

Table: Students and academic qualifications

DAS DEKANAT VON PROFESSOR KLAUS BENNDORF

MIT KLARER HALTUNG UND PRINZIPIEN

Professor Klaus Benndorf prägte als der erste hauptamtliche Dekan der Medizinischen Fakultät und Wissenschaftlicher Vorstand des Universitätsklinikums Jena von 2007 bis 2018 die Entwicklung der Fakultät

Nach elf Jahren endete im Dezember 2018 die Amtszeit von Professor Klaus Benndorf. Der Herz-Kreislauf-Physiologe war im Herbst 2007 zum Dekan der Medizinischen Fakultät gewählt und mehrfach wiedergewählt worden. Entsprechend dem kurz vorher in Kraft getretenen neuen Hochschulgesetz stand er nicht nur erstmals hauptamtlich der Fakultät vor, sondern vertrat als Wissenschaftlicher Vorstand die Bereiche Forschung und Lehre im Klinikumsvorstand.

In seiner ersten Fakultätsratssitzung als Dekan im November 2007, der ersten von insgesamt 120, lud er zur aktiven Beteiligung an der Weiterentwicklung der Fakultät ein, die er in der folgenden Dekade entscheidend vorantrieb. Im Vorfeld der Begutachtung durch den Wissenschaftsrat stieß er einem breit angelegten und durchaus kontrovers geführten Diskussionsprozess die Neuausrichtung der Forschungsschwerpunkte an.

Die Schwerpunktthemen Sepsis sowie Altern sind heute überregional sichtbar bzw. auf dem besten Weg dorthin. In der Amtszeit von Prof. Benndorf etablierte das UKJ das Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen und das ZIK Septomics, es warb den Forschungsneubau CeTraMed ein und war jüngst am Erfolg des Jenaer Exzellenzclusters „Balance of the Microverse“ beteiligt. Als Sprecher des Transregio-SFB „ReceptorLight“ und der Forschergruppe „Dynlon“ gestaltete Prof. Benndorf den Schwerpunkt Medizinische Photonik auch wissenschaftlich maßgeblich selbst mit, er führte den Forschungscluster „Receptome“ bis in die Endrunde der Exzellenzinitiative.

Deutlich wird der Erfolg dieser Profilierungsstrategie in den wissenschaftlichen Ergebnissen und rein quantitativ an den Publikationen und Drittmiteinnahmen der Medizinischen Fakultät, die sich in der Amtszeit von Prof. Benndorf um 100 % bzw. 140 % erhöht haben.

Im Bereich der Lehre ist die Bilanz ebenso beeindruckend: In einem Großprojekt reformierte die Fakultät das Medizinstudium, sie konzipierte und realisierte den neigungsorientierten Studiengang JENOS. Zudem etablierte das UKJ 2009 bzw. 2016 die zwei neuen Masterprogramme Molekulare Medizin und Medizinische Photonik, letzteres ist einzigartig in Deutschland.

Das Thema Bauen begleitete die Amtsjahre von Prof. Benndorf stetig. Den 2. Bauabschnitt in Lobeda erlebte er von den Planungen bis zur Einweihung, genauso das Septomics-Gebäude auf dem Beutenberg. Weniger spektakulär, aber für die Weiterentwicklung der Fakultät genauso wichtig ist die Vielzahl der akademischen Verfahren, die Prof. Benndorf in elf Jahren an der Fakultät verantwortlich begleitete: über 2000 Promotionen, fast 150 Habilitationen und gut 100 Berufungsverfahren, in denen er 60 neue Professoren und Professorinnen für die Fakultät gewinnen konnte.

Anlässlich seiner Verabschiedung als Dekan würdigten die Fakultätsangehörigen die Geradlinigkeit, mit der Professor Benndorf die Fakultät führte und dass er trotz Schwerpunktförderung die Freiheit der Forschung zusicherte. Die Studierenden bedankten sich dafür, dass ihnen seine Tür stets offen stand um Bitten zu äußern und Probleme anzusprechen. Als „einen Menschen mit klarer Haltung und Prinzipien“ würdigte ihn der Präsident der Friedrich-Schiller-Universität, Professor Walter Rosenthal. Mit Klugheit, Umsicht und Beständigkeit habe er sein Amt wahrgenommen und maßgeblich zur Weiterentwicklung des Forschungsprofils der Medizinischen Fakultät beigetragen.



DEAN PROFESSOR KLAUS BENNDORF

WITH CLEAR STANCE AND PRINCIPLES

Being the first full-time Dean of the Faculty of Medicine and Academic Director of Jena University Hospital from 2007 to 2018, Professor Klaus Benndorf left its mark on the development of the faculty

After eleven years, the term of office of Professor Klaus Benndorf ended in December 2018. The cardiovascular physiologist was elected Dean of the Faculty of Medicine in autumn 2007 and was re-elected several times. In accordance with the Higher Education Act newly adopted shortly before, he became not only the first full-time head of the faculty, but also the first academic director representing the areas of research and teaching in the board of directors.

In his first faculty council meeting as dean in November 2007, the first of a total of 120, he invited to actively participate in the further development of the faculty, which he decisively pushed forward in the following decade. Prior to the review by the Wissenschaftsrat, he initiated a broad and sometimes controversial discussion process aimed at realigning the research profile of JUH.

The focus areas Sepsis and Aging are now visible on a trans-regional level or are well on their way there. During the tenure of Prof. Benndorf, JUH established the Center for Sepsis and Sepsis Sequelae and ZIK Septomics, it raised funding for the new research building CeTraMed and was recently involved in the success of the Jena excellence cluster “Balance of the Microverse“. As spokesperson of the Transregio CRC “ReceptorLight“ and of the research group “Dynlon“, Prof. Benndorf also scientifically shaped the focus Medical Photonics by himself, leading the research cluster “Receptome“ into the final round of the Excellence Initiative.

The success of this profiling strategy becomes obvious in the scientific results and is expressed quantitatively in the increase of publications and third-party funding, which amounts 100 % and 140 %, respectively, during the term of office of Prof. Benndorf.

Concerning study and teaching, the balance sheet is just as impressive: in a major project, the faculty reformed medical studies and designed and implemented the inclination-oriented curriculum JENOS. In addition, JUH established the two new master programs Molecular Medicine and Medical Photonics in 2009 and 2016, the latter being unique in Germany.

The topic of construction steadily accompanied the years in office of Prof. Benndorf. He experienced the second construction phase in Lobeda from the planning up to the inauguration, as well as the Septomics building at Beutenberg Campus. Less spectacular, but equally important for the further development of the faculty is the multitude of academic procedures that Prof. Benndorf has accompanied in charge in eleven years at the faculty: more than 2,000 doctorates, nearly 150 habilitations and over 100 appointment procedures, in which he could attract 60 new professors for the faculty.

On the occasion of his departure as dean, the faculty members appreciated the straightforwardness with which Professor Benndorf headed the faculty, and that he, despite promoting key areas, assured the freedom of research. The students thanked him for always having his door open to make requests and raise issues. The President of the Friedrich Schiller University, Professor Walter Rosenthal, honored him as “a man of clear stance and principles“. With wisdom, prudence and persistency, he had assumed his office and contributed significantly to the further development of the research profile of the Medical Faculty.

BERUFUNGEN

HIGH-SPEED-AUFNAHMEN IM SIGNALNETZ

Der Chemiker und Pharmakologe Carsten Hoffmann ist seit 2017 Professor für Molekulare Zellbiologie am Universitätsklinikum Jena und leitet das gleichnamige Institut im Centrum für Molekulare Biomedizin. Zur Erforschung der Signalprozesse in der Zelle untersucht er die Funktion von Rezeptoren und Proteinen mit modernster Bildgebung, die eine zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich erreicht. Dabei konzentriert sich das Interesse auf die Funktion der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, einer großen Familie von Membranproteinen, die an einer Vielzahl von Reizverarbeitungsprozessen beteiligt und Andockstelle für 30 % der pharmazeutischen Wirkstoffe ist.



SCHONEND ABER EFFEKTIV

Die Behandlung von Patienten vom Säugling bis zum Greis, mit gut- und bösartigen Erkrankungen vom Hirn bis zur Ferse, im Team mit fast allen anderen Fachrichtungen und mit Naturwissenschaftlern, medizinisch-technischen Assistenten und Pflegespezialisten – Andrea Wittig schätzt die Vielseitigkeit der Strahlentherapie. Sie ist seit Juli 2017 Professorin für Strahlentherapie und Direktorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie. Die Klinik beteiligt sich sowohl mit strahlenbiologischen Fragestellungen als auch mit methodisch-technischen Projekten an der Weiterentwicklung des Faches, die eine effektive Behandlung der Zielstrukturen und die bestmögliche Schonung der umliegenden Gewebe und Organe zum Ziel hat.

APPOINTMENTS

HIGH-SPEED RECORDING IN SIGNALING

Since the summer term 2017, chemist and pharmacologist Carsten Hoffmann has been professor of molecular cell biology at Jena University Hospital, where he heads the institute of the same name in the Center for Molecular Biomedicine. In order to explore signaling processes in the cell, he investigates the function of receptors and proteins by high-end microscopy techniques, which achieve temporal resolution in the millisecond range. Hereby, the focus is set on the function of G-protein coupled receptors. This large family of membrane proteins is multiply involved in stimulus processing and represents the docking sites for 30 % of pharmaceutical agents.



GENTLE BUT EFFECTIVE

The treatment of patients from infants to the elderly, with benign and malignant diseases, from brain down to heel, in collaboration with almost all other medical specialties and in a team with scientists, medical technicians and nursing specialists – Andrea Wittig appreciates the versatility of radiotherapy. She was appointed professor of radiation therapy and director of the Clinic for Radiotherapy and Radiation Oncology in July 2017. The clinic is contributing to the advancement of radiooncology with radiobiological research as well as methodological-technical projects. The aim is an effective treatment of the target structures and the best possible protection of the surrounding tissues and organs.

WIE SEHNEN UND KNOCHEN BESSER HEILEN

Als neue Professorin für Experimentelle Unfallchirurgie erforscht Britt Wildemann an der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Biologie und Regenerationsverhalten von Geweben des Bewegungsapparates, vor allem von Sehnen. Dabei untersucht sie die patientenspezifischen biologischen Eigenschaften der Zellen im Sehngewebe und fragt nach dem Einfluss von Alter, Geschlecht und Schädigung auf das Regenerationspotential. Sie widmet sich auch den Mechanismen der Knochenheilung und wie diese durch Wachstumsfaktoren und entsprechend ausgestattete Biomaterialien gefördert werden kann, sowie der Infektionsprophylaxe und -therapie.

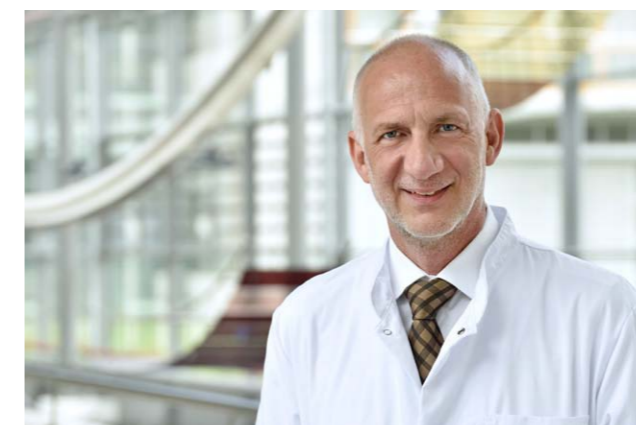


HOW TENDONS AND BONES HEAL BETTER

As the new professor of experimental trauma surgery at the Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, Britt Wildemann is researching the biology and regeneration mechanisms of musculoskeletal tissues, especially tendons. She investigates the patient-specific biological properties of the cells in the tendon tissue and analyzes the influence of age, gender and damage on the regeneration potential. The biologist is also dedicated to the mechanisms of bone healing and its promotion by growth factors and appropriately equipped biomaterials. Another focus of research is the prevention of infections through the functional coating of implant materials.

HYGIENENETZWERK FÜR PATIENTENSICHERHEIT

Seit Sommer 2018 hat Frank Kipp die neue Professur für Krankenhaushygiene im Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene inne. Der Facharzt für Hygiene und Mikrobiologie und promovierte Gesundheitswissenschaftler versteht sich als Netzwerker zwischen Infektionsmedizin, mikrobiologischer Diagnostik, den klinischen Partnern der verschiedensten Fächer und der Pflege – mit dem gemeinsamen Ziel, das Auftreten und die Verbreitung von Krankenhausinfektionen zu vermeiden. Dazu sollen die Etablierung einer molekularbiologischen Erregerdiagnostik mit Hochdurchsatzverfahren und die effiziente Steuerung der Hygienemaßnahmen in der Klinik beitragen.



NETWORKING IN HYGIENE FOR PATIENT SAFETY

Since the summer 2018, Frank Kipp has held the professorship for hospital hygiene, which has been newly established at the Institute of Infectious Diseases and Infection Control. The specialist in hygiene and microbiology and health scientist considers himself as a network partner for colleagues in infection medicine, microbiological diagnostics, patient care, and the clinical partners of various specialties. Their common goal is avoiding the occurrence and spread of hospital infections. To this end, the establishment of molecular biology pathogen diagnostics with high-throughput procedures and the efficient control of hygiene measures in the clinic is planned.

BERUFUNGEN

KIEFERORTHOPÄDIE OHNE ALTERSGRENZE

Unter Zahnfehlstellungen leiden nicht nur Kinder und Jugendliche, sondern auch Erwachsene, z.B. nach einer Parodontosebehandlung. Dabei können auch Zahnschienen an den Innenseiten der Zähne eingesetzt werden, um einen Zahn behutsam in das Zahnfach zurückzubewegen. Diese Lingualtechnik ist einer der klinischen Schwerpunkte des neuen Professors für Kieferorthopädie, Collin Jacobs, die er in seiner Poliklinik am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde etablieren möchte. Hierfür absolvierte der Human- und Zahnmediziner ein zusätzliches Masterstudium. Seine weiteren Forschungsthemen sind pharmakologische, zellbiologische und immunologische Aspekte von Knochenerneuerung und Gefäßneubildung.



GRIPPEVIREN UND WIRT IM ZWIEGESPRÄCH

Über welche Signalprozesse steuern Influenzaviren ihre Wirtszellen, wie wird die von ihnen hervorgerufene Abwehrreaktion reguliert und welche der wirtseigenen Signalproteine eignen sich als Angriffspunkte für neue Therapiestrategien gegen Influenzavirus Infektionen? Mit diesen Forschungsfragen beschäftigt sich die Biologin Christina Ehrhardt, die seit Herbst 2018 die Sektion für Experimentelle Virologie am Institut für Medizinische Mikrobiologie leitet. Sie untersucht auch das bislang wenig erforschte molekulare Wechselspiel zwischen verschiedenen Atemwegserregern und dem Wirt, wenn z. B. zur Grippevirus- eine bakterielle Infektion hinzukommt, und trägt so zum Verständnis von Komplikationen im Infektionsverlauf bei.

ARBEITSMEDIZIN FÜR ALTERNDE GESELLSCHAFT

Als neue Professorin für Arbeitsmedizin leitet Astrid Heutelbeck seit August 2018 das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin. Die Arbeitsmedizinerin, Sozialmedizinerin, Umweltmedizinerin und Allergologin forscht zur Prävention, Diagnose und Rehabilitation von berufsbedingten Atemwegserkrankungen. Auch die Herausforderungen zur Früherkennung arbeitsbedingter Erkrankungen und zum Erhalt der Beschäftigungsfähigkeit vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung und einer sich wandelnden Arbeitswelt sind Tätigkeitsschwerpunkte. Die Professur wird zunächst von Berufsgenossenschaften, der Unfallkasse und Thüringer Ministerien gefördert.



MEDIZINISCHES FACH MIT VIELEN PARTNERN

Seit 2018 hat Florian Daniel Zepf die Professur für Kinder- und Jugendpsychiatrie inne. Die klinischen Schwerpunkte des Direktors der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie sind die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeits- und depressiven Störungen sowie von Jugendlichen, die sich als TransGender identifizieren. Sein Forschungsinteresse gilt neurophysiologischen Untersuchungen bei ADHS und aggressiven Verhaltensstörungen, entwicklungspsychologischen Fragen von Impulsivität, Aggression und begleitenden Aspekten sowie neuropharmakologischen Untersuchungen zum Neurotransmitterstoffwechsel.

APPOINTMENTS

ORTHODONTICS WITHOUT AGE LIMIT

Misalignments of the teeth not only affect children and adolescents, but also adults, e.g. after a periodontal treatment. Here, braces can be used at the interior sides of the teeth to gently readjust a tooth that has moved out of the tooth socket. This lingual technique is one of the clinical focuses of the new professor of orthodontics, Collin Jacobs, whom he plans to establish in his polyclinic of Orthodontics at the Center for Oral and Maxillofacial Surgery. For this purpose, the physician and dentist completed an additional special master's program. Further research topics are pharmacological, cell biological and immunological aspects of bone regeneration and neovascularization.



INFLUENZA VIRUS AND HOST IN DIALOGUE

Which cellular signaling processes of the host are regulated by influenza viruses, how is the provoked immune reaction controlled, and which of the signaling factors are potential targets for new therapeutic strategies against influenza virus infections? The biologist Christina Ehrhardt, newly appointed professor of virology and head of the Experimental Virology Section at the Institute of Medical Microbiology since winter semester 2018, deals with these research questions. She also investigates the hitherto poorly understood molecular interplay between different pathogens of the respiratory tract and the host, e.g. viral and bacterial co-infection, for a better understanding of complications in the course of infection.

OCCUPATIONAL MEDICINE FOR AGING SOCIETY

Astrid Heutelbeck, newly appointed professor of occupational medicine, took over the direction of the Institute for Occupational, Social and Environmental Medicine in August 2018. The specialist in occupational medicine and in allergology is researching the prevention, diagnosis and rehabilitation of occupational respiratory diseases. She is also dedicated to the challenges occurring by the demographic change and the changing world of work, e.g. the early detection of work-related illnesses and the preservation of employability. In the first years, the professorship is funded by employers' liability insurance associations, the statutory accident insurance and Thuringian ministries.



MEDICAL SPECIALTY WITH MANY PARTNERS

Florian Daniel Zepf has been professor of child and adolescent psychiatry since November 2018. One particular area of clinical interest of the new department director is the treatment of children and adolescents with attention deficit disorders (ADHD) and depressive disorders, as well as addressing the mental health needs of young people who identify as transgender. His research interests include neurophysiological studies in patients with ADHD, aggressive behavior, as well as developmental psychological aspects of impulsivity, aggression and relevant co-morbidities. Another research focus is on neuropharmacological studies of neurotransmitter metabolism.

Das Institut ist für das Fach Makroskopische Anatomie in der vorklinischen Lehre verantwortlich. Daneben führt es anatomische Lehrveranstaltungen für Studierende anderer Fächer und Weiterbildungskurse für ausgebildete Ärzte durch. Unsere Forschung konzentriert sich auf die Grundlagen der Wahrnehmung von visueller Schönheit. Weitere Forschungsprojekte gibt es in der Neuroembryologie und der klinischen Anatomie.

Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Redies
Teichgraben 7, 07743 Jena
Christoph.Redies@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/anatomie1

FORSCHUNGSPROJEKTE

Statistische Eigenschaften von Kunstbildern als Grundlage der ästhetischen Wahrnehmung

Prof. Dr. Dr. Christoph Redies (2017-2018)

In dem Projekt werden die Eigenschaften von Kunstbildern mit denen von nicht-ästhetischen Bildern (z.B. Photos von Objekten oder Naturszenen) verglichen. Kunstbilder weisen Besonderheiten hinsichtlich der räumlichen Verteilung ihrer Bildelemente auf. Diese Eigenschaften werden gezielt in synthetischen Bildern manipuliert, um ihre ästhetische Wirkung auf den Menschen zu untersuchen. Außerdem werden Bildeigenschaften in Werken verschiedener Kulturkreise, Stilrichtungen und Künstlergruppen verglichen (Brachmann et al., 2017; Redies et al., 2017).

Abb.: Ölgemälde von Paul Cézanne („Stilleben“, 1886/1890) und Darstellung der Helligkeitsgradienten (rechts, S. 27) im Bild. Die Orientierungen der Helligkeitsgradienten ist in Ölgemälden relativ gleichmäßig über alle Orientierungen verteilt.



Attraktivität: Statistische Eigenschaften vs. individuelle Merkmale von Personen in Gesichterbildern

Dr. Gregor U. Hayn-Leichsenring, Prof. Dr. Dr. Christoph Redies (DFG FOR 1097, 2012-2017)

In Bildern von menschlichen Gesichtern werden statistische Eigenschaften höherer Ordnung und ihr Einfluss auf die Wahrnehmung von persönlichen Gesichtszügen, insbesondere der Attraktivität, untersucht. Dabei wird in Adaptationsversuchen und mit EEG-Ableitungen gemessen, inwieweit Eigenschaften, die auf den unteren Ebenen der Sehsystems verarbeitet werden, die Wahrnehmung von Gesichtsidetität und -attraktivität beeinflussen können.

Differenzierung des Schönheitsempfindens

Dr. Gregor Hayn-Leichsenring (2015-2017)

Schön ist nicht gleich schön. Eine Binnendifferenzierung der Schönheitswahrnehmung ist das Ziel des von uns verfolgten Ansatzes im Rahmen der empirischen Ästhetikforschung. Dabei wird anhand verschiedener psychologischer Methoden zwischen der Wahrnehmung von Gesichterattraktivität und Kunstschönheit unterschieden. Außerdem wird untersucht, ob bestimmte Persönlichkeitsmerkmale der Betrachter mit visuellen Präferenzen für statistische Bildeigenschaften in Verbindung gebracht werden können (Schulz und Hayn-Leichsenring, 2017).

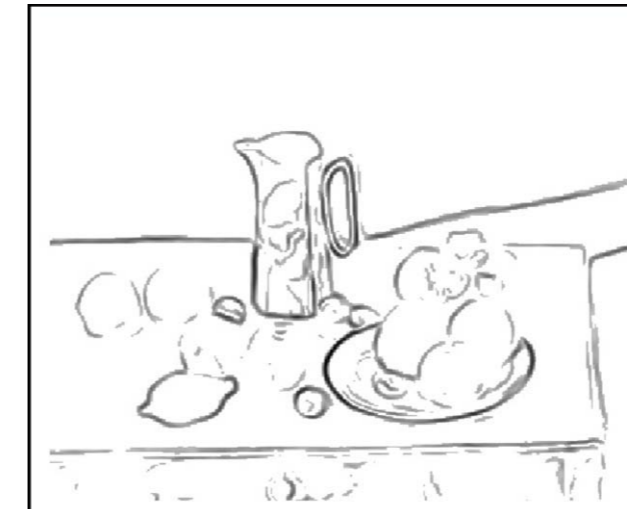
WEITERE PROJEKTE

Klinische Anatomie und Teratologie

Dr. Rosemarie Fröber

The Institute of Anatomy I is responsible for teaching macroscopic anatomy to students of medicine, dentistry and other disciplines. It also organizes anatomical workshops for clinicians. In research, the institute focuses on the basis of beauty perception in the visual system. Other research projects relate to neuroembryology and clinical anatomy.

RESEARCH PROJECTS



Universal statistical properties of art images as the basis for aesthetic perception

We compare the image properties of artworks with those of non-aesthetic images (e.g., photographs of objects or natural scenes). Images of artworks exhibit regularities in the spatial distribution of their pictorial elements. We manipulate these properties in synthetic images to study their effect on the aesthetic perception of human observers. In addition, we compare the image properties of artworks from diverse cultural provenance, various styles and different groups of artists (Brachmann et al., 2017; Redies et al., 2017).

Fig.: Oil painting by Paul Cézanne („still life“, 1886/1890, p. 26) and the corresponding image of luminance gradients. The orientation of the luminance gradients is relatively evenly distributed across all orientations in oil paintings (Redies et al., 2017).

Attractiveness: Statistical properties versus individual person characteristics of face images

We investigate higher-order statistical properties of face images and their relation to the perception of individual characteristics of a person, especially facial attractiveness. In adaptation experiments and with EEG recordings, we determine in how far such properties, which can be processed at low levels in the visual system, play a role in the perception of face identity and face attractiveness.

Differentiation of beauty perception

The aim of our approach in empirical aesthetics research is to analyze different aspects of beauty perception. For this purpose, we apply several psychological methods in order to differentiate between facial attractiveness and artistic beauty. Furthermore, we investigate the connection between personality traits of the viewers and visual preferences for images with specific statistical properties (Schulz and Hayn-Leichsenring, 2017).

Automatic processing of aesthetic visual stimuli in the human brain

In this project, we study how the human brain processes aesthetic visual stimuli. With EEG recordings, we compare the response of the brain to artworks and to similar images without artistic intent. The brain can detect the differences between the two types of images fast and automatically, even if attention is diverted to an independent task (Menzel et al., 2018).

FURTHER PROJECTS

Clinical Anatomy and Teratology

Expression profiles of N-cadherin and protocadherin-19 in postnatal mouse limbic structures

We investigate the expression pattern of protocadherin-19 (Pcdh19) and N-cadherin (Ncdh) at postnatal stages in the limbic system of mice. Results suggest a strong expression of both Ncdh and Pcdh19 and their co-expression in the nuclei of the amygdala, the hippocampus and the ventral hypothalamus. Detailed neuroanatomical analyses revealed the fine regulation of Pcdh19 and Ncdh expression at the boundaries between several nuclei. The molecular complex formed by the two cadherins is possibly involved in developmental maturation of the postnatal limbic system in mouse (Schaarschuch and Hertel, 2018).

PUBLICATIONS

Brachmann A, Barth E, Redies C. Using CNN features to better understand what makes visual artworks special. *Front Psychol.* 2017, 8:830

Menzel C, Kovács G, Amado C, Hayn-Leichsenring GU, Redies C. Visual mismatch negativity indicates automatic, task-independent detection of artistic image composition in abstract artworks. *Biol Psychol.* 2018, 136:76-86

Redies C, Brachmann A, Wagemans J. High entropy of edge orientations characterizes visual artworks from diverse cultural backgrounds. *Vision Res.* 2017, 133:130-144

Schaarschuch A, Hertel N. Expression profile of N-cadherin and protocadherin-19 in postnatal mouse limbic structures. *J Comp Neurol.* 2018, 526:663-680

Schulz K, Hayn-Leichsenring GU. Face attractiveness versus artistic beauty in art portraits: a behavioral study. *Front Psychol.* 2017, 8:2254

Im Institut für Anatomie II forschen wir auf den Gebieten der Schleimhaut-Immunabwehr, der Epithelzellbiologie, der Neuroendokrinologie, der Farbstoff- und Steroidchemie sowie zur Entwicklung digitaler Lehrangebote. Hierzu verwenden wir moderne bildgebende Methoden, wie z.B. die intravitale 2-Photonen-Mikroskopie, aber auch molekulare, elektrophysiologische und chemischen Techniken. In der studentischen Lehre verfolgen wir innovative Konzepte, wie die webbasierte Histologie (Virtueller Histokasten Jena), und bieten zusätzliche Veranstaltungen zur gezielten Vorbereitung auf die Ärztliche Prüfung an.

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Gebert
Teichgraben 7, 07743 Jena
Andreas.Gebert@med.uni-jena.de
www.anatomie2.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Intravitale Zwei-Photonen-Mikroskopie an Schleimhäuten

Prof. Dr. Andreas Gebert (DFG SPP 1313, 2012-2017)

Mit der intravitralen Zwei-Photonen-Mikroskopie werden die mukosalen Barrieren, insbesondere des Darms, im narkotisierten Versuchstier bildgebend untersucht und Bewegungsvorgänge *in vivo* quantifiziert. Dies wird in der AG Gebert u.a. dazu benutzt, die Invasion von pathogenen Bakterien in Darmwand und Organismus bildgebend zu untersuchen sowie die Dynamik der Deckzellschicht. Von speziellem Interesse sind hierbei die Interaktionen von Lymphozyten und anderen Zellen des Immunsystems mit den barrierebildenden Epithelzellen.

Oxytocinerge Projektionen im menschlichen Gehirn

Prof. Dr. Gustav F. Jirikowski (bis 2020)

Oxytocin löst Wehen und Milcheinschuss aus. Es ist auch an der Steuerung von Sexual- und Brutpflegeverhalten beteiligt und wird mit affektiven Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Oxytocin wird von Neuronen im Hypothalamus gebildet, die in Neurohämorgane projizieren. Oxytocinerge Nervenendigungen finden sich in enger Beziehung zu Blutgefäßen, zum dritten Ventrikel sowie in Teilen des limbischen Systems. In diesem Projekt wird der Verlauf oxytocinerge Projektionen im menschlichen Gehirn mit immunhistochemischen und fluoreszenzmikroskopischen Verfahren untersucht.

Charakterisierung der Makromolekülpassage in Epithelien

Dr. Jan F. Richter

Die Barrierefunktion von Epithelien ist für die Abgrenzung von Körperkompartimenten entscheidend. Sie wird für die immunologisch bedeutsame Klasse der Makromoleküle mit von uns neu entwickelten hochauflösenden Tracing-/Imagingmethoden untersucht. Dadurch ist es möglich, in hunderttausenden Zellen eines typischen Epithels seltene, aber entscheidende Durchtrittseignisse für Makromoleküle zu lokalisieren und Vorkommen und Eigenschaften solcher Permeationswege zu charakterisieren.

Einfluss von Östrogen auf Nervenzellen

Dr. Veronika M. Gebhart (EMBO, seit 2013)

Östrogene wirken protektiv auf Nervenzellen, der zugrunde liegende Mechanismus ist aber nur teilweise verstanden: Sowohl nukleäre als auch Membran-assoziierte Rezeptoren sind bekannte Schlüsselfaktoren, die Rolle anderer Proteine, wie z.B. des spezifischen Bindungsglobulins, ist weitgehend unklar. Die Bedeutung der verschiedenen Östrogenrezeptoren und deren Lokalisation werden kontrovers diskutiert. Im Projekt wird das Verhalten von Steroiden an der Plasma- und Kernmembran sowie deren Aufnahme in die Zelle mit molekularen und mikroskopischen Techniken untersucht.

Webbasierte interaktive Mikroskopie im histologischen Unterricht für Studierende

Dr. Torsten Bölke, Prof. Dr. Andreas Gebert (2018-2019)

In diesem Lehrprojekt wird ein neuartiges webbasiertes System für die virtuelle Mikroskopie entwickelt, erprobt und evaluiert. Die Online-Plattform ermöglicht es nicht nur, über 400 histologische Präparate an Bildschirmgeräten (PC, Smartphone, Tablet) zu studieren, sondern auch die enthaltenen Strukturen zu markieren und zu beschriften. Das System wird z.Zt. erfolgreich und mit sehr positivem Feedback in die didaktischen Konzepte des vorklinischen Unterrichts in Jena integriert. histokasten.med.uni-jena.de

Abb. (S. 29): Der „Virtuelle HistokastenJena“ (Screenshot) wird als Ergänzung zum klassischen histologischen Unterricht am Mikroskop eingesetzt, zu Selbststudium und Prüfungsvorbereitung.

WEITERE PROJEKTE

Intrinsische Expression von Corticosteroid-bindendem Globulin im Gehirn und seine Beteiligung an der Stressantwort

PD Dr. Elena Sivukhina (seit 2013)

Arylmethylamino-Steroide als neuartige und hochwirksame Antiparasitika mit den Schwerpunkten Malaria und Schistosomiasis

Dr. Reimar Krieg (2010-2021)

Expression, Lokalisation und Funktion von Vitamin D-bindenden Proteinen im olfaktorischen System der Mammalia

Dr. Andrea Rodewald (seit 2015)

Neuartige intensiv chemilumineszente Benzofuran-2(3H)-on-Derivate mit extrem schneller Emissionskinetik

Dr. Reimar Krieg (2014-2019)

The scientists of the Institute of Anatomy II mainly work in the fields of mucosal immune protection, epithelial cell biology, neuro-endocrinology, dye chemistry, and digital teaching methods. We apply modern approaches of microscopic imaging, e.g. intravitral 2-photon microscopy, molecular assays, electrophysiology, and chemical methods. Our novel teaching concepts for microscopic anatomy comprise special lectures for preparing the first medical exam and a system for web-based virtual microscopy available for all students.

RESEARCH PROJECTS

Intravital microscopy of the intestinal mucosa

Intravital 2-photon microscopy is employed to study *in vivo* the mucosal barriers, e.g. those of the intestinal tract in anaesthetized mice. Both structure and cellular traffic are quantitatively analyzed in this model. Our group uses this approach to study the entry of pathogenic micro-organisms via the mucosae and the dynamics of the epithelial layer. The interaction of local tissue elements, epithelial cells, and bacteria with lymphocytes and other cells of the immune system are of specific interest in our projects.

Steroid hormones as olfactory ligands

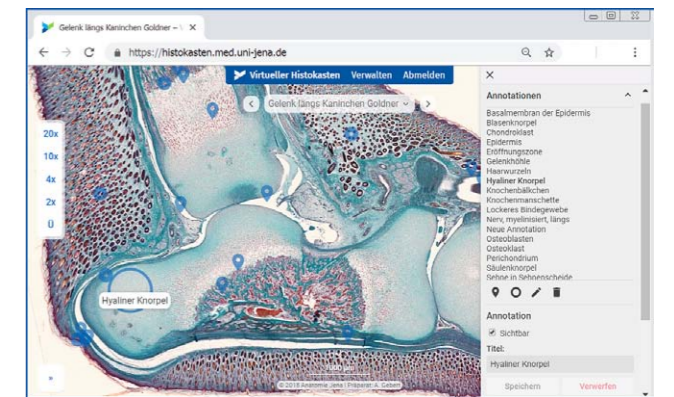
The labor inducing and milk ejecting hormone oxytocin is also involved in the control of maternal and sexual behaviors. Disturbances of oxytocinergic functions are linked to affective disorders. Oxytocin is expressed in hypothalamic neurons which project to neurohemal organs. Oxytocinergic nerve terminals are in close apposition to blood vessels, to the third ventricle and to parts of the limbic system. In this project we employ immunohistochemistry and fluorescence microscopy to examine oxytocinergic projections in the human brain.

Mechanisms of macromolecule passage in epithelia

Barrier function of epithelia is pivotal for maintaining different body compartmentalization and is of critical importance for restricting passage of macromolecules into immunocompetent compartments. We use our recently developed high-resolution tracing/imaging methods to localize such rare passage events within hundreds of thousands of cells within a typical epithelium and we thereby aim to identify target structures and molecules of such permeation pathways.

Influence of estrogens on neuronal cells

Estrogens exert neuroprotective effects, but the underlying mechanisms are poorly understood: nuclear as well as membrane-associated receptors play key roles, but the impact of other proteins such as the specific binding protein (SHBG) is still a matter of interest. The occurrence of various estrogen receptors and especially their different localization patterns is variable within neuronal cells. This is why the estrogens' behavior at the plasma and the nuclear membranes as well as their uptake into the cell became an additional aspect of our current research.



Web-based interactive microscopy in histological student courses

A novel web-based system for studying histological structures is being developed, tested and evaluated in this teaching project. The platform allows digital datasets of histological sections to be examined using any digital devices (notebook, smartphone, tablet), markings to be set and labels to be inserted. It has been integrated to the pre-clinical courses of microscopic anatomy. histokasten.med.uni-jena.de

Fig. (above): The web-based application "Virtueller Histokasten Jena" (screenshot) allows the microscopic anatomy to be studied interactively using any notebook, smartphone or tablet.

FURTHER PROJECTS

Intrinsic expression of corticosteroid-binding globulin in the brain and its involvement in the stress response

Steroid-Derivatives as novel antimalarials

Expression, localization and function of vitamin D binding proteins in the olfactory system of mammals

Synthesis, characterization, and application of novel chemiluminescent Benzofuran-2(3H)-ones

PUBLICATIONS

Jirikowski GF, Ochs SD, Caldwell JD. Oxytocin and Steroid Actions. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018, 35:77-95

Kalyvianaki K, Gebhart V, Peroulis N, Panagiotopoulou C, Kiagiadaki F, Padiaditakis I, Aivaliotis M, Moustou E, Tzardi M, Notas G, Castanas E, Kampa M. Antagonizing effects of membrane-acting androgens on the eicosanoid receptor OXER1 in prostate cancer. *Sci Rep.* 2017, 7:44418

Krieg R, Jortzik E, Goetz AA, Blandin S, Wittlin S, Elhabiri M, Rahbari M, Nuryyeva S, Voigt K, Dahse HM, Brakhage A, et al. Arylmethylamino steroids as antiparasitic agents. *Nat Commun.* 2017, 8:14478

Rodewald A, Gebhart VM, Oehring H, Jirikowski GF. The rat vomeronasal organ is a vitamin D target. *J Chem Neuroanat.* 2017, 81:42-47

Sivukhina EV, Jirikowski GF. Osmotic stress induces corticosteroid-binding globulin expression in the rat hypothalamo-hypophyseal system. *J Chem Neuroanat.* 2018, doi: 10.1016/j.jchemneu.2018.12.008

Das Institut trägt durch seine Forschung zur Vertiefung unserer Kenntnisse über die molekularen Grundlagen des Lebens bei. Ein solches Verständnis ist Voraussetzung, um gezielt in zelluläre Prozesse, die Krankheiten zugrunde liegen, eingreifen zu können und stellt daher auch den Schwerpunkt in der Lehre dar.

Unsere Studien zellulärer Morphologie und Funktion erlauben durch Einsatz von Zell- und Tiermodellen wesentliche Einsichten in neuronale Netzbildung, Informationsübertragung und Plastizität.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Analyse der Organisation und Dynamik inhibitorischer Neurotransmitterrezeptoren mittels High-End-Mikroskopie

Prof. Dr. Britta Qualmann, Prof. Dr. Rainer Heintzmann (DFG TRR 166, 2015-2019)

Die Regulation der Anzahl und Organisation von Glycin-Rezeptoren in Synapsen ist für die Effizienz und Kontrolle der neuronalen Erregbarkeit im Rückenmark essentiell. Im Projekt werden daher die Dynamik und Organisation von Glycin-Rezeptor-Clustern sowie die spezifische Rolle von Syndapin I im Rezeptortransport und in Rezeptor-Clustering bzw. -Organisation unter Anwendung supraauflösender Lichtmikroskopie analysiert. www.receptorlight.de

Differentiell regulierte, dynamische Syndapin-Komplexe als Modulatoren von Membrantopologie und -transport

Prof. Dr. Britta Qualmann (DFG, 2009-2019)

Syndapine vernetzen und koordinieren cytoskelettale und Vesikelbildungsmechanismen. Diese Funktionen basieren auf Syndapin-Selbstassoziation und der Bildung von multivalenten, Syndapin-Interaktionspartner vernetzenden Überstrukturen, die mit Membranen assoziieren und zu deren Krümmung führen. Weitere Untersuchungen *in vivo* zeigen, dass diese Funktionen für Membrantransportprozesse und Zellmorphologiekontrolle kritisch sind [Seemann et al., 2017].

Bedeutung einer Syndapin-vermittelten Verbindung von Cytoskelett und Membrantransport für neuronale Struktur, Funktion und Plastizität

Prof. Dr. Britta Qualmann (DFG, 2013-2018)

Postsynaptische Plastizitätsprozesse gelten als strukturelle Basis für Lernen und Gedächtnis. Um den Anforderungen von Wachstum, Adaptation und Plastizität des Gehirns gerecht werden zu können, sind dynamische Reorganisationen unabdingbar. Das Projekt adressiert koordinative Funktionen von Syndapin I in Ausbildung, Reifung, Erhalt, Funktion und plastischer Modulation von Synapsen, die der neuronalen Netzbildung und Plastizität zu Grunde liegen.

Direktorin: Prof. Dr. Britta Qualmann
Nonnenplan 2-4, 07743 Jena
Britta.Qualmann@med.uni-jena.de
www.biochemie.uniklinikum-jena.de/Biochemie+I.html

Signalwege zur Kontrolle von Aktindynamik in adaptiven Stressantworten im Gehirn, die neuronaler Plastizität zu Grunde liegen

Prof. Dr. Britta Qualmann (DFG RTG 1715, 2012-2021)

Ca²⁺-abhängige Komplexbildung des Aktinnukleators Cobl mit Calmodulin scheint einen wichtigen molekularen Mechanismus zur Verbindung von Signalprozessen mit Cytoskelett-vermittelten strukturellen und funktionellen adaptiven Reaktionen in Neuronen darzustellen. Unsere Studien sollen nun die exakten beteiligten Signalkaskaden und ihre zeitliche Koordination während adaptiver Stressantworten in der neuronalen Entwicklung, Differenzierung und Plastizität enthüllen [Hou et al., 2018; Izadi et al., 2018]. www.grk1715.uni-jena.de

Abb. (S. 31): Die Protein-Arginin-Methyltransferase PRMT2 und der Aktinnukleator Cobl spielen eine Rolle im Dendritenbaum von Neuronen. Die Zusammenstellung einer Immunfluoreszenzanalyse von DIV6 kultivierten hippocampalen Neuronen zeigt endogenes PRMT2 und Cobl im Soma, in den Dendriten und in dendritischen Wachstumskegeln (vgl. Hou et al., 2018).

Der Aktinnukleator Cobl – Aufklärung von Regulierte Mechanismen und zellulärer Funktion

PD Dr. Michael Kessels (DFG, 2011-2019)

Die korrekte Ausbildung und Plastizität zellulärer Morphologie ist für alle Eukaryonten lebensnotwendig. Die erfolgreiche Erzeugung Cobl-defizienter Organismen erlaubt uns Einsichten in die Rolle dieses neuen Aktinnukleators für die Entwicklung, Differenzierung und Funktion von Zellen im intakten Organismus. Diese Analysen zeigen eindrucksvoll, dass verschiedene Typen von ciliären Strukturen im Innenohr auf die Funktion des Aktinnukleators Cobl angewiesen sind [Haag et al., 2018].

WEITERE PROJEKTE

Selektives Targeting von Hepatozyten durch multifunktionale Blockcopolymer-Mizellen zur Wiederherstellung kritischer zellulärer Signalfunktionen

Prof. Dr. Britta Qualmann (DFG SFB 1278, 2017-2021)

Hepatozyten-spezifisches Targeting von PI3-Kinase zur Prävention des septischen exkretorischen Leberversagens

Prof. Dr. Britta Qualmann (BMBF CSCC 2015-2019)

Monolithische Frittenmaterialien für die parallelisierte und automatisierte Anionenaustauschchromatographie

apl. Prof. Dr. Heidrun Rhode (FZMB, 2016-2017)

Research in the Institute for Biochemistry I contributes to deepen our knowledge about the molecular basis of life. Such understanding is a prerequisite for specific, targeted interventions into cellular processes underlying disease and thus also represents a focus in teaching.

Our studies of cellular morphology and function allow by using cell and animal models substantial insights into neuronal network formation, information transmission and plasticity.

RESEARCH PROJECTS

Enlightening inhibitory neurotransmitter receptor organization and dynamics applying high-end microscopy

The regulation of glycine receptor numbers and organization at synapses is essential for the efficacy of inhibition and the control of neuronal excitability in the spinal cord. The project therefore aims at analyzing the dynamics and the organization of glycine receptor clusters and the particular role of syndapin I for receptor trafficking and for receptor clustering and organization applying super-resolution light microscopy.

Differentially regulated, dynamic syndapin complexes – modulators of membrane topology and transport

Syndapins link and coordinate cytoskeletal and vesicle formation machineries. These functions are based on syndapin self-association and the formation of multivalent superstructures linking syndapin interaction partners allowing membrane association and membrane bending. Further investigations *in vivo* demonstrate that these functions are crucial for membrane trafficking and cell morphology control [Seemann et al., 2017].

The importance of a syndapin-mediated interconnection of the cytoskeleton with membrane transport for neuronal structure, function and plasticity

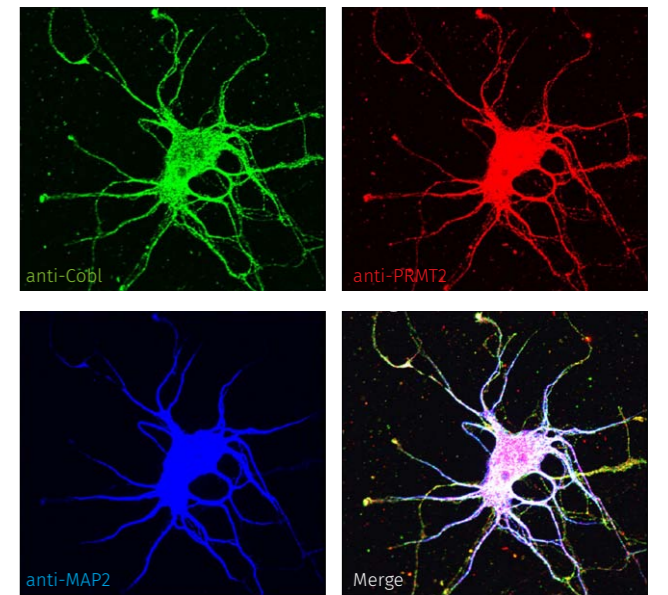
Postsynaptic plasticity mechanisms are considered to be the structural basis of learning and memory. To meet the requirements of growth, adaptation and plasticity of the brain, dynamic adaptations are indispensable. The project addresses coordinative functions of syndapin I that are crucial for the formation, maturation, preservation, function and plastic modulation of synapses and thus underlie neuronal network formation and plasticity.

FURTHER PROJECTS

Selective targeting of hepatocytes using multifunctional block copolymer micelles to restore critical cellular signaling functions

Hepatocyte-specific targeting of PI3kinase to prevent sepsis-associated excretory failure

Evaluation of innovative monolithic matrices for the parallel and automated anion exchange chromatography



Signaling pathways controlling actin dynamics in adaptive stress responses in the brain underlying neuronal plasticity

Ca²⁺-dependent complex formation of the actin nucleator Cobl with calmodulin appears to represent a molecular mechanism for interconnecting signaling processes to cytoskeleton-driven structural and functional adaptive responses in neurons. Our studies shall unveil the exact signaling cascades involved and their temporal coordination during adaptive stress responses in neuronal development, differentiation and plasticity [Hou et al., 2018; Izadi et al., 2018].

Fig. (above): The protein arginine methyltransferase PRMT2 and the actin nucleator Cobl play a role in the dendritic arbor of neurons. Immunofluorescence analyses of DIV6 cultured hippocampal neurons show endogenous PRMT2 and Cobl in the soma, dendrites and in dendritic growth cones (compare Hou et al., 2018).

The actin nucleator Cordon-bleu (Cobl) – elucidation of regulatory mechanisms and cellular functions

Correct formation and plasticity of cellular morphology is essential for life of all eukaryots. The successful generation of Cobl-deficient organisms allows insights into the role of this novel actin nucleator in the development, differentiation and function of cells in the intact organism. These analyses showed that different types of ciliary structures in the inner ear depend on the function of the actin nucleator Cobl [Haag et al., 2018].

PUBLICATIONS

Hou W, Nemitz S, Schopper S, Nielsen ML, Kessels MM, Qualmann B. Arginine methylation by PRMT2 controls the functions of the actin nucleator Cobl. *Dev Cell*. 2018, 45:262-275

Izadi M, Schlobinski D, Lahr M, Schwintzer L, Qualmann B, Kessels MM. Cobl-like promotes actin filament formation and dendritic branching using only a single WH2 domain. *J Cell Biol*. 2018, 217:211-230

Haag N, Schüler S, Nietzsche S, et al. The actin nucleator Cobl is critical for centriolar positioning, postnatal planar cell polarity refinement, and function of the cochlea. *Cell Rep*. 2018, 24:2418-2431

Izadi M, Hou W, Qualmann B, Kessels MM. Direct effects of Ca²⁺/calmodulin on actin filament formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018, 506:355-360

Seemann E, Sun M, Krueger S, Tröger J, Hou W, et al. Deciphering caveolar functions by syndapin III KO-mediated impairment of caveolar invagination. *Elife*. 2017, pii: e29854

Am Institut werden molekulare Mechanismen bei der Tumorgenese, der Sepsis sowie bei Entzündungen und Allergien untersucht. Zudem beschäftigen wir uns mit dem Einfluss von posttranslationalen Modifikationen auf das Altern. Im Mittelpunkt stehen dabei der Wnt/ β -Catenin- und der JAK/STAT-Signalweg und die Rolle von Zell-Zellkontakten. Mit der Entwicklung neuer, auf mikrofluidischen Biochips basierender Organmodellen stehen hierfür innovative Untersuchungssysteme zur Verfügung. In der Lehre ist das Institut zusammen mit dem Institut für Biochemie I für die vorklinische Ausbildung im Fach Biochemie und Molekularbiologie verantwortlich.

Direktor: Prof. Dr. Otmar Huber
Nonnenplan 2-4, 07743 Jena
Otmar.Huber@med.uni-jena.de
www.biochemie.uniklinikum-jena.de/Biochemie+II.html

FORSCHUNGSPROJEKTE

Der Einfluss von Glukose auf die Wnt/ β -Catenin Signaltransduktion beim Altern

Prof. Dr. Otmar Huber (DFG GRK 2155, 2016-2020)

Zu hohe Glukose-Spiegel können langfristig zu pathologischen Veränderungen führen, die zum Altern beitragen. Die Entstehung von Advanced Glycation End Products durch nicht-enzymatische Modifikation von Proteinen sowie die verstärkte Produktion von mitochondrialen reaktiven Sauerstoffspezies induzieren vielfältige zelluläre Veränderungen. Hierbei interessiert uns der Einfluss auf den Wnt/ β -Catenin-Signalweg im Wechselspiel mit weiteren Signalwegen.

DyeBone: Biochemisch-zellbiologische Charakterisierung von Farbstoffen zur Beurteilung der Vitalität von Knochen

Dr. Martin Schmidt (TAB, 2018-2021)

Vor allem bei der Versorgung gelenksnaher Knochenfrakturen stellen Nekrosen eine Komplikation dar, die den langfristigen Erfolg eines Eingriffs verringern können. Um im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs individualisierte Entscheidungen über die optimale Art der Versorgung treffen zu können, fehlen derzeit intraoperativ anwendbare diagnostische Verfahren. Im Rahmen des Projekts werden neuartige Farbstoffe biochemisch-zellbiologisch auf ihre Eignung für eine schnelle Vor-Ort-Diagnostik untersucht.

Struktur-/Funktionsstudien am Rezeptorsystem für Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP)

apl. Prof. Dr. Karlheinz Friedrich (DFG, 2017-2019)

TSLP ist ein Cytokin mit wichtigen Funktionen bei chronischen Entzündungen und der Pathogenese von Leukämien und daher eine Zielstruktur für mögliche Wirkstoffe. Der TSLP-Rezeptor wird durch ligandeninduzierte Heterodimerisierung von zwei Untereinheiten aktiviert. Wir studieren die Mechanismen der Rezeptoraktivierung und eruieren Möglichkeiten, diese mithilfe von antagonistischen TSLP-Varianten und inhibitorischen Antikörpern spezifisch zu beeinflussen.

Regulation der Barrierefunktion in humanen Darm- und Leber-Organoiden bei der Sepsis

PD Dr. Alexander Mosig, Prof. Dr. Otmar Huber (BMBF CSCC, 2015-2020)

In den letzten Jahren ist es gelungen, in mikrofluidischen Biochips Organmodelle für die menschliche Leber und den Darm zu etablieren. Dabei stellte sich heraus, dass durch die Assemblierung der jeweiligen gewebespezifischen Zelltypen entsprechend der *in vivo*-Situation erreicht werden kann, dass die Organmodelle auf entzündliche Bedingungen vergleichbar reagieren wie die Organe im lebenden Organismus. Von besonderem Interesse sind dabei die Wechselwirkungen mit Immunzellen und die dadurch induzierten funktionellen Konsequenzen.

Individualized Microfluidic-Multiorgan-Chip Multi-mode Profiling Platform Based on iPS-Technology

PD Dr. Alexander Mosig (BMBF, 2016-2019)

Eine erfolgreiche personalisierte Therapie erfordert detailliertes Wissen über das Ergebnis einer bestimmten Therapie. Es wäre wünschenswert, Arzneimittel individuell auf ihre Wirksamkeit testen zu können. Im Projekt wird deshalb eine integrierte Organ-on-Chip-Plattform entwickelt, die eine Bewertung von Wirkstoffen hinsichtlich ihres Nutzens und potenzieller Nebenwirkungen auf Basis von individuellen Organnachbildungen erlaubt. Hierzu kommen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) mit spezifischen Reportersystemen zum Einsatz.

Abb. (S. 33): Aufbau eines Organ-on-Chip Modells.

WEITERE PROJEKTE

Modulation des Wnt/ β -catenin Signaling bei Sepsis

Prof. Dr. Otmar Huber, Dr. Juliane Reiche (BMBF CSCC, 2016-2017)

SmartBox – durchgängige Umgebung für Organ-on-Chip Kultivierungen

PD Dr. Alexander Mosig (BMBF, 2017-2019)

Die STAT3-MUC1-Achse als Krankheitsdeterminante und potentielle therapeutische Zielstruktur bei Darmkrebs und chronischer Darmentzündung

apl. Prof. Dr. Karlheinz Friedrich (FZMB, 2016-2019)

Aromatase – Krankheitsrelevante Varianten und Transkriptionsmechanismen

Dr. Martin Schmidt

Research in the Institute for Biochemistry II investigates molecular mechanisms involved in tumorigenesis, sepsis, inflammation and allergy. In addition, we are interested in the role of posttranslational modifications in aging. Our studies thereby focus on the Wnt/ β -catenin and JAK/STAT signaling pathways and on cell-cell contacts in this context. The development of new organ models based on microfluidic biochips provides innovative tools to study micro-physiological processes in more detail in a humanized system. Together with the Institute of Biochemistry I the institute is responsible for the preclinical teaching of biochemistry and molecular biology.

RESEARCH PROJECTS

The role of glucose on Wnt/ β -catenin signaling in aging

Increased glucose levels over time result in pathological changes contributing to aging. Generation of advanced glycation end products by non-enzymatic modification of proteins and enhanced production of mitochondrial reactive oxygen species induce multiple cellular changes. In this context our studies focus on the effects on Wnt/ β -catenin signaling and the cross-talk with other signaling pathways.

DyeBone: new dyes to assess the vitality of bones

Necroses are frequent complications in the surgical treatment of bone fractures, especially near joints, and thus reduce the long-term outcome of surgical interventions. Presently, there is a lack of diagnostic tools for application in the OP-theatre for making individualized decisions about the optimal treatment. During the project new dyes will be tested biochemically and in cell-biological assays for their suitability for a rapid on-site diagnosis.

Structure/function studies on the receptor system for thymic stromal lymphopoietin (TSLP)

TSLP is a cytokine with important functions in chronic inflammation and the pathogenesis of leukemias and therefore a target for possible drugs. The TSLP receptor is activated by ligand-induced heterodimerization of two subunits. We study mechanisms of receptor activation and elucidate the possibilities of specifically influencing them with the help of antagonistic TSLP variants and inhibitory antibodies.

FURTHER PROJECTS

Modulation of Wnt/ β -catenin signaling during sepsis

Smart Box – integrated environment for organ-on-chip cultivation

The STAT3-MUC1 axis as a disease determinant and potential therapeutic target in colorectal cancer and inflammatory bowel disease

Aromatase – disease relevant variants and transcriptional mechanisms



Sepsis-related barrier regulation in human gut and liver organoids

During recent years organ models of human liver and gut were established. In assembling tissue-specific cell types according to the *in vivo* situation, it was possible to emulate responses of the organ models to inflammatory conditions as observed in the *in vivo* situation. In this context the cross-talk with immune cells and functional consequences induced are of special interest.

Individualized Microfluidic-Multiorgan-Chip Multi-mode Profiling Platform based on iPS-Technology

Successful individualized and personalized therapy requires detailed knowledge about the outcome of a given therapy in a patient. It would be desirable to be able to test drugs individually or in any combinations of drugs for their effectiveness on an individualized basis. The project will establish an integrated organ-on-chip platform for evaluating drugs for their action and potential side effects on a high-density microfluidic platform that mimics multiple organs on the chip based on individualized induced pluripotent stem cell technology (iPS).

Fig. (above): Assembly of an organ-on-chip model.

PUBLICATIONS

Wetzel F, Mittag S, et al. SUMOylation regulates the intracellular fate of ZO-2. *Cell Mol Life Sci.* 2017, 74:373-392

Jennek S, Mittag S, Reiche J, Westphal JK, Seelk S, Dörfel MJ, Pfirrmann T, Friedrich K, Schütz A, Heinemann U, Huber O. Tricellulin is a target of the ubiquitin ligase Itch. *Ann N Y Acad Sci.* 2017, 1397:157-168

Schiffner R, Reiche J, Brodt S, Brinkmann O, Bungartz M, Matziolis G, Schmidt M. A simple procedure for the evaluation of bone vitality by staining with a tetrazolium salt. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18:1646

Gröger M, Lange M, Rennert K, et al. Novel approach for the prediction of cell densities and viability in standardized translucent cell culture biochips with near infrared spectroscopy. *Eng Life Sci.* 2017, 17:585-593

Friedrich K, Dolznig H, Han X, Moriggl R. Steering of carcinoma progression by the YIN/YANG interaction of STAT1/STAT3. *Biosci Trends.* 2017, 11:1-8

Das Institut erforscht die neurophysiologischen Grundlagen des Gelenkschmerzes und der Neuroinflammation. Zusammen mit dem Institut Physiologie II ist das Institut für die vorklinische Physiologieausbildung von Studierenden der Human – und Zahnmedizin im Hauptfach sowie für die Ausbildung Pharmazie, Informatik, Molekulare Biochemie, Ernährungswissenschaften im Nebenfach verantwortlich. Seit dem Wintersemester 2016-2017 nimmt das Institut am Studiengang „Medical Photonics“ teil.

Direktor: Prof. Dr. Hans-Georg Schaible
Teichgraben 8, 07743 Jena
Hans-Georg.Schaible@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/physiologie1/

FORSCHUNGSPROJEKTE

Die Rolle von Interleukin-17 und Interferon- γ bei der Entstehung des Arthritisschmerzes

Prof. Dr. Hans-Georg Schaible (DFG, 2016-2019)

In diesem Projekt erforschen wir spezifisch die Rolle von Interleukin-17 und von Interferon- γ bei der Erzeugung und Aufrechterhaltung des Arthritisschmerzes. Die Erforschung erfolgt auf molekularer, zellulärer und systemischer Ebene.

Die interaktive Rolle von spinalen Neuronen und Gliazellen bei der spinalen Übererregbarkeit bei Gelenkentzündung

PD Dr. Andrea Ebersberger

Wir untersuchen, wie Neurone und Gliazellen bei der Induktion der zentralen Sensibilisierung zusammenwirken.

Zytokine und Spreading Depolarization in der Hirnrinde der Ratte

Prof. Dr. Frank Richter

Wir untersuchen die Wirkung proinflammatorischer Zytokine, die z.B. nach einem Schlaganfall oder einer traumatischen Hirnschädigung freigesetzt werden, auf ihre Wirkung auf die Erregbarkeit kortikaler Neurone und nutzen die Spreading Depolarization in der Hirnrinde als Marker. Es wird geprüft, ob diese Zytokine grundsätzlich als neuroprotektiv einzustufen sind.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Mehrfach wurden Wissenschaftler des Institutes mit dem Förderpreis für Schmerzforschung ausgezeichnet, der jährlich auf dem Deutschen Schmerzkongress der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V. in Mannheim überreicht wird. Dr. Annett Eitner erhielt 2018 in der Kategorie „Klinische Forschung“ einen 2. Preis, Dr. Christian König wurde 2017 in der Kategorie „Grundlagenforschung“ mit einem 1. Preis ausgezeichnet.

Auf dem Jahreskongress der Gesellschaft für Signaltransduktion im November 2018 in Weimar errang Dr. Christian König, einen Posterpreis.

Das Institut beteiligte sich erfolgreich an der Einwerbung des EU-Projektes „TOBeATPAIN“, das 2018 seine Arbeit aufnahm. Ziel ist die Bekämpfung der Nervenentzündung, um bei neurodegenerativen Erkrankungen und chronischen Schmerzsyndromen eine Schmerzlinderung zu erreichen.

Mechanismen des Arthroseschmerzes des Menschen

Prof. Dr. Hans-Georg Schaible, Dr. Annett Eitner (BMBF, 2015-2020)

In diesem Projekt werden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Untersuchungen zu den Mechanismen der menschlichen Arthroseschmerzen durchgeführt.

Abb. (S. 35): Neuronale Veränderungen bei Arthroseschmerz im Tiermodell und beim Menschen. (A) Befunde aus Studien zu experimentellen OA-Modellen bei Nagern. (B) Befunde bei Menschen, die an OA-Schmerzen leiden.

Behandlungsoptionen chronischer Gelenkschmerzen

Prof. Dr. Hans-Georg Schaible (BMBF, 2015-2020)

In diesem Projekt wird exploriert, welche pharmakologischen Behandlungsstrategien den Gelenkschmerz bei chronischen Gelenkerkrankungen effektiv bekämpfen können. Erforscht werden die Grundlagen der Schmerzentstehung bei Gelenkerkrankungen und welche dieser Mechanismen effektiv für die Schmerzbekämpfung genutzt werden können.

WEITERE PROJEKTE

Neuronale Steuerung der Entzündung

Dr. Matthias Ebbinghaus

EP3-Rezeptor-Signaling in nozizeptiven sensorischen Neuronen

Dr. Christian König

Lärmbedingte Hörschäden haben Einfluss auf zentrale und autonome Reaktionen: eine Untersuchung an BGN-Versicherten

Prof. Dr. Frank Richter (BGN, 2017)

The Institute investigates the neurophysiological mechanisms of joint pain and of neuroinflammation. Together with the Institute of Physiology II, the Institute is responsible for the pre-clinical teaching of physiology for medical and dentistry students and also for students of pharmacology, informatics, molecular biochemistry and nutritional sciences. Since the fall semester 2016/2017, the Institute participates also in the degree program “Medical Photonics”.

RESEARCH PROJECTS

The role of interleukin-17 and interferon- γ in the generation of arthritic pain

In this project we explore specifically the role of interleukin-17 and interferon- γ in the generation and maintenance of arthritic pain. Research is carried out on the molecular, cellular and systemic level.

Interactive role spinal neurons and glia cells during spinal hyperexcitability following joint inflammation

We investigate how neurons and glia cells interact in the induction of central sensitization.

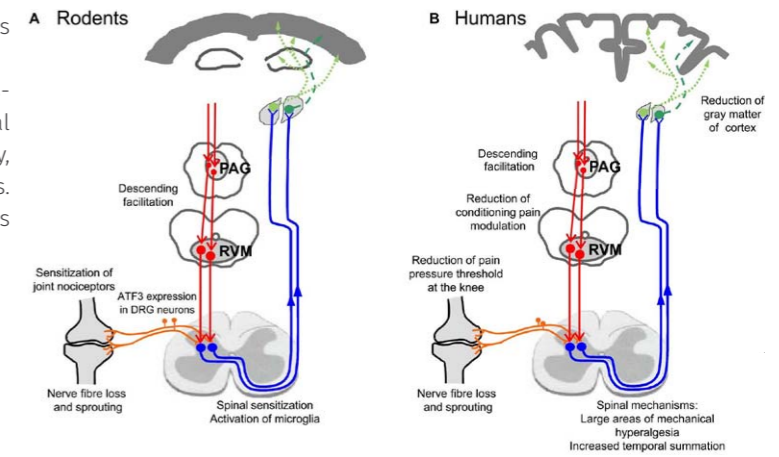
Cytokines and cortical spreading depolarization in rat

We investigate the effect of proinflammatory cytokines on neuronal excitability in rat cerebral cortex. These cytokines are released in the brain e.g. after stroke or traumatic brain injury. The spreading depolarization reaction is used as a marker. We test, whether proinflammatory cytokines released in cerebral cortex have basically neuroprotective functions.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Repeatedly, scientists of the institute were honored with the pain research award, which is presented at the German Pain Congress of the German Pain Society e.V. in Mannheim each year. Dr. Annett Eitner received a 2nd prize in the category “Clinical Research” in 2018. Christian König was awarded a first prize in the category “basic research” in 2017.

At the annual congress of the Signal Transduction Society in Weimar in 2018, Dr. Christian König was awarded a poster prize. The institute successfully contributed to the acquisition of the EU-project “TOBeATPAIN - Targeting neuroinflammation to combat pathological pain in neurodegenerative diseases and chronic pain syndromes”, which started in 2018.



Mechanisms of osteoarthritis pain in humans

In cooperation with the department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery we investigate the mechanisms of osteoarthritic (OA) pain in humans.

Fig. (above): Neuronal changes in animal models of OA and in humans with OA. (A) Findings from studies on experimental OA models in rodents. (B) Findings in humans suffering from OA pain.

Treatment options of chronic arthritic pain

In this project we explore which pharmacologic strategies can be used to effectively reduce the pain in the course of chronic joint diseases. We investigate the basic mechanisms of pain generation in articular diseases and we study which of these mechanisms can be used for analgesic treatment.

FURTHER PROJECTS

Neuronal control of inflammation

EP3 receptor signaling in nociceptive sensory neurons

Hearing impairment is linked with the risk of cardiovascular diseases – Investigation of potential stress markers in employees insured with employers mutual insurance association

Eitner A, Pester J, Vogel F, Marintschev I, Lehmann T, Hofmann GO, Schaible HG. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus. Pain 2017, 158:1743-1753

Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of Osteoarthritic Pain. Studies in Humans and Experimental Models. Front Mol Neurosci 2017, 10:349

Ebbinghaus M, Natura G, Segond von Banchet G, Hensellek S, Böttcher M, Hoffmann B, Salah FS, Gajda M, Kamradt T, Schaible HG. Interleukin-17A is involved in mechanical hyperalgesia but not in the severity of murine antigen-induced arthritis. Sci Rep. 2017, 7:10334

Richter F, Eitner A, Leuchtweis J, Bauer R, Lehmenkühler A, Schaible HG. Effects of interleukin-1 β on cortical spreading depolarization and cerebral vasculature. J Cereb Blood Flow Metab. 2017, 37:1791-1802

Ebersberger A. The analgesic potential of cytokine neutralization with biologicals. Eur J Pharmacol 2018, 835:19-30

Forschungsschwerpunkt ist die Aufklärung der Struktur-/ Funktionsbeziehungen von Ionenkanälen mittels molekularbiologischer, elektrophysiologischer, mikroskopischer und mathematischer Methoden. Die Zusammenarbeit mit der Universität Würzburg im TRR 166 „ReceptorLight“ wurde erfolgreich weitergeführt. Im April 2017 nahm die DFG-Forschungsgruppe FOR 2518 „Dynlon“ ihre Arbeit zum Thema „Funktionale Dynamik von Ionenkanälen und Transportern“ auf. Im Bereich der Vorklinik unterrichten wir zusammen mit dem Institut für Physiologie I das Fach Physiologie.

Direktor: Prof. Dr. Klaus Benndorf
Kollegiengasse 9, 07743 Jena
Klaus.Benndorf@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/physiologie2/

FORSCHUNGSPROJEKTE

Zusammenhang von Ligandenbindung und Kanalaktivierung an einzelnen HCN- und CNG-Kanälen

Prof. Dr. Klaus Benndorf (DFG TRR 166, 2015-2019)

HCN- und CNG-Kanäle sind Kationenkanäle, die durch zyklische Nucleotide moduliert/aktiviert werden. Wir messen simultan die Ligandenbindung und Kanalaktivierung an CNGA2 bzw. die Bindung einzelner Liganden und deren Verweilzeiten an HCN2. Dafür synthetisieren und testen wir neue fluoreszierende cGMP- und cAMP-Derivate. Diese Einzelmolekülexperimente lassen uns molekulare Dynamiken und Interaktionen ohne Mittelung beobachten und ermöglichen ein besseres Verständnis der Kanaldynamik und der Interaktionen der Untereinheiten.

Spannungsgesteuerte Na⁺-Kanäle und ihre Bedeutung für kardiale Erregungsprozesse

Prof. Dr. Thomas Zimmer

Gegenstand dieses Projektes ist die Entschlüsselung der molekularen Ursachen des kardialen Na⁺-Stromes im gesunden und erkrankten Herzen. Im Mittelpunkt stehen dabei molekularbiologische und elektrophysiologische Untersuchungen zur Charakterisierung der verschiedenen Herzkanäle, die Erstellung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei SCN5A-Ionenkanalerkrankungen sowie Untersuchungen zum therapeutischen Effekt klinisch wichtiger Antiarrhythmika. Zukünftig sollen dabei insbesondere optogenetische Tools entwickelt und angewandt werden.

Untersuchungen zur Funktion der Bindungsdomäne für zyklische Nucleotide für die Aktivierung von HCN-Kanälen

Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Jana Kusch (DFG FOR 2518, 2017-2020)

In diesem Projekt untersuchen wir die Ligandenbindung und darauf folgende Konformationsänderungen in Säuger-HCN- (hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide modulated) Kanälen und in homologen bakteriellen SthK-Kanälen. Wir verwenden die konfokale Patch-Clamp-Fluorometrie (cPCF), eine Technik die elektrophysiologische Techniken und konfokale Fluoreszenzmikroskopie miteinander kombiniert unter Anwendung fluoreszierender unnatürlicher Aminosäuren. Die Daten werden mit Hilfe von Markov-Modellen und durch MD-Simulationen kinetisch interpretiert.

Untersuchung der Assemblierung, Ligandenbindung und Aktivierung heterotetramerer CNG-Kanäle über FRET-Messungen

Dr. Vasilica Nache (DFG TRR 166, 2016-2019)

Die CNG-Kanäle bilden den letzten Schritt in der Signaltransduktionskaskade von Photorezeptoren und olfaktorischen Rezeptoren. In diesem Projekt werden optische und elektrophysiologische Techniken verwendet, um elementare Schritte bei der Aktivierung der Kanäle, wie die Sequenz der Ligandenbindung an die einzelnen Untereinheiten und deren konformationelle Änderungen, zu erläutern. Ein zweiter Teil des Projektes konzentriert sich auf die Mechanismen, mit denen die Zelle sicherstellt, dass die Kanaluntereinheiten in einer festen Stöchiometrie zusammengebaut werden.

Kinetik metabotroper Glutamat-Rezeptoren

Prof. Dr. Klaus Benndorf (DFG TRR 166, 2015-2019)

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) bilden die größte und pharmakologisch wichtigste Familie von Membranrezeptoren. Am Beispiel von mGluR1, einem Familie-C-GPCR, verfolgen wir Konformationsänderungen während der Aktivierungs- und Deaktivierungskinetik mittels FRET. Die Kombination von Patch-Clamp-Technik (outside-out) mit schnellen piezogesteuerten Konzentrationssprüngen ermöglicht Messungen mit sub-Millisekunden Zeitauflösung. Dadurch sind wir in der Lage, geschwindigkeitslimitierende Prozesse innerhalb des Rezeptors zu identifizieren.

Abb. (S. 37): Der mGluR1-E-Sensor enthält CFP und YFP in der zweiten intrazellulären Schleife. Nach Ligandenbindung bewegen sich die beiden Untereinheiten näher zusammen, und es wird mehr Signal von CFP (Cyan) zu YFP (gelbe Kurve) übertragen.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Dr. Jana Kusch und die Nachwuchswissenschaftler Abhilasha Ladha und Dominik Lenz richteten am Institut die Jahrestagung der Jungen Physiologen im September 2017 aus.

The main interest is to understand the structure/function relationship of ion channel proteins by the use of molecular biological, electrophysiological, optical and mathematical approaches. The cooperation with the University of Würzburg in the CRC/TR 166 “ReceptorLight” was successfully continued. In April 2017, the DFG research group RU 2518 “Dynlon” started its work on “Functional Dynamics of Ion Channels and Transporters”.

In cooperation with the Institute of Physiology I, we teach physiology in lectures, seminars and practical courses.

RESEARCH PROJECTS

Relating the binding of single ligands to single HCN and CNG channels

HCN and CNG channels are cation channels, modulated or activated by cyclic nucleotides. We measure simultaneously ligand-binding and channel gating for CNGA2 or single ligand binding and residence times for HCN2. For this, novel cGMP and cAMP derivatives are synthesized and tested. These single-molecule experiments allow us to study molecular dynamics and interactions without ensemble averaging. We expect to gain a better understanding of the channel dynamics and the interactions of the subunits.

Voltage-gated Na⁺ channels in cardiac excitation

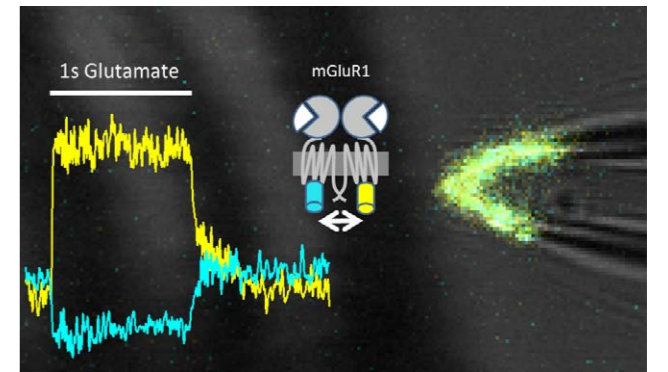
By electrophysiological and molecular biology techniques, we analyze the molecular basis of the cardiac Na⁺ current in the normal and diseased heart. This includes characterization of the different cardiac isoforms and their splice variants, identification of genotype-phenotype correlations in SCN5A channelopathies, investigations on the therapeutic effect of antiarrhythmic drugs, and the development of novel optogenetic tools.

Scrutinizing the function of the cyclic-nucleotide binding domain in the activation of HCN channels

In the frame of this project, we study the ligand binding and consecutive conformational changes in mammalian HCN (hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide modulated) channels and in homolog bacterial SthK channels. Confocal patch-clamp fluorometry, a technique which combines electrophysiological approaches and confocal fluorescence microscopy will be applied employing intrinsically fluorescent unnatural amino acids. The data will be interpreted kinetically by complex Markovian models and by MD simulations.

Elucidating assembly, ligand binding and gating of heterotetrameric CNG channels by FRET

Cyclic nucleotide-gated channels (CNG) are the last step in the signal transduction cascade of photoreceptors and olfactory receptors translating sensory stimuli into electrical signals. Here we use optical and electrophysiological techniques to elucidate elementary steps in the activation of the channels, such as the sequence of ligand binding to the individual subunits and their conformational rearrangement. A second part of the project is focused on the cell mechanisms ensuring that the channel subunits are assembled in a fixed stoichiometry.



Kinetics of metabotropic glutamate receptors

G-protein-coupled receptors (GPCR) constitute the largest and pharmacologically most important family of cell surface receptors. Here we studied conformational changes during activation and deactivation kinetics using FRET on the example of mGluR1, a family C GPCR. The combination of excised outside out patches and fast piezo-controlled concentration jumps allowed measurements with sub-millisecond time resolution. With this we were able to identify rate-limiting processes within the receptor.

Fig. (above): mGluR1-E-sensor contains CFP and YFP in the second intracellular loop. Upon ligand binding the two subunits move closer to each other and more signal is transferred from CFP (cyan) to YFP (yellow curve).

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Dr. Jana Kusch and the junior scientists Abhilasha Ladha and Dominik Lenz organized the annual Young Physiological Conference in September 2017 at the institute.

PUBLICATIONS

Hummert S, Thon S, Eick T, Schmauder R, Schulz E, Benndorf K. Activation gating in HCN2 channels. *PLoS Comput Biol.* 2018, 14:e1006045

Otte M, Schweinitz A, Bonus M, Enke U, Schumann C, Gohlke H, Benndorf K. Hydrophobic alkyl chains substituted to the 8-position of cyclic nucleotides enhance activation of CNG and HCN channels by an intricate enthalpy - entropy compensation. *Sci Rep.* 2018, 8:14960

Sunkara MR, Schwabe T, Ehrlich G, Kusch J, Benndorf K. All four subunits of HCN2 channels contribute to the activation gating in an additive but intricate manner. *J Gen Physiol.* 2018, 150:1261-1271

Kusch J, Zifarelli G. Voltage-clamp and patch-clamp fluorometry: studying ion channels and transporters with light. In: Eggeling C, Hogenboom JP, Schaap IAT (Eds) *The 2018 correlative microscopy techniques roadmap.* 2018, *J Phys D Appl Phys* 2018, 51:32-33

Tarradas A, Pinsach-Abuin ML, Mackintosh C, Llorà-Batlle O, Pérez-Serra A, Batlle M, Pérez-Villa F, Zimmer T, et al. Transcriptional regulation of the sodium channel gene (SCN5A) by GATA4 in human heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2017, 102:74-82

INSTITUT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN

Das Institut für Allgemeinmedizin feierte 2018 sein 10-jähriges Bestehen, seit 2019 hat Prof. Dr. Jutta Bleidorn seine Leitung inne. Aktuelle Forschungsthemen am Institut sind u.a. die Palliativmedizin, die Infektiologie und die Ärztesundheit. Die Linie AoM des Jenaer Neigungsorientierten Medizinstudiums wird durch das Institut geleitet. 2018 wurde mit dem Wahlfach „Begleitung eines chronisch kranken Patienten“ das longitudinale Curriculum auf den vorklinischen Studienabschnitt erweitert.

Direktorin: Prof. Dr. Jutta Bleidorn
Bachstraße 18, 07743 Jena
allgemeinmedizin@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/allgemeinmedizin

FORSCHUNGSPROJEKTE

SAVOIR – Teilprojekt 4: Die hausärztliche Perspektive

Dr. Antje Freytag, Dr. Sven Schulz (G-BA, 2017-2019)

Die spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) ist in Deutschland seit 2007 als Regelleistung in die Versorgungslandschaft integriert. Das Projekt SAVOIR – Evaluierung der SAPV-Richtlinie: Outcomes, Interaktionen, Regionale Unterschiede – untersucht diese Versorgungsleistung, die die vor allem durch Hausärzte bereitgestellte, allgemeine ambulante Palliativversorgung für Patienten mit besonderem Versorgungsbedarf ergänzt. Da ein SAPV-Team erst nach einer Verordnung tätig wird, die in der Regel durch Hausärzte erfolgt, ist deren Einschätzung von Notwendigkeit und Umfang der SAPV essentiell. Diese zu untersuchen ist das Ziel unserer schriftlichen Befragung von 6.000 Hausärzten aus acht Bundesländern.

SAVOIR – Teilprojekt 5: Perspektive der Kostenträger

Dr. Antje Freytag, Dr. Sven Schulz (G-BA, 2017-2019)

Im Rahmen einer bundesweiten, retrospektiven Kohortenstudie auf der Basis von GKV-Routinedaten von Erwachsenen, die im Jahr 2016 verstarben, vergleichen wir die spezialisierte ambulante Palliativversorgung mit anderen palliativmedizinischen Versorgungsformen. Wir untersuchen dabei Patientenprofile, Versorgungsinhalte, Versorgungskosten sowie anhand von Routinedaten abbildbare Indikatoren für Versorgungsqualität.

Intersektorales Care Management – Unterstützung älterer Menschen mit kognitiver Beeinträchtigung während und nach dem Krankenhausaufenthalt

PD Dr. Ulf Sauerbrey (BMBF, 2017-2021)

Bei der Entlassung älterer Menschen mit kognitiven Beeinträchtigungen vom Krankenhaus in die Primärversorgung mangelt es an der Koordination zwischen den Gesundheitsdienstleistern. Dies führt häufig zu erhöhten Wiedereinweisungsraten. In einem RCT wird untersucht, ob ein intersektorales Care Management diesen Übergang verbessert. Wir haben eine qualitative Prozessevaluation entwickelt, um förderliche und hinderliche Faktoren der Implementierung eines solchen Care Managements zu analysieren.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Für die Evaluation eines Nachsorgeprogramms für Sepsispatienten – SMOOTH – wurden Dr. Konrad Schmidt und Prof. Dr. Jochen Gensichen mit dem Hufeland-Preis 2017 der Deutschen Ärzteversicherung und dem Wilfried-Lorenz-Preis des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung ausgezeichnet.

RAI – Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation: RAI ambulant

Dr. Sven Schulz, Dr. Inga Petruschke (BMBF, 2015-2019)

Der RAI-Verbund im Rahmen des Konsortiums InfectControl2020 verfolgt das Ziel, unnötige Antibiotikaverordnungen zu reduzieren und so die Resistenzentwicklung einzudämmen. Für den hausärztlichen Bereich wurden Fortbildungen, Materialien zur Unterstützung der Arzt-Patienten-Kommunikation und ein Instrument zum Selbstmonitoring entwickelt.

Abb. (S. 39): Das RAI TapTool, entwickelt als Instrument zum Selbstmonitoring im Forschungsprojekt RAI.

Impfen60plus – Impfbereitschaft 60+ fördern: Gesundheitsökonomische Analyse

Dr. Antje Freytag, Dr. Sven Schulz (BMBF, 2016-2019)

Im Zentrum des Projekts Impfen60plus im Konsortium InfectControl2020 stehen Entwicklung, Implementierung und Evaluation einer Intervention zur Zunahme von Wissen über und Bereitschaft zu Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken. Zielgruppe ist die Thüringer Bevölkerung ab 60 Jahren. In unserem Teilprojekt untersuchen wir im Rahmen einer retrospektiven, längsschnittlichen Kohortenstudie die Unterschiede in Krankheitslast, Inhalten, Umfang und Kosten medizinischer Inanspruchnahme zwischen Geimpften und nicht Geimpften auf der Basis von GKV-Routinedaten.

WEITERE PROJEKTE

HZV-Kardio: Evaluation des Vertrags zur Versorgung im Fachgebiet der Kardiologie in Baden-Württemberg gemäß § 73c SGB V

Dr. Antje Freytag (G-BA, 2017-2019)

HIOPP-3-iTBX – Angemessene und sichere Medikation für Heimbewohner/innen mit Hilfe einer interprofessionellen Toolbox

Dr. Antje Freytag (G-BA, 2017-2020)

GeWiMe – Gesundheitswissen in populären Medien

PD Dr. Ulf Sauerbrey (seit 2017)

SEPFROK – Sepsis: Folgeerkrankungen, Risikofaktoren, Versorgung und Kosten

Dr. Antje Freytag (G-BA, 2018-2020)

GET.FEEDBACK.GP – Depressionsscreening in der Hausarztpraxis

Dr. Sven Schulz (G-BA, 2018-2022)

GENERAL PRACTICE AND FAMILY MEDICINE

The Institute of General Practice and Family Medicine celebrated its 10th anniversary in 2018. It is headed by Prof. Dr. Jutta Bleidorn since February 2019. Current research issues are: palliative care, infectiology and physicians health. The Institute is leading the ambulatory-oriented track (AoM) in Jena's medical studies JENOS. In 2018 a new elective for first year medical students titling "The chronically ill patient in family medicine" was established.

RESEARCH PROJECTS

SAVOIR – Subproject 4: GPs' Perspective

Since 2007, patients in Germany who are in need of palliation can seek specialized outpatient palliative care (SAPV) services offered by multi-professional teams. The SAVOIR project investigates outcomes, interactions, and regional differences of SAPV in Germany. SAPV is meant as an addition to the general outpatient palliative care infrastructure which is predominantly provided by GPs. As the application of SAPV requires a prescription issued mostly by GPs, their evaluation of the necessity and extent of SAPV is crucial. Exploring this is the aim of our written survey with 6,000 GPs in eight federal states in Germany.

SAVOIR – Subproject 5: Payers' Perspective

Within a German-wide retrospective cohort study on the basis of Social Health Insurance claims data with adults who deceased in 2016 we compare SAPV with other forms of palliative care. We analyze patient profiles, contents and cost of care as well as quality of care described by indicators measurable in claims data.

Intersectoral Care Management – Supporting elderly people with cognitive impairment during and after hospital stays

At time of transition of elderly people with cognitive impairment from hospitals into primary care, it lacks coordination between healthcare providers. This often results in increased rates of readmission. In a RCT will be explored up to what extent an intersectoral care management is improving this transition. We designed a qualitative process evaluation, to analyze, which influencing factors facilitate and which inhibit implementation of this type of care management.

FURTHER PROJECTS

HZV-Kardio: Evaluation of a healthcare program cardiology contract of the AOK according to § 73c SGB V in Baden-Württemberg

HIOPP-3-iTBX: A multidisciplinary intervention to improve medication safety in nursing home residents

GeWiMe – Health Knowledge in Popular Media

SEPFROK – Sepsis: consequences, risk factors, health services utilization and costs

GET.FEEDBACK.GP – Screening for depression in GP-practices



RAI – Responsible Antibiotic Use via Information and Communication

The RAI project – a multimedia project with a controlled design – is aiming at a reduction of unnecessary antibiotic prescriptions and antibiotic resistance. General Practitioners are offered training courses and tools for doctor-patient communication and selfmonitoring.

Fig.: RAI TapTool, developed as a self-monitoring app.

Vaccination60plus

In order to increase vaccination rates, an evidence-informed campaign has been started in Thuringia, aiming at improving knowledge and willingness to get vaccinated against influenza and pneumococcus. As a part of this study we will investigate the differences in disease burden, healthcare costs and resource utilization in citizens aged over 60 years with or without influenza and pneumococcal vaccination based on claims data of a major health insurance fund. The study design is a longitudinal, retrospective cohort study.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Honoring their evaluation of a follow-up program for patients after surviving sepsis, Dr. Konrad Schmidt and Prof. Dr. Jochen Gensichen were awarded the Hufeland Prize 2017 of the German Medical Insurance and the Wilfried Lorenz Research Award of the German Network for Health Services Research.

PUBLICATIONS

Schulz S, Einsle F, Schneider N, Wensing M, Gensichen J. Illness behaviour of general practitioners—a cross-sectional survey. *Occup Med.* 2017, 67:33-37

Wolf F, Freytag A, Schulz S, Lehmann T, Schaffer S, Vollmar HC, Kühlein T, Gensichen J. German general practitioners' self-reported management of patients with chronic depression. *BMC Psychiatry.* 2017, 17:401

Freytag A, Krause M, Lehmann T, Schulz S, Wolf F, Biermann J, Wasem J, Gensichen J. Depression management within GP-centered health care - A case-control study based on claims data. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017, 45:91-98

Salm F, Schneider S, Schmücker K, Petruschke I, et al. Antibiotic prescribing behavior among general practitioners - a questionnaire-based study in Germany. *BMC Infect Dis.* 2018, 18:208

Betsch C, Rossmann C, Pletz MW, Vollmar HC, Freytag A, et al. Increasing influenza and pneumococcal vaccine uptake in the elderly: study protocol for the multi-methods prospective intervention study Vaccination60. *BMC Public Health.* 2018, 18:885

Direktor: Prof. Dr. Thomas Kamradt
 Leutrargraben 3, 07743 Jena
 immunologie@med.uni-jena.de
 www.uniklinikum-jena.de/iki/

In unseren Forschungsschwerpunkten Autoimmunität und Immunregulation betreiben wir sowohl Grundlagenforschung als auch klinische Immunologie. Im Bereich Autoimmunität untersuchen wir die Induktion, Chronifizierung und Modulation pathogener Immunantworten bei Arthritis. Unsere Forschung zur Immunregulation konzentriert sich auf die Steuerung von Immunantworten durch die Interaktion des Rezeptors für Interleukin-33 mit anderen zellulären Rezeptoren und auf das alternde Immunsystem.

Durch die Thüringer Aufbaubank fördert im Rahmen des Wettbewerbsverfahrens 2018 ein CyTOF HELIOS Massenzytometer.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Arthritismodulation durch das autonome Nervensystem

Prof. Dr. Thomas Kamradt (BMBF, 2015-2029)

Das sympathische Nervensystem (SNS) moduliert Immunantworten. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bis heute kaum verstanden. Synoviale Fibroblasten (SF) und Osteoklasten sind Effektorzellen der Arthritis. Ob die Effektorfunktionen dieser Zellen durch das SNS beeinflussbar sind, ist unbekannt. In diesem Teilprojekt des Forschungsverbunds Neuroimmunologie und Schmerz soll an einem Mausmodell untersucht werden, ob der molekulare Dialog zwischen SNS einerseits und SF und Osteoklasten andererseits therapeutisch wirksam moduliert werden kann.

Sequentielle versus simultane Pneumokokkenimpfung bei erwachsenen Patienten: Immunologisches Gedächtnis und Antikörperspiegel

Prof. Dr. Thomas Kamradt (BMBF, 2015-2020)

Im klinischen Gebrauch gibt es zwei Arten von Pneumokokken-Vakzinen: ein Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzin (PPS23) und ein protein-gebundenes Pneumokokken-Vakzin (PCV13). Gemeinsam mit dem Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene versuchen wir in einer klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz mit multiparametrischer Durchflusszytometrie ein Konzept zu entwickeln, das durch eine Kombination beider Impfstoffe eine langanhaltende und effiziente Vakzinierung von Erwachsenen gewährleistet.

Die Komplexbildung von c-Kit mit dem IL-33R und dessen Einfluss auf SCF- und IL-33 induzierte Mastzell-Effektorfunktionen

Dr. Sebastian Drube (DFG, 2018-2021)

Wir konnten zeigen, dass c-Kit und der IL-33R einen heteromeren Rezeptorkomplex bilden. Dabei vermuten wir, dass der IL-33R als Adaptormolekül für c-Kit agiert und dabei für den Zusammenbau des c-Kit/Lyn Komplexes notwendig ist. Somit ist der unstimulierte IL-33R die strukturelle Grundlage für c-Kit, SCF-induzierte und Lyn-vermittelte Signalwege und Effektorfunktionen zu initiieren. Daher wollen wir die strukturellen Grundlagen für die Interaktion zwischen c-Kit, dem IL-33R und Lyn und deren Einfluss auf Mastzell-abhängige allergische Reaktionen untersuchen.

Abb. (S. 41): Modell der SCF-induzierten Komplexbildung von c-Kit mit IL-33R. (A) Unstimulierte Zellen, (B) SCF induzierte Interaktion von c-Kit mit dem unstimulierten IL-33R, und eine Lyn-abhängige unterschwellige IKK Aktivierung, (C) Ko-Stimulation mit IL-33 induziert zusätzlich die IKK Aktivierung durch die Phosphorylierung von S177.

Research at the Institute of Immunology focusses on autoimmunity, immunoregulation, and infection immunology. Our interest is both basic research as well as clinically orientated immunology. In the research focus autoimmunity, we examine the induction, cronification and modulation of pathological immune responses in models of arthritis and autoimmune encephalitis. With regard to immunoregulation, we focus on the induction, function and stability of Th17 cells and the receptor for IL-33.

A CyTOF HELIOS mass cytometer was funded by the Thüringer Aufbaubank in 2018.

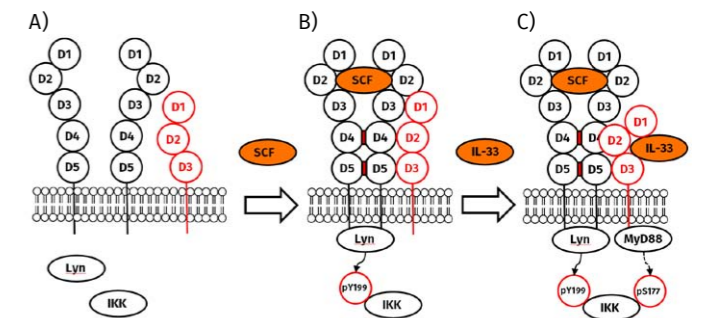
RESEARCH PROJECTS

Arthritis modulation by autonomic nervous system

The autonomous nervous system (ANS) modulates immune responses. The mechanisms are ill understood and data on ANS-modulation of arthritis is scattered and contradictory. Few studies aimed to elucidate the molecular dialogue of the ANS and the immune system in arthritis. Those were focused on lymphocytes and macrophages. Synovial fibroblasts (SF) and osteoclasts (OC) are important effector cells in arthritis. How their effector functions are influenced by the ANS is unknown. Two relevant questions are: 1) which of the cells that participate in arthritis-pathogenesis are modulated by the ANS in a clinically meaningful way? 2) which stages of arthritis pathogenesis can be modulated by the ANS? We propose to use an *in vivo* mouse model to explore how the ANS can be targeted for therapeutic modulation of arthritis. The results from these experiments will be validated in human SF and OC. We envision that the transient ANS-modulation of SF or OC together with anti-inflammatory therapy can inhibit the imprinted SF while protecting naive SF from inflammatory signals and prevent pain.

Sequential versus simultaneous pneumococcal vaccination in adult patients: Immunological memory and antibody titer

To date, two types of pneumococcal vaccines are in clinical use: a pneumococcal polysaccharide vaccine (PPS23) and a protein-conjugated pneumococcal vaccine (PCV13). In collaboration with the Center for Infectious Diseases and Infection Control we use multi-parametric flow-cytometry to monitor vaccinees after they received a particular combination of both vaccines for the following 2 years. Thereby, we want to develop a concept for efficient establishment of long-lasting vaccination of adults.



The complex formation of c-Kit and the IL-33R and its influence on SCF- and IL-33-induced mast cell effector functions

We found that SCF induces formation of the c-Kit/IL-33R complex. We hypothesize that the unligated IL-33R acts as adaptor molecule for c-Kit which is required for the assembly of the c-Kit/Lyn complex. Thus the unligated IL-33R establishes the basis for activated c-Kit to mediate SCF-induced and Lyn-dependent signaling pathways and effector functions in mast cells. Therefore we want to investigate the structural basis for the interaction of between c-Kit the IL-33R and Lyn and its influence mast cell-dependent allergic reactions.

Fig. (above): Model of the SCF-induced association of c-Kit with IL-33R. (A) Unstimulated cells, (B) SCF induces interaction of c-Kit with the unligated IL-33R, and a Lyn-dependent subthreshold IKK2 activation, (C) Co-stimulation with IL-33 additionally induces the activation of IKK2 by phosphorylation of S177.

PUBLICATIONS

Kulkarni U, Herrmenau C, Win SJ, Bauer M, Kamradt T. IL-7 treatment augments and prolongs sepsis-induced expansion of IL-10-producing B lymphocytes and myeloid-derived suppressor cells. *PLoS One*. 2018, 13:e0192304

Göpfert C, Andreas N, Weber F, Häfner N, Yakovleva T, Gaestel M, Kamradt T, Drube S. The p38-MK2/3 Module Is Critical for IL-33-Induced Signaling and Cytokine Production in Dendritic Cells. *J Immunol*. 2018, 200:1198-1206

Minutti CM, Drube S, Blair N, Schwartz C, McCrae JC, McKenzie AN, Kamradt T, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Expression Licenses Type-2 Helper T Cells to Function in a T Cell Receptor-Independent Fashion. *Immunity*. 2017, 47:710-722.e6

Drube S, Grimlowski R, Deppermann C, Fröbel J, Kraft F, Andreas N, Stegner D, Dudeck J, Weber F, Rödiger M, Göpfert C, Drube J, Reich D, Nieswandt B, Dudeck A, Kamradt T. The Neurobeachin-like 2 Protein Regulates Mast Cell Homeostasis. *J Immunol*. 2017, 199:2948-2957

Ebbinghaus M, Natura G, Segond von Banchet G, Hensellek S, Böttcher M, Hoffmann B, Salah FS, Gajda M, Kamradt T, Schaible HG. Interleukin-17A is involved in mechanical hyperalgesia but not in the severity of murine antigen-induced arthritis. *Sci Rep*. 2017, 7:10334

Das Institut feierte 2017 sein 25jähriges Gründungsjubiläum. Es besteht aus drei Bereichen: Medizinische Datenwissenschaften (Leiter: Prof. André Scherag), Medizinische Statistik und Epidemiologie (Leiter: Prof. Peter Schlattmann) und Medizinische Informatik (N.N.).

In der Lehre ist das Institut verantwortlich für den Querschnittsbereich 1 im Studiengang Humanmedizin sowie für weitere Lehraufgaben (Zahnmedizin, Medizinische Photonik und Molekulare Medizin) – auch jenseits der Medizinischen Fakultät (z.B. Ernährungswissenschaften, Informatik). Das IMSID ist auch für die biometrische Beratung verantwortlich und unterstützt das Zentrum für Klinische Studien.

Direktor: Prof. Dr. André Scherag
Bachstraße 18, 07743 Jena
Andre.Scherag@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/imsid/

FORSCHUNGSPROJEKTE

SMITH – Smart Medical Information Technology for Health Care

Prof. Dr. André Scherag (BMBF, 2016-2021)

Das Medizininformatik-Konsortium SMITH will Informationstechnologien nutzen, um Daten aus Forschung und Patientenversorgung untereinander zugänglich zu machen. Ziel ist die Verbesserung der klinischen Forschung und der medizinischen Versorgung. Am UKJ wird hierfür ein Datenintegrationszentrum aufgebaut, das u.a. für eine einrichtungsübergreifende Vernetzung und den sicheren Datenaustausch unter Wahrung des Datenschutzes sorgen soll. www.smith.care

DISCHARGE

Prof. Dr. Peter Schlattmann (EU, 2014-2018)

Das europaweite DISCHARGE Projekt vergleicht Nutzen, Kosten und Risiken von Computertomographie- und Katheteruntersuchungen bei koronarer Herzkrankheit. An dem von der EU geförderten Projekt beteiligen sich insgesamt 28 Partner aus 20 Ländern. Hauptfrage der Studie ist es zu beantworten, nach welcher der beiden Untersuchungen die Patienten länger ohne einen lebensbedrohlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall überleben. Im Projekt wird ein neuer Auswertungsalgorithmus auf der Basis endlicher Mischverteilungsmodelle für Überlebenszeiten entwickelt.

Integrierte HPV-DNA als individualisierter Biomarker für den Nachweis rezidivierender Präkanzerosen bei der post-operativen Nachsorge

Dr. Heike Hoyer (BMBF, 2016-2020)

Ziel der multizentrischen klinischen Beobachtungsstudie ist, einen individualisierten Biomarker zur Entdeckung rezidivierender Präkanzerosen des Gebärmutterhalses zu validieren. Bisher in der post-operativen Nachsorge eingesetzte Tests auf humane Papillomviren (HPV) können nicht zwischen viraler Neuinfektion und Rezidiven unterscheiden. Für den neuen Biomarker wird eine erhöhte Spezifität bei unveränderter hoher Sensitivität im Vergleich zum bisherigen Nachsorgeverfahren erwartet. Das Institut ist in die wissenschaftliche Konzeption involviert und führt die biostatistische Planung und Auswertung durch.

Untersuchung von Hirnkonnektivität auf der Grundlage hochdimensionaler Daten: vom Einzelfall zur Gruppenanalyse

Dr. Britta Pester (DFG, 2017-2018)

Das Vorhaben befasst sich mit der Untersuchung von Konnektivitätsstrukturen im Gehirn auf der Grundlage räumlich hochaufgelöster und damit hochdimensionaler Daten. Das Ziel dieses Projektes ist ein Konzept, das die funktionellen Segmentierungen der hochdimensionalen Netzwerke einzelner Personen auf die Ebene von Personengruppen hebt und damit einen ersten Schritt in Richtung der Untersuchung hochdimensionaler Konnektivität innerhalb großer Kohorten darstellt.

Abb.: In einen räumlichen Zeit-Frequenz-Tensor transformierte EEG-Daten

Neue Verfahren zur Auswertung hochdimensionaler Ergebnisse von Konnektivitätsuntersuchungen des Gehirns

Prof. Dr. Herbert Witte (DFG, 2015-2017)

Es werden neue Verfahrenskonzepte für Konnektivitätsuntersuchungen des Gehirns vorgeschlagen, wobei diese die drei Methodenbereiche Tensorzerlegung hochdimensionaler Konnektivitätsdatenstrukturen, Erkennung und Verfolgung von Modulstrukturen in Konnektivitätsnetzwerken und Imputationstechniken für fehlende Daten betreffen. Eine Anwendungsstudie zielt auf die Objektivierung des Therapieerfolgs der Lese-Rechtschreibstörung bei Kindern (ein Arbeitspaket Dr. Carolin Ligges, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie) eine andere auf die Analyse der kortikalen Korrelate während Balanceaufgaben.

WEITERE PROJEKTE

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Piperacillin bei Patienten mit schwerer Sepsis (Target) und Fieber in Neutropenie (Target-FN)

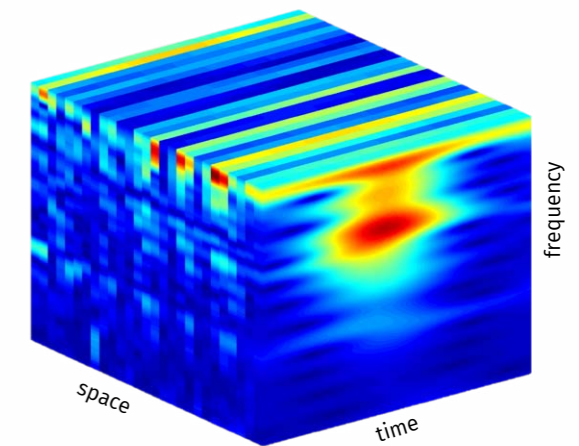
Prof. Dr. Peter Schlattmann (BMBF CSCC, 2016-2020)

Jugendliche mit extremer Adipositas

Prof. Dr. André Scherag
(BMBF Kompetenznetzwerk Adipositas, 2012-2018)

The institute celebrated its 25th anniversary in 2017. It consists of three working groups: Medical Data Sciences (head: Prof. André Scherag), Medical Statistics and Epidemiology (head: Prof. Peter Schlattmann) and Medical Informatics (N.N.).

In teaching, the institute is responsible for the cross-sectional topic 1 in the Human Medicine curriculum and for other teaching tasks (dentistry, medical photonics and molecular medicine) – also beyond the medical faculty (e.g. nutritional and computer science). The IMSID is also responsible for the biometric counseling and supports the Center for Clinical Studies.



RESEARCH PROJECTS

SMITH – Smart Medical Information Technology for Health Care

The SMITH consortium wants to use information technologies to make data from research and patient care accessible to one another. The aim is to improve clinical research and patient care. At JUH, a data integration center is being set-up for this purpose, which will, among other things, ensure cross-institutional networking and secure data exchange while addressing data protection requirements. www.smith.care

DISCHARGE – Diagnostic Imaging Strategies for Patients with Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease: Comparative Effectiveness Research of Existing Technologies

Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of death in high-income countries. The core of this project is to evaluate the possible superiority of CT angiography over invasive catheter angiography concerning safety (resulting in fewer major adverse cardiovascular events) in patients with stable chest pain and intermediate pretest likelihood (10-70 %) of CAD. Prof. Schlattmann is the statistician responsible for the project. This project will develop advanced methods for survival analysis based on finite mixture models.

Integrated HPV-DNA as individualized biomarker for the detection of recurrent cervical pre-cancer in post-treatment surveillance

The objective of the multicenter observational clinical study is to validate a personalized test for risk assessment of recurrent cervical pre-cancer. The conventional high-risk human papillomavirus (HPV) testing used in post-surgery monitoring cannot differentiate between viral reinfection and recurrent disease. We envisage that this novel approach will have a superior diagnostic accuracy in comparison to the standard algorithm. The department has been involved in the scientific conceptual design and is responsible for the biostatistical aspects of the trials.

FURTHER PROJECTS

TDM for personalized antibiotic treatment Adolescents with Extreme Obesity

Detecting spatially high-resolved brain connectivity patterns: a multi-subject approach

The main topic of this proposal is the development of an approach for the extension of a subject-wise analysis of high-dimensional brain networks towards an integrative group approach that enables a comparison amongst a large number of subjects. The aim of this project is to develop an approach that enables the functional segmentation of high-dimensional multi-subject data, representing a first step towards a highly resolved connectivity analysis within large cohorts.

Fig.: EEG data transformed into a spatial time-frequency tensor

New methods for analyzing high-dimensional results of connectivity examinations of the brain

New concepts for connectivity analyses of the brain are proposed, which are related to the methodological fields of tensor decomposition of high-dimensional connectivity data structures, detection and tracking of module structures in connectivity networks and imputation techniques (loss of data). One application study aims to objectify the therapeutic success in children with dyslexia (working package Dr. Carolin Ligges, Department of Child and Adolescent Psychiatry) and another to the analysis of cortical correlates during a balance task.

PUBLICATIONS

Lehmann T, Schlattmann P. Treatment of nonignorable missing data when modeling unobserved heterogeneity with finite mixture models. *Biom J.* 2017, 59:159-171

Leistritz L, Ligges C. Signal-Adaptive Denoising Of Event-Related Potentials. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018, 3096-3099

Pester B, Lehmann T, Leistritz L, Witte H, Ligges C. Influence of imputation strategies on the identification of brain functional connectivity networks. *J Neurosci Methods.* 2018, 309:199-207

Rekowski J, Köllmann C, Bornkamp B, Ickstadt K, Scherag A. Phase II dose-response trials: A simulation study to compare analysis method performance under design considerations. *J Biopharm Stat.* 2017, 27:885-901

Rupprecht S, Schultze T, Nachtmann A, Rastan AJ, Doenst T, Schwab M, Witte OW, Rohe S, Zwacka I, Hoyer H. Impact of sleep disordered breathing on short-term post-operative outcome after elective coronary artery bypass graft surgery: a prospective observational study. *Eur Respir J.* 2017, 49:1601486

Die Forschungsaktivitäten des Institutes, das Teil des Zentrum für Molekulare Biomedizin (CMB) ist, konzentrieren sich auf das Verständnis der komplexen Funktionen von Signalproteinen. Mit biochemischen und hochaufgelösten mikroskopischen Methoden sowie Techniken der molekularen Zellbiologie und -physiologie untersuchen die Projektgruppen die molekularen Reaktionen ausgewählter Signalproteine und deren Wechselbeziehung mit dem Funktionsmuster von Zellen und Organismen.

Direktor: Prof. Dr. Carsten Hoffmann
Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena
Carsten.Hoffmann@med.uni-jena.de
www.zellbiologie.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Wie beeinflusst die Rezeptordynamik Wirksamkeit und Verweilzeit von Liganden an Adenosinrezeptoren

Prof. Dr. Carsten Hoffmann (DFG TRR 166, 2015-2019)

Die Rezeptor-Ligandenbindung wird derzeit nur statisch beschrieben und berücksichtigt nicht die Konformationsdynamik der Rezeptoren, sowie deren Einfluss auf die Verweilzeit von Liganden. Mit Hilfe hochaufgelöster Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) Messungen sollen dynamische Konformationsänderungen und Rezeptor-Ligandenbindung parallel beobachtet werden. Dieser Ansatz erlaubt die Messung von mikro- und makroskopischen Assoziations- oder Dissoziationskonstanten und die Verweilzeit von Liganden mit deren Wirksamkeit parallel in lebenden Zellen zu erfassen.

Oxidation von Protein-Tyrosinphosphatasen in der onkogenen Zelltransformation

apl. Prof. Dr. Frank-Dietmar Böhmer (DFG, 2017-2018)

Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) kodiert eine hämatopoetisch exprimierte Rezeptortyrosinkinase und ist das am häufigsten mutierte Gen in der Akuten Myeloischen Leukämie. In Zellen mit FLT3 Onkoproteinen werden vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) gebildet. Diese bewirken die Oxidation und Inaktivierung von Protein-Tyrosinphosphatasen, darunter PTPRJ/DEP-1 und PTPN6/SHP-1. Wahrscheinlich wird auch die Aktivität von FLT3 durch ROS reguliert. Die Mechanismen und biologischen Konsequenzen dieser Prozesse werden untersucht.

Altersabhängige Proteinmodifikationen der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) in Endothelzellen

apl. Prof. Dr. Regine Heller (DFG RTG 2155, 2016-2020)

Posttranslationale Modifikationen (PTMs) von Proteinen sind molekulare Mechanismen, die zu altersabhängigen Störungen von Zell- und Organfunktionen führen können. Das hier vorgestellte Projekt untersucht Veränderungen der AMPK, eines wichtigen metabolischen Sensor- und Regulatorenzym, in vaskulären Endothelzellen. Nach unserer Hypothese führen PTMs im AMPK-Signalweg zu einer endothelialen Dysfunktion und sind ursächlich an altersassoziierten vaskulären Erkrankungen beteiligt. Ziel der Arbeit ist, diese PTMs zu identifizieren und AMPK als pharmakologisches Target zum Schutz vor vaskulärer Alterung zu charakterisieren.

PI3Ky signaling in microglia and its impact on disease tolerance in septic encephalopathy

apl. Prof. Dr. Reinhard Bauer (DFG RTG 1715, 2018-2021)

Einschlägige Arbeiten der letzten Zeit haben nachgewiesen, dass das angeborene Immunsystem gedächtnisartiges Verhalten zeigen kann. Jedoch sind bislang die molekularen Mechanismen, die die Balance derartiger Resistenz- bzw. Toleranzreaktionen vermitteln, weitgehend unbekannt. Vorläufige eigene Ergebnisse wiesen PI3Ky als Vermittler derartiger adaptiven Reaktionen der Mikroglia aus, die durch graduelle Dosisänderungen pathogener Partikel induziert werden. Nun soll untersucht werden, inwieweit PI3Ky-abhängiges Signaling an adaptiven Mikroglia-Reaktionen beteiligt ist, die trainierte Sensibilisierung und Toleranz regulieren.

Abb. (S. 45): Illustration verlangsamer (in Gehirnen von DEP-1 knock out Mäusen) bzw. beschleunigter (in Gehirnen von Fyn knock out Mäusen) mikroglialer Migration, ausgelöst durch eine fokale Hirnverletzung.

Rezeptor-Protein-Tyrosinphosphatasen, die die Aktivität des Onkoproteins FLT3 ITD kontrollieren

PD Dr. Jörg Müller (DFG, 2014-2017)

Rezeptor-Protein-Tyrosinphosphatasen (RPTP) wirken meist antagonistisch auf Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTK), und können so die Aktivität von Onkoproteinen einschränken. Durch Vorarbeiten wurden 2 RPTP identifiziert, welche die Aktivität der RTK FLT3 unterdrücken. Durch den Einsatz von rekombinanten Mäusen konnten wir nachweisen, dass die RPTP CD45 und Dep-1 die Onko-RTK FLT3 ITD *in vivo* antagonistisch beeinflussen.

WEITERE PROJEKTE

WNT-mediated signal relay in stem cells and oncogenesis – from basic biology to applications

Prof. Dr. Carsten Hoffmann (EU ITN, 2013-2017)

Toleranz oder Sensibilisierung: Molekulare Signaturen anhaltender Mikrogliaanpassung

Prof. Dr. Reinhard Wetzker, apl. Prof. Dr. Reinhard Bauer (DFG RTG 1715, 2014-2018)

As a part of the Center for Molecular Biomedicine, our institute focusses in research on the elucidation of the complex functioning of signaling proteins. Using biochemical, high-end microscopic approaches and techniques of cell biology or physiology, the research groups investigate molecular reactions of selected signaling proteins in correlation with the concomitant functional pattern of cells and organisms. Another focus is the exploration of the pathological relevance of signaling reactions.

RESEARCH PROJECTS

How does receptor dynamic influence ligand residence time and ligand efficacy at adenosine receptors

Ligand receptor interaction is often simply seen as a binding event and neglects the conformational dynamic of the target protein and its influence on ligand binding or the efficacy of the ligand. Within this project, we measure conformational dynamic of a receptor and monitor ligand binding with high kinetic resolution in living cells. We use a FRET based approach to measure ligand on/off-rates and receptor activation/deactivation in real-time to obtain ligand residence time information and ligand efficacy data in living cells.

Oxidation of protein-tyrosine phosphatases in oncogenic cell transformation

Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) encodes a hematopoietic receptor tyrosine kinase and represents the most frequently mutated single gene in acute myeloid leukemia (AML). In cells harboring FLT3 oncoproteins elevated levels of reactive oxygen species (ROS) are produced. They cause oxidation and inactivation of protein-tyrosine phosphatases, among them PTPRJ/DEP-1 and PTPN6/SHP-1. Most likely also the activity of FLT3 itself is regulated by ROS. The mechanisms and biological consequences of these processes are being investigated.

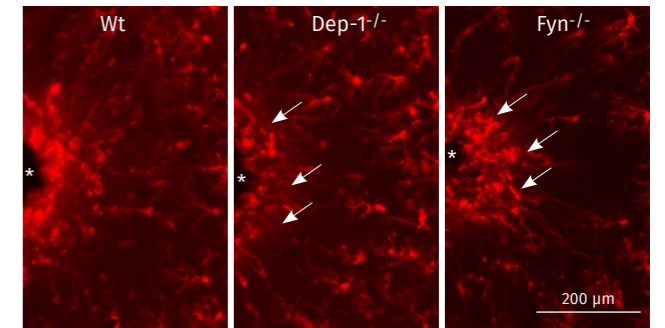
Mechanisms and consequences of age-related AMPK modification in endothelial cells

Posttranslational protein modifications (PTMs) of proteins represent molecular mechanisms, which may lead to age-dependent functional decline of cells and tissues. The current project investigates modifications of AMPK, an important metabolic sensor and regulator enzyme, in vascular endothelial cells. We propose that PTMs of AMPK and AMPK-regulating enzymes lead to endothelial dysfunction thereby supporting the development of age-associated vascular diseases. The aim of this work is to identify these PTMs and to characterize AMPK as a pharmacological target to protect from vascular ageing.

FURTHER PROJECTS

WNT-mediated signal relay in stem cells and oncogenesis – from basic biology to applications

Tolerance or sensitization: Molecular signatures of enduring microglial adaptation



PI3Ky signaling in microglia and its impact on disease tolerance in septic encephalopathy

Recent investigations reveal memory-like adaptive responses of the innate immune system to sequential pathogen challenge. Mechanisms mediating the balance of resistance and tolerance responses of the host to infectious stress are largely unknown. Preliminary data disclose PI3Ky as a mediator of memory-like adaptive responses in microglia induced by increasing doses of pathogen associated molecular patterns (PAMPs). The current approach intends to clarify PI3Ky related signaling processes involved in microglial adaptive responses controlling trained sensitization and tolerance.

Fig.: Illustration of microglial (Iba1 positive) cell migration toward induced brain tissue injury in wild type, DEP-1 knock out mice with slowed migration and Fyn knock out mice with accelerated migration (* indicate central cavity produced by focal stab injury).

Receptor protein-tyrosine phosphatases (RPTP) controlling activity of the oncoprotein FLT3 ITD

Antagonistic acting receptor tyrosine phosphatases can impair activity of oncoproteins. Previous work identified two RPTP counteracting receptor tyrosine kinase FLT3. By using mouse models we could demonstrate that the RPTP CD45 and Dep-1 antagonize the activity of the oncoprotein FLT3 ITD.

PUBLICATIONS

Kresinsky A, Bauer R, Schnöder TM, Berg T, Meyer D, Ast V, König R, Serve H, Heidel FH, Böhmer FD, Müller JP. Loss of DEP-1 (Ptpri) promotes myeloproliferative disease in FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018, 103:e505-e509

Schneble N, Müller J, Kliche S, Bauer R, Wetzker R, Böhmer FD, Wang ZQ, Müller JP. The protein-tyrosine phosphatase DEP-1 promotes migration and phagocytic activity of microglial cells in part through negative regulation of fyn tyrosine kinase. *Glia*. 2017, 65:416-428

Grundmann M, Merten N, Malfacini D, Inoue A, Preis P, Simon K, Rüttiger N, Ziegler N, Benkel T, Schmitt NK, Ishida S, Müller I, Reher R, Kawakami K, Inoue A, Rick U, Kühl T, Imhof D, Aoki J, König GM, Hoffmann C, et al. Lack of beta-arrestin signaling in the absence of active G proteins. *Nat Commun*. 2018, 9:341

Wright SC, Cañizal MCA, 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. FZD5 is a Gα_q-coupled receptor that exhibits the functional hallmarks of prototypical GPCRs. *Sci Signal*. 2018, 11(559) pii: eaar5536

Spengler K, Große S, Kryeziu N, Knierim A, Heller R. Studying the Role of AMPK in Angiogenesis. *Methods Mol Biol*. 2018, 1732:519-537

Am Institut für Pharmakologie und Toxikologie bestehen die drei Arbeitsgruppen Rezeptorpharmakologie, Neuropharmakologie und Molekulare Pharmakologie, die sich schwerpunktmäßig der Erforschung von Funktion und Regulation heptahelikaler Rezeptoren widmen.

Das Institut engagiert sich in der Lehre für Studierende der Humanmedizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin, Pharmazie, Klinische Pharmazie und Chemie.

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Schulz
Drackendorfer Straße 1, 07747 Jena
Stefan.Schulz@med.uni-jena.de
www.ipt.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Regulation der Opioidtoleranz durch agonist-selektive Phosphorylierung endogener μ -Opioid-Rezeptoren *in vivo*

Prof. Dr. Stefan Schulz (DFG, 2016-2019)

Der klinische Nutzen von Morphin und anderer Opioidanalgetika bei der Behandlung chronischer Schmerzen wird jedoch durch die rasche Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit limitiert. Ziel des Projekts ist es, die Funktion der C-terminalen Phosphorylierung an der Entwicklung der Opioid-Toleranz in phosphorylierungs-defizienten MOR *knockin* Mäusen aufzuklären.

Genetische Dissoziation der G-protein- und arrestin-gekoppelten Signalübertragung am μ -Opioid-Rezeptor *in vivo*

Prof. Dr. Stefan Schulz (DFG, 2017-2020)

Für Rezeptoren existieren Hinweise darauf, dass intrazelluläre Signale sowohl über G-Proteine als auch über Arrestine vermittelt werden können. Diese Ergebnisse führten zu der Hypothese, dass die Opioidanalgesie ausschließlich über G-Proteine vermittelt wird, während Atemdepression und Obstipation vorwiegend über arrestin-abhängige Signalwege vermittelt werden. Im vorliegenden Projekt soll ein genetischer Ansatz genutzt werden, um μ -Opioid-Rezeptor-vermittelte Effekte unter arrestin-freien Bedingungen zu untersuchen.

Untersuchung der monozytären Immunantwort nach experimentellem Schlaganfall

Prof. Dr. Ralf Stumm (DFG, 2017-2021)

Monozyten und Gewebsmakrophagen sind ontogenetisch verschiedene Komponenten des angeborenen Immunsystems. In Entzündungsprozessen durchlaufen diese Zellen phänotypische Veränderungen, sodass sie nur mittels fate mapping sicher voneinander unterschieden werden können. Wir etablierten, dass dies mittels *Cxcr4*-CreER(T2) möglich ist und führen nun konditionales, zeit-spezifisches gene targeting durch, um die Antworten und Signalwege von Monozyten und Mikrogliazellen nach Schlaganfall zu entschlüsseln.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Prof. Dr. Amelie Lupp wurde 2018 von der Fachschaft Medizin der Friedrich-Schiller-Universität für ihre anschaulichen und gut strukturierten Lehrveranstaltungen mit dem Janus-Cornarius-Lehrpreis ausgezeichnet.

Bedeutung von Chemokinen für die Neurogenese im olfaktorischen System

Prof. Dr. Eva-Maria Neuhaus (DFG, 2017-2020)

Im Gehirn eines adulten Säugetiers findet Neurogenese nur in geringem Umfang statt, das olfaktorische Epithel zeichnet sich dagegen durch hohe Regenerationsfähigkeit aus, die das ganze Leben hindurch erhalten bleibt. Durch gezielte Kombination von genetischen, pharmakologischen, anatomischen und physiologischen Ansätzen untersuchen wir die Rolle von CXCL12 und dessen Rezeptoren bei Regenerationsvorgängen in den sensorischen Neuronen des olfaktorischen Epithels der Maus.

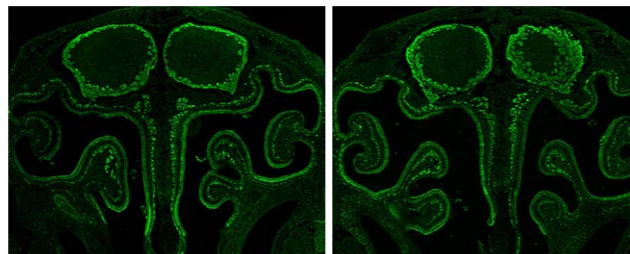


Abb.: Reife olfaktorische Neuronen im Riechepithel und ihre axonalen Projektionen auf die Riechkolben sind grün markiert mit einem Antikörper gegen OMP (olfactory marker protein).

Regulation der Interneuronmigration durch CXCR4 und CXCR7

Prof. Dr. Ralf Stumm (DFG, 2016-2021)

GABAerge Interneurone der Großhirnrinde entstammen dem ventralen Telencephalon. Wir untersuchen auf molekularer und zellulärer Ebene, wie die Entwicklung dieser Neurone über das Chemokin-Modul CXCL12/CXCR4 und CXCR7 reguliert wird. Ein besonderer Aspekt ist die atypische Funktion des CXCR7, CXCL12 hocheffizient aus Geweben zu entfernen und dadurch das CXCL12/CXCR4 signaling zu kontrollieren. Weiterhin untersuchen wir, ob β -Arrestin an der chemokin-vermittelten Zellwanderung beteiligt ist.

Abb. (S. 47): Vorgeburtliche Interneuronmigration im Mäusehirn

WEITERE PROJEKTE

Echtzeit-Analyse der Phosphorylierung und Dephosphorylierung des μ -Opioid-Rezeptors

Prof. Dr. Stefan Schulz (DFG TRR 166, 2015-2019)

The three research groups with the Institute of Pharmacology and Toxicology – Receptor Pharmacology, Neuro Pharmacology, and Molecular Pharmacology – focus on the investigation of function and regulation of heptahelical receptors.

The institute is involved with teaching students of medicine, molecular medicine, dentistry, pharmacy, clinical pharmacy and chemistry.

RESEARCH PROJECTS

Regulation of opioid tolerance by agonist-selective phosphorylation of endogenous μ -opioid receptors *in vivo*

The clinical benefit of morphine and other opioid analgesics in the treatment of chronic pain is limited by the rapid development of tolerance and dependence. The objective of this proposal is to elucidate the function of C-terminal phosphorylation in the development of opioid tolerance using phosphorylation-deficient MOR *knockin* mice.

Genetic dissection of arrestin-mediated μ -opioid receptor signaling *in vivo*

There are indications for receptors that intracellular signals can be mediated via G proteins as well as via arrestins. These results led to the hypothesis that opioid analgesia is exclusively mediated via G proteins, while respiratory depression and constipation are primarily mediated via arrestin-dependent signaling pathways. In the present project, a genetic approach is to be used to investigate μ -opioid receptor-mediated effects under arrestin-free conditions.

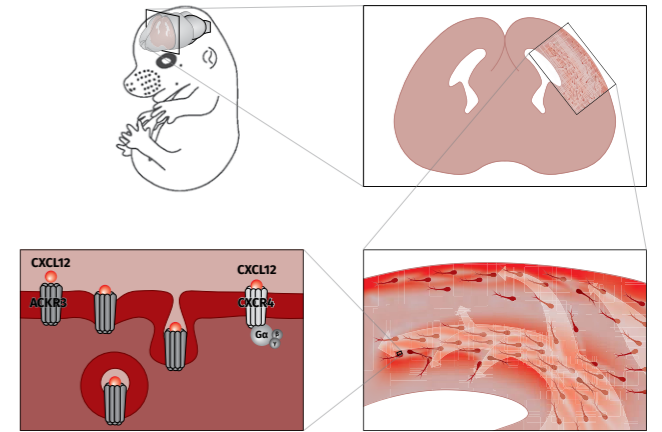
Assessment of the *monocyte*-dependent immune response to experimental stroke

Monocyte-derived and tissue-resident macrophages are ontogenetically distinct components of the innate immune system. These cells change during inflammation, which complicates assessment of their respective roles in pathology. We found that *Cxcr4* is expressed in the hematopoietic stem cell lineage, but absent in microglia and other tissue-resident macrophages. Using *Cxcr4*-CreER(T2) for conditional time-specific gene targeting, we dissect spatio-temporal responses of monocytes and microglia after stroke.

Role of chemokines in olfactory neurogenesis

Neurogenesis takes place only to a limited extent in the brain of adult mammals, the olfactory epithelium, however, is characterized by high regenerative capacity, which is maintained throughout life. By combining genetic, pharmacological, anatomical and physiological approaches, we investigate the role of CXCL12 and its receptors in regeneration processes in the sensory neurons of the mouse olfactory epithelium.

Fig. (p. 46): Mature olfactory neurons in the olfactory epithelium and their axonal projections to the olfactory bulbs are labeled in green with an antibody against OMP (olfactory marker protein).



Regulation of Interneuron Migration by CXCR4 and CXCR7

GABAergic interneurons of the cerebral cortex originate in the ventral telencephalon. We investigate how the chemokine module of CXCL12/CXCR4 and CXCR7 regulates interneuron development. We focus on the molecular regulation of atypical CXCR7, which functions as a molecular sink for CXCL12 and thus regulates CXCL12/CXCR4 chemotactic signaling. In addition, we address β -Arrestin-dependence of chemokine-regulated cell migration.

Fig. (above): Interneuron migration in fetal mouse brain.

FURTHER PROJECTS

Real-time analysis of phosphorylation and dephosphorylation of the μ -opioid receptor

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Honoring her descriptive and well-structured pharmacology courses, Prof. Dr. Amelie Lupp was awarded the Janus Cornarius Teaching Prize of the medicine student council in 2018.

PUBLICATIONS Miess E, Gondin AB, Yousuf A, Steinborn R, et al. Multisite phosphorylation is required for sustained interaction with GRKs and arrestins during rapid μ -opioid receptor desensitization. *Sci Signal*. 2018, 11(539). pii: eaas9609

Günther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkamp HJ, Lupp A, Korbonits M, Castaño JP, Wester HJ, Culler M, Melmed S, Schulz S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin Receptors: Structure, Function, Ligands, and New Nomenclature. *Pharmacol Rev*. 2018, 70:763-835

Kliwer A, Reinscheid RK, Schulz S. Emerging Paradigms of G Protein-Coupled Receptor Dephosphorylation. *Trends Pharmacol Sci*. 2017, 38:621-636

Abe, P., Wüst, HM, Arnold, SJ., van de Pavert, SA., Stumm, R. CXCL12-mediated feedback from granule neurons regulates generation and positioning of new neurons in the dentate gyrus. *Glia*. 2018, doi: 10.1002/glia.23324

Henkel B, Bintig W, Bhat SS, Spehr M, Neuhaus EM: NHERF1 in Microvilli of Vomeronasal sensory neurons. *Chem Senses*. 2017, 42:25-35

AG EXPERIMENTELLE RHEUMATOLOGIE

Die selbstständige Arbeitsgruppe Experimentelle Rheumatologie (seit 03/98) ist in den Waldkliniken Eisenberg untergebracht und kooperiert eng mit dem dort ansässigen Lehrstuhl für Orthopädie des Universitätsklinikums Jena.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Arbeitsgruppe liegen in den Bereichen Implantatforschung zum regenerativen Knorpel- und Knochenersatz, zelluläre und molekulare Biologie, Osteoporose sowie Ganganalyse zur Qualitätssicherung bei Prothesenimplantation und Knorpelersatz.

Leiter: Prof. Dr. med. Raimund W. Kinne
Waldkrankenhaus "Rudolf Elle" gGmbH
Klosterlausnitzer Str. 81, 07607 Eisenberg
raimund.w.kinne@med.uni-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Knochenersatzmaterialien zur Therapie der Osteoporose

Prof. Dr. Raimund W. Kinne (BMBF, 2017-2020)

Das Ziel ist die Entwicklung und Testung von qualitativ neuen Materialien zum Knochenersatz. Dabei sollen in der Orthopädie bereits klinisch genutzte, resorbierbare mineralische Materialien (Hydroxylapatit bzw. Hydroxylapatit-Trikalziumphosphat) sowie rekombinant hergestelltes und osteoinduktives Bone Morphogenetic Protein-2 bzw. Growth Differentiation Factor-5 kombiniert werden.

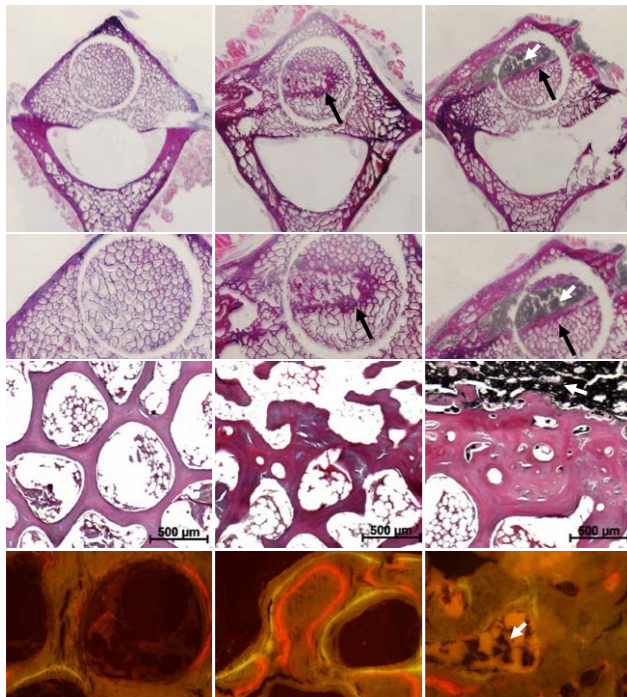


Abb. 1: Behandlung eines lumbalen Wirbelkörperdefektes und reaktive Spongiosaverdickung (schwarze Pfeile) im Großtiermodell Schaf 9 Monate nach Injektion eines Calcium-Phosphat-Zementes (L3; weiße Pfeile). Kontrollen waren unberührte Wirbelkörper (L1) und Wirbelkörper mit leerem Bohrloch ohne Zement-Injektion (L2). Die Stimulation der Knochenbildung nach Zementinjektion wurde mittels Histologie (obere 3 Reihen in verschiedenen Vergrößerungen) bzw. durch den Einbau von injizierten, knochenaffinen Fluoreszenz-Farbstoffen nachgewiesen.

Zellfreie bioaktive Komposit-Implantate zur Regeneration von Knorpel-Knochen-Defekten

Prof. Dr. Raimund W. Kinne (BMBF, 2013-2018)

Das Ziel ist ein bioaktives Komposit-Implantat zur Regeneration von osteochondralen Defekten in Knie (Trauma, Osteochondrosis dissecans OD), Knöchel (Trauma, OD) und Hüfte (aseptische Hüftkopfnekrose) zur sicheren Verankerung und Knorpel-Knochenneubildung. Bisher wurde keine Bildung von vollwertigem Knochen/Knorpel erreicht. Daher wird ein optimiertes, initial zellfreies Implantat etabliert, das mittels bioaktiver Stoffe die Zelleinwanderung aus Knorpel/Knochen in das Komposit-Implantat, Zellteilung sowie Matrixneosynthese fördert.

Abb. 2 (S. 49): Histologie (A, B) und μ CT (C) der *in vivo*-Knochenbildung in einem Titan-Komposit Implantat 6 und 12 Monate nach Implantation in die Femur-Kondyle im Großtier Schaf.

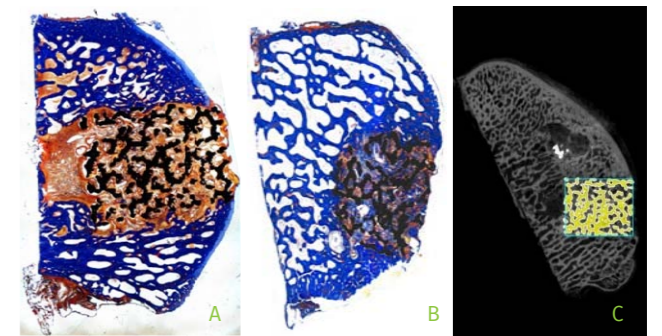
HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Die Doktorandin Francesca Gunnella wurde 2018 für ihre Dissertation mit dem Preis der Friedrich-Schiller-Universität Jena für anwendungsnahe Abschlussarbeiten in der Profillinie LIFE ausgezeichnet.

EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY GROUP

The independent Experimental Rheumatology Group (since 03/98) is located in the Waldkliniken Eisenberg and closely cooperates with the Chair of Orthopaedics of the Jena University Hospital also located in Eisenberg.

The scientific foci of the Experimental Rheumatology Group are implant research for regenerative cartilage- or bone replacement, cellular and molecular biology, osteoporosis, as well as gait analysis for the quality control in prosthesis implantation and cartilage replacement.



RESEARCH PROJECTS

Bone replacement materials for osteoporosis therapy

The aim is the development and testing of qualitatively new materials for bone replacement. In this study, resorbable mineral materials already clinically applied in orthopedics (hydroxyapatite or hydroxyapatite/tricalciumphosphate) will be combined with recombinantly produced and osteoinductive bone morphogenetic protein-2 or growth and differentiation factor-5.

Fig. 1 (p. 48): Treatment of a lumbar vertebral body defect and reactive spongiosa thickening (black arrows) in the large animal model sheep 9 months after injection of a calcium phosphate cement (L3; white arrows). Controls were untouched vertebral bodies (L1) and vertebral bodies with empty defects without cement injection (L2). The stimulation of bone formation after cement injection was documented by histology (upper 3 rows in different magnifications) or via incorporation of injected fluorescence dyes with a high affinity for newly formed bone (lower row).

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Junior scientist Francesca Gunnella was awarded the price of the Friedrich Schiller University Jena for her application-oriented PhD thesis in the profile line LIFE in 2018.

Cell-free bioactive composite implants for the regeneration of cartilage/bone defects

The aim is a bioactive composite implant for the regeneration of osteochondral defects in knee (trauma, osteochondrosis dissecans OD), ankle (trauma, OD), and hip (aseptic hip necrosis) with secure anchoring and cartilage/bone neof ormation. So far the generation of fully competent cartilage/bone was not achieved. Thus, an optimized, initially cell-free implant will be developed, which uses bioactive mediators to favor cell immigration from cartilage/bone into the composite, cell proliferation, and matrix neosynthesis.

Fig. 2 (above): Histology (A, B) and μ CT (C) of the *in vivo* bone formation in a titanium composite implant 6 and 12 months after implantation into the femur condyle in the large animal sheep.

PUBLICATIONS

Anders C, Patenge S, Sander K, Layher F, Biedermann U, Kinne RW. Detailed spatial characterization of superficial hip muscle activation during walking: A multi-electrode surface EMG investigation of the gluteal region in healthy older adults. *PLoS One*. 2017, 12:e0178957

Bungartz M, Kunisch E, Maenz S, Horbert V, Xin L, Gunnella F, Mika J, Borowski J, Bischoff S, Schubert H, Sachse A, Illerhaus B, Günster J, Bossert J, Jandt KD, Plöger F, Kinne RW, Brinkmann O. GDF5 significantly augments the bone formation induced by an injectable, PLGA-fiber reinforced, brushite-forming cement in a sheep defect model of lumbar osteopenia. *Spine J*. 2017, 17:1685-1698

Horbert V, Lange M, Reuter T, Hoffmann M, Bischoff S, Borowski J, Schubert H, Driesch D, Mika J, Hurschler C, Kinne RW. Comparison of Near-Infrared Spectroscopy with Needle Indentation and Histology for the Determination of Cartilage Thickness in the Large Animal Model Sheep. *Cartilage*. Epub 2017 Oct 5, doi: 10.1177/1947603517731851

Gunnella F, Kunisch E, Bungartz M, Maenz S, Horbert V, Xin L, Mika J, Borowski J, Bischoff S, Schubert H, Sachse A, Illerhaus B, Günster J, Bossert J, Jandt KD, Plöger F, Kinne RW, Brinkmann O. The GDF5 mutant BB-1 enhances the bone formation induced by an injectable, PLGA-fiber reinforced, brushite-forming cement in a sheep defect model of lumbar osteopenia. *Spine J*. 2018, 18:357-369

Loeffler I, Liebisch M, Allert S, Kunisch E, Kinne RW, Wolf G. FSP1-specific SMAD2 knockout in renal tubular, endothelial, and interstitial cells reduces fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition in murine STZ-induced diabetic nephropathy. *Cell Tissue Res*. 2018, 372:115-133

AG MIKROSKOPIE-METHODIK

Die Arbeitsgruppe Mikroskopie-Methodik untersucht die Konformationsdynamik von einzelnen zellulären Nanomotoren und Rezeptoren, bspw. vom Enzym F_0F_1 -ATP Synthase und dem G-Protein gekoppelten Rezeptor NTSR-1.

Wir bringen zwei Farbstoffmoleküle gezielt an Untereinheiten dieser Maschinen an und messen deren sequentielle Abstandsänderungen kontinuierlich mit Hilfe des Förster-Resonanz-Energie-Transfers (FRET) im Einzelmolekül. Wir haben dafür eine neuartige Einzelmolekül-Falle aus Stanford aufgebaut, den „Anti-Brownian Electrokinetic Trap“ ABELtrap.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Freitragende Lipiddoppelschichten mit Diffusionsunterdrückung zur Einzelmolekül-FLIM-FRET-Analyse schaltbarer Membranrezeptoren und Transporter

Prof. Dr. Michael Börsch (DFG TRR 166, 2015-2019)

Der Neurotensin Rezeptor 1 (NTSR-1) wird in Bakterien exprimiert, aufgereinigt und mit zwei Fluoreszenzfarbstoffen für Einzelmolekül-Förster-Resonanz-Energie-Transfer-Untersuchungen (smFRET) markiert. Nach Einbau in Liposomen werden NTSR-1 oder Ionenkanäle durch Fusion in eine planare Lipiddoppelschicht (BLM) eingebaut. Dynamische Konformationsänderungen werden in Mikrofluidik-Strukturen mit einstellbaren Potentialen mittels Weitfeld-smFRET-Mikroskopie untersucht.

Chemische Nanomotoren

Prof. Dr. Michael Börsch, Prof. Dr. Peer Fischer (DFG SPP 1726, 2017-2020)

Eine aktive Vorwärtsbewegung von Molekülen (insbesondere von Enzymen) oder Janus-Nanopartikeln kann mit unterschiedlichen chemischen Antriebsmechanismen erfolgen. Um ungerichtete Diffusion durch Brownsche Molekularbewegung von beschleunigter Bewegung zu unterscheiden, wird konfokale Mikroskopie eingesetzt, und entweder mittels Fluoreszenz-Korrelationspektroskopie oder mit Hilfe des ABELtrap die Einzelpartikelbewegung gemessen.

Kombiniertes Superresolution-Mikroskop für Membranprotein-Komplexe in den Cristae der Mitochondrien lebender humaner Zellen

Prof. Dr. Michael Börsch, Prof. Dr. Rainer Heintzmann, Dr. Frank Schrepel (TMWWDG, 2017-2019)

Mitochondrien sind die 500 nm kleinen Organellen in humanen Zellen, die mit der Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) die chemische Energieversorgung für fast alle Lebensprozesse sicherstellen. Insbesondere die Details der Protein-komplexe der inneren Mitochondrienmembran sind daher nur mit Superresolution-Mikroskopie messbar. In diesem Projekt entwickeln wir eine neue Methode, um funktionale Bildgebung mit isotroper Auflösungsverbesserung bei minimaler Lichtbelastung zu kombinieren.

Leiter: Prof. Dr. Michael Börsch

Nonnenplan 2 - 4, 07743 Jena

Michael.Boersch@med.uni-jena.de

www.single-molecule-microscopy.uniklinikum-jena.de

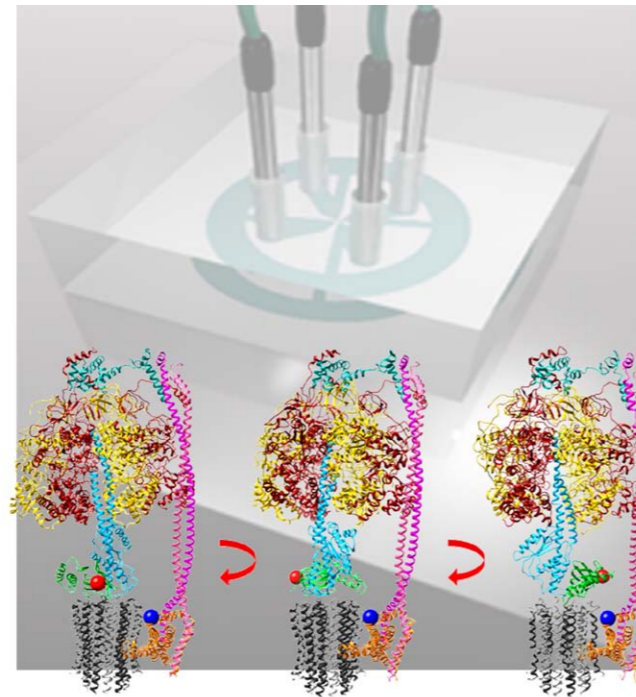


Abb.: In der Mikrofluidik des ABELtrap kann eine einzelne F_0F_1 -ATP Synthase eingefangen und beobachtet werden. Die Rotation der Untereinheiten des einzelnen fluoreszenzmarkierten aktiven Enzyms ist anhand der Fluktuationen der relativen Intensitäten der beiden Fluorophore (blauer und roter Punkt in der Struktur sowie blaue und rote Intensitätspuren, S. 51) im oberen Diagramm bzw. in der Abstandspur im unteren Diagramm (*proximity factor*, S. 51) zu erkennen.

Optisches Superresolution-Mikroskop für 20-nm Lokalisierungsgenauigkeit

Prof. Dr. Michael Börsch (TMWWDG, seit 2013)

Die AG betreibt ein modulares Superresolution-Mikroskop, das eine strukturierte Beleuchtungseinheit für optische Hocharbeitung kombiniert mit der Lokalisierungsmikroskopie, die auf Einzelmolekül-Detektion mit 20 nm Präzision basiert. Dieses Mikroskop überbrückt den unzugänglichen optischen Auflösungsbereich zwischen FRET-Mikroskopie (Abstände kleiner als 10 nm) bis hin zur konfokalen Mikroskopie (ab 200 nm). Das Superresolution-Mikroskop wird für morphologische Untersuchungen der Mitochondrien humaner Zellen eingesetzt.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Für den Aufbau des ABELtrap und Messungen der F_0F_1 -ATP Synthase hat André Dathe, Physiker in der AG Mikroskopie-Methodik, den Vortragspreis auf dem „24. Internationalen Workshop für Einzelmolekülspektroskopie und Superresolution 2018“ in Berlin gewonnen, gestiftet von Picoquant GmbH.

SINGLE-MOLECULE MICROSCOPY GROUP

The single-molecule microscopy group investigates conformational dynamics of single cellular nanomotors and receptors, focussing on the enzyme F_0F_1 -ATP synthase and the G protein-coupled receptor NTSR-1.

We attach two dye molecules specifically to subunits of these machines and measure sequential distance changes within the single protein using Förster resonance energy transfer (FRET). For this, we have built a novel single-molecule trap developed at Stanford, the „Anti-Brownian Electrokinetic Trap“ ABELtrap.

RESEARCH PROJECTS

Black-lipid-membrane platform with diffusion suppression for single-molecule FLIM-FRET analysis of gated membrane receptors and transporters

The neurotensin receptor type 1 (NTSR-1) is expressed in bacteria, purified and labeled with two fluorophores for single-molecule Förster resonance energy transfer (smFRET). Reconstituted in specific liposomes, NTSR-1 or ion channels will be fused with a planar black-lipid-membrane (BLM). Dynamic conformational changes are studied using widefield smFRET microscopy in microfluidic chips with adjustable membrane potentials.

Chemical nanomotors

Active propulsion, i.e. swimming, of molecules like enzymes or of Janus nanoparticles is driven by distinct chemical fuels and mechanisms. We employ confocal microscopy methods like fluorescence correlation spectroscopy or the ABELtrap to discriminate free diffusion due to Brownian motion from accelerated diffusion of single swimmers.

Combined superresolution microscope for membrane protein complexes in the cristae of mitochondria in living cells

Mitochondria are the 500 nm small organelles in human cells which produce the chemical energy currency ATP for almost all processes of life. Superresolution microscopy is required to measure the details of the protein complexes in the inner mitochondrial membrane. In this project we develop a new method to combine functional imaging with isotropic resolution enhancement using minimal light doses.

Optical superresolution microscope with 20 nm localization precision

The research group runs a modular fluorescence microscope, which combines structured illumination for optical superresolution with localization microscopy based on single-molecule detection with 20 nm accuracy. This microscope covers the inaccessible optical resolution range between FRET microscopy (for distances smaller than 10 nm) and confocal microscopy (beyond 200 nm). With this superresolution microscope we investigate the ultrastructural changes of mitochondria in human cells upon stress.

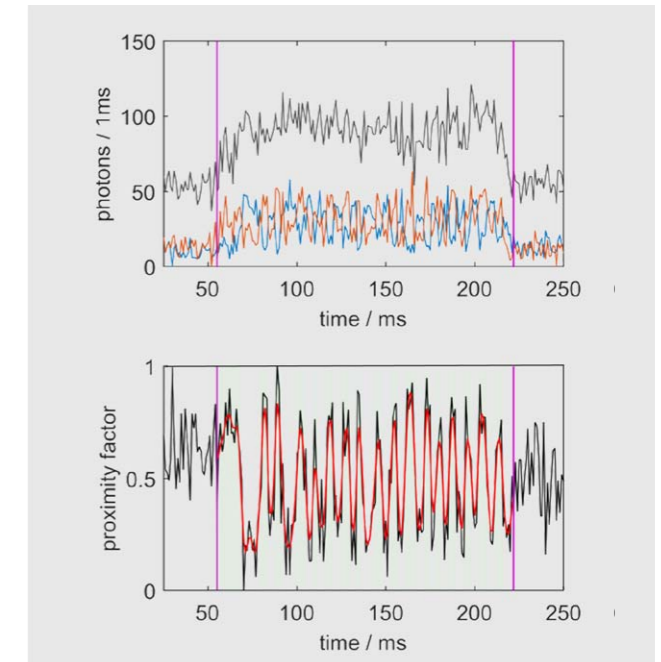


Fig.: Using the microfluidics of the ABELtrap allows to hold and observe a single F_0F_1 -ATP synthase at work. Subunit rotation within a single fluorescence-tagged active enzyme is detected by fluctuations of the relative intensities of the two fluorophores, depicted as blue and red dots in the structures (p. 50) and as blue and red intensity traces in the upper panel, or as the proximity factor trace in the lower panel, respectively (above).

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

André Dathe, physicist in our group, won the student award at the “24th international workshop on single molecule spectroscopy and ultrasensitive methods in life sciences 2018” for setting up the ABELtrap and measurements of single F_0F_1 -ATP synthase, sponsored by Picoquant GmbH.

PUBLICATIONS

Weiss M, Frohnmayer JP, Benk LT, Haller B, Janiesch JW, Heitkamp T, Börsch M, et al. Sequential bottom-up assembly of mechanically stabilized synthetic cells by microfluidics. *Nat Mater.* 2018, 17:89-96

Dienerowitz M, Dienerowitz F, Börsch M. Measuring nanoparticle diffusion in an ABELtrap. *J. Opt.* 2018, 20:034006

Schmidt K, Gardill BR, Kern A, Kirchweger P, Börsch M, Müller YA. Design of an allosterically modulated doxycycline and doxorubicin drug-binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018, 115:5744-5749

Sielaff H, Duncan TM, Börsch M. The regulatory ϵ subunit in *Escherichia coli* F_0F_1 -ATP synthase. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018, 1859:775-788

Günther JP, Börsch M, Fischer P. Diffusion Measurements of Swimming Enzymes with Fluorescence Correlation Spectroscopy, 2018, *Acc Chem Res.* 51:1911-1920

AG HOST SEPTOMICS

Die Host Septomics-Forscherguppe für Infektions- und Mikrobiomforschung ist Bestandteil des inter fakultären Zentrums für Innovationskompetenz (ZIK) Septomics.

Das wissenschaftliche Hauptanliegen der Arbeitsgruppe ist es, zum Verständnis der komplexen Wechselwirkungen zwischen der menschlichen Lungenschleimhaut und der Umwelt sowohl im gesunden Zustand als auch bei Krankheit beizutragen. Dabei liegt ein besonderer Fokus auf Signalwegen und Netzwerken von C-Lektinen und CEACAM-Rezeptoren. Neben Bakterien konzentriert sich die Forschergruppe zudem auf Pilze als Kommensalen und potenzielle Pathogene der humanen Lunge.

FORSCHUNGSPROJEKTE

***Pneumocystis jirovecii* - Entwicklung eines Schnelltests zur Point-of-Care-Diagnostik der Pneumocystis-Pneumonie (PCP)**

Prof. Dr. Hortense Slevogt (BMBF, 2018-2021)

Die PCP ist die zweithäufigste Pilzinfektion mit über 400.000 Fällen pro Jahr weltweit. Sie kann auch heute noch nur mittels invasiver Diagnostik und Spezialmethoden untersucht werden. Der Erreger war bisher nicht anzüchtbar, was die Test-Entwicklung erschwerte. In unserem Projekt wollen wir einen nicht-invasiven Schnelltest (POCT) für die PCP entwickeln. Dazu wurde zunächst eine *P. jirovecii*-Reinkultur etabliert. Wir typisierten den Erreger sowohl aus Kulturisolaten als auch aus insgesamt 160 Patientenisolaten. Nun erfolgt die Identifikation von Biomarkern für die Entwicklung eines Schnelltest-Prototypen.

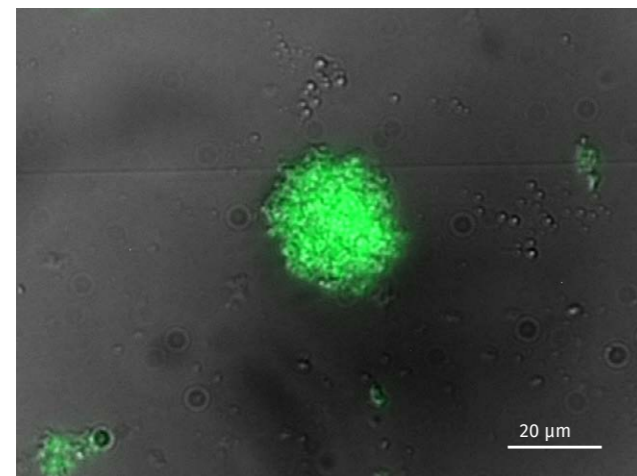


Abb.: *Pneumocystis jirovecii* nach 24 Tagen axenischer Kultur, Kombination von DIC-Mikroskopie und Fluoreszenzfärbung der Sporen. *P. jirovecii* wächst in großen Clustern mit mehreren Hundert bis Tausenden der frei beweglichen Sporen (Trophozoiten, 2-4 µm groß). Die bei Patienten in der Lunge oft auftretenden Sporozysten (Dauerstadien, 10 µm) sind in Kultur nur sehr selten zu beobachten, da sie nur bei suboptimalen Bedingungen gebildet werden.

WEITERE PROJEKTE

Frühe bakterielle Besiedlung und Antibiotika-Resistenzgene bei Neugeborenen

Prof. Dr. med. Hortense Slevogt (2015-2018)

Direktorin: Prof. Dr. med. Hortense Slevogt
Albert-Einstein-Str. 10, 07745 Jena
hortense.slevogt@med.uni-jena.de
www.septomics.de

Phenotype: Glykoproteomische Immunophänotypisierung und funktionelle Analyse von Monozyten in verschiedenen klinischen Krankheitsbildern der *Staphylococcus aureus* induzierten Sepsis

Prof. Dr. Hortense Slevogt (BMBF CSCC, 2015-2018)

Die drei *Staphylococcus aureus*-assoziierten Krankheitsbilder (i) akute Sepsis, (ii) anhaltende hohe Sterblichkeit bei Sepsis-Überlebenden und (iii) chronische Spondylodiszitis/vertebrale Osteomyelitis nach hämatogener Ausbreitung des Erregers stehen in Verbindung mit der sogenannten Immunsuppression/Toleranz von Monozyten und Makrophagen. Im Projekt wird die Funktionalität und das Rezeptorexpressionsrepertoire von Monozyten und Makrophagen von Patienten mit *S. aureus*-Bakteriämie bzw. -Sepsis und *S. aureus* infizierten Mäusen untersucht, um Oberflächenrezeptoren als Marker zu identifizieren, die spezifisch für den immunsuppressiven Phänotyp stehen.

Die Bedeutung von CEACAM-Rezeptoren als neue immunmodulatorische *Candida albicans* Rezeptoren

Prof. Dr. Hortense Slevogt (DFG TRR 124, 2017-2021)

Als Teil des Sonderforschungsbereiches/Transregio 124 – FungiNet wird in diesem Projekt die Rolle von CEACAM-Rezeptoren für die epitheliale Immunantwort gegen *C. albicans* untersucht. Im intestinalen Zellmodell konnten wir zeigen, dass die *C. albicans*-induzierte IL-8-Antwort und die Erhöhung des trans-epithelialen elektrischen Widerstandes von der Expression von CEACAM1 abhängig ist und durch lösliches CEACAM6 reguliert wird.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

2018 wurde die Doktorarbeit von Surabhi Goyal „The Role of Single Nucleotide Polymorphisms in C-Type Lectin Receptors and the Signaling Molecules in their Pathways in Susceptibility towards developing Pulmonary Tuberculosis in an Indian Population“ mit dem DZIF-Doktorandenpreis der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie ausgezeichnet.

HOST SEPTOMICS GROUP

The Host Septomics Research Group for Infection and Microbiome Research is part of the cross-faculty Centre for Innovation Competence (ZIK) Septomics.

The main scientific interests of the research group is to contribute to an understanding of the complex interactions between human pulmonary mucosa and the environment in health and disease. A particular focus is on cellular pathways and networks of C-type lectin and CEACAM-receptors. In addition to bacteria, the research group also focuses on fungi as commensals and potential pulmonary pathogens of the human lung.

RESEARCH PROJECTS

***Pneumocystis jirovecii* – Development of a rapid point-of-care-test for detecting the Pneumocystis pneumonia (PCP)**

The PCP is the 2nd most fungal disease with 400.000 cases per year worldwide. Until now, the PCP diagnosis needs invasive sampling and specialized diagnostic tests. So far, a cultivation of *P. jirovecii* was impossible, which hampered the development of new lab tests. Our project goal is to develop a rapid test (point-of-care) for diagnosing PCP from non-invasive samples. We established a long-term pure culture of *P. jirovecii* to characterize the fungus from culture isolates and samples of 160 patients. Currently, we identified new biomarkers for the development of the rapid test prototype.

Fig. (p. 52): *Pneumocystis jirovecii* after 24 days of axenic culture, combination of DIC microscopy and fluorescence staining of the spores. *P. jirovecii* grows in large clusters with several hundreds to thousands of motile spores (trophozoites, 2-4 µm). Sporocysts (permanent stages, 10 µm), which often occur in patients in the lungs, are rarely observed in culture, as they are formed only in suboptimal conditions.

Phenotype: Glycoproteomic phenotyping and functional analysis of monocytes in different clinical settings of *staphylococcus aureus*-induced sepsis

The three *Staphylococcus aureus*-associated clinical representations (i) acute sepsis, (ii) persisting high mortality in sepsis survivors, and (iii) chronic spondylodiszitis/vertebral osteomyelitis after hematogenous spread of the pathogen have been related to immunosuppression/the tolerant state of monocytes and macrophages. In our project the functionality and the receptor expression repertoire of monocytes and macrophages from human patients with *S. aureus* bacteraemia/sepsis or from infected mouse models are analyzed to identify cell surface marker proteins indicative for the tolerant cell state.

FURTHER PROJECTS

Early bacterial colonization and antibiotic resistance genes in newborn children

Importance of CEACAM receptors as novel immunomodulatory *Candida albicans* receptors

As part of the Collaborative Research Center/Transregio 124 – FungiNet (A5) this project concentrates on the characterization of CEACAM receptor functions during the intestinal epithelial immune response against *C. albicans*. Our results show that cell-bound CEACAM1 and soluble CEACAM6 control and regulate, respectively, the *C. albicans*-induced IL-8 response and the increase in transepithelial electrical resistance of intestinal epithelial cells.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

In 2018, the doctoral thesis of Surabhi Goyal “The Role of Single Nucleotide Polymorphisms in C-Type Lectin Receptors and the Signaling Molecules in their Pathways in Susceptibility towards developing Pulmonary Tuberculosis in an Indian Population“ was rewarded with the DZIF Doctoral Prize of the German Society for Infectiology.

PUBLICATIONS

Goyal S, Castrillón-Betancur JC, Klaile E, Slevogt H. The Interaction of Human Pathogenic Fungi With C-Type Lectin Receptors. *Front Immunol.* 2018, 9:1261

Klassert TE, Goyal S, Stock M, et al. AmpliSeq Screening of Genes Encoding the C-Type Lectin Receptors and Their Signaling Components Reveals a Common Variant in MASP1 Associated with Pulmonary Tuberculosis in an Indian Population. *Front Immunol.* 2018, 9:242

Lehmann R, Müller MM, Klassert TE, Driesch D, Stock M, Heinrich A, Conrad T, Moore C, Schier UK, Guthke R, Slevogt H. Differential regulation of the transcriptomic and secretomic landscape of sensor and effector functions of human airway epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2018, 11:627-642

Schauer AE, Klassert TE, von Lachner C, et al. IL-37 Causes Excessive Inflammation and Tissue Damage in Murine Pneumococcal Pneumonia. *J Innate Immun.* 2017, 9:403-418

Klaile E, Müller MM, Schäfer MR, Clauder AK, Feer S, Heyl KA, Stock M, Klassert TE, Zipfel PF, Singer BB, Slevogt H. Binding of *Candida albicans* to Human CEACAM1 and CEACAM6 Modulates the Inflammatory Response of Intestinal Epithelial Cells. *MBio.* 2017, 8(2). pii: e02142-16

DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE

Das Institut bietet das komplette diagnostische Spektrum mittels fortschrittlichster Bildgebungstechnik auf höchstem Niveau an. Für eine schnelle und moderne Patientenversorgung stehen vier Computertomographen, sechs Magnetresonanztomographen, zwei Angiographieanlagen und zahlreiche Ultraschall- und Röntgengeräte zur Verfügung. In den integrierten Forschungsgruppen arbeiten Physiker, Biologen, Informatiker und Ingenieure an der Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren.

Direktor: Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Ulf.Teichgraeber@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/idir

FORSCHUNGSPROJEKTE

Nanomedizinisches Upscaling zur Durchführung von präklinischen Studien einer multimodalen Krebstherapie - NoCanTher

apl. Prof. Dr. Ingrid Hilger (EU, 2016-2021)

Der Verbund NoCanTher überträgt unter GMP-Bedingungen die Herstellung magnetischer Nanopartikelformulierungen (MNP) auf der Grundlage von Eisenoxidkristallen vom präklinischen Labormaßstab auf die für klinische Studien benötigte Menge. Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf MNP zur Therapie des Pankreaskarzinoms. Die Kombination mit einem angelegten Magnetfeld im Tumorbereich erhöht die lokale Temperatur und führt zum Tod von Pankreaskarzinomzellen. Ein Vorteil dieses als magnetische Hyperthermie bezeichneten Ansatzes besteht in einer höheren Sensitivität der Krebszellen gegenüber einer Temperaturerhöhung im Vergleich zu gesunden Zellen.

Neurotransmitterstoffwechsel und funktionelle Konnektivität im Gehirn von Patienten bei multimodaler Schmerztherapie

Dr.-Ing. Alexander Gussew (DFG, 2016-2018)

Das Projekt untersucht den Einfluss einer interdisziplinären, multimodalen Schmerztherapie bei unspezifischen chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates auf die funktionelle Hirnkonnektivität und die Neurotransmitter Glutamat und GABA in schmerzverarbeitenden Gehirnarealen. Die über ein Screeningprogramm der Sektion Schmerztherapie am UKJ rekrutierten Patienten werden vor und nach der Schmerztherapie mit MR Spektroskopie und resting state fMRT untersucht.

In vivo-Charakterisierung des Kleinhirns mit neuartigen MRT-Techniken und Anwendung auf hereditäre Ataxien

Dr.-Ing. Andreas Deistung (DFG, 2016-2018)

Zusammen mit dem Universitätsklinikum Essen erforschen wir die Pathoanatomie der Kleinhirnkerne bei degenerativen Ataxien unter Verwendung neuer MRT-Techniken (quantitative Suszeptibilitätskartierung, diffusionsbasierte Erfassung der Richtungsstreuung und Dichtekartierung von Neuriten, diffusionsbasierte Traktographie von Nervenfasern).

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

PD Dr. Diane Renz erhielt für ihre Arbeit „Intrakranielle Gadolinium-Ablagerungen bei Kindern nach mehrfachen MR-Kontrastmittel-Applikationen“ den Arthur-Schlossman-Preis 2018.

MRT-basierte Verfahren zur nicht-invasiven *in vivo*-Erfassung mechanischer Beanspruchung in Weichteilstrukturen

Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach (DFG, 2017-2020)

Mittels MRT-basierter dynamischer Bildgebung sollen Beanspruchungen (Dehnung der Weichteilstrukturen) und deren (dynamische) Änderungen bei passiver und aktiver Bewegung *in vivo* bestimmt werden. Am Beispiel des Kniegelenks soll aufgezeigt werden, wie Bewegung des Gelenkes und Beanspruchung der Strukturen wechselwirken. Insbesondere sollen die Weichteilgewebe, die das Gelenk überspannen, so aufgearbeitet werden, dass die Dehnungen als Korrelat der wirkenden Beanspruchungen visualisiert und quantifiziert werden können.

Abb. (S. 55): Volumetrische Visualisierung der Relaxationsparameter (T1 oben, T2* unten) in der Patella- und Quadrizepssehne.

Nanopartikel-induzierte Genstummung zur Unterdrückung von Entzündungen in Erkrankungsmodellen der Maus (Ödem, Sklerodermie, Sepsis)

apl. Prof. Dr. Ingrid Hilger (DFG, 2017-2020)

Ein multifunktionales Nanopartikel-System zur Unterdrückung der NF- κ B-vermittelten Transkription von proinflammatorischen Zytokinen/Chemokinen in akuten und chronischen inflammatorischen Erkrankungen wird synthetisiert und getestet. Entwickelt werden mehrschalige siRNA-beladene Nanopartikel aus Calciumphosphat, mit geeigneten Zelladressierungsmolekülen (Antikörper und Peptide) funktionalisiert und durch die Beladung mit NIR-Farbstoffen auch *in vivo* nachweisbar. Bezüglich der *in vivo*-Situation soll die Möglichkeit der Therapie einer akuten lokalisierten (z.B. Ödeme), einer akuten generalisierten (Sepsis) und einer chronischen (Sklerodermie) Entzündung analysiert werden. In allen diesen Fällen spielt NF- κ B eine wichtige Rolle im Erkrankungsverlauf.

WEITERE PROJEKTE

APOLLO: Medikamentenbeschichteter Ballonkatheter bei Behandlung von Gefäßverschlüssen am Unterschenkel

Prof. Dr. Ulf Teichgräber (IIT NCT02539940, 2015-2018)

Vergleichende Untersuchung der CT- und MR-Virtopsy mit konventioneller Autopsie bei Kindern

Prof. Hans-Joachim Mentzel (2017-2018)

Funktionelle Bildgebung von Gliomen

Prof. Dr. Thomas E. Mayer (2016-2018)

DIAGNOSTIC AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY

The Department of Radiology offers the complete spectrum of diagnostic methods by the most innovative imaging technology at highest level. For a more rapid assessment and treatment of patients, four computed tomography scanners, six magnetic resonance scanners, two angiographic systems, and numerous X-ray apparatuses are at our disposal. Physicists, biologists, computer scientists, and engineers work together in the corresponding research groups to develop new diagnostic and therapeutic procedures.

RESEARCH PROJECTS

Nanomedicine upscaling for early clinical phases of multimodal cancer therapy - NoCanTher

The consortium NoCanTher aims to scale-up under GMP conditions a magnetic nanoparticle formulation based on iron oxide from the pre-clinical laboratory scale to the quantity needed for clinical testing. It is the goal to translate the nanoformulations against pancreatic ductal adenocarcinoma to an early clinical development. The combination of the particles and the magnetic field at the tumoral area will increase the temperature inducing the death of tumoral cells. This process is known as magnetic hyperthermia where, remarkably, cancer cells are more sensitive than healthy cells, reducing, therefore, the undesired side effects present in conventional approaches.

Neurotransmitter turnover and functional connectivity under multimodal pain treatment

The aim of this project is to investigate short term effects of an interdisciplinary, multimodal pain therapy treatment on alterations of functional brain connectivity and neurotransmitter levels of glutamate and GABA in pain processing regions of the human brain that are related to chronic nonspecific chronic back pain. Patients are recruited via a screening program of the Pain Therapy Section at the University Hospital Jena and are examined before and after treatment by MR spectroscopy and resting state functional MRI.

In vivo Assessment of the Cerebellum by Novel MRI Techniques and Application to Hereditary Ataxias

In cooperation with the University Essen we investigate the pathoanatomy of cerebellar nuclei in common forms of degenerative ataxias by using novel MRI techniques, including quantitative susceptibility mapping, neurite orientation dispersion and density mapping, and diffusion-based fiber tractography.

FURTHER PROJECTS

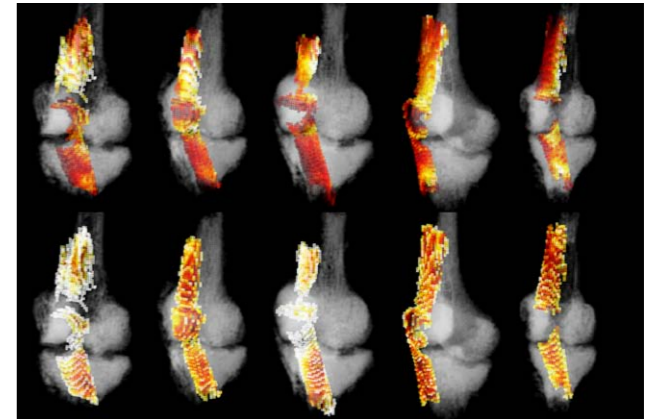
Drug-eluting Balloons for Below-the-knee Treatment

Comparative study of CT and MR virtopsy with conventional autopsy in children

Functional imaging of gliomas

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

PD Dr. Diane Renz was awarded the Arthur Schlossman Prize 2018 for her paper "Intracranial Gadolinium Deposition in Children after Multiple MRI Applications."



MR-based methods for non-invasive *in vivo* assessment of mechanical loading of soft tissue structures

The aim of the project is to determine stresses (stretching of the soft tissue structures) and their (dynamic) changes in passive and active movement *in vivo* by means of MRI-based, dynamic imaging. At the example of the knee joint we will show the interaction of movement of the joint on the one hand and stress on the structures on the other hand. In particular, the soft tissues that span the joint will be processed to visualize the strains and to quantify them as a correlate of the acting stresses.

Fig. (above): Volumetric visualization of relaxation parameters in the patella and quadriceps tendon (T1 first row, T2* second row).

Nanoparticle-induced gene-silencing for the suppression of inflammation in mouse models

A multifunctional nanoparticle-based system for local and/or systemic inhibition of NF- κ B-mediated transcription of pro-inflammatory cytokines/chemokines in acute and chronic inflammatory diseases are synthesized and examined. For this purpose, we develop multi-shell siRNA-loaded calcium phosphate nanoparticles. They are functionalized with antibodies and peptides detectable *in vivo* due to near-infrared dye conjugation. The ability of the nanoparticles to treat an acute localized (e.g. edema), an acute systemic (sepsis) and a chronic (scleroderma) inflammation are studied.

Deistung A, Schweser F, Reichenbach JR. Overview of quantitative susceptibility mapping. NMR Biomed. 2017, 30(4)

Renz D, Kumpel S, Böttcher J, et al. Comparison of unenhanced T1-weighted signal intensities within the dentate nucleus and the globus pallidus after serial applications of gadopentetate dimeglumine versus gadobutrol in a pediatric population. Invest Radiol. 2018, 53:119-127.

Tansi FL, Rüger R, Böhm C, et al. Activatable bispecific liposomes bearing fibroblast activation protein directed single chain fragment/Trastuzumab deliver encapsulated cargo into the nuclei of tumor cells and the tumor microenvironment simultaneously. Acta Biomater. 2017, 54:281-293

Franiet T, Aschenbach R, Trupp S, et al. Prostatic Artery Embolization with 250- μ m Spherical Polyzene-Coated Hydrogel Microspheres for Lower Urinary Tract Symptoms with Follow-up MR Imaging. J Vasc Interv Radiol. 2018, 29:1127-1137

Heinrich A, Güttler F, Wendt S, et al. Forensic Odontology: Automatic Identification of Persons Comparing Antemortem and Postmortem Panoramic Radiographs Using Computer Vision. Rofo. 2018, 190:1152-1158

Das Institut beschäftigt sich mit der Aufklärung der Ursachen und Mechanismen ausgewählter erblicher Krankheiten, der Erforschung der Entstehung von Krebs sowie der Rolle epigenetischer Faktoren während Entwicklung und Altern. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Untersuchung chromosomaler Aberrationen und der Interphasekernstruktur. 2017 haben wir unsere neuen Institutsräume am Standort Lobeda bezogen und konnten ein konfokales Mikroskop mit Array-Scan für besonders schnelle und hochaufgelöste Bildgebung in Betrieb nehmen.

Direktor: Prof. Dr. Christian A. Hübner
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Christian.Huebner@med.uni-jena.dena.de
www.humangenetik.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Etablierung einer automatisierten Plattform zur Transkriptom- und Epigenomanalyse einzelner Zellen

Prof. Dr. Christian Hübner (TMWWDG 2016-2019)

Mit dem vorliegenden Vorhaben soll die Hochdurchsatzanalyse von Transkriptom und Epigenom einzelner Zellen etabliert und validiert werden, um so neue Erkenntnisse über die Mechanismen neurodegenerativer und onkologischer Erkrankungen zu gewinnen.

Klick-FISH - Entwicklung von spontan-reaktiven Klick-Tools für innovative Färbesysteme am Beispiel von Multifarbsonden für Mikrodeletions-Syndrome

PD Dr. Thomas Liehr (BMW 2016-2019)

Ziele des vorliegenden FuE-Vorhabens sind die Entwicklung neuer und innovativer Verfahren zur Markierung von Nukleinsäuren und die Entwicklung neuer und innovativer FISH-Sonden zur Detektion kleiner chromosomaler Deletionsgrößen. Ein Proof-of-Principle und der Nachweis der erhöhten Leistungsfähigkeit der neuartigen Klick-Tools für die Markierung (schneller, günstiger und mit höherer Markierungseffizienz im Vergleich zu den Standardverfahren mittels Fluorochrom-gekoppelter Nukleotide) soll exemplarisch mit Hilfe der Anwendung/Auswertung an Multifarben-FISH-Sonden erfolgen.

Analyse der zellulären Seneszenz durch Androgenrezeptor-Liganden

Prof. Dr. Aria Baniahmad (Astellas Forschungspreis 2018-2020)

Die Entwicklung der normalen Prostata und des Prostatakarzinoms wird durch Androgene über den Androgenrezeptor kontrolliert. Das Prostatakarzinom ist der häufigste Tumor und die zweithäufigste Todesursache beim Mann. Die Hemmung des Rezeptors ist ein wichtiges Ziel der Therapie. Wir konnten einen neuen Mechanismus der Hemmung des Prostatakarzinoms identifizieren, in dem Androgenrezeptor-Antagonisten zelluläre Seneszenz induzieren, welches das Tumorstadium hemmt. Dieses Projekt dient unter Nutzung von Kombinationsansätzen (Inhibitoren, Knockdown, CRISPR/Cas) zur Analyse der zellulären Signalwege, die zur Hemmung der Tumorzellen und zur Induktion der zellulären Seneszenz führen.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Prof. Dr. Ingo Kurth wurde 2017 zum neuen Direktor des Instituts für Humangenetik und Dr. Geraldine Zimmer 2018 zur Professorin für Epigenetik an die RWTH Aachen berufen.

Mechanismen der lysosomalen Homöostase

Prof. Dr. Christian Hübner (DFG FOR 2625 2017-2020)

In unserem Teilprojekt untersuchen wir die Rolle des Adaptorprotein-Komplexes 5 für das endolysosomale System, Autophagie und Lysosomen-Recycling.

Abb. (S. 57): Superresolution-Aufnahme einer kultivierten Nervenzellen mit Darstellung des endoplasmatischen Retikulums im Soma, Axon und einem Dendriten.

WEITERE PROJEKTE

Die Bedeutung der GABAergen Depolarisation für die funktionelle Ausreifung des primären visuellen Kortex

Prof. Dr. Christian Hübner (DFG, 2013-2019)

Pathophysiologie der renalen tubulären Azidose

Prof. Dr. Christian Hübner (DFG, 2018-2021)

Pathophysiologie Adaptorprotein-Komplex 5 assoziierter hereditärer spastischer Paraplegie

Prof. Dr. Christian Hübner (DFG, 2016-2019)

Glykosylierung von alpha-Dystroglycan im alternen und kranken Skelettmuskel

Prof. Dr. Christian Hübner (DFG RTG 2155, 2016-2020)

Die Rolle von Arl6iP1 bei neuronalem Stress

Prof. Dr. Christian Hübner (DFG RTG 1715, 2016-2020)

Die Rolle des Recyclings von Lysosomen bei inflammatorischem Stress

Prof. Dr. Christian Hübner (BMBF CSCC, 2016-2020)

The institute has a focus on the analysis of the genetics and pathophysiology of selected hereditary disorders, the mechanisms of cancer development and cellular senescence as well as the analysis of chromosomal aberrations and the structure of the interphase nucleus.

In 2017 the institute moved to its new location at the campus Lobeda. Moreover, we were able to install our new confocal microscope.

RESEARCH PROJECTS

Establishing a high through-put pipeline for transcriptome and methylome analysis of single cells

Tissues and tumors comprise a variety of cells with different transcriptional profiles. To get an idea about the cell diversity we will develop a platform to be able to do single cell transcriptomics in a large number of cells. Since the transcriptome largely depends on the genome methylation pattern, we will also try to establish techniques that allow the simultaneous analysis of the DNA methylation pattern of single cells.

Klick-FISH - Development of spontaneous-reactive click tools for innovative dyeing systems, exemplified by multicolor probes for microdeletion syndromes

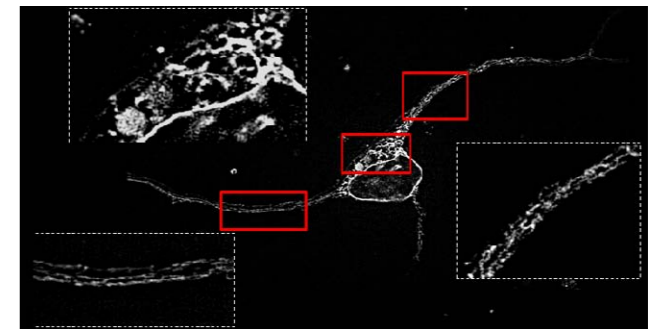
The aim of this R & D collaborative project is the development of new and innovative methods for the labeling of nucleic acids and the development of new and innovative FISH probes for the detection of small chromosomal deletions. A proof-of-principle and the demonstration of the improved performance of the novel click tools for labeling (faster, cheaper and with higher labeling efficiency compared to the standard methods by means of fluorochrome-coupled nucleotides) will be done by application or test with multicolor-FISH probes.

Analysis of cellular senescence by androgen receptor ligands

The development of normal prostate and of prostate cancer is controlled by androgens via the androgen receptor. Prostate cancer is the most common tumor and the second leading cause of death in men. Inhibition of the receptor is an important strategy in prostate cancer therapy. We have identified a new mechanism of prostate cancer inhibition in which androgen receptor antagonists induce cellular senescence that inhibits tumor growth. This project uses combined approaches (inhibitors, knockdown, CRISPR/Cas) to analyze the signaling pathways that inhibit tumor cells and induce cellular senescence.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Two scientists of the institute were appointed to RWTH Aachen University. Prof. Dr. Ingo Kurth became the new director of the Institute of Human Genetics in 2017. Dr. Geraldine Zimmer has been Professor of Epigenetics since 2018.



Mechanisms of lysosomal homeostasis

In our subproject we assess the role of adaptor protein complex 5 for the endolysosomal system, autophagy and lysosome recycling.

Fig. (above): SIM-Image of the ER of a primary cultured neuron. Inserts show higher magnification of the axon, dendrite and cell soma.

FURTHER PROJECTS

The role of GABAergic depolarization for the maturation of the primary visual cortex

Renal chloride channels and their role in the regulation of blood pressure

Pathophysiology of AP-5 associated hereditary spastic paraplegia

Glycosylation of alpha-dystroglycan in the aging and diseased muscle

Role of Arl6iP1 in adaptive neuronal stress response

Role of autophagic lysosome reformation during inflammatory stress

PUBLICATIONS

Hennings JC, Andrini O, Picard N, Paulais M, Huebner AK, Cayuqueo IK, Bignon Y, Keck M, Cornière N, Böhm D, Jentsch TJ, Chambrey R, Teulon J, Hübner CA, Eladari D. The CLC-K2 Chloride Channel Is Critical for Salt Handling in the Distal Nephron. *J Am Soc Nephrol.* 2017, 28:209-217

Mumtaz R, Trepiccione F, Hennings JC, Huebner AK, et al. Intercalated Cell Depletion and Vacuolar H⁺-ATPase Mis-targeting in an Ae1 R607H Knockin Model. *J Am Soc Nephrol.* 2017, 28:1507-1520

Symmank J, Gölling V, Gerstmann K, Zimmer G. The Transcription Factor LHX1 Regulates the Survival and Directed Migration of POA-derived Cortical Interneurons. *Cereb Cortex.* 2018, DOI: 10.1093/cercor/bhy063

T Liehr (Editor). *Fluorescence in situ Hybridization (FISH) Application Guide*, 2nd Ed., Springer, Berlin, 2017, ISBN: 978-3662529578

Maass PG, Weise A, Rittscher K, Lichtenwald J, Barutcu AR, Liehr T, et al. Reorganization of *inter*-chromosomal interactions in the 2q37-deletion syndrome. *EMBO J.* 2018, 37: e96257

Das Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene wurde 2018 in ein Institut umgewandelt. Prof. Dr. Dr. Frank Kipp hat seit April 2018 die W2-Professur für Krankenhaushygiene am Institut inne. Seit Sommersemester 2018 beteiligen wir uns am den Pflichtkurs Medizinische Mikrobiologie des Studienganges Humanmedizin und koordinieren die Vorlesungsreihe Infektionsmedizin. Außerdem leitet das Institut die in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie angebotene Summer School Infektiologie und den Kurs „ABS-beauftragter Arzt“, der zusammen mit den Landesärztekammern Thüringen und Sachsen durchgeführt wird.

Direktor: Prof. Dr. Mathias Pletz
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Mathias.Pletz@med.uni-jena.de
www.infektionsmedizin.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Sequentielle versus simultane Pneumokokkenimpfung bei erwachsenen Patienten: Immunologisches Gedächtnis und Antikörperspiegel

Prof. Dr. Mathias Pletz (BMBF, 2015-2020)

Ziel dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten, monozentrischen Studie ist die Analyse und Charakterisierung der humoralen Immunantwort nach sequentieller Pneumokokkenimpfung (PCV13 gefolgt von PPV23 nach 6 Monaten) versus simultaner Pneumokokkenimpfung (PCV13 und PPV23 gleichzeitig). Die Immunantwort der Serotypen-spezifischen B-Gedächtniszellen wird untersucht um zu prüfen, ob durch die sequenzielle Impfung ein Rückgang der B-Gedächtniszellen und damit ein Verlust der Immunität befürchtet werden muss. Bislang konnten 60 von 132 geplanten Patienten eingeschlossen werden.

TARGET: Therapeutisches Drug Monitoring für Piperacillin/Tazobactam

Dr. Stefan Hagel (BMBF CSCC, 2015-2019)

Zugelassene Antibiotika-Standarddosierungen führen bei Intensivpatienten wegen der hohen intra- und interindividuellen Variabilität oft zu subtherapeutischen Spiegeln, die nach Studienlage mit Therapieversagen assoziiert sind. TARGET soll erstmalig in einer prospektiven, multizentrischen randomisierten Studie zeigen, dass eine individualisierte Dosierung basierend auf einem therapeutischen Drug Monitoring das Outcome von Intensivpatienten mit Infektionen verbessern kann. Bislang konnten 160 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Design und *In vivo*-Studien von inhalierten Antibiotika auf Nanopartikelbasis zur Behandlung von Biofilmen und Infektionen durch Mukoviszidose

Prof. Dr. Mathias Pletz (DFG, 2017-2019)

Es werden die *In vitro*-Ergebnisse eines Vorprojektes auf ein Rattenmodell der chronischen *Burkholderia cenocepacia*-Infektion übertragen, die bei Mukoviszidose-Patienten fast immer tödlich verläuft. Die Ziele sind Aufklärung des zugrundeliegenden Mechanismus der verbesserten Wirksamkeit von in Nanopartikeln-verkapseltem Tobramycin, Formulierung der für Inhalation geeigneten Mikro- und Nanopartikel und Bestätigung einer ausreichenden Lungendeposition des Arzneimittels, Charakterisierung des Sicherheitsprofils und Proof-of-Concept der überlegenen Wirksamkeit der Nanopartikel-Tobramycin-Formulierung im Vergleich zu reinem Tobramycin.

Nutzen eines landesweiten Beratungsprogramms zur Verbesserung der Ergebnisse in Patienten mit Staphylokokken-Bakteriämie in Thüringen

Prof. Dr. Mathias Pletz (BMBF CSCC, 2015-2019)

Die kontrollierte Cluster-randomisierte, multizentrische SUPPORT Studie untersucht, ob durch infektiologische Telefonkonsile das Fehlen von Infektiologen in Thüringen kompensiert und das Überleben von Patienten mit einer *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie, die in ca. 50 % der Fälle mit Komplikationen und in 25 % letal verläuft, verbessert werden kann. Beteiligt sind 21 Krankenhäuser aus Thüringen. Die Daten zu den bettseitigen Konsilen am UKJ zeigen bereits einen deutlichen Rückgang der Sterblichkeit, die von 23 % auf 10 % reduziert werden konnte.

Abb. (S. 59): Überlebenskurve von Patienten am UKJ mit *S. aureus* Bakteriämie. Schwarz: mit vollständig umgesetztem infektiologischem Konsil, grün: mit unvollständig umgesetztem infektiologischem Konsil, rot: ohne infektiologisches Konsil.

Genetischer Nachweis von ESBL aus Blut und Blutkultur

Dr. Oliwia Makarewicz (BMBF InfectoGnostics, 2015-2010)

Ziel ist der molekulare Nachweis von β -Laktamasen (BL) mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBL), die derzeit nicht durch andere Testsysteme erfasst werden: TEM und SHV. Der Nachweis soll aus Patientenblut und mRNA-basierend erfolgen. Zunächst wurde *in silico* (Modellierung) und *in vitro* (Mutagenese) die Bedeutung der einzelnen Aminosäuresubstitutionen innerhalb dieser beiden BL-Gruppen analysiert und die wesentlichen Targets identifiziert. Mit Hilfe dieser Daten wird derzeit mit der Firma AID GmbH (Straßburg) ein kommerzialisierbares Testverfahren entwickelt.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Prof. Dr. Mathias Pletz leitete als Kongresspräsident den Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin 2018 in Köln.

The Center for Infection Disease and Infection Control was transformed into an Institute in 2018. Prof. Dr. med. Dr. Frank Kipp was appointed as W2 professor for hospital hygiene in April 2018. Since the summer semester 2018, the IIMK participated in the compulsory course "Medical Microbiology" and will start to coordinate the lecture series "Infection Medicine". In collaboration with the German Society for Infectious Diseases, we organized and conducted the Summer School Infectious Diseases and the training Antibiotic Stewardship for physicians, which is offered in cooperation with the Chambers of Physicians of Saxony and Thuringia.

RESEARCH PROJECTS

Sequential versus simultaneous pneumococcal vaccination in adult patients: Immunological memory and antibody levels

The aim of this prospective, randomized, controlled, monocentric study is analysis and characterization of the humoral immune response after sequential pneumococcal vaccination (PCV13 followed by PPV23 after 6 months) versus simultaneous pneumococcal vaccination (PCV13 and PPV23 on the same day). The immune response of the serotype-specific B memory cells is analyzed to check whether the sequential vaccination causes a decline in memory B cells and accelerates the loss of immunity. Until now, 60 out of 132 planned patients could be included in the study.

TARGET: Therapeutic Drug Monitoring of Piperacillin/Tazobactam

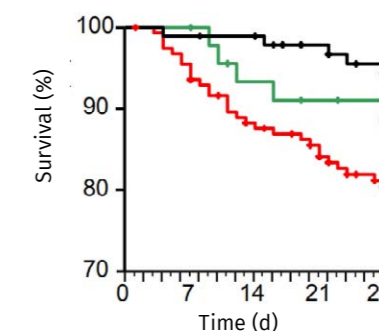
Approved standard antibiotic doses often result in subtherapeutic levels in intensive care patients because of the high intra- and interindividual variability, which according to different studies are associated with treatment failure. In a prospective, multicenter randomized study, TARGET aims to demonstrate that individualized dosing based on therapeutic drug monitoring can improve the outcome of intensive care patients with infections. So far, 160 patients have been included in the study.

Design of nanoparticle based inhaled antibiotics for treatment of cystic fibrosis associated biofilms and infections and *in vivo* studies in a rat model

This follow-up-project aims to transfer the *in vitro* results to a rat model of chronic *Burkholderia cenocepacia* infection, an infection with high mortality in CF patients. Objectives are identification of the underlying mechanism of the improved efficacy of nanoparticle-encapsulated tobramycin, formulation of micro- and nanoparticles applicable for inhalation, confirmation of sufficient pulmonary deposit of the drug, characterization of the safety profile and proof-of-concept for superior efficacy of inhaled tobramycin-encapsulated formulation compared to pure tobramycin.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Prof. Dr. Mathias Pletz was Congress President of the Congress of Infectious Diseases and Tropical Medicine 2018.



Study on the utility of a state-wide counseling program for improving outcomes of patients with staphylococcal bacteraemia in Thuringia

The controlled cluster randomized, multicenter SUPPORT study examines whether ID consults by phone compensate for the lack of ID physicians in Thuringia and if these phone calls can improve the survival of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia (SAB), who have a complication rate of about 50 % and a in hospital mortality of up to 25 %. A total of 21 hospitals from Thuringia took part in the study. Analysis of ID bedside consultation at the JUH revealed a significant decline in SAB-mortality, from around 23 % to 10 %.

Fig.: Survival rates in case of complete (black), incomplete (green) realization of ID-recommendations, no consultation (red).

Molecular detection of ESBL in blood and blood culture

We aim to detect extended-spectrum β -lactamases (ESBL) that are currently not covered by other available test systems: TEM and SHV. The detection will be performed directly from patient blood and mRNA-based. To date, we have conducted *in silico* modeling and *in vitro* targeted mutagenesis to identify the relevant amino acid substitution within these two BL groups. These data are now used to develop in collaboration with AID GmbH (Straßburg) a test kit for commercialisation.

PUBLICATIONS

Pletz MW, Kamradt T, Welte T. Time to follow up when comparing studies of pneumococcal vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17:244-246

Pletz MW, Hagel S, Forstner C. Who benefits from antimicrobial combination therapy *Lancet Infect Dis.* 2017; 17:677-678.

Forstner C, Kwetkat A, Makarewicz O, Hartung A, Pfister W, et al. Nitroxoline in geriatric patients with lower urinary tract infection fails to achieve microbiologic eradication: a non-comparative, prospective observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24:434-435.

Thieme L, Klinger-Strobel M, Hartung A, Stein C, Makarewicz O, Pletz MW. In vitro synergism and anti-biofilm activity of ampicillin, gentamicin, ceftazolin and ceftriaxone against *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73:1553-1561

Pletz MW, Wollny A, Dobermann UH, Rödel J, Neubauer S, Stein C, Brandt C, Hartung A, et al. A Nosocomial Foodborne Outbreak of a VIM Carbapenemase-Expressing *Citrobacter freundii*. *Clin Infect Dis.* 2018; 67:58-64

INSTITUT FÜR PHYSIOTHERAPIE

Der Funktionsbereich Klinische Rehaforschung ist Bestandteil des Instituts für Physiotherapie und seit vielen Jahren vernetzt mit Forschungspartnern aus Wissenschaft, Industrie und Fachverbänden. Er betreibt die Forschungsberatungsstelle der Ärztervereinigung für Manuelle Medizin. Thematische Schwerpunkte bilden methodische und systemtechnische Fragestellungen aus Rehabilitation und Prävention. Die Evaluation von Rehabilitationskonzepten ist unmittelbarer Gegenstand dessen.

Direktor: apl. Prof. Dr. Ulrich C. Smolenski
Am Klinikum 1, 07747 Jena
pt-forschung@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/physiotherapie

FORSCHUNGSPROJEKTE

KiTS 2.0 – Kindgerechtes Therapiegerät und Simulationsplattform für Skoliosebehandlung

Dr. Steffen Derlien, Jenny Nisser (AiF, 2017-2021)

Es erfolgt die technische Weiterentwicklung und Neukonzeption eines Therapiegerätes und Behandlungskonzeptes für Skoliose-Patienten. Die FED-Methode (Fixation, Elongation, Derotation) ist ein apparativ gestütztes konservatives Therapieverfahren. Es stellt ein Bindeglied zwischen Verfahren mit und ohne Autokorrektur dar. Besonders geeignet ist es für Patienten mit starken Krümmungen und früher Manifestation.

VorteilJena – Teilprojekt 6: Gesund mit Erfahrung

Prof. Dr. Ulrich C. Smolenski, Dr. Steffen Derlien (BMBF, 2014-2019)

Das Innovationsnetzwerk VorteilJena „Vorbeugen durch Teilhabe“ untersuchte den Zusammenhang von Gesundheit, Selbstwirksamkeit und Partizipation. In dem Teilprojekt „Gesund mit Erfahrung“ standen ältere Beschäftigte mit Bildschirmarbeitsplätzen im Vordergrund. Diese nahmen an einer Schulung bezüglich eines gesundheitsorientierten Lebensstils teil und agierten anschließend als Mentoren im Unternehmen. Gesundheitsbezogene Verhaltensänderungen sowie eine gesteigerte Selbstwirksamkeit waren festzustellen. Praxishilfen sind für den Ausgleich der Beanspruchungen am Arbeitsplatz entwickelt und fördern die Interaktion mit dem Kollegium.

Studie zur manualmedizinischen Behandlung der infantilen Haltungsasymmetrie/KISS

Dana Loudovici-Krug, Dr. Steffen Derlien (DGMM, 2017-2019)

Frühkindliche Lage-, Haltungs- und Bewegungsasymmetrien sind nicht selten. Behandlungsoptionen der infantilen Haltungsasymmetrie/KISS sind derzeit physiotherapeutische Maßnahmen und manualmedizinische Techniken. Für beide gibt es keine evidenzbasierten Studien. Die Evaluierung eines manualmedizinischen Behandlungsansatzes hat somit zentrale Bedeutung. Die Ergebnisse der Pilotstudie weisen auf Verbesserungen der Säuglingsasymmetrie hin (Sacher et al. J Chiropr Med. 2018, 17:206-216). Als logische Konsequenz erfolgt nun die Überprüfung mittels RCT(doppelblind) unter Verwendung eines standardisierten Symmetriescores für Kinder im Alter zwischen 3½ und 6 Monaten.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Das Institut war 2018 Gastgeber und Prof. Ulrich C. Smolenski Präsident des 123. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR).

Anwendung optischer und textilbasierter Sensoren zur Detektion von Ermüdungs- und Stressparametern

Maria Nisser, Dr. Anja Buder (BMBF, 2017-2019)

Schwerpunkt ist die Mensch-Maschine-Interaktion im Bereich der Arbeitsmedizin. Arbeitsspezifische Belastungen im Kontext von Zeit- und Leistungsdruck sollen messbar gemacht und schnell an den Arbeitnehmer rückgemeldet werden. Stress als gesundheitlicher Risikofaktor soll erkannt und minimiert werden. Vitalparameter geben Auskunft über mögliche Überforderungen. Zurzeit werden Daten, die mithilfe von Stresssimulationen im Labor gewonnen wurden, ausgewertet und in Bezug auf bestimmte Muster analysiert.

Abb. (S. 61): Projektspezifisches Untersuchungsszenario.

Entwicklung von Normwerten für den JESS-Score

Dr. Norman Best, Dana Loudovici-Krug (DGMM, 2018-2021)

Da der Stand ein aktives Zusammenspiel im Bewegungssystem voraussetzt, soll das Stehen als motorischer Bewegungstyp untersucht werden. Aus diesem Grund wurde von uns ein Score konzipiert, der aus bereits evaluierten Funktions- sowie Assessmentverfahren und zwei neuen Tests besteht: der Jenaer Stand- und Stabilitäts-Score (JESS-Score). Für die Evaluierung des JESS-Scores ist die Ermittlung von Normwerten notwendig, um die Vergleichbarkeit zu Patienten bzw. bestimmte Personengruppen zu ermöglichen.

WEITERE PROJEKTE

PAVK - ein gruppentherapeutisches Konzept

Dr. Steffen Derlien (seit 2016)

Nachsorgekonzept – ein gruppentherapeutisches Konzept für chronische Schmerzpatienten

Dr. Steffen Derlien (seit 2016)

Evaluation eines motorischen Testinstrumentes zur Frühdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen

Dr. Steffen Derlien, Jenny Nisser (seit 2018)

Charakteristik der motorischen Leistungsfähigkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz

Dr. Steffen Derlien, Jenny Nisser (seit 2017)

PHYSIOTHERAPY

The Clinical Rehabilitation Research Group is part of the Institute of Physiotherapy and is networking with research partners from science, industry and professional associations for many years. The group runs the Research Advice Center of the Association for Manual Medicine.

In our research, we focus on methodological and system-technical issues from rehabilitation and prevention. The evaluation of rehabilitation concepts is the immediate object of this.

RESEARCH PROJECTS

KiTS 2.0 – A therapeutic device and simulation platform for scoliosis treatment - suitable for children

A therapeutic device and the treatment-procedure will fundamentally revised (technical) and redesigned. The FED-method (Fixation, Elongation, Derotation) is a conservative device-linked treatment method - approach to Patients with scoliosis. It is an essential link between treatment methods with and without auto-correction. The FED-Method is particularly suitable for patients with severe spinal curvature and early manifestations.

VorteilJena – Subproject 6: Healthy with Experience

The network of innovation “VorteilJena – prevention per participation” examined the relationship of health, self-efficacy and participation. The subproject health with experience foregrounded older employees with workstation. They took part at workshops to healthy lifestyle and acted as mentors in the company following. Health-related behavior modification as well as raised self-efficacy was endeavor. Practice tools to compensate workplace stress were developed and boost the interaction between colleagues.

RCT for manual medical treatment of the infantile postural asymmetry/KISS

Early childhood positional, postural and motor asymmetries are not rare. Treatment options for infantile postural asymmetry/KISS are currently physiotherapeutic and manual medical techniques. While there are positive clinical experiences for both treatment approaches, evidence-based level I or II studies are not available. The scientific evaluation of a manual medical treatment approach is therefore of central importance. The results of the pilot study indicate improvements in infant asymmetry, both objective (symmetry score: significant) and subjective (parent score). As a logical consequence, the verification via RCT (double-blinded) follows by use of a standardized symmetry score for children aged 3 ½ and 6 months.

FURTHER PROJECTS

PAD – a group therapy concept

A group therapy concept for chronic pain patients

Evaluation of a motoric testing instrument for early diagnostics of neurodegenerative diseases

Characteristic of motoric abilities of patients with heart failure



Application of optical and textile based sensors to detect parameters of fatigue and stress

The focus is on interaction between human and machine in occupational medicine. Work-specific overloads in the context of time pressure and pressure to achieve should be made measurable and quickly reported back to the employee. Stress as a risk factor for health can be recognized and minimized. Vital parameters provide information about possible excessive demands. Currently, data obtained from stress simulations in the laboratory are evaluated and analyzed for specific patterns.

Fig.: Setup for measurement.

Development of standard values for the JESS-Score

The stance requires an active interaction of the musculoskeletal system and therefore “standing” shall be investigated as a motor movement stereotype. Hence we conceived a score which consists of already evaluated functioning and assessment procedures as well as two new tests: the Jena Stance- and Stability-Score (JESS-Score). Due to evaluation of the JESS-Score, the determination of standard values is necessary to submit the comparability to patients resp. special subject groups.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

In 2018, the institute hosted and Prof. Ulrich C. Smolenski headed the 123rd Annual DGPMR Congress with 300 participants.

PUBLICATIONS
Nisser M, Derlien S, Smolenski UC. Oberflächen-Elektromyographie zur Beanspruchungsmessung am Bildschirmarbeitsplatz – welchen Mehrwert bringt die Analyse der muskulären Aktivität? Wirtschaftspsychologie, 2018, 1:40-49
Loudovici-Krug D, Benkenstein M, Derlien S, Best N. Motorische Fähigkeit und Sicherheit von Patienten mit bi- oder trimalleolärer Sprunggelenkverletzung. Z Gerontol Geriatr. 2018, 51:430-434

Nisser J, Smolenski UC, et al. Skoliosespezifische Physiotherapie bei Patienten mit idiopathischer Adoleszentenkoliose (AIS) – ein narratives Review. Phys Med Rehab Kuror 2018, 28:88-102

Scharschmidt R, Buder A, Derlien S, Froberg M, Smolenski UC. Gesund mit Erfahrung - Praxishilfen zur Teilhabeförderung. Präz Gesundheitsf. 2018, DOI: 10.1007/s11553-018-0680-z

Best N, Schildt-Rudloff K, Strohbach D, Derlien S, Loudovici-Krug D, Bocker B, Anders C, Best S. Krankengymnastische Haltungskorrektur mittels Fazilitation über die Hände „Hands Induced Posture“ (HIP) – eine Einführung. Phys Med Rehab Kuror 2018, DOI: 10.1055/a-0713-075

PSYCHOSOZIALE MEDIZIN UND PSYCHOTHERAPIE

Das Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie existiert in Jena seit 1996 und verantwortet die Lehre in den Fächern Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie sowie Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. Zu den seit langem repräsentierten Forschungsthemen gehören die Psychotherapieforschung, Gesundheitspsychologie, Psychodiagnostik, klinische Bindungsforschung, Entwicklung und Evaluation psychologischer Kurzzeitinterventionen, Psychotherapieausbildung, Psychoonkologie, Prävention von Essstörungen und Versorgungsforschung.

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Strauß
Stoystraße 3, 07743 Jena
Bernhard.Strauss@med.uni-jena.de
www.mpsy.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Negative Effekte von Psychotherapie

Prof. Dr. Bernhard Strauß, PD Dr. Jenny Rosendahl (BMBF, 2017-2020)

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die vorliegende Evidenz zu negativen Effekten von Psychotherapie zusammenzufassen. Hierfür werden sowohl Studienprotokolle als auch Ergebnisberichte randomisiert-kontrollierter Psychotherapiestudien geprüft und ausgewertet. Es soll ein Überblick über die Definition und Erfassung negativer Effekte gegeben werden. Weiterhin wird die Häufigkeit, Art und der Verlauf negativer Ereignisse während Psychotherapien im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen und anderen Behandlungsansätzen untersucht. Diese Übersichtsarbeit soll damit dazu beitragen, Therapeuten und Patienten auf negative Effekte von Psychotherapie aufmerksam zu machen und zu sensibilisieren, um schließlich diese negativen Effekte vermeiden zu helfen.

PIKKO: Patienteninformation, -kommunikation und Kompetenzförderung in der Onkologie

Prof. Dr. Bernhard Strauß, Dr. Uwe Altmann (G-BA, 2017-2020)

PIKKO ist ein neues Versorgungskonzept für Patienten mit onkologischer Diagnose. Zentrale Elemente sind Onkolotsen, Zugang zu gesicherten Fachinformationen über eine Webseite und spezielle Beratungsangebote. Dadurch sollen Betroffene im Umgang mit ihrer Erkrankung gestärkt werden. Das Institut evaluiert dieses Konzept, das im Saarland durchgeführt wird, anhand von Fragebogen-, Interview- und Krankenkassendaten.

Timing nonverbaler Patient-Therapeut-Interaktionen und Therapieerfolg bei sozialen Phobien

Prof. Dr. Bernhard Strauß, Prof. Dr. Wolfgang Lutz (DFG, 2016-2018)

In der multizentrischen Videostudie soll der Zusammenhang zwischen Therapieerfolg bei sozialen Ängsten und Timing der nonverbalen Interaktionen von Patient und Psychotherapeut untersucht werden. Das Studienzentrum Trier (Prof. Dr. Wolfgang Lutz) untersucht kognitiv-verhaltenstherapeutische Psychotherapie im naturalistischen Setting. Das Studienzentrum Jena fokussiert hingegen auf manualisierte kognitiv-verhaltenstherapeutisch und psychodynamische Psychotherapien.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Prof. Dr. Bernhard Strauß erhielt 2017 in Toronto den Distinguished Research Award der Society for Psychotherapy Research.

Gesundheitsforschung: Vorbeugen durch Teilhabe

apl. Prof. Dr. Uwe Berger (BMBF, 2014-2019)

Mit dem Innovationsnetzwerk „VorteilJena“ soll der Zusammenhang von sozialer Teilhabe und Gesundheit ins öffentliche Bewusstsein gerückt werden. Unterstützt von acht Forschungsprojekten (an UKJ, FSU und EAH) wird in Jena eine Gesundheitsregion gegründet, die sich der Gesundheit über die gesamte Lebensspanne widmet. Ziel ist es, in den Lebenswelten „Lernen“, „Arbeiten“ und „Altern“ bei den Menschen in der Region modernen Volkskrankheiten, wie Übergewicht und Depression, vorzubeugen und die Lebensqualität zu steigern.

REPAIR: Behandlung Posttraumatischer Belastungsstörung von Sepsispatienten und deren Partnern

PD Dr. Jenny Rosendahl (BMBF CSCC, 2016-2019)

Die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) ist eine häufige Folge einer intensivmedizinischen Behandlung bei Sepsis und betrifft neben Patienten auch deren Partner. Internet-basierte Psychotherapie bietet eine niederschwellige Unterstützung durch qualifizierte Therapeuten als zeit- und kostenökonomische Alternative zur konventionellen Psychotherapie.

Abb. (S. 63): Primäres Ziel der REPAIR-Studie ist die Überprüfung der Wirksamkeit und Anwendbarkeit einer Internet-basierten Schreibtherapie der PTBS bei Personen, die eine Sepsis überlebt haben, sowie deren Lebenspartnern

WEITERE PROJEKTE

Wirksamkeit von Gruppenpsychotherapie bei substanzinduzierten Störungen

Prof. Dr. Bernhard Strauß, PD Dr. Jenny Rosendahl (DAAD, 2016-2017)

Bindung und Selbstmanagement bei Patienten mit Multimorbidität in der Primärversorgung

Prof. Dr. Bernhard Strauß, Dr. Katja Brenk-Franz (DFG, 2012-2018)

IRESTRA: Irritationsfreies und emotionssensitives Trainingssystem, TP Timing nonverbaler emotionaler Expressionen

Prof. Dr. Bernhard Strauß (BMBF, 2015-2018)

PSYCHOSOCIAL MEDICINE AND PSYCHOTHERAPY

The Institute of Psychosocial Medicine and Psychotherapy exists since 1996 and covers teaching of the disciplines medical psychology, medical sociology and psychosomatic medicine and psychotherapy.

Research issues cover psychotherapy research, health psychology, psychological assessment, clinical attachment research, development and evaluation of psychological short term interventions, psychotherapy training, psycho-oncology, prevention of eating disorders and health service research.



RESEARCH PROJECTS

Harmful effects of psychotherapy

Aim of this systematic review is to summarize the existing evidence on harmful effects of psychotherapy. Therefore, study protocols and final reports of randomized-controlled psychotherapy trials will be checked and analyzed.

We want to give an overview of the definition and assessment of harmful effects. We will further examine the frequency, nature, and course of harmful effects of psychotherapy in comparison to untreated control groups and other treatments. This review should contribute to draw therapists' and patients' attention to harmful effects of psychotherapy and to finally help avoiding those harmful effects.

PICCO: Patient information, communication and competence encouragement in oncology

PICCO is a health supply concept for patients with oncological diagnosis. Central elements are "onco-nurses", online access to secured professional informations and special counselings. Thereby the patients should be encouraged to handle their diseases. The institute evaluates this concept which is implemented in Saarland based on data from questionnaires, interviews and health insurance funds.

Timing of nonverbal patient-therapist-interaction and therapeutic success of social phobic patients

Using data from a multisite video study, we investigate the relationship between psychotherapy outcome and the timing of nonverbal interactions between patients with social phobia and their therapists. The study site at Trier University will examine cognitive-behavioral psychotherapies in a naturalistic setting (under the direction of Prof. Dr. Wolfgang Lutz), whereas the study site in Jena will focus on manualized cognitive-behavioral and psychodynamic psychotherapies.

Health research: prevention through participation

The innovation network "VorteilJena" aims to put the connection between social participation and health into public consciousness. Supported by eight research projects (at university hospital, university and university of applied sciences) a health region is founded in Jena, which addresses health-related topics throughout the life span. The aim is to prevent modern diseases such as obesity and depression, and improve the quality of life in three fields: "learning", "working" and "aging".

REPAIR: Reducing post-traumatic stress after severe sepsis in patients and their spouses

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a common consequence of intensive care of sepsis. Besides patients also spouses are affected. Internet-based psychotherapy offers low-threshold support by professional therapists as a time and cost economic alternative to conventional psychotherapy.

Fig.: Primary aim of the REPAIR study is to examine the efficacy and applicability of an internet-based writing therapy for PTSD in patients who survived a sepsis and their spouses.

FURTHER PROJECTS

Efficacy of group psychotherapy for substance use disorder

Apricare: Attachment and self-management in multimorbid patients in primary care

IRESTRA: Timing of Nonverbal and Emotional Expressions

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Prof. Dr. B. Strauß received the Distinguished Research Award der Society for Psychotherapy Research (SPR) in Toronto 2017.

PUBLICATIONS Ziehm S, Rosendahl J, Barth J, Strauss BM, Mehnert A, Koranyi S. Psychological interventions for postoperative pain after open heart surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 7:CD009984

Färber F, Rosendahl J. The association between resilience and mental health in the somatically ill—a systematic review and meta-analysis. Dtsch Arztebl Int 2018, 115: 621-7

Burghardt S, Koranyi S, Magnucki G, Strauss B, Rosendahl J. Non-pharmacological interventions for reducing mental distress in patients undergoing dental procedures: Systematic review and meta-analysis. J Dent. 2018, 69:22-31

Strauss B, Koranyi S, Altmann U, et al. Partner-related attachment as a moderator of outcome in patients with social anxiety disorder – A comparison between short-term cognitive behavioral and psychodynamic therapy. Psychotherapy (Chic). 2017, 54:339-350

Adametz L, Richter F, Strauss B, Walther M, Wick K, Berger U. Long-term effectiveness of a school-based primary prevention program for anorexia nervosa: A 7-to 8-year follow-up. Eat Behav. 2017, 25:42-50

2017 wurde das Institut für Pathologie als Sektion Pathologie ins Institut für Rechtsmedizin integriert. Die Pathologie ist mit diesem Schritt aus dem Ziegelmühlenweg nach Lobeda ins Forschungsgebäude gezogen. Das Institut für Rechtsmedizin hat seine Mitarbeiterzahl mit neu rund 90 Angestellten nahezu verdoppelt.

Seit April 2019 hat Prof. Nikolaus Gaßler die Professur für Pathologie inne und leitet die Sektion Pathologie.

Direktorin: Prof. Dr. med. Gita Mall
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Info.rechtsmedizin@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/remed/

FORSCHUNGSPROJEKTE

Systematische Untersuchungen von Abstinenzkontroll- Urinen mittels LC-MS/MS im Hinblick auf Manipulation mittels „Fake Urin“

Dr. Dirk Klaus Wissenbach (seit 2018)

Die Analyse von Urin im Rahmen von Abstinenzkontrollen ist ein Teil des klinisch-toxikologischen und des forensisch-toxikologischen Arbeitsgebietes. Probenverfälschungen, beispielsweise die Verwendung von „Fake-Urin“ (synthetischer Urin), stellen jedoch ein ernstzunehmendes Problem dar. Ziel der im Rahmen des Wahlpflichtpraktikums Pharmazie entstandenen Arbeit war die Entwicklung eines LC-MS/MS Prüfverfahrens, das Probenmanipulationen mittels „Fake-Urin“ aufdecken kann.

Verwesung und Insektenbefall an hängenden Schweinekadavern

Dr. Senta Niederegger (2017-2018)

Bei Suizid durch Erhängen im Wald wird der Leichnam oft erst nach mehreren Tagen aufgefunden. Die Todeszeitfeststellung wird erschwert, weil die Verwesung anders verlaufen kann als bei vollständigem Aufliegen auf dem Boden. Zur Überprüfung der These wurden im Frühjahr, Früh- und Spätsommer und Herbst 2017 je zwei Schweinekadaver in Käfigen im Wald aufgehängt. Der allgemeine Verlauf der Verwesung und die Besiedlung durch Insekten wurden täglich beobachtet, verglichen und dokumentiert.

Untersuchung zu Kontakten mit deformierbaren Objekten

Dr. Holger Muggenthaler (2017-2018)

Im Rahmen der gutachterlichen Tätigkeit ist häufig die Frage nach Kontaktkräften und deren Wirkung zu beantworten. Durchgeführt und veröffentlicht wurden Versuche mit Fahrzeugreifen, die als Schlagwerkzeug verwendet wurden. Es konnte allgemein gezeigt werden, dass mithilfe von Beschleunigungsmessungen und einfachen mechanischen Berechnungsmethoden quantitative Aussagen über Belastungen möglich sind.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Das Institut richtete im Februar 2018 den 1. Jenaer Gutachter-austausch und im September den Toxikologie-Workshop der Gesellschaft für toxikologische und forensische Chemie aus.

Charakterisierung von Tumorsuppressoren bei Lungenkrebs

PD Dr. Yuan Chen (BMBF, DFG seit 2015)

Viele Studien haben gezeigt, dass der Lungenkarzinogenese multiple genetische und epigenetische Veränderungen zugrunde liegen. Ziel des Projektes ist die Validierung solcher Biomarker. Es konnten bislang mehrere Tumorsuppressoren charakterisiert und darüber hinaus die Mechanismen, durch die diese Gene ihre tumorsuppressiven Funktionen ausüben, aufgedeckt werden: Cystatin A, Kollagenprolylhydroxylase 3 und Plakophilin 1. Darüber hinaus haben wir die klinische Bedeutung von Autophagie-assoziierten Genen bei primären Lungentumoren untersucht.

Todeszeitschätzung

Prof. Dr. Gita Mall (seit 2013)

In Kooperation mit dem Zuse Institut Berlin wurde eine Methode zur Generierung individualisierter FE-Menschmodelle mit semi-automatischer Segmentierung basierend auf CT-Datensätzen einer Leiche entwickelt. Mithilfe dieser Modelle sowie unter der Verwendung einfacher Phantome wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Umgebungstemperatur sowie die Materialeigenschaften von Fett- und Muskelgewebe spielen eine wesentliche Rolle.

Abb. (S. 65): Segmentiertes CT-basiertes Finite-Elemente-Modell einer Leiche.

WEITERE PROJEKTE

Untersuchungen zur Schlaggeschwindigkeit

Dr. Holger Muggenthaler (2015-2018)

Computergestützte Artbestimmung forensisch relevanter Fliegenlarven anhand von Muskelansätzen in der Oberhaut

Dr. Senta Niederegger (2016-2020)

Etablierung einer hundespezifischen und einer katzenspezifischen STR-Analyse für die forensische Fallarbeit

Dr. Juliane Strien (2014-2018)

In 2017, the former Institute of Pathology was integrated into the Institute of Legal Medicine as Section Pathology. With this step it also moved from the city center to Lobeda and the Institute of Legal Medicine almost doubled its staff to about 90 employees.

Professor Nikolaus Gaßler was appointed head of Section Pathology as of April 1st, 2019.

RESEARCH PROJECTS

Systematic investigations of adherence urine samples by LC-MS/MS with regard to urine adulteration by “fake urine”

Urinalysis is well established for drug screening, but various methods of urine adulteration such handing over “fake urine” (synthetic urine) are used to circumvent a positive screen. We developed a LC-MS/MS test procedure, which can reveal sample manipulation by means of synthetic urine.

Decay and insect colonization in hanging pig carcasses

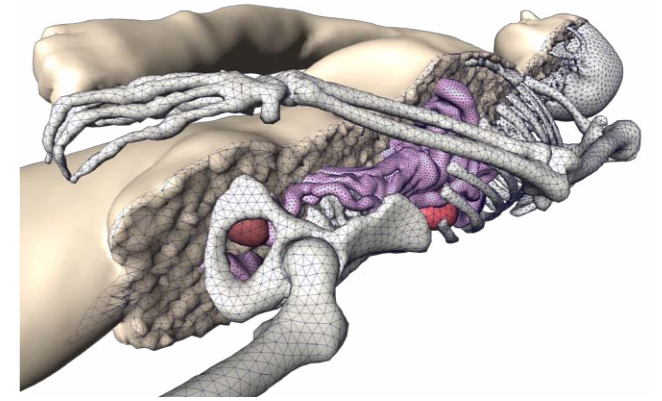
Bodies of suicides by hanging in the woods are often found only after several days. Death time estimation is hindered by supposed changes in decomposing due to a lack of contact to the ground. The assumption was tested in 2017 by hanging two pig cadavers in the woods in spring, early and late summer and autumn respectively. Decomposition and insect colonization was observed daily, compared and documented.

Biomechanical approach for the assessment of contacts with deformable objects

Forensic assessment in case of blunt force trauma can be a challenging task especially when deformable striking objects are used. Semi-quantitative and quantitative investigations give forensic assessment a scientific basis comprising experimental and calculation methods. Based on a real case where a car wheel was used as a striking object, our work presents a simple test setup for contact force estimation in head contacts with deformable contact partners.

Characterization of tumor suppressors in lung cancer

Many studies have shown that lung carcinogenesis is based on multiple genetic and epigenetic alterations. Aim of the project is the validation of such biomarkers. Several tumor suppressor genes including cystatin A, collagen prolyl hydroxylase 3 and plakophilin 1 could be characterized and the mechanisms through which they exert the tumor suppressive functions were investigated. Additionally, we analyzed the clinical relevance of autophagy-associated genes in primary lung cancer samples.



Death time estimation

In cooperation with the Zuse Institute Berlin, an approach for semi-automatic generation of individualized FE human models was developed. Using a FE human model and phantoms of reduced complexity, sensitivity analyses were performed. The time course of the environmental temperature as well as the material properties of fat and muscle tissue seem to play a crucial role.

Fig. (above): Segmented, CT-based FE human model.

FURTHER PROJECTS

Striking velocities

Computer-assisted species determination in forensically important fly larvae due to muscle attachment sites on the cuticula

Development of a dog-specific and cat-specific STR analysis

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

The institute hosted the 1st Jena Expert Exchange in February 2018 and a toxicology workshop of the association of toxicological and forensic chemistry in September.

PUBLICATIONS

Rudolph W, Remane D, Wissenbach DK, Peters FT. Development and validation of an ultrahigh performance liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry assay for nine toxic alkaloids from endophyte-infected pasture grasses in horse serum. *J Chromatogr A*. 2018, 1560:35-44

Muggenthaler H, Hunold T, Hubig M, Schenkl S, Mall G. Biomechanical approach for the assessment of contacts with deformable objects. *Int J Legal Med*. 2018, 132:1367-1374

Hubig M, Muggenthaler H, Schenkl S, Mall G. Temperature-based death time estimation in near equilibrium: Asymptotic confidence interval estimation. *Forensic Sci Int*. 2018, 290:189-195

Hubig M, Schenkl S, Muggenthaler H, Güttler F, Heinrich A, Teichgräber U, Mall G. Fully automatic CT-histogram-based fat estimation in dead bodies. *Int J Legal Med*. 2018, 132:563-577

Ma Y, Chen Y, Li Y, Grün K, Berndt A, Zhou Z, Petersen I. Cystatin A suppresses tumor cell growth through inhibiting epithelial to mesenchymal transition in human lung cancer. *Oncotarget*. 2017, 9:14084-14098

Direktor: PD Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Michael Kiehntopf
Am Klinikum 1, 07747 Jena
michael.kiehntopf@med.uni-jena.de
www.ikcl.uniklinikum-jena.de

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts gliedern sich in

- Identifizierung und Validierung von Peptiden und Metaboliten als Marker der systemischen Inflammation/Sepsis
- Etablierung neuer diagnostischer/analytischer Verfahren für personalisierte Medizin (extrazelluläre Vesikel, TDM)
- Untersuchung von funktionellen/genetischen Aspekten erblicher neurodegenerativer Erkrankungen sowie
- Aufbau, Betrieb und Qualitätssicherung von Biomaterialbanken für die translationale Forschung.

Die am Institut betriebene Integrierte Biomaterialbank Jena (IBB) ist nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert und wurde mit der Etablierung eines neuen vollautomatisierten -80°C Probenlagers mit einer Kapazität von 1,5 Millionen Proben zur zentralen Biobank der Medizinischen Fakultät ausgebaut.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Simultane Bestimmung mehrerer Antibiotika mittels LC-MS/MS im Plasma, Gewebe und Atemkondensat

PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf (BMBF CSCC, 2015-2020)

Für die erfolgreiche Behandlung systemischer Infektionen ist eine angemessene Antibiotikadosierung wesentlich. Zur Unterstützung personalisierter Therapien wurde ein LC-MS/MS-basiertes Verfahren zur simultanen Quantifizierung verschiedener Antibiotika im Serum/Plasma entwickelt und im Rahmen einer klinischen Therapiestudie eingesetzt. Das Nachweisverfahren soll nun auch auf Gewebeproben und Atemgas-kondensat angewendet werden, um zu untersuchen, ob die im Plasma nachgewiesenen Antibiotika-Konzentration auch zu ausreichenden Medikamentenkonzentration am Wirkort führen.

Bestimmung renaler Exosomen im Blut zur Diagnostik der akuten Nierenschädigung

Dr. Boris Betz (IZKF, 2017-2019)

Das Projekt testet Exosomen (membranöse Vesikel mit einer Größe von 40-120nm) renalen Ursprungs als frühzeitige Biomarker für eine akute Nierenschädigung. Als optische Methode für die direkte Quantifizierung der Exosomen kommt die „Nanoparticle-Tracking“-Analyse (NTA) zum Einsatz, die mit spezifischen fluoreszierenden Antikörpern kombiniert wird, um gezielt renale Exosomen Blut zu charakterisieren. Grundlage hierfür sind Methoden zur zeitnahen und reproduzierbaren Isolation von Exosomen aus dem Blut und die Auswahl spezifischer Antikörperpanel zur Exosomenmarkierung.

Healthcare Integrated Biobanking: Semantische Textanalyse zur Extraktion klinischer Phänotyp-Information

PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf (DFG, 2016-2019)

Zwischen der Einführung neuer klinischer Biomarker und der Vielzahl positiver präklinischer Untersuchungen besteht ein großes Missverhältnis. Ursache ist häufig die mangelnde Validierung wegen fehlender standardisierter Vergleichskollektive. Mittels semantischer Textanalyse und maschineller Extraktion von Phänotypdaten setzt das interdisziplinäre Projekt diagnostische Algorithmen zur Sammlung von Vergleichskollektiven über ein intelligentes healthcare integrated biobanking ein.

Deutsche Biobanken Allianz: Entwicklung und Aufbau eines QM-Konzepts für flüssige Biomaterialien

PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf (BMBF, 2017-2020)

Im Konsortium Deutsche Biobanken Allianz arbeiten elf BMBF-geförderte Biobankstandorte und zwei IT-Entwicklungszentren zusammen. Neben der IT-Vernetzung sowie ethischen, rechtlichen und sozialen Fragen liegt ein Schwerpunkt in der Etablierung von DIN EN ISO 20387 konformen harmonisierten Qualitätsstandards und der Durchführung von Ringversuchen und Auditprogrammen um hochqualitative Biomaterialien national und international für die biomedizinische Forschung verfügbar zu machen.

Abb. (S. 67): Analytische Qualitätssicherung von Biobankproben Teilprojekt – Metabolitanalytik: Exemplarische pathway enrichment Analyse von massenspektrometrischen Metabolom Daten und Darstellung des zugehörigen Purinmetabolismus zur Identifizierung von Qualitätsindikatoren (QI) indikativ für präzentrifugations Verzögerungen von Serumproben.

Ermittlung des Potentials von somatischer Genreparatur für die familiären spastischen Spinalparalysen

Dr. Christian Beetz (Tom-Wahlig-Stiftung, 2017-2019)

Die familiären spastischen Spinalparalysen (FSP) sind Bewegungsstörungen, denen eine Degeneration bestimmter Axone zugrunde liegt. Ob diese degenerativen Prozesse aufhaltbar oder umkehrbar sind, ist unklar. Wir planen, dies mit einem speziellen Mausmodell zu adressieren. Ein initial inaktiviertes Gen, dessen Verlust eine FSP auslöst, kann darin konditional wieder aktiviert werden. Phänotypische, histologische und zellbiologische Untersuchungen werden die Effekte dieser Genreparatur zeigen.

Research activities of the institute can be divided into

- identification and validation of peptides and metabolites as markers of systemic inflammation/sepsis,
- implementation of novel diagnostic methods for personalized medicine (extracellular vesicles, TDM)
- investigation of functional/genetic aspects of disease mechanisms of hereditary neurogenetic disorders and
- set up, implementation and quality management of biomaterialbanks for translational research

The DIN EN ISO 9001:2008 certified Integrated Biomaterialbank Jena (IBB), which is operated by the institute, has been expanded as central biobank infrastructure of the medical faculty by increasing storage space as well as establishing a new automated -80°C sample store with up to 1.5 million samples.

RESEARCH PROJECTS

Simultaneous determination of multiple antibiotics by LC-MS/MS in plasma, tissue, and breath condensate

Adequate antibiotic treatment is a prerequisite for successful therapy of systemic infections. We have developed a LC-MS/MS-based method for simultaneous quantification of different antibiotics in serum/plasma to support a clinical trial investigating efficacy and safety of TDM guided antibiotic therapy (TARGET). Additional studies are focused on application of the newly developed method in tissue samples as well as breath condensate to further support personalized antibiotic therapy.

Quantification of renal exosomes in blood for the diagnosis of acute kidney injury

The aim of the project is to identify exosomes (membranous extracellular vesicles between 40nm and 120nm) of renal origin as early biomarkers for acute kidney injury. For quantification of exosomes an optical technique, the nanoparticle tracking analysis (NTA), is applied. Exosomes of renal origin in blood can be targeted selectively by combining NTA with specific fluorescent antibodies. The method is based on development of techniques for rapid and reproducible isolation of exosomes from blood and selection of specific antibody-panels for exosome labeling.

Semantic Text Analytics for Quality Controlled Extraction of Clinical Phenotype Information in Healthcare Integrated Biobanking

There is an apparent discrepancy between a multitude of promising studies on novel biomarkers and the number of clinically validated test. This is often due to their inadequate evaluation in respective standardized disease cohorts. By using semantic text analysis and automated extraction of phenotype data from unstructured clinical information as well as machine learning techniques, algorithms will be developed by an interdisciplinary team, consisting of medical doctors, linguists and IT-experts, that will allow for real-time selection and collection of samples from well-defined validation cohorts (intelligent healthcare integrated biobanking, iHIB).

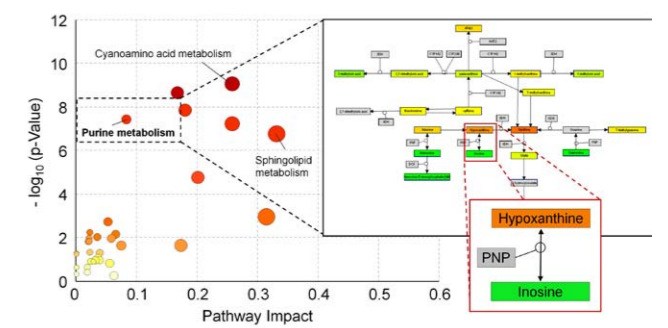


Fig. Evidence based metabolomic markers for quality assessment of biomaterials in liquid biobanking: Exemplary pathway enrichment analysis of mass spectrometry metabolite profiling data and visualization of purine metabolism for identification of quality indicators (QI) for serum samples indicative for pre-centrifugation delay.

German Biobank Alliance

The German Biobank Alliance is a consortium of eleven BMBF-funded German biobanks and two IT centers, coordinated by the German Biobank Node. Besides development of an IT-Infrastructure and ethical, legal and social issues of biobanking, the project focusses on the implementation of harmonized, DIN EN ISO 20387 compliant quality standards as well as biobank ring trails and audit programs to make high qualitative biomaterials from various biobanks available for biomedical research both nationally and internationally.

Defining the therapeutic potential of somatic gene repair for hereditary spastic paraplegia

The hereditary spastic paraplegias (HSPs) are axonopathies manifesting as movement impairment. Whether axon degeneration can be halted or even reversed is unclear. We are planning to address this issue by applying a specific mouse model in which a known HSP gene has been inactivated. This inactive gene, however, can be re-activated in a conditional manner. We will determine the effects of such gene repair based on phenotypic, histological and cell biological analyses.

PUBLICATIONS

Bock AS, Günther S, Mohr J, Goldberg LV, Jahic A, Klisch C, Hübner CA, Biskup S, Beetz C. A nonstop variant in REEP1 causes peripheral neuropathy by unmasking a 3'UTR-encoded, aggregation-inducing motif. Hum Mutat. 2018; 39:193-196

Jahic A, Bock A, Duca F, Bonderman D, Mascherbauer J, Windhager R, Auer-Grumbach M, Beetz C. Development and validation of a TTR-specific copy number screening tool, and application to potentially relevant patient cohorts; Mol Cell Probes; 2018; 41:61-63

Jahic A, Hinreiner S, Emberger W, Hehr U, Zuchner S, Beetz C. Doublet-Mediated DNA Rearrangement-A Novel and Potentially Underestimated Mechanism for the Formation of Recurrent Pathogenic Deletions. Hum Mutat. 2017; 38:275-278

Rachow T, Schlüter V, Bremer-Streck S, Lindig U, Scholl S, Schlattmann P, Kiehntopf M, Hochhaus A, von Lilienfeld-Toal M. Measurement of piperacillin plasma concentrations in cancer patients with suspected infection; Infection. 2017; 45:629-636

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

Das Institut versorgt das UKJ sowie externe Krankenhäuser mit mikrobiologischer Diagnostik. Die bestehenden Forschungsschwerpunkte zur Pathogenese von Staphylokokkeninfektionen wurden weiterentwickelt. Das Robert-Koch-Institut erteilte dem Konsiliarlabor für Chlamydieninfektionen erneut eine Genehmigung bis 2019.

Seit Oktober 2018 wird die Sektion Experimentelle Virologie von Prof. Dr. Christina Ehrhardt geleitet, ihr Forschungsschwerpunkt liegt auf respiratorischen Atemwegserkrankungen.

Direktorin: Prof. Dr. Bettina Löffler
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Bettina.Loeffler@med.uni-jena.de
www.mibi.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Pathogenese des *S. aureus*: Von der Sepsis zur hämatogen ausgelösten chronische Knocheninfektion

Prof. Dr. Bettina Löffler, Prof. Dr. Ute Neugebauer (BMBF CSCC, 2015-2018)

Die bakterielle Ausbreitung in das Knochengewebe ist eine schwere Komplikation der *S. aureus*-Bakteriämie bzw. Sepsis, da die Therapie der Osteomyelitis langwierig ist. In diesem Projekt werden wir klinische Isolate von Spondylodiszitis/Osteomyelitis Patienten mit hämatogenem Ursprung der Infektion charakterisieren und diese mit metastatischen Sepsis-Komplikationen und nasaler Kolonisation mittels Raman-spektroskopie und molekularen Methoden vergleichen.

www.cscck.uniklinikum-jena.de

S. aureus Pathogenese: Die Rolle der verschiedenen Wirtszellen während des Übergangs der Sepsis zur chronischer Osteomyelitis

Dr. Lorena Tuschscherr de Hauschopp (BMBF CSCC, 2016-2019)

Die Analyse der intraossären *S. aureus*-Lokalisation, die Bakterien-Wirt-Zellkommunikation sowie bakterielle Anpassungsprozesse bei chronischen Infektionsprozessen stehen im Fokus dieses Projektes. Wir werden ein neu entwickeltes Biochip-Organoid-Knochenmodell anwenden, um (1) die Langzeitadaptation in Osteozyten oder Osteoblasten zu analysieren, (2) die Rolle der Blutmonozyten im bakteriellen Übergang zum Knochengewebe, (3) die Rolle der Leber als Übergangsorgan für die bakterielle Anpassung und Ausbreitung auf das Knochengewebe zu untersuchen.

POC Analytik für Interventionsstudie zur personalisierten intensivmedizinischen Behandlung von Sepsispatienten

Prof. Dr. Bettina Löffler, PD Dr. Jürgen Rödel (BMBF, 2016-2019)

Das Projekt stellt neuartige Detektionssysteme zur Erregeridentifizierung und Resistenztestung in den Fokus der Untersuchung. Die Umsetzung erfolgt interdisziplinär und in Kooperation zwischen Industrie und Forschungsinstituten.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Das Institut für Medizinische Mikrobiologie stellt mit der Institutsleiterin Prof. Dr. Bettina Löffler die Vorstandssprecherin des Zentrums für Innovationskompetenz (ZIK) Septomics und die Stellvertretende Sprecherin des CSCC. Das Institut ist beteiligt am neuen Exzellenzcluster „Balance of the Microverse“.

Innovative Diagnostik für Pneumonien bei Immunsuppression

Prof. Dr. Bettina Löffler (BMBF InfectoGnostics, 2015-2020)

Das InfectoGnostics Verbundprojekt soll Lösungen für eine zuverlässige Diagnostik von Erregern und Resistenzen erarbeiten. Insbesondere wird die Erforschung von *S. aureus* Virulenzprofilen unterschiedlicher Pathologien adressiert. Wir konnten zeigen, dass 30 % der gesunden Bevölkerung mit *S. aureus* kolonisiert sind und dass diese Stämme potentiell in der Lage sind, eine Infektion auszulösen. Die PathogenBiobank dient dabei u.a. der Asservierung der verwendeten Erreger.

www.infectognostics.de

Abb. (S. 69): Immunfluoreszenz des humanen Alveolus-on-Chip Modells mit Influenza A Virus/*S. aureus* Koinfektion. Rot: VE-Cadherin, grün: *S. aureus*, cyan: Surfactant Protein A, blau: DAPI.

Metabolische Kommunikation zwischen Wirt und *S. aureus* bei der chronischer Osteomyelitis

Dr. Lorena Tuschscherr de Hauschopp (ILRS, 2016-2019)

Für die Etablierung einer chronischen Infektion ist es unerlässlich, dass *S. aureus* innerhalb des intrazellulären Milieus überlebt. Dabei ist der Erreger zahlreichen Stress induzierenden Faktoren ausgesetzt. *S. aureus* ist in der Lage, während des Wechsels von der akuten zur chronischen Infektion auf sog. „small colony variants“ zu wechseln. In diesem Projekt untersuchen wir, ob Veränderungen der Lipidhomöostase an diesem Prozess beteiligt sind.

WEITERE PROJEKTE

Etablierung eines Alveolen-Modells zur Untersuchung von toxisch und mikrobiell induziertem akuten Lungenversagen

Prof. Dr. Bettina Löffler, PD Dr. Alexander Mosig (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2017-2018)

Interdisziplinäres Deutsches Q-Fieber-Forschungsprogramm: Infektivität und Desinfektion von *Coxiella burnetii*

PD Dr. Katharina Boden (BMBF, 2017-2020)

Naturstoffe gegen Infektionen der unteren Atemwege

apl. Prof. Dr. Michaela Schmidtke (Wilhelm-Doeremkamp-Stiftung, 2018-2021)

MEDICAL MICROBIOLOGY

The institute supplies JUH as well as external hospitals with microbiological diagnostics. The research focus on pathogenesis of staphylococcal infections has been further developed. The Robert Koch Institute re-authorized our institute as consiliar laboratory for chlamydia infections by 2019.

Since October 2018, the Section for Experimental Virology is under new leadership. Prof. Christina Ehrhardt will focus her research on respiratory diseases.

RESEARCH PROJECTS

S. aureus pathogenesis: From sepsis to hematogenous chronic bone infections

S. aureus can escape from the bloodstream and cause invasive tissue infections, such as osteomyelitis. This bacterial spread to bone tissue is a severe complication of *S. aureus* bacteremia/sepsis, as osteomyelitis is longsome and difficult to treat. In this project, we characterize clinical isolates from spondylodiscitis/osteomyelitis of hematogenous origin and compare them to isolates from sepsis without metastatic complications or from nasal colonization by Raman and molecular methods.

S. aureus pathogenesis: The role of different host cell types during the passage from sepsis to chronic osteomyelitis

In this project, we analyze the *S. aureus* localization and the bacterial-host cell communication that might trigger bacterial adaptation processes during bone chronic infections processes. We will apply a newly developed biochip-organoid bone model to analyze (1) long-term adaptation within osteocytes or osteoblasts, (2) the role of blood monocytes in the bacterial transition to bone tissue, (3) the role of the liver as a transition organ for the bacterial adaptation and spread to bone tissue.

On-site analysis with photonic procedures for use in life sciences

The project focuses on novel detection systems for pathogen identification and resistance testing. The implementation is interdisciplinary and in cooperation between industry and research institutes.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

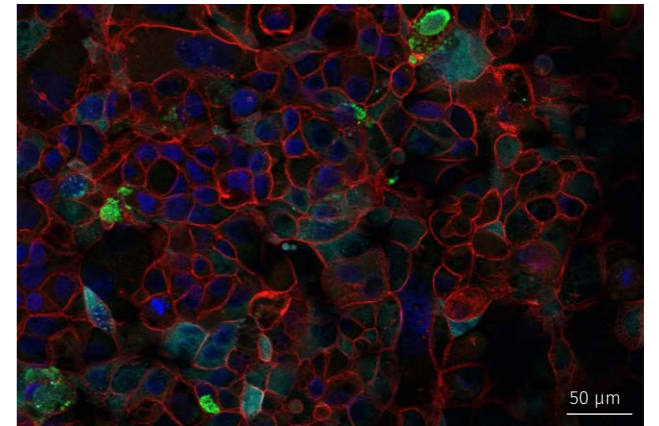
Prof. Bettina Löffler from the Institute for Medical Microbiology is Director of the Center for Innovation Competence (ZIK) Septomics and the Deputy Spokesperson for the CSCC.

The institute is part of the new Cluster of Excellence “Balance of the Microverse“.

FURTHER PROJECTS

Establishment of an human alveolus-on chip model Q-GAPS: Q-fever German interdisciplinary program for research

Natural products targeting low respiratory tract infections



Innovative diagnostics for pneumonia in immunosuppression

The InfectoGnostics collaborative project is designed to provide solutions for reliable diagnostics of pathogens and resistance. In particular, the investigation of *S. aureus* virulence profiles of different pathologies is addressed. We indicate that 30 % of the healthy population is colonized with *S. aureus*. All of these strains are potentially able to generate an infection. The pathogen biobank serves to conserve the pathogens.

Fig. (above): Immunofluorescence of human alveolus-on-chip model with influenza A/s. *aureus* coinfection. Red: VE cadherin, green: *s. aureus*, cyan: surfactant protein A, blue: DAPI.

Metabolic cross talk between host and *S. aureus* during chronic osteomyelitis

During the course of infection, *S. aureus* should survive within the intracellular milieu to establish a chronic infection. Within the host, the pathogen is exposed to many stressful stimuli. *S. aureus* can switch to the small colony variants during the passage from the acute to the chronic infection. In this project, we investigate alterations in lipid metabolic homeostasis of *S. aureus* to provide the necessary levels of adaptive protection within the host.

PUBLICATIONS

Hoerr V, Franz M, Pletz MW, Diab M, Niemann S, Faber C, Doenst T, Schulze PC, Deinhardt-Emmer S, Löffler B. *S. aureus* endocarditis: Clinical aspects and experimental approaches. Int J Med Microbiol. 2018, 308:640-652

Tuschscherr L, Korpos É, van de Vyver H, et al. *Staphylococcus aureus* requires less virulence to establish an infection in diabetic hosts. Int J Med Microbiol. 2018, 308:761-769

Geraci J, Neubauer S, Pöllath C, et al. The *Staphylococcus aureus* extracellular matrix protein (Emp) has a fibrous structure and binds to different extracellular matrices. Sci Rep. 2017, 7:13665

Zilch A, Rien C, Weigel C, Huskobra S, Glück B, Spengler K, Sauerbrei A, et al. Influence of sphingosine-1-phosphate signaling on HCMV replication in human embryonal lung fibroblasts. Med Microbiol Immunol. 2018, 207:227-242

Preugschas HF, Hrinčius ER, Mewis C, Tran GVQ, Ludwig S, Ehrhardt C. Late activation of the Raf/MEK/ERK pathway is required for translocation of the respiratory syncytial virus F protein to the plasma membrane and efficient viral replication. Cell Microbiol. 2018, 17:e12955

KLINIK FÜR ALLGEMEIN-, VISZERAL- UND GEFÄSSCHIRURGIE

Unsere klinischen Arbeiten zielen auf Analyse und Verbesserung der operativen Ergebnisse von Leberresektion und Transplantation bei Tumorpatienten ab. Experimentelle Arbeiten fokussieren zum einen auf Verbesserung von Regeneration, Perfusion und Transplantation der gesunden und vorgeschädigten Leber, zum anderen auf biologisches Organ-Engineering zur Generierung neuer Organtransplantate. Wir fördern unseren Nachwuchs durch Etablierung neuer studentischer Kurse zur Mikrochirurgie und Laparoskopie sowie durch erfolgreiche Beteiligung an Drittmittel- und internen Nachwuchsförderprogrammen (EKF-AntiAge, EKF-JSAM, IZKF).

Direktor: Prof. Dr. med. Utz Settmacher
Am Klinikum 1, 07747 Jena
avg@med.uni-jena.de
www.avc.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Modulation der gestörten Autophagie in der seneszenten Leber zur Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens

Prof. Dr. Uta Dahmen, Dr. Hans-Michael Tautenhahn (EKFS, 2018-2020)

Lebern älterer Patienten, insbesondere mit hepatischer Steatose, haben ein signifikant vermindertes Reparaturpotential nach Ischämie-Reperfusionsschaden (IRI) und Resektion. Ziel ist die Etablierung einer innovativen Strategie zur Reduktion des IRI und zur Steigerung der Regeneration an vorgeschädigten Lebern im Tiermodell. Dazu wird überprüft, inwieweit die Steigerung der Autophagie zu einer Reduktion, bzw. die Reduktion der Autophagie zu einer Verstärkung des IRI bzw. der Regeneration bei seneszenten und/oder steatotischen Lebern führt.

Induktion einer Regeneration des extrahepatischen Gallengangs durch Biocellulose

PD Dr. Falk Rauchfuß, Dr. Johanna Bruns (seit 2017)

Substanzverluste der extrahepatischen Gallenwege sind anatomisch kaum zu rekonstruieren. Mittels Biocellulose ist es in Großtierexperimenten erstmals gelungen, eine Induktion des extrahepatischen Gallengangs zu induzieren und die Matrix anschließend wieder zu entfernen, so dass nach der restitutio ad integrum kein Fremdmaterial mehr im Körper verbleibt. Aktuell werden Validierungsexperimente und die „first-in-man“-Studie vorbereitet.

Therapeutische Beeinflussung der Leberregeneration nach Pfortaderligatur

Dr. Felix Dondorf, PD Dr. Falk Rauchfuß (B. Braun-Stiftung, 2016-2018)

In diesem Projekt sollen im Tiermodell zum einen die pathophysiologischen Abläufe der Leberfunktion unter Cholestase untersucht sowie ein bereits in der Klinik etabliertes Verfahren (PVL/PVE) in cholestatischen Leber beleuchtet werden. Weiterführend soll eine medikamentöse Unterstützung der cholestatischen Leber nach PVE/PVL evaluiert werden.

WEITERE PROJEKTE

Analyse klinischer Lebertransplantation nach onkologischer Indikation PD Dr. Astrid Bauschke, PD Dr. Falk Rauchfuß, PD Dr. Rene Fahrner (seit 2017)

Organ- und Gefäßengineering

Prof. Dr. Uta Dahmen, Dr. Philipp Felgendreff (EKFS, DAAD, Chinese Scholarship Council, 2016-2019)

Der Mangel an transplantablen Organen und Gefäßen ist ein großes Problem in der Chirurgie, dem mithilfe von Organ- und Gefäßengineering entgegengewirkt werden kann. Zur Generierung von Transplantaten wird aus explantierten Organen und Gefäßen, durch Entfernung aller zellulären Bestandteile (Dezellularisierung), ein Gerüst hergestellt, das mit empfindertypischen Zellen wiederbesiedelt wird (Repopulation). Wir etablieren schonende Verfahren um bestmögliche Repopulationsergebnisse des Organ- bzw. Gefäßgerüsts zu schaffen.

Abb. (S. 71): Generierung und Kontrastierung des dezellulierten Organgerüsts des linkslateralen Leberlappens. Die Gefäßstruktur ist nach 2h Dezellularisierung deutlich sichtbar; der portalvenöse Gefäßbaum nach Injektion eines Silikonpolymers kontrastiert (blauer Pfeil), der hepatische Gefäßbaum bleibt unkontrastiert (weißer Pfeil).

LIVER-T(W)O-HEAL-Studie

Prof. Dr. Utz Settmacher, PD Dr. Falk Rauchfuß (2018-2023)

Die Lebermetastasen kolorektaler Karzinome (einem der häufigsten Malignome in Deutschland) sind prognosebestimmend. In selektierten Fällen kann eine Lebertransplantation das Erreichen einer R0-Situation und damit ein deutlich verbessertes Langzeitüberleben ermöglichen. Die Studie, die gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Tübingen initiiert wurde, befasst sich mit der zweizeitigen Hepatektomie und Lebertransplantation durch Leberlebendspende.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Nachwuchswissenschaftler der Klinik wurden 2017 mehrfach von der Thüringische Gesellschaft für Chirurgie ausgezeichnet: Dr. med. Philipp Felgendreff erhielt ein Forschungsstipendium für seinen Projektvorschlag zum Thema Organ-Engineering. Der „Nikolai Guleke-Preis“ ging an Dr. med. Weiwei Wei für seine Doktorarbeit zur Modulation der Leberregeneration. Dr. med. Christian Löschner erhielt den „Junges Forum“-Award für seinen Beitrag über das Pfortaderaneurysma.

GENERAL, VISCERAL AND VASCULAR SURGERY

Our clinical focus is on analysing and improving the operative outcome after liver resection and transplantation of tumor patients. Experimental projects aim at improving regeneration, perfusion and transplantation of the healthy liver as well as of livers with a pre-existing condition. We further focus on biological organ engineering to generate transplantable organ grafts.

We promote young scientists and physicians by establishing new teaching modules in microsurgery and laparoscopy as well as by participation in successfully applying for and implementing training programs (EKF-AntiAge, EKF-JSAM, IZKF).

RESEARCH PROJECTS

Modulation of autophagy in senescent livers to reduce ischemia-reperfusion injury

Livers of elderly patients, esp. those suffering from hepatic steatosis, are significantly less likely to recover from ischemia-reperfusion injury (IRI) or to regenerate. The goal is to develop an innovative strategy to reduce IRI and to improve regeneration in marginal livers in an animal model. We want to examine whether increasing or reducing autophagy might lead to a reduction or aggravation of IRI and liver regeneration in aged and/or steatotic livers.

Induction of regeneration in the extrahepatic bile duct via bio cellulose

Tissue loss on the extrahepatic bile ducts can hardly be reconstructed anatomically. Applying biocellulose for the first time in this indication, induction of extrahepatic bile duct regeneration has been shown in a large-animal experiment. Subsequently, the matrix was removed. Thus, following restitutio ad integrum no foreign material remained in the body. Currently, validation experiments and the “first-in-man” study are in the preparatory stages.

Therapeutic modulation of liver regeneration after portal vein ligation

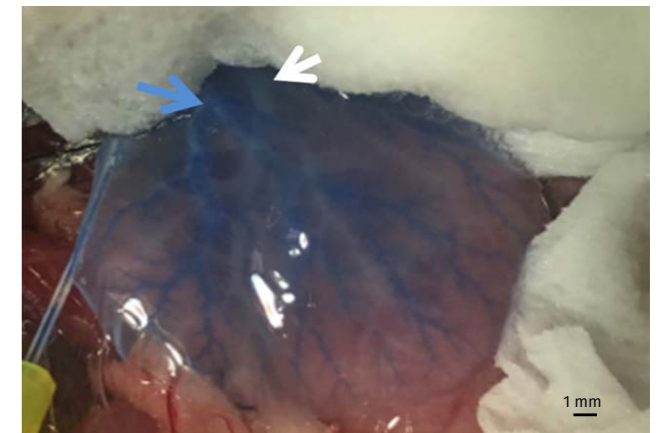
The pathophysiological processes of liver function as well as a clinically well-established method (PVL/PVE) will be examined in cholestatic liver. Thereafter medication-based treatment of cholestatic liver after PVL/PVE will be evaluated.

FURTHER PROJECTS

Analysis of clinical liver transplantation for oncologic indications

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Young scientists of the clinic were honored by the Thuringian Society of Surgery in 2017: Dr. med. Philipp Felgendreff was awarded a research grant for his project proposal on organ engineering. The “Nikolai Guleke Prize” went to Dr. med. Weiwei Wei honoring his doctoral thesis on the modulation of liver regeneration. Dr. med. Christian Löschner received the “Young Forum” award for his presentation on portal vein aneurysm.



Organ and vessel engineering

Shortage of transplantable organ and vessel grafts is a huge problem in surgery. Organ and vessel engineering is an innovative strategy to cope with the rising demand. A functional scaffold from explanted organs and vessels is prepared by removing all cellular components (decellularization) and the reseeding (repopulation) of the scaffold to generate a functional graft for transplantation. We aim at optimizing the scaffold quality and creating the optimal prerequisites for the repopulation.

Fig. (above): Vascular structure of left lateral lobe scaffold is clearly visible after 2h of decellularization. Portal vascular tree is contrasted (blue), the hepatic vascular tree remains unstained (white).

LIVER-T(W)O-HEAL study

Liver metastases from colorectal carcinomas (one of the most frequent malignancies in Germany) determine the prognosis. In selected cases, liver transplantation can result in an R0 situation and, thus, facilitate better long-term survival. The study which has been initiated in cooperation with the university hospital Tübingen investigates two-stage hepatectomy and liver transplantation via living donor liver donation.

PUBLICATIONS

Kan C, Ungelenk L, Lupp A, Dirsch O, Dahmen U. Ischemia-Reperfusion Injury in Aged Livers-The Energy Metabolism, Inflammatory Response, and Autophagy. Transplantation. 2018, 102:368-377

Schleicher J, Dahmen U, Guthke R, Schuster S. Zonation of hepatic fat accumulation: insights from mathematical modelling of nutrient gradients and fatty acid uptake. J R Soc Interface. 2017, 14(133). pii: 20170443

Dondorf F, Fahrner R, Ardelt M, Patsenker E, Stickel F, Dahmen U, Settmacher U, Rauchfuß F. Induction of chronic cholestasis without liver cirrhosis - Creation of an animal model. World J Gastroenterol. 2017, 23:4191-4199

Klemm D, Cranston ED, Fischer D, Gama M, Kedzior SA, Krallisch D, Kramer F, Kondo T, Lindström T, Nietzsche S, Petzold-Welcke K, Rauchfuß F. Nanocellulose as a natural source for groundbreaking applications in materials science: Today's state. Materials Today 2018, 21:720-748

Tautenhahn HM, Brückner S, Uder C, et al. Mesenchymal stem cells correct haemodynamic dysfunction associated with liver injury after extended resection in a pig model. Sci Rep. 2017, 7:2617

KLINIK FÜR NEUROCHIRURGIE

Wir behandeln sämtliche Erkrankungen des Fachgebietes mit modernsten Verfahren und innovativen Methoden. Die hohe Expertise aller Mitarbeiter und optimale technische Ausstattung, inklusive intraoperativer CT- und O-Arm-Bildgebung, verbunden mit kranialer und spinaler Navigation sowie intraoperativer Elektrophysiologie sichern die beste Patientenversorgung und eine patientennahe, klinische Forschung auf hohem Niveau. Ein der Klinik angegliedertes neuroonkologisches Forschungslabor ermöglicht gleichzeitig eine enge Verzahnung mit experimentellen Fragestellungen.

Direktor: Prof. Dr. Rolf Kalff
Am Klinikum 1, 07747 Jena
neurochirurgie@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/neurochirurgie

FORSCHUNGSPROJEKTE

Induktion der Meningeomgenese durch ionisierende Strahlung

Dr. Diana Freitag, PD Dr. Jan Walter (IZKF, 2017-2020)

Ionisierende Strahlung gilt als einer der Risikofaktoren für die Meningeomentstehung. Die Prozesse dahinter sind jedoch weitgehend unbekannt. Eine Möglichkeit stellen potenziell pluripotente Meningeomstammzellen (MSCs) dar. Diese zeichnen sich durch eine hohe Expression an NANOG1 aus. Ziel dieser Studie ist es, eine NANOG1-Expression und die damit verbundene Bildung von MSCs durch ionisierende Strahlung in humanen primären Meningeomzellen zu erzeugen. Mit diesem Nachweis könnte bewiesen werden, dass durch ionisierende Strahlung tumorigene Zellen entstehen können.

Wachstum und die Zytokinsekretion von humanen Glioblastomzellen und Astrozyten bei intrazellulärer Infektion mit *Staphylococcus aureus*

PD Dr. Jan Walter, Dr. Susanne Grube
(Tumorstiftung Kopf-Hals, IZKF, 2017-2020)

Es gibt klinische Beobachtungen, dass ein Zusammenhang zwischen verlängertem Überleben bei Glioblastompatienten und postoperativer Infektion, häufig durch *Staphylococcus*-Arten verursacht, bestehen könnte. Unsere Daten zeigen erstmals, dass Glioblastomzellen deutlich anfälliger für eine intrazelluläre Infektion mit *S. aureus* sind. Die durch die Infektion induzierte Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen könnte zu einer erhöhten Immunreaktion gegen die Glioblastomzellen führen.

Lagebestimmung direktonaler Elektroden für die Tiefenhirnstimulation mittels digitale Volumentomographie

Aaron Lawson McLean, M.Sc., PD Dr. Jan Walter (2018-2020)

Die neue Generation von Tiefenhirnstimulationselektroden ermöglicht ein präzises neuronales Targeting, um die Therapie für Patienten mit M. Parkinson und essentiellen Tremor anzupassen. Die Kenntnis der exakten Ausrichtung der Elektroden im Gehirn ist Voraussetzung für die Programmierung dieser neuen THS-Systeme. Die aktuelle Forschung wird die Durchführbarkeit, Sicherheit und Genauigkeit der digitalen Volumentomographie zur Bestimmung der Elektrodenorientierung bewerten. DVT bietet potenzielle Vorteile, einschließlich reduzierter Strahlenbelastung und Kosten.

Etablierung ein Mausmodells für niedrig-gradige Meningeome

PD Dr. Jan Walter, Dr. Diana Freitag (2015-2020)

Für humane Meningeome existieren bisher kaum adjuvante Therapieoptionen. Um neue Behandlungsstrategien effizient austesten zu können ist die Verfügbarkeit eines reproduzierbaren *In vivo*-Modells unumgänglich. Unser Ziel ist es, ein bisher nicht verfügbares Modell für niedrig-gradige humane Meningeome am Modellorganismus der Maus (orthotropes Xenograftmodell) zu etablieren. Dabei werden in dieser Studie verschiedene histologische, zellbiologische, tierexperimentelle sowie bildgebende Techniken kombiniert um ein optimales Ergebnis zu erreichen.

Abb. (S. 73): Farbcodierte MRT-Bilder des Kopfes einer Maus, der humane Meningeomzellen injiziert wurden. Links: T1-gewichtete Sequenz (rot vor, grün nach Kontrastmittelgabe); rechts: UTE-Sequenz. Die Pfeile markieren den potentiell generierten Tumor.

Die Bedeutung von Meningeomstammzellen für die Tumorbilogie

Dr. Diana Freitag, PD Dr. Jan Walter
(Familie Mehdorn Stiftung, 2015-2020)

Tumorstammzellen spielen vor allem in der Genese und Malignisierung von Tumorerkrankungen eine wichtige Rolle. Es ist gelungen, Meningeomstammzellen (MSCs) mit potentiell pluripotenten Charakter in Geweben aller Malignitätsgrade nachzuweisen und zu analysieren. Diese Daten lassen einen direkten Zusammenhang zur Tumorentstehung vermuten. In laufenden Studien sollen nun die Bedeutung der MSCs für die Tumorbilogie genauer geklärt werden. Zudem ist geplant mögliche Einflussfaktoren zu ermitteln, welche die Ausbildung dieser Zellen potentiell fördert.

NEUROSURGERY

In the neurosurgical department all surgically relevant pathologies of the central and peripheral nervous system are treated using up-to-date techniques and innovative methods. The great expertise of the whole staff and optimal equipment including an intraoperative CT and "O-Arm" imaging, combined with cranial and spinal navigation and intraoperative electrophysiology, ensure high end patient care and allow a patient centered clinical research.

An affiliated neurooncological research laboratory also enables close interaction with experimental questions.

RESEARCH PROJECTS

Meningioma genesis induced by ionizing radiation

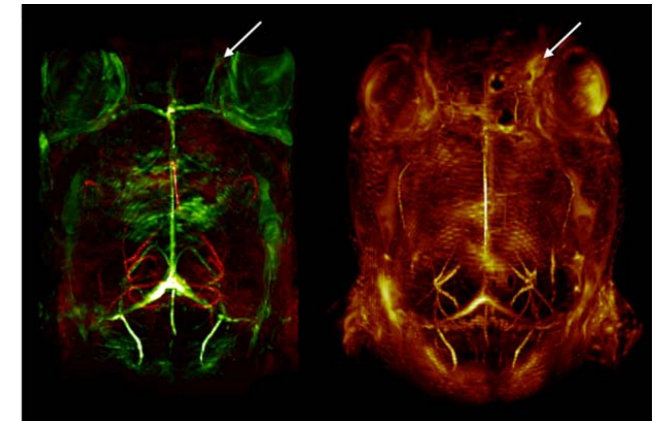
Ionizing radiation is considered to be one of the risk factors for meningioma formation. However, the processes behind it are largely unknown. One possibility is potentially pluripotent meningioma stem cells (MSCs). These are characterized by a high expression of NANOG1. The aim of this study is to achieve NANOG1 expression and the associated formation of MSCs by ionizing radiation in human primary meningioma cells. With this evidence it could be proven that ionizing radiation can induce tumor cells.

Influence of an intracellular infection with *Staphylococcus aureus* on growth and cytokine secretion of glioblastoma cells and human brain astrocytes

There are clinical observations that there may be a link between prolonged survival in glioblastoma patients and postoperative infection, often caused by *Staphylococcus* species. Our data show for the first time that glioblastoma cells are significantly more vulnerable to intracellular infection with *S. aureus*. The secretion of proinflammatory cytokines induced by the infection could lead to an increased immune response against the glioblastoma cells.

Determining the orientation of directional deep brain stimulation electrodes by cone-beam computed tomography

The new generation of deep brain stimulation electrodes permit precise neural targeting to customise therapy for patients with Parkinson's disease and essential tremor. Knowledge of the exact orientation of the electrodes within the brain is a requirement for the programming of these new DBS systems. This research will evaluate the feasibility, safety and accuracy of using cone-beam computed tomography to map electrode orientation. CBCT offers potential advantages including reduced radiation exposure and cost.



A low-grade meningioma mouse model

There are currently no adjuvant therapy options for human meningiomas. In order to efficiently test new treatment strategies, the availability of a reproducible *in vivo* model is essential. Our intention is to establish a previously unavailable model for low-grade human meningiomas in the mouse model organism (orthotropic xenograft model). In this study different histological, cell biological, animal experimental and imaging techniques are combined to achieve an optimal result.

Fig. (above): Color coded MR images of the head of a mouse injected with human meningioma cells. Left: T1-weighted sequence (red: before, green: after contrast agent administration); right: UTE sequence. The arrows point to the potentially generated tumor.

The relevance of meningioma stem cells for tumor biology

Tumor stem cells particularly play an important role in the genesis and malignization of tumor diseases. Meningioma stem cells (MSCs) with potentially pluripotent character have been successfully identified and analyzed in tissues of all malignancies. These data suggest a direct relationship to tumor development. Ongoing studies are going to clarify the importance of MSCs for tumor biology and to identify possible influencing factors that potentially promote the formation of these cells.

PUBLICATIONS

Freitag D, McLean AL, Simon M, Koch A, Grube S, Walter J, Kalff R, Ewald C. NANOG overexpression and its correlation with stem cell and differentiation markers in meningiomas of different WHO grades. *Mol Carcinog.* 2017, 56:1953-1964

Freitag D, Koch A, Lawson McLean A, Kalff R, Walter J. Validation of Reference Genes for Expression Studies in Human Meningiomas under Different Experimental Settings. *Mol Neurobiol.* 2018, 55:5787-5797

Waschke A, Arefian H, Walter J, Hartmann M, Maschmann J, Kalff R. Cost-effectiveness of the long-term use of temozolomide for treating newly diagnosed glioblastoma in Germany. *J Neurooncol.* 2018, 138:359-367

Grube S, Ewald C, Kögler C, Lawson McLean A, Kalff R, Walter J. Achievable Central Nervous System Concentrations of the Green Tea Catechin EGCG Induce Stress in Glioblastoma Cells in Vitro. *Nutr Cancer.* 2018, 10:1-14

Schwarz F, Burckhart M, McLean AL, Kalff R, Waschke A. Risk Factors for Adjacent Fractures After Cement-Augmented Thoracolumbar Pedicle Screw Instrumentation. *Int J Spine Surg.* 2018, 12:565-570

KLINIK FÜR UNFALL-, HAND-, UND WIEDERHERSTELLUNGSSCHIRURGIE

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Gunther O. Hofmann
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Gunther.Hofmann@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/uc

Seit Juni 2018 leitet Professor Britt Wildemann die „Experimentelle Unfallchirurgie“. Die Abteilung umfasst die Bereiche „Motorik & Pathophysiologie“ (Prof. Christoph Anders) und „Muskuloskeletale Forschung“ (Prof. Britt Wildemann). Die Forschungsprojekte des Bereichs „Muskuloskeletale Forschung“ orientieren sich am klinischen Problem und werden in enger Zusammenarbeit mit den klinischen Kollegen entwickelt und umfassen die Themen: Arthrose, Tendinopathie, Knochenregeneration und Infektion.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Myoelektrische Aktivierungsmuster der Schulter- und Armmuskulatur

PD Dr. Nikolaus-Peter Schumann (BMBF, 2018-2021)

Das Projekt ist ein Teil des Verbundprojektes „Muskelgesteuertes Exoskelett zur Kraftunterstützung (LEVIKTOR)“. Ziel ist es, bei Probanden, die mit Gegenständen an einem Tisch oder einem Regal hantieren, Aktivitätsmuster, zeitliche Koordination und Beanspruchung von Schulter- und Armmuskeln zu erfassen und zu kennzeichnen. Die Untersuchung erfolgt mittels Vielkanal-Oberflächen-Elektromyographie. Im Detail werden dabei Bewegungsansätze, muskuläre Ermüdung und interindividuelle Unterschiede untersucht.

Welche Faktoren beeinflussen den Arthrose-schmerz?

Dr. Annett Eitner (2015-2018)

Arthrose ist die häufigste Erkrankung des Knie- und Hüftgelenks und führt zu starken Gelenkschmerzen. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arthrose sind u.a. Alter, Übergewicht, Gelenktrauma sowie metabolische Erkrankungen. Wir konnten zeigen, dass Arthrose-Patienten mit Diabetes stärkere Gelenkschmerzen aufweisen. Dies war assoziiert mit einer lokalen Gewebezündung und erhöhten Konzentrationen des Zytokines IL-6 in der Gelenkflüssigkeit.

Rekonstruktion von lateralen Tibiaplateau-Frakturen mit triangulärer Abstützsschraube

PD Dr. Mark Lenz (AO Research Institute Davos, 2016-2017)

Spaltfrakturen des lateralen Tibiaplateaus werden bei jungen Patienten üblicherweise minimalinvasiv mit zwei perkutan eingebrachten Zugschrauben stabilisiert. Diese Studie untersuchte eine mögliche Verbesserung der Fixationsstabilität durch eine dritte Schraube mittels zyklischem *in vitro*-Belastungstest. Eine zusätzliche trianguläre Abstützschraube erhöht die Konstruktstabilität jedoch nur geringfügig, sodass ein generelles Einbringen einer zusätzlichen Schraube nicht allgemein empfohlen werden kann.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Dr. Annett Eitner erhielt den Preis für Schmerzforschung 2018. In einem Gemeinschaftsprojekt von Neurophysiologen und Unfallchirurgen des UKJ untersuchte sie Patienten, die künstliche Kniegelenke wegen schwerer Arthrose mit starken Schmerzen erhielten.

Entwicklung eines OEMG-Biofeedbacksystems für die Rehabilitation neuromuskulärer Funktionsstörungen der Hand

apl. Prof. Dr. Christoph Anders (BMBWF, 2017-2019)

Im Rahmen des Projekts soll ein Biofeedbacksystem für die Rehabilitation neuromuskulärer Funktionsstörungen der Hand entwickelt werden. In der Rehabilitation nach neurologischen Schädigungen können OEMG-Biofeedbacksysteme eingesetzt werden, um nicht mehr wahrnehmbare muskuläre Signale einer paretischen oder spastischen Extremität auf einem Bildschirm zu visualisieren, um auf diese Weise die fehlende sensorimotorische Rückmeldung zu kompensieren.

Abb. (S. 75): Elektroden am Unterarm zur Messung myoelektrischer Aktivierungsmuster.

Neuer Zugang und Fixierung von Acetabulumfrakturen

PD Dr. Florian Gras, DM Ivan Marintshev (2014-2017)

Die operative Versorgung von Acetabulumfrakturen ist ein anspruchsvoller Eingriff. Der reduziert invasive, anteriore-intrapelvine Zugang und anatomisch dreidimensional geformte Platten zur Fixierung der periazetabuläre Region und Abstützung der quadrilateralen Fläche wurden kürzlich eingeführt, doch es fehlen weitreichende Erfahrungen und klinische Ergebnisse. Die Studie zeigte, dass beide Ansätze zu guten radiologischen und funktionellen Ergebnissen führen und nun zum Standardverfahren in unserer Abteilung wurden.

WEITERE PROJEKTE

Prävention berufsbedingter Gesundheitsgefahren des Stütz- und Bewegungssystems

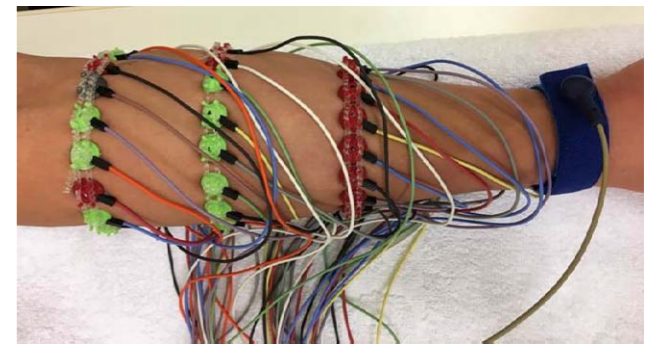
apl. Prof. Dr. Christoph Anders (BGN, 2018)

Einfluss von verschiedenen Schuhkonfigurationen auf die Aktivitätsmuster von ausgewählten Bein- und Rumpfmuskeln

apl. Prof. Dr. Christoph Anders (Joya International AG, 2017-2018)

TRAUMA, HAND AND RECONSTRUCTIVE SURGERY

Since June 2018, Professor Britt Wildemann has headed the “Experimental Trauma Surgery”, including the divisions of “Motoric & Pathophysiologie” (Prof. Christoph Anders) and “Musculoskeletal Research” (Prof. Britt Wildemann). The research projects of the division “Musculoskeletal Research” are based on the clinical problem and are being developed in close collaboration with clinical colleagues and cover the topics of: osteoarthritis, tendinopathy, bone regeneration and infection.



RESEARCH PROJECTS

Myoelectric activation patterns of the shoulder and arm muscles

The project is a part of the joint project: “Muscle-Controlled Exoskeleton for Force Support (LEVIKTOR)”. The aim of this subproject is to identify and characterize patterns of muscle activity, temporal intermuscular coordination and strain on shoulder and arm muscles in subjects who handle objects at a table or shelf. The examination is carried out by multichannel surface electromyography. In detail, movement onset, muscle fatigue and interindividual differences are examined.

Which factors influence arthritis pain?

Osteoarthritis is the most common disease of the knee and hip joints and leads to severe joint pain. The most important risk factors for the development of osteoarthritis are e.g. age, obesity, joint trauma and metabolic and endocrine disorders (e.g., diabetes mellitus). We were able to show that OA patients with diabetes suffer more pain and this was associated with an increased local inflammation of the synovial tissue and increased concentration of cytokine IL6 in the synovial fluid.

Reconstruction of the lateral tibia plateau fracture with a third triangular support screw

Split fractures of the lateral tibia plateau of young patients are commonly treated using two minimally invasive percutaneous lag screws. Improved stability could be achieved by the use of a third screw inserted. The study investigated under cyclic loading the endurance of the triangular support fixation *in vitro*. Triangular support fixation enhanced interfragmentary stability after dynamic loading. However, the level of improvement seems to be limited and may not legitimize the third screw.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Dr. Annett Eitner received the award for pain research 2018. In a joint project by neurophysiologists and trauma surgeons at JUH, she examined patients with knee arthroplasty because of severe osteoarthritis with significant pain.

FURTHER PROJECTS

Prevention of occupational health hazards of the musculoskeletal system

Influence of different shoe configurations on the activity patterns of selected leg and trunk muscles

Development of an SEMG biofeedback system for the rehabilitation of neuromuscular dysfunctions of the hand

A biofeedback system for the rehabilitation of neuromuscular dysfunctions of the hand will be developed. In neurological impairment rehabilitation, SEMG biofeedback systems can be used to visualize imperceptible muscular signals of a paretic or spastic limb on a screen to compensate for the lack of sensorimotor feedback.

Fig. (above): Electrodes on the forearm to measure myoelectric activation patterns

New approach and fixation of acetabular fractures

Acetabular fracture surgery is a challenging procedure in orthopedics. The anterior-intrapelvic approach (AIP) and anatomical three-dimensional shaped acetabular plates for fixation of the periacetabular region and reinforcement of the quadrilateral surface were recently introduced. But there is a lack of extensive experience and clinical outcomes. The study showed that both approaches yielded good radiological and functional results and became the standard procedure in our department.

PUBLICATIONS

Anders C, Steiniger B. Main force directions of trunk muscles: A pilot study in healthy male subjects. *Hum Mov Sci.* 2018, 60:214-224

Anders C, Patenge S, Sander K, Layher F, Biedermann U, Kinne RW. Detailed spatial characterization of superficial hip muscle activation during walking: A multi-electrode surface EMG investigation of the gluteal region in healthy older adults. *PLoS One.* 2017, 12:e0178957

Eitner A, Pester J, Vogel F, Marintshev I, Lehmann T, Hofmann GO, Schaible HG. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus. *Pain.* 2017, 158:1743-1753

Moran E, Zderic I, Klos K, Simons P, Triana M, Richards RG, Gueorguiev B, Lenz M. Reconstruction of the lateral tibia plateau fracture with a third triangular support screw: A biomechanical study. *J Orthop Translat.* 2017, 11:30-38

Gras F, Marintshev I, Grossterlinden L, Rossmann M, Graul I, Hofmann GO, Rueger JM, Lehmann W. The Anterior Intrapelvic Approach for Acetabular Fractures Using Approach-Specific Instruments and an Anatomical-Preshaped 3-Dimensional Suprapectineal Plate. *J Orthop Trauma.* 2017, 31:e210-e216

KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I

Direktor: Prof. Dr. P. Christian Schulze
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Romy.Scholze@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/kim1

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik sind zum einen konzeptionelle Neuentwicklungen sowie klinische Anwendungsstudien in der interventionellen Behandlung, vor allem des kardiogenen Schocks, und zum anderen grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen zum Thema „Kardialer Metabolismus und Remodeling“.

Neben den Kurslehrveranstaltungen beteiligt sich die Klinik an den Linien Klinisch-orientierte Medizin und Forschungsorientierte Medizin des JENOS-Studiengangs und konnte das Projekt „Strukturierte Famulatur“ erfolgreich umsetzen.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Kardialer Metabolismus und Lipotoxizität

Prof. Dr. P. Christian Schulze (NIH, EKFS, 2014-2019)

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zeigen metabolische Veränderungen mit Insulinresistenz, Zytokinaktivierung und gestörtem oxidativen Metabolismus im insuffizienten Myokard. Wir hypothesieren, dass die Lipotoxizität in die myokardiale Dysfunktion involviert ist, dass jedoch spezifische Charakteristika durch die zugrunde liegende Kardiomyopathie definiert werden. Wir untersuchen Veränderungen des myokardialen Metabolismus nach mechanischem Unloading durch ein linksventrikuläres Assist-Device (LVAD).

Entwicklung sowie *In vitro*- und *In vivo*-Charakterisierung der PERKAT LV-Pumpkathetertechnologie

Dr. Daniel Kretzschmar (BMBF, 2018-2021)

Die linksventrikuläre Dysfunktion ist anhaltend von großer klinischer Bedeutung. Herzunterstützungssysteme für den temporären Einsatz sind ein anerkannter Therapiestandard. Die Aufgabe des Projektes ist die Konzeption und Realisierung einer perkutan implantierbaren, katheterbasierten und pulsatilen Pumpe zur temporären Linksherzunterstützung. Dieses System basiert auf der klassischen IABP-Technik, ermöglicht ein Pumpvolumen von > 2.5 l/min, ist rasch implantierbar und weist einen geringen Außendiameter auf. In Anlehnung an das Rechtsherzsystem PERKAT RV nennen wir dies PERKAT LV.

Kardiovaskuläre Remodelingprozesse bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose

apl. Prof. Dr. Marcus Franz (seit 2016)

Die hochgradige degenerative Aortenklappenstenose ist eine komplexe Erkrankung, die zum einen in mindestens drei unterscheidbaren Entitäten und zum anderen in verschiedenen Stadien bezogen auf die extravalvuläre Schädigung des Herzens und der assoziierten Lungenstrombahn auftreten kann. Diese diagnostisch und prognostisch relevanten Kriterien sind mit spezifischen Gewebsumbauprozessen im Herzmuskel (myokardiales Remodeling) und in Gefäßstrukturen (vaskuläres Remodeling) verbunden, welche durch Freisetzung bestimmter Markerproteine in die Zirkulation reflektiert werden. Ziel des Projektes ist die detaillierte, Pathway-fokussierte Analyse dieser neuartigen Biomarker und potentiellen therapeutischen Zielstrukturen im Jenaer Aortenklappenregister (JAKR), welches im August 2016 initiiert wurde und bis dato etwa 250 Patienten einschließen konnte.

Auswirkung des perkutanen Vorhofohrverschlusses

PD Dr. Sven Möbius-Winkler (2016-2020)

Der linksatriale Vorhofohrverschluss mittels interventioneller Kathetertechnik ist eine Alternative zur lebenslangen oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko. Durch den Vorhofohrverschluss kommt es einerseits zur Fibrosierung des Vorhofohr und dadurch zur Reduktion des linksatrialen Gesamtvolumen. Im Rahmen dieser monozentrischen Studie soll untersucht werden, inwieweit dies Auswirkung auf die Ausschüttung von ANP und BNP als atriale Neurohormone sowie Fibrosemarker wie Galectin 3, Tenascin und mi-RNA21 hat. Gleichzeitig wird die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten mittels 6-min-Gehtest und Ergospirometrie evaluiert sowie die linksatriale Deformation im myocardial strain Echo erhoben.

Abb. (S. 77): a) Linkes Vorhofohr (left atrial appendage, LAA) mit Katheter als Zielstruktur der interventionellen Verschlussstechnologie, b) LAA-Verschluss-Device („Schirmchen“).

Versorgungsqualität des ST-Hebungsinfarkts und deren Verbesserung durch strukturierte Feedback-Edukation des medizinischen Personals

PD Dr. Sylvia Otto (2015-2020)

Ziel war die Etablierung eines Registers zur Erhebung der regionalen Versorgungsqualität mit Analyse der einzelnen Komponenten des Behandlungsablaufs und Identifikation von Fehlerquellen. Durch regelmäßige strukturierte Weiterbildung des medizinischen Personals (Fall- und EKG-Training, Feedback zu Versorgungszeiten) konnte die Versorgungsqualität signifikant und messbar, kontinuierlich verbessert werden. Dieses Projekt bildet die Grundlage für das Thüringer Herzinfarktnetzwerk, welches im Januar 2019 initiiert werden soll.

WEITERE PROJEKTE

Einfluss eines Impella CP Assistdevice im kardiogenen Schock auf die Akut Hämodynamik

PD Dr. Sven Möbius-Winkler

Beziehung zwischen $\alpha\text{E}\beta\text{7}+\text{CD4}+$ Tregs und COPD/Emphysem

Dr. Martin Förster, Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel (2015-2020)

Cholesterinstoffwechsel und kardiovaskuläres Risiko

apl. Prof. Dr. Oliver Weingärtner (2017-2019)

INTERNAL MEDICINE I

In Research, we focus on both, the development of novel concepts in interventional cardiology, in particular with respect to cardiogenic shock management, and the expansion of the basic research section. The latter is concentrated on the topic “Cardiac Metabolism and Remodeling”.

In the field of students’ education, the department showed continuous commitment, e.g., by finalizing the project “Strukturierte Famulatur” as well as expanding the portfolio of seminars and courses in the frame of JENOS.

RESEARCH PROJECTS

Cardiac Metabolism and Lipotoxicity

Patients with advanced HF develop profound metabolic abnormalities including insulin resistance, cytokine activation and abnormal oxidative metabolism in the failing myocardium. We hypothesize that lipotoxicity is a key means of myocardial dysfunction but that distinct characteristics exist defined by the underlying cardiomyopathy. We study the impact of mechanical unloading through left ventricular assist device (LVAD) placement on myocardial metabolic derangements.

Development and characterisation of a novel pulsatile left heart assist device – the PERKAT LV system

Acute left ventricular failure is a life-threatening condition with poor prognosis. Temporary mechanical left ventricular support is a reasonable treatment option. Therefore, we will develop a novel percutaneously implantable and pulsatile working device- the PERKAT LV system. PERKAT LV will be based on the established IABP system. The new pump should reach a pump support of > 2.5 l/min, and should be safely implantable under X-Ray control within a few minutes.

Analysis of Cardiovascular Remodeling in Patients with Severe Degenerative Aortic Valve Stenosis

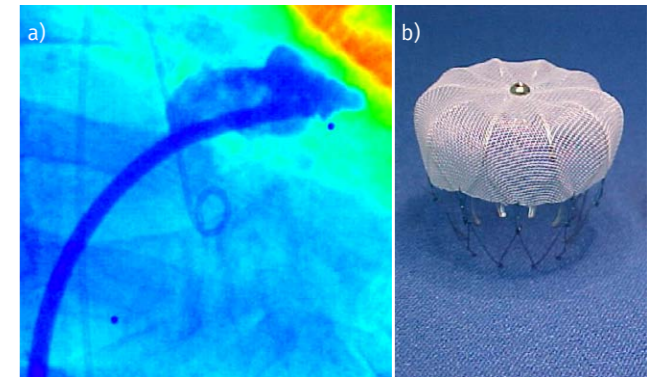
Severe degenerative aortic valve stenosis is a complex disease occurring as, at least, three different entities and in different disease stages with respect to the extent of extravalvular cardiac as well as associated pulmonary vascular damage. These diagnostic and prognostic relevant criteria are accompanied by specific tissue remodeling processes in the heart (myocardial remodeling) and in vessel structures (vascular remodeling) reflected by the liberation of crucial marker proteins into the circulation. Aim of the research project is the detailed, pathway-focused analysis of these novel biomarkers and potential therapeutic targets in the “Jenaer Aortenklappenregister” (JAKR), which was initiated in August 2016 and could include approximately 250 patients until today.

FURTHER PROJECTS

JENA Mechanical Assist Circulatory Support Trial- Jena MACS- hemodynamic

$\alpha\text{E}\beta\text{7}+\text{CD4}+$ Tregs and COPD/emphysema

Cholesterol metabolism and cardiovascular risk



Influence of percutaneous LAA closure

Interventional left atrial appendage (LAA) closure is a well-established alternative to lifelong oral anticoagulation in patients suffering from atrial fibrillation and increased risk for embolic stroke. As a consequence of LAA closure, the LAA exhibits fibrotic remodeling followed by left atrial volume reduction. The current trial is a monocentric study that aims proving the influence of LAA closure on ANP and BNP level as well as further circulating biomarkers of fibrosis. In addition, the impact on patients’ exercise capacity, echocardiographic findings as well as quality of life will be investigated.

Fig. (above): a) Left atrial appendage (LAA) with catheter as target structure of interventional closure technology, b) LAA Occluder.

Analysis of Quality of Care in ST-elevation myocardial infarction and its improvement by structured feedback education of medical staff

Our aim was to establish a prospective registry with analysis of local care and identification of sources for treatment delay. Repetitive training of medical personnel was implemented. By ECG-, case-based training and structured feedback diagnostic accuracy continuously increased and treatment delays were significantly reduced. This project forms the basis for the “Thüringer Herzinfarktnetzwerk” planned to start in January 2019.

PUBLICATIONS

Zhang X, Ji R, Liao X, Castillero E, Kennel PJ, Brunjes DL, Franz M, Möbius-Winkler S, Drosatos K, George I, Chen EI, Colombo PC, Schulze PC. MicroRNA-195 Regulates Metabolism in Failing Myocardium Via Alterations in Sirtuin 3 Expression and Mitochondrial Protein Acetylation. *Circulation*. 2018, 137:2052-2067

Nishi T, Piroth Z, De Bruyne B, Jagic N, Möbius-Winkler S, et al. Fractional Flow Reserve and Quality-of-Life Improvement After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2018, 138:1797-1804

Koehler F, Koehler K, Deckwart O, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*. 2018, 392:1047-1057

Kretzschmar D, Lauten A, Schubert H, Bischoff S, Schulze C, Ferrari MW. PERKAT RV: first in vivo data of a novel right heart assist device. *EuroIntervention*. 2018, 13:e2116-e2121

Masyuk M, Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muesigg JM, Zimmermann G, Lauten A, Schulze PC, et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2018 Nov 26

Die Forschungsaktivitäten der Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie konzentrieren sich auf das Verständnis der komplexen Funktionen von Signalproteinen und epigenetischen Regulatorgenen, die im Alterungsprozess verändert werden und an der malignen Transformation von Zellen beteiligt sind. Arbeiten in Zellkulturmodellen, im Tiermodell sowie mit primären humanen Zellen ermöglichen einen Einblick in die molekulare Pathologie bestimmter Krankheiten. Die Untersuchungsergebnisse tragen zur Entwicklung therapeutischer Konzepte gegen diese Erkrankungen bei.

Direktor: Prof. Dr. Andreas Hochhaus
Am Klinikum 1, 07747 Jena
onkologie@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/kim2/Häma-Onko

FORSCHUNGSPROJEKTE

Freisetzung des kurativen Potenzials von all-trans-Retinsäure in Nicht-APL AML

Dr. Tino Schenk (DFG, 2015-2019)

Eine Blockade der myeloiden Differenzierung ist ein Markenzeichen der Akuten Myeloischen Leukämie (AML). Der Retinsäure-Rezeptor-Ligand all-trans-Retinsäure (ATRA) wird bereits sehr erfolgreich in der Therapie der akuten promyelozytischen Leukämie (APL) angewendet, ist aber ineffektiv in Nicht-APL AML. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle von aberranten Lysinmodifikationen von Histonen durch die Lysindemethylase LSD1 und die Lysinacetyltransferase GCN5 als negative Regulatoren der ATRA-vermittelten myeloischen Differenzierung bei Nicht-APL-AML zu untersuchen.

Einfluss von Plcg1 auf die Funktion von hämatopoetischen Stammzellen und Leukämie-Stammzellen

Prof. Dr. Florian Heidele, Dr. Tina M. Schnöder (DFG, 2017-2020)

Wir untersuchen die Rolle von Plcg1 für die Erhaltung von Leukämie-Stammzellen in unserem neu entwickelten Knockout-Mausmodell. Der Einfluss der Plcg1 Inaktivierung auf die Selbsterneuerungskapazität wird mittels Kolonie-bildung in semisolidem Medium als auch durch serielle Transplantationen analysiert werden. Die mechanistischen Aspekte werden durch die Analyse der nachgeordneten Signaltransduktion und der transkriptionellen Effektoren mittels RNA-Sequenzierung adressiert. Die Relevanz spezifischer Plcg1 Protein-Domänen werden wir mittels „Genome Editing“ in Zelllinien untersuchen.

Die Wechselwirkung umhüllter superparamagnetischer Nanopartikel mit zellulären Barrieren

Dr. Joachim Clement (DFG, 2016-2019)

Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Applikation von magnetischen Hybridmaterialien in der Biomedizin gewinnt das Verstehen der Prozesse bei der Interaktion dieser Hybridmaterialien mit Zellen immer mehr an Bedeutung. Von besonderem Interesse sind (1) die biologische Identität, die die Nanomaterialien durch die unerlässliche Berührung mit biologischen Flüssigkeiten erlangen; (2) der Kontakt mit der Zelloberfläche und (3) die Konsequenzen der Zellinteraktion für die Anwendung von magnetischen Hybridmaterialien im Kontext therapeutischer Maßnahmen, insbesondere bei Schwangeren und bei der Krebstherapie.

Klonales Vorstadium der chronischen myeloischen Leukämie

PD Dr. Thomas Ernst (José Carreras-Stiftung, 2016-2018)

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt eine Modellkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen dar. Die Arbeitsgruppe konnte erstmals häufige Mutationen in epigenetischen Regulatorgenen (ASXL1, DNMT3A, EZH2, TET2) bei CML-Patienten nachweisen. Es soll die Prävalenz, Kinetik und prognostische Bedeutung solcher Mutationen in einer großen Patientenkohorte (CML-V-Studie) näher untersucht werden. Epigenetische Regulatorgene könnten wichtige Angriffspunkte für die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien zur Behandlung der CML darstellen.

Abb. (S. 79): Transkriptom-Analyse von MDS/MPN-Patienten mit EZH2-Mutation.

Mucosa associated invariant T-Zellen als Akteure in der Immunantwort gegen humanpathogene Pilze

Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal, Dr. Susanne Jahreis (Gilead Forschungsförderung, BMBF, 2015-2020)

Die erste Abwehr gegen Pilzpathogene geschieht in der Regel durch die Phagozyten des angeborenen Immunsystems, während die nachfolgende robuste T-Zellantwort Zeit erfordert, um sich zu entwickeln. Mucosa-assoziierte invariante T-Zellen (MAIT) sind T-Zellen, die zum angeborenen Immunsystem gehören und in Schleimhautoberflächen, im Blut und in den Organen vorkommen. Sie können von mehreren Bakterien und Viren aktiviert werden. Informationen zur Stimulation durch fungal Pathogene sind jedoch rar.

The research activities of the Department of Hematology and Medical Oncology focus on the understanding of the complex functions of signaling proteins and epigenetic regulatory genes that alter in the aging process and are involved in the malignant transformation of cells. Projects working with cell culture models, animal models and primary human cells explore and give insight into the molecular pathology of certain diseases. The research results contribute to developments in the treatment of these diseases.

RESEARCH PROJECTS

Unlocking the curative potential of all-trans-retinoic acid in non-APL AML

Failure to properly differentiate is a hallmark of Acute Myeloid Leukemia (AML) and the retinoic acid receptor (RAR) ligand all-trans-retinoic acid (ATRA) has demonstrated remarkable efficacy in inducing differentiation in a sub-type of AML, Acute Promyelocytic Leukemia (APL). However, ATRA based treatment has failed to replicate this success in non-APL AML. The aim of this work is to investigate the role of aberrant lysine modifications of histones by the lysine demethylase LSD1 and the lysine acetyltransferase GCN5 as negative regulators of the ATRA-mediated myeloid differentiation in non-APL AML.

Impact of Plcg1 on hematopoietic and leukemia stem cell function

We analyze the requirement of Plcg1 for maintenance of LSCs using our newly developed conditional knockout mouse model. Modulation of self-renewal capacity of LSCs will be analyzed by colony forming potential and serial bone marrow transplantation assays. To assess for the mechanistic implications on LSC and HSC function, we will assess for modulation of Ca²⁺-signaling downstream of Plcg1 by microscopy and for its transcriptional effectors by RNA-sequencing. Finally, we aim to identify relevant protein domains of Plcg1 by CRISPR-Cas9 mediated gene editing. In the future, our experimental approach may therefore facilitate therapeutic targeting of leukemic stem cells in specific subtypes of AML.

The interaction of superparamagnetic nanoparticles with cellular barriers

In view of the incremental use of magnetic hybrid materials for biomedical applications a deeper understanding of the fundamental processes is needed. Especially the dynamics of nanoparticle-cell interactions on a molecular level are of particular importance. Therefore we analyze the following aspects in more detail, (i) the role of the biological identity, which is dependent on the composition of the biological fluids; (ii) the contacting of the magnetic hybrid materials with the cell surface; (v) the consequences of cell interaction for the application of the magnetic hybrid materials during pregnancy or during therapeutically interventions, e.g. cancer therapy.

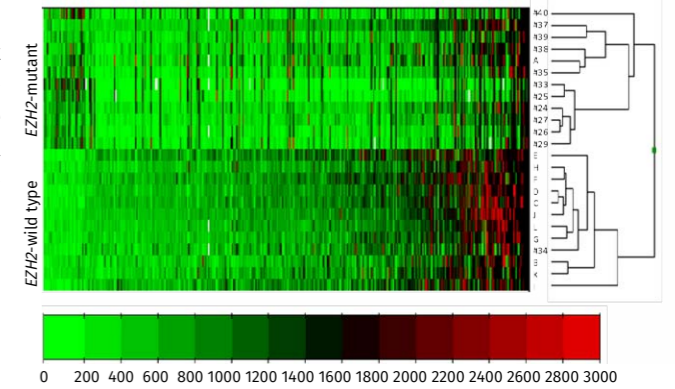


Fig. (above): Whole transcriptome analysis of EZH2 mutant MDS/MPN patients.

Clonal evolution in chronic myeloid leukemia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a model disease for diagnosis and targeted therapy of neoplastic disorders. Recently, the research group identified novel mutations of epigenetic modifier genes (ASXL1, DNMT3A, EZH2, TET2) in CML patients. Further studies aim to investigate the prevalence, kinetics, clonal hierarchy and prognostic impact of such mutations. Epigenetic regulator genes are attractive new candidates for development of novel targeted therapies in CML.

MAIT cells: a new player in anti-fungal immunity?

The first line of defense against fungal pathogens is usually conducted by phagocytes, while the subsequent robust T cell response requires time to establish/develop. Mucosal associated invariant T cells (MAIT) are innate-like T cells found in mucosal surfaces, the blood and organs. They can be activated by several bacteria and viruses, but information about fungal stimulation is scarce. In this project we demonstrate that in contrast to conventional CD4+ and CD8+ T cells, MAIT cells respond already after 4 hours to stimulation with conidia of different species of the filamentous fungi *Aspergillus*.

PUBLICATIONS

Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017, 376:917-927

Mohr J, Dash BP, Schnoeder TM, et al. The cell fate determinant Scribble is required for maintenance of hematopoietic stem cell function. *Leukemia* 2018, 32:1211-1221

Rinke J, Müller JP, Blaess MF, Chase A, Meggendorfer M, Schäfer V, Winkelmann N, Haferlach C, Cross NCP, Hochhaus A, Ernst T. Molecular characterization of EZH2 mutant patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2017, 31:1936-1943

Xiao G, Chan LN, Klemm L, Braas D, Chen Z, Geng H, Zhang QC, Aghajani-Refah A, Cosgun KN, Sadras T, Lee J, Mirzapourzadeh T, Salgia R, Ernst T, Hochhaus A, et al. B-Cell-Specific Diversion of Glucose Carbon Utilization Reveals a Unique Vulnerability in B Cell Malignancies. *Cell.* 2018, 173:470-484

Prestitino A, Emhardt AJ, Aumann K, et al. Oncogenic JAK2V617F causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med.* 2018, 10. pii: eaam7729

ABTEILUNG FÜR PALLIATIVMEDIZIN

Das multiprofessionelle Team der 2009 eröffneten Abteilung für Palliativmedizin widmet sich der Behandlung und Betreuung unheilbar kranker Patienten und derer Angehörigen. Neben der stationären Behandlung, für die zwölf Betten zur Verfügung stehen, ist an die Abteilung ein Team der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung angeschlossen. Zudem wurde ein Dienst zur palliativmedizinischen Komplexbehandlung außerhalb der Palliativstation mit drei Kernteams aufgebaut und erweitert.

Die Abteilung vertritt die Palliativmedizin in der studentischen Ausbildung mit neu konzipierten Lehrmodulen im SkillsLab und Praktika auf der Palliativstation.

Chefärzte: apl. Prof. Dr. Winfried Meißner/PD Dr. Ulrich Wedding
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Palliativ@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/kim2/Palliativmedizin.html

FORSCHUNGSPROJEKTE

SAVOIR – Evaluierung der SAPV-Richtlinie: Outcomes, Interaktionen, Regionale Unterschiede

apl. Prof. Dr. Winfried Meißner, PD Dr. Ulrich Wedding (G-BA, 2017-2019)

Wie gut funktioniert die spezialisierte ambulante palliative Versorgung (SAPV) in Deutschland und welche Faktoren sind für die Versorgungsqualität entscheidend? Das Projekt untersucht die Vielfalt der SAPV-Modelle, die unterschiedlichen regionalen Versorgungsstrukturen und die Perspektive der an der Versorgung Beteiligten (Patienten, Hausärzte, Kostenträger). Ziel ist die Evaluation und Verbesserung der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

Das Verbundprojekt umfasst fünf Arbeitspakete und wird in Jena koordiniert. Neben der Abteilung für Palliativmedizin ist das Institut für Allgemeinmedizin des UKJ, universitäre Projektpartner in Göttingen und Augsburg, die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin und die Bundesarbeitsgemeinschaft SAPV beteiligt. Die Barmer Ersatzkasse ist der Projektpartner auf Seite der Krankenkassen.

Abb. (S. 81): In den fünf Teilprojekten von SAVOIR werden Struktur- und Patientendaten erhoben, Patienten und Angehörige, Mitarbeiter von SAPV-Teams und weitere Leistungserbringer befragt sowie Routinedaten ausgewertet.

PAC-E Studie: Präferenzen und Aktivität von Krebspatienten in höherem Lebensalter im Vergleich zu Gleichaltrigen ohne Krebserkrankung

PD Dr. Ulrich Wedding (Sonderförderlinie Baden-Württemberg, 2018-2019)

Mit der Studie ist vorgesehen, mögliche Verbindungen zwischen biologischen Indikatoren von Frailty und dem persönlichen Erleben des eigenen Alterungsprozesses bei Patienten mit Tumorerkrankungen herauszuarbeiten. Intendiert ist, psychosoziale Charakteristika von gleichzeitig gebrechlichen und an malignen Tumoren erkrankten Patienten besser zu verstehen, sowie die Rolle von Alter, Gebrechlichkeit und biologischen Prädiktoren von Therapie-assoziierten Toxizitäten und Präferenzen bezüglich einer Behandlung zu erörtern.

PALLIATIVE MEDICINE

The Department of Palliative Care was established in 2009 and comprises twelve in-patient rooms. The multiprofessional team is devoted to the treatment and care of terminally ill patients and their relatives. In addition to inpatient treatment, a specialist team for ambulatory palliative care is affiliated to the department. Furthermore, a service for complex palliative treatment beyond the palliative care unit has been established and expanded and is now provided by three core teams. Student training in palliative care has been extended by new teaching modules in SkillsLab and bed side teaching at the palliative care ward.

RESEARCH PROJECTS

SAVOIR - Evaluation of SAPV guidelines: Outcomes, Interactions, Regional Differences

How well is the outpatient palliative care system (SAPV) in Germany working and which factors are crucial for a good quality of outpatient palliative care? These are the questions to be answered by the scientific research project SAVOIR (Evaluation of SAPV guidelines: Outcomes, Interactions, Regional Differences). The project examines the diversity of SAPV approaches and the regionally different structures of providing care, taking into account the perspective of all involved stakeholders (patients, general practitioners, healthcare payers). SAVOIR aims at evaluating and improving the official guideline issued by the Federal Joint Committee ("Gemeinsamer Bundesausschuss", G-BA).

PAC-E Trial: Preferences and Activity in Cancer Patients & the Elderly

In the study, it is planned to analyze the possible association between biological markers of frailty and the individual process of aging in patients with malignant tumors. Psychosocial variables in frail patients with malignant tumor will be analyzed for their contribution to age, frailty, biological markers, treatment associated toxicity and preferences regarding treatment.



Fig.: In the five subprojects of SAVOIR, structural and patient data are collected, patients and relatives, employees of SAPV teams and other service providers are interviewed and routine data were evaluated.

PUBLICATIONS

Betge J, Chi-Kern J, Schulte N, Belle S, Gutting T, Burgermeister E, Jesenofsky R, Maenz M, Wedding U, et al. A multicenter phase 4 geriatric assessment directed trial to evaluate gemcitabine +/- nab-paclitaxel in elderly pancreatic cancer patients (GrantPax). BMC Cancer. 2018, 18:747

Wedding, U. Geriatric oncology. Onkologe, 2018, 24: 635.

Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trnený M, Wedding U, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. Ann Oncol. 2018, 29:544-562

Rose K, Steiner M, Meissner W. Treatment of cancer pain: Comparison of the German AWMF S3 guideline on palliative care and the WHO recommendations. Onkologe, 2018, 24: 861

Reist L, Erlenwein J, Meissner W, et al. Dipyron is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries. Eur J Pain. 2018, 22:1103-1112

KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN III

Direktor: Prof. Dr. Gunter Wolf, MHBA
Am Klinikum 1, 07747 Jena
GWolf@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/kim3

Neben der curricularen Lehre im Studiengang Humanmedizin engagiert sich unsere Abteilung im Praktikum für den BSc Biochemie, betreut internationale Studierende der „Summer School of Molecular Medicine“ und ist am Modul Molekulargenetik des Wahlfachs Forschungsorientierte Medizin beteiligt. Zudem arbeiten unsere Wissenschaftler aktiv im „Schülerlabor“ während der Herbstferien im Forschungszentrum Lobeda mit. In der 6. Langen Nacht der Wissenschaften stellen wir die wissenschaftliche Arbeit unserer Forschungsgruppe der Öffentlichkeit vor.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Die Rolle agonistischer Autoantikörper in der Pathogenese makrovaskulärer Komplikationen bei Diabetes mellitus

apl. Prof. Dr. Ulrich A. Müller (Fresenius Medical Care, 2016-2018)

Das Auftreten von agonistischen Autoantikörpern gegen adrenerge, endotheliale und Angiotensin-Rezeptoren ist mit verschiedenen vaskulären Erkrankungen assoziiert. Viele diabetische Folgeerkrankungen beruhen ebenfalls auf einer Gefäßschädigung, wofür bisher nur wenige pathologische Faktoren bekannt sind. Wir untersuchten in einer Kohorte von 200 Menschen mit langer Diabeteserkrankungen mit und ohne diabetische Folgeerkrankungen die Prävalenz der Autoantikörper mittels ELISA-Technik.

Der molekulare Mechanismus der Kollagen VIII-abhängigen Geschlechtsunterschiede bei der Entstehung der diabetischen Nephropathie

PD Dr. Ivonne Löffler (DFG, 2018-2021)

Unsere Vorarbeiten belegen einen Kollagen VIII-abhängigen Geschlechtsunterschied beim Verlauf der diabetischen Nephropathie (DN). Sowohl Sexualhormone als auch eine gender- und/oder diabetesabhängige genetische Ausstattung der Zellen können Einfluss auf das Kollagen VIII-„Signaling“ haben. In diesem Projekt soll der zugrundeliegende Mechanismus untersucht werden, indem 1.) die Kollagen VIII-Signalwege in der diabetischen Niere und 2.) die therapeutisch beeinflussbaren Kollagen VIII-abhängigen Effekte der Sexualhormone auf die DN aufgeklärt werden.

Individualisierter mikrofluidischer Multiorgan-Chip für die Analyse von substanzinduzierter Toxizität

Prof. Dr. Ralf Mrowka (BMBF, 2014-2018)

Das Projekt SysToxChip ist ein Beitrag zur Entwicklung von Verfahren für die individuelle, Patienten-bezogene Überprüfung der Sicherheit von Arzneimitteln. Ziel des Projektes ist es, mit Hilfe von systembiologischen Methoden geeignete Reporter-Systeme zu entwickeln und zu evaluieren, die in einem diagnostischen, mikrofluidischen Multiorgan-Chip auf Basis Patienten-spezifischer, induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS) für die individualisierte Erfassung toxischer Wirkungen (Nebenwirkungen) von Arzneimitteln genutzt werden können. Insbesondere sollen individuelle Risiken für die Schädigung von Leber und Niere erfasst und leberfunktionsabhängige toxische Wirkungen auf individueller Basis untersucht werden.

Rolle von HIF-1 α und MAPK Organizer 1 Protein in der Sepsis induzierten Nierenschädigung

Dr. Tzvetanka Bondeva (seit 2016)

Hypoxie induzierbare Faktoren (HIF) stehen schon länger im Verdacht, in der Sepsis eine Rolle zu spielen. Daher untersuchen wir, ob die MORG1-Heterozygotität die Nierenschädigung in einem Mausmodell für Lipopolysaccharid (LPS)-induzierte Endotoxämie abschwächen kann. Unsere Daten haben gezeigt, dass reduzierte MORG1 Expression vor Nierenschäden schützt und entzündungshemmende Wirkung in einem murinen Endotoxämie-Modell durch Modulation der HIF-2 α Stabilisierung und/oder gleichzeitige Hemmung der NF- κ B-Signalisierung zeigt.

Abb. (S. 83): LPS-Behandlung induziert kortikale tubuläre Dilatation bei MORG1^{+/+}-Mäusen: Nachweis einer Nierenschädigung durch PAS-Färbung nach 24 h.

Die Rolle der Interaktion von NIPP1 und EZH2 bei der experimentellen diabetischen Nephropathie

Dr. Marita Liebisch (seit 2016)

Advanced glycation end-products (AGEs) tragen vielfältig zur Pathogenese der Diabetischen Nephropathie (DN) bei, unter anderem durch Modifikation des epigenetischen Musters und damit einer veränderten Genexpression. Bisherige Daten zeigen, dass AGEs die Expression und Interaktion von NIPP1 (nuclear inhibitor of protein phosphatase 1) und EZH2 (enhancer of zeste 2) in den Podozyten beeinflussen und damit epigenetische Veränderung induzieren, welche die Expression pathogener Moleküle zur Folge haben. Das Projekt zielt auf ein besseres Verständnis des Zusammenspiels von AGEs und epigenetischen Veränderungen bei der DN.

WEITERE PROJEKTE

micro-iPS- Profiler Prof. Dr. Ralf Mrowka (BMBF, 2016-2019)

PathoCand Prof. Dr. Ralf Mrowka (TAB, 2018-2021)

Interaktionen zwischen TNF- α und aktivem Vitamin D-Hormon in humanen Osteoblasten

apl. Prof. Dr. Peter Oelzner (2018-2020)

Computer-assistierte Beurteilung der radiologischen Progression bei der Psoriasis Arthritis

PD Dr. med. Alexander Pfeil (2018-2021)

INTERNAL MEDICINE III

In addition to curriculum based teaching in human medicine, our department is involved in a lab course for biochemistry students, supervises international students at the Summer School of Molecular Medicine, and participates in the Molecular Genetics module of the Research-Oriented Medicine line. In addition, our scientists are involved in the „pupils lab“ during the autumn holidays at the Research Center Lobeda. In the frame of the 6th Jena Science Night, we presented the scientific work of our research group to the public.

RESEARCH PROJECTS

The role of agonistic autoantibodies in the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes

Agonistic autoantibodies directed against adrenergic, endothelin and angiotensin receptors are known as pathogenic factors in diseases causing vascular impairments. Diabetes mellitus also causes micro- and macrovascular damages, but pathogenesis is still not fully understood. We evaluated the prevalence of the agonistic autoantibodies using ELISA-technique in a cohort of 200 patients with longstanding diabetes with or without diabetic complications.

The molecular mechanisms of collagen VIII-dependent gender differences in the development of diabetic nephropathy

Within the scope of our studies we documented a collagen VIII-dependent gender difference in the progression of diabetic nephropathy (DN). Sexual hormones as well as the gender- and/or diabetes-dependent genetic setting of cells can influence the collagen VIII- signaling. The aim of this project is to investigate the underlying mechanism by clarifying 1.) the collagen VIII signaling pathways in the diabetic kidney and 2.) the therapeutic susceptible collagen VIII-dependent effects of the sexual hormones on the DN.

Individualized microfluidic multi-organ chip for the analysis of substance-induced toxicity

The project aims at an *in vitro* test system for the toxicological evaluation of chemicals and combinations of chemicals. Therefore, methods of systems biology and stem cell based tissue engineering are used to develop and evaluate an effective reporter based analytical system embedded in diagnostic multiorgan microfluidic chips. The different organ specific cell cultures will be generated from donor derived stem cells and induced pluripotent stem cell (iPS) technology.

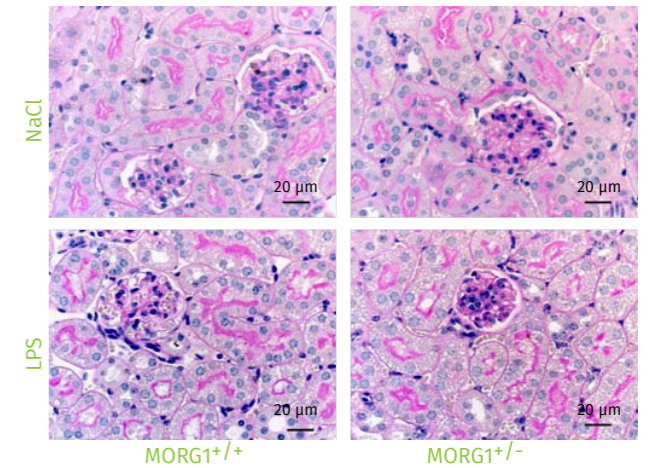
FURTHER PROJECTS

micro-iPS- Profiler

PathoCand

Interactions between TNF- α and active vitamin D hormone in human osteoblasts

Computer-assisted assessment of radiological progression in psoriatic arthritis



Role of MAPK-organizer 1 in LPS-induced renal injury

HIF1 α has long been suspected to play a role in sepsis phenotype. Therefore, we explore whether MORG1 heterozygosity could attenuate renal damage in a murine model of lipopolysaccharide (LPS) induced endotoxemia. Our data have shown that MORG1 reduced expression protects against renal damage and shows anti-inflammatory effects in a murine endotoxemia model via modulation of HIF-2 α stabilization and/or simultaneous inhibition of the NF- κ B signaling.

Fig. (above): LPS treatment induced cortical tubular dilatation in MORG1^{+/+} mice: Detection of renal injury by PAS-staining after 24 h.

The significance of NIPP1-EZH2 interaction in experimental diabetic nephropathy

Advanced glycation end-products (AGEs) contribute to the pathogenesis of diabetic nephropathy (DN), e.g. by the modification of epigenetics and with that an altered gene expression. Previously we showed the impact of AGEs on the expression and interaction of NIPP1 (nuclear inhibitor of protein phosphatase 1) and EZH2 (enhancer of zeste 2) in podocytes, resulting in epigenetic changes which are associated with the expression of pathogenic molecules. This project aims at a better comprehension of the interplay of AGEs and epigenetics in DN.

PUBLICATIONS

Liebisch M, Bondeva T, Franke S, Hause S, Wolf G. Growth arrest specific 2-like protein 1 expression is upregulated in podocytes through advanced glycation end-products. *Nephrol Dial Transplant.* 2017, 32:641-653

Loeffler I, Liebisch M, Daniel C, Amann K, Wolf G. Heterozygosity of mitogen-activated protein kinase organizer 1 ameliorates diabetic nephropathy and suppresses epithelial-to-mesenchymal transition-like changes in db/db mice. *Nephrol Dial Transplant.* 2017, 32:2017-2034

Bondeva T, Schindler C, Schindler K, Wolf G. MORG1^{+/+} mice are protected from histological renal damage and inflammation in a murine model of endotoxemia. *BMC Nephrol.* 2018, 19:29

Göhring AR, Reuter S, Clement JH, Cheng X, Theobald J, Wölfl S, Mrowka R. Human microRNA-299-3p decreases invasive behavior of cancer cells by downregulation of Oct4 expression and causes apoptosis. *PLoS One.* 2017, 12(4):e0174912

Loeffler I, Liebisch M, Allert S, Kunisch E, Kinne RW, Wolf G. FSP1-specific SMAD2 knockout in renal tubular, endothelial, and interstitial cells reduces fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition in murine STZ-induced diabetic nephropathy. *Cell Tissue Res.* 2018, 372:115-133

Inflammatorische Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und der Leber stellen den wesentlichen Forschungsschwerpunkt der Klinik dar. In translationalen Studien untersuchen wir innovative Konzepte in der Diagnostik und Prädiktion von Krankheitsverläufen, aber auch zur neue Ansätze zur Prophylaxe und Therapie inflammatorischer Erkrankungen. Dabei nehmen die Interaktionen zwischen Mensch und Mikrobiota einen zunehmenden Stellenwert ein.

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Gastro@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/kim4/

FORSCHUNGSPROJEKTE

Optimierte Nanopartikel zur Überwindung der gastrointestinalen Barriere

Prof. Dr. Andreas Stallmach (DFG SFB 1278, 2017-2021)

Die gastrointestinale Barriere verhindert die Aufnahme komplexer therapeutisch-aktiver Substanzen, z. B. Antikörper, aus dem Darmlumen. Durch Verkapselung dieser in Nano- und Mikropartikel kann die Barriere überwunden. Durch die Optimierung chemiko-physikalischer Eigenschaften der Partikel soll eine möglichst hohe Translokationseffizienz bei gleichzeitiger Freisetzung in der Darmschleimhaut erreicht werden. Für diese Optimierung verschiedener Variablen bilden ex vivo Modelle der humanen Darmschleimhaut gute Hochdurchsatzmodelle.

Multimodale Musteranalyse zur Charakterisierung der Inflammation bei Patienten mit Colitis ulcerosa

Prof. Dr. Andreas Stallmach (DFG, 2016-2019)

Objektive Parameter zur Abschätzung zum Ausmaß der Entzündung im Intestinaltrakt bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bilden die Grundlage für eine adäquate Therapie. Durch multispektrales Imaging an Gewebeschnitten sollen Aussagen über den Entzündungsgrad auf molekularer Ebene sowie eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf immunmodulierende Therapien erreicht werden.

Modulation von Peritonealmakrophagen zur Prophylaxe von Komplikationen der Leberzirrhose

PD Dr. Tony Bruns (DFG, 2016-2019)

Im Rahmen der dekompensierten Leberzirrhose kommt es zur gesteigerten Translokation von Bakterien aus dem Darm. Während die gastrointestinale Barriere die erste Verteidigungslinie zur Verhinderung bakterieller Translokation darstellt, ist die immunologische Funktion der Peritonealhöhle die entscheidende zweite Verteidigungslinie zur Verhinderung von Infektionen. Im Rahmen dieses Projektes wurden ortsständige, reife Peritonealmakrophagen identifiziert, die proinflammatorisch wirken, refraktär auf die Induktion von Endotoxintoleranz reagieren und deren Aktivierungsstatus mit dem Verlauf der spontan-bakteriellen Peritonitis korreliert. Hier ergeben sich konzeptionell neue Behandlungsansätze.

Die Rolle des Inflammasoms bei septischen Leberschädigungen

PD Dr. Tony Bruns (BMBF CSCC, 2015-2017)

Die Sepsis stellt eine lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer deregulierten Wirtsreaktion auf eine Infektion dar. Als wichtige Vermittler des angeborenen Immunsystems spielen die Inflammasome hierbei eine wichtige Rolle. Ihre übermäßige oder falsch regulierte Aktivierung trägt zur Sepsis-assoziierten Organfunktionsstörung bei. Wir untersuchen in diesem Projekt, die Rolle des NLRP3-Inflammasoms bei septischer Leberschädigung und anti-inflammatorische Therapieansätze.

Verkapselter Mikrobiomtransfer zur Therapie der aktiven Colitis ulcerosa

Prof. Dr. Andreas Stallmach (BMBF, 2018-2022)

Das gastrointestinale Mikrobiom besitzt Schlüsselfunktionen in der Regulation physiologischer Vorgänge. Störungen, die sogenannte Dysbiose, können zur Induktion und Perpetuierung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, wie der Colitis ulcerosa beitragen. In dieser deutschlandweiten Multizenterstudie soll der Effekt und die Wirkung eines Multidonor-Mikrobiomtransfers unter Nutzung oral einzunehmender Kapseln bei Patienten mit aktiver Colitis untersucht werden.

Abb. (S. 85): Einfluss eines Kapsel-basierten Langzeittransfers auf die Taxonomie der Mikrobiota bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Dargestellt ist die relative Häufigkeit der Bakterien auf Familienebene bei einem Stuhlspende sowie der Mischung aus verschiedenen Stuhlspendern (Multidonor-Mikrobiom; n=8) sowie der Patienten (n=6).

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Auf der 33. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL) 2017 in Essen erhielt Nilay Köse den Posterpreis „Klinische Hepatologie“. Oluwatomi Ibidapo-Obe wurde mit einem Reisestipendium „Young Investigator’s Bursary“ zum Internationalen Leberkongress 2018 in Paris ausgezeichnet.

PD Dr. Tony Bruns wurde auf die W2-Professur „Innere Medizin und Molekulare Gastroenterologie“ an die Universitätsmedizin Greifswald berufen, lehnte den Ruf aber ab.

Inflammatory diseases of the gastrointestinal tract and the liver represent the main research focus of the department. In translational studies, we investigate innovative concepts in the diagnosis and prediction of disease processes, as well as new approaches to prophylaxis and treatment. In this context, the interactions between human body and microbiota are becoming increasingly important.

RESEARCH PROJECTS

Optimized nanoparticles for overcoming the gastrointestinal barrier

The gastrointestinal barrier prevents the absorption of complex therapeutically active substances, e.g. antibodies, from the intestinal lumen. Encapsulating them in nano- and micro-particles can overcome this barrier. By optimizing the chemophysical properties of the particles, the highest possible translocation efficiency should be achieved together with simultaneous release in the intestinal mucosa. For this optimization of various variables, ex vivo models of the human intestinal mucosa constitute good high-throughput models.

Multimodal pattern analysis to characterize the inflammation in patients with ulcerative colitis

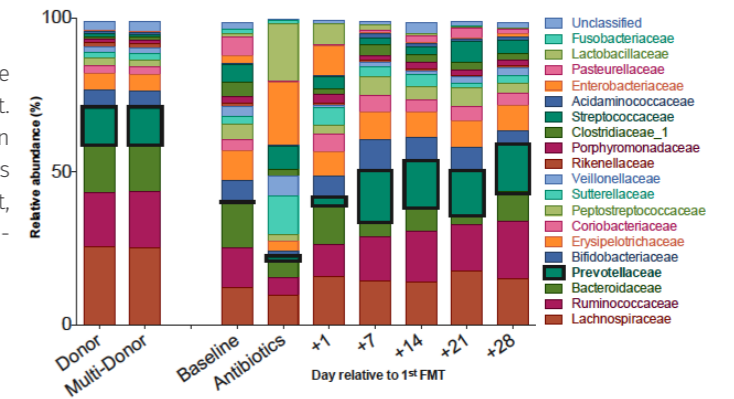
Objective parameters for estimating the extent of inflammation in gastrointestinal tract of patients with Inflammatory bowel disease form the basis for adequate therapy. Multispectral imaging of tissue sections will provide information about the level of inflammation at the molecular level and an estimate of the likelihood of responding to Immunomodulatory therapies.

Modulation of peritoneal macrophages to prevent inflammatory complications of cirrhosis

In the context of decompensated cirrhosis, there is an increased translocation of bacteria and bacterial products from the intestine into the peritoneal cavity. While the gastrointestinal barrier is the first line of defense, the immunological function of the peritoneal cavity is the crucial second line of defense to prevent spontaneous bacterial peritonitis. We have identified a population of mature human peritoneal macrophages that are proinflammatory, refractory to the induction of endotoxin tolerance, and whose activation status correlates with the outcome of spontaneous bacterial peritonitis. Modulating these immune cells may be employed therapeutically.

Inflammasome activation in septic liver injury

Sepsis represents a life-threatening organ dysfunction following a deregulated host response to infection. Inflammasomes play an important role as important mediators of the innate immune system. Their excessive or misregulated activation contributes to sepsis-associated organ dysfunction. In this project, we investigate the role of NLRP3 inflammasome in septic liver damage and evaluate anti-inflammatory therapeutic approaches.



Microbiota Transfer in form of capsules for the treatment of active ulcerative colitis

The gastrointestinal microbiome plays a key role in the regulation of physiological processes. Disruption, also known as dysbiosis, can contribute to induction and perpetuation of inflammatory bowel disease, such as ulcerative colitis (UC). In this Germany-wide multicenter study, the effect of and response to multidonor microbiome transfer using oral capsules in patients with active colitis will be investigated.

Fig. (above): Capsule-based long-term multidonor FMT modulated fecal microbiota diversity and community structure in UC patients. Mean relative abundances of bacterial families in single donor, multidonor (n=8) and patient fecal microbiota (n=6). Data represent mean abundances (>1 %).

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Nilay Köse was awarded a poster prize “Clinical Hepatology” of the German Association for the Study of the Liver at the 33rd Annual Meeting in Essen in 2017. Oluwatomi Ibidapo-Obe received a Young Investigator’s Bursary travel grant to the International Liver Congress in Paris in 2018. Dr Tony Bruns was appointed a professorship “Internal Medicine and Molecular Gastroenterology” to the University of Greifswald, but declined.

PUBLICATIONS

Seeley JJ, Baker RG, Mohamed G, Bruns T, Hayden MS, Deshmukh SD, Freedberg DE, Ghosh S. Induction of innate immune memory via microRNA targeting of chromatin remodeling factors. *Nature*. 2018, 559:114-119

Horn P, von Loeffelholz C, Forkert F, Stengel S, Reuken P, Aschenbach R, Stallmach A, Bruns T. Low circulating chemerin levels correlate with hepatic dysfunction and increased mortality in decompensated liver cirrhosis. *Sci Rep*. 2018, 8:9242

Reuken PA, Albig H, Rödel J, Hocke M, Will U, Stallmach A, Bruns T. Fungal Infections in Patients With Infected Pancreatic Necrosis and Pseudocysts: Risk Factors and Outcome. *Pancreas*. 2018, 47:92-98

Lange K, Lautenschläger C, Wallert M, Lorkowski S, Stallmach A, Schiller A. Development of an advanced diagnostic concept for intestinal inflammation: molecular visualisation of nitric oxide in macrophages by functional poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres. *Beilstein J Nanotechnol*. 2017, 8:1637-1641

König J, Siebenhaar A, Högenauer C, Arkkila P, Nieuwdorp M, Norén T, Ponsioen CY, Rosien U, Rossen NG, Satokari R, Stallmach A, de Vos W, Keller J, Brummer RJ. Consensus report: faecal microbiota transfer - clinical applications and procedures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017, 45:222-239

Der Forschungsschwerpunkt der Klinik zur Erforschung lebensbedrohlicher Infektionen wurde durch die Einrichtung der Nachwuchsgruppe „Translational Septomics“ im Jahr 2017 erheblich gestärkt. Ein wesentlicher Meilenstein in der Entwicklung der Sepsisforschung in Jena ist daneben die Beteiligung am Forschungscluster „Balance of the Microverse“, der für das Deutsche Exzellenzstrategieprogramm ausgewählt wurde.

Direktor: Prof. Dr. Michael Bauer
Am Klinikum 1, 07747 Jena
kai-web@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/kai

FORSCHUNGSPROJEKTE

Selektives Targeting von Hepatozyten durch multifunktionale Blockcopolymer-Mizellen zur Wiederherstellung kritischer zellulärer Signalfunktionen

Prof. Dr. Michael Bauer (DFG SFB 1278, 2018-2021)

In diesem Projekt werden multifunktionale Nanopartikel kontrollierbarer Größe, Ladung und Ladungsdichte hergestellt, die für den zellspezifischen Transport von siRNA in Hepatozyten genutzt werden können. Dazu werden geeignete Farbstoffe, beispielsweise auf Polymethin-Basis, angebunden. Dadurch soll eine effiziente und zellspezifische Belieferung mit Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- γ Hemmern gelingen, was wiederum eine vielversprechende Strategie zur Prävention von sepsisbedingter hepatischer Dysfunktion darstellt.

Die Rolle von SPRED1 und der Endozytose in der Regulation des Ras/Erk-Signalweges

Prof. Dr. Ignacio Rubio (DFG, 2018-2021)

Funktionsverlust von SPRED, einem bekannt negativen Regulator des Ras/Erk-Signalweges, ist ursächlich für das LEGIUS-Syndrom und führt zu gegenläufigen Krankheitsverläufen bei unterschiedlichen Sepsis-Ätiologien. Wir untersuchen eine bislang unbekannt Rolle von SPRED-1 im oberflächennahen intrazellulären Vesikeltransport, die möglicherweise eine Erklärung für die vielfältigen Funktionen von SPRED1 bei der Endozytose, der Ras/Erk-Regulation sowie der Sepsis-assoziierten Organschädigung liefern kann.

PROMPT: Providing Standardized Consented PROMs for Improving Pain Treatment

apl. Prof. Dr. Winfried Meißner (EU IMI, 2018-2022)

PROMPT ist eines von drei Sub-Projekten innerhalb des IMI-PainCare Projekts. Durch die Identifizierung eines Core-Sets von Patient-reported Outcome Measures (PROMs), die den Behandlungserfolg sowohl in der klinischen Praxis als auch in kontrollierten Studien widerspiegeln, soll das Management von akutem und chronischem Schmerz verbessert werden. Anhand dieser PROMs sollen Schmerzintensität und funktionelle Einschränkungen evaluiert und Patienten mit einem erhöhten Risiko für Schmerz-Chronifizierung frühzeitig identifiziert werden.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Für seine Arbeit „Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis“ wurde PD Dr. Sebastian Weis mit dem Hugo-Schottmüller-Preis 2017 ausgezeichnet. Die WHO in Europa nahm PD Dr. Petra Dickmann als Spezialistin für Risikokommunikation in ihre Expertenliste für Notfalllagen auf.

Translational Septomics

Dr. Dr. Sina Coldewey (BMBF, 2017-2021)

In der Nachwuchsforschungsgruppe untersuchen Ärzte und Naturwissenschaftler die Mechanismen und die klinische Bedeutung von Organdysfunktionen bei schweren systemischen Infektionserkrankungen unter spezifischer Berücksichtigung des renalen und kardiovaskulären Systems sowie der Funktion von Signallipiden und Metaboliten. Ziel ist die Entwicklung personalisierter theragnostischer Strategien beim septischen Organversagen und beim hämolytisch-urämisches Syndrom zur Verbesserung der mittel- und langfristigen Prognose von Überlebenden.

Abb. (S. 87): Glomeruli der murinen Niere (markiert mit CD31, rot; aufgeschnittene 3D-Rekonstruktion von Lightsheet-Fluoreszenzmikroskopie-Daten).

Neurotransmitterstoffwechsel und funktionelle Konnektivität im Gehirn von Patienten bei multimodaler Schmerztherapie

apl. Prof. Dr. Winfried Meißner (DFG, 2015-2019)

Die primären Endpunkte sind Änderungen der Neurotransmitterkonzentrationen und der funktionellen Konnektivität in spezifischen Hirnarealen bei Patienten, die eine 4-wöchige multimodale Schmerztherapie durchlaufen. Hierbei finden die MEGA-PRESS Protonen MR-Spektroskopie und resting state fMRT Einsatz. Die Ergebnisse werden mit Wartegruppenpatienten und gesunden Kontrollen verglichen. Sekundäre Endpunkte sind Änderungen der Schmerzfragebogendaten und deren Zusammenhang mit den MRT-Parametern.

WEITERE PROJEKTE

Raman-spektroskopische Charakterisierung der Aufnahme- und Wechselwirkungsmechanismen von Nanopartikeln und Wirkstoffen mit hepatischen Sternzellen

Prof. Dr. Michael Bauer (DFG SFB 1278, 2018-2021)

Einfluss der Mikrobiota auf *Candida albicans* Kolonisierung, Wirtsantwort und Infektion

Prof. Dr. Michael Bauer (DFG TRR 124, 2017-2021)

Regulation von Resilienzmechanismen im Gewebe

apl. Prof. Dr. Ignacio Rubio (DFG GRK 1715, 2018-2021)

QUIPS, PAINOUT: Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie

apl. Prof. Dr. Winfried Meissner (seit 2006)

Mitochondrial Dynamics in Innate Immune Training

PD Dr. Sebastian Weis (DFG GRK 1715, 2018-2021)

The research focus on “life-threatening infections” of the department was considerably strengthened in 2017 by the establishment of the junior research group “Translational Septomics”. In addition, a significant milestone in the development of sepsis research in Jena is the participation in the research cluster “Balance of the Microverse”, which was selected for the German Excellence Strategy Program.

RESEARCH PROJECTS

Selective targeting of hepatocytes by multifunctional block copolymer micelles to restore critical cellular signaling functions

In this project, multifunctional nanoparticles with controllable size, charge and charge density are produced, which can be used for the cell-specific transport of siRNA into hepatocytes. For this purpose, suitable dyes, polymethines for example, are bound to nanoparticles. This should provide an efficient and cell-specific delivery of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) γ inhibitors, which in turn represents a promising strategy for the prevention of sepsis-induced hepatic dysfunction

Role of SPRED1 and endocytosis in regulation of Ras/Erk signaling

Functional inactivation of SPRED, a known negative regulator of Ras/Erk signaling and causative agent of the developmental LEGIUS syndrome, conditions strikingly opposed outcomes in distinct scenarios of sepsis. In this project we investigate a hitherto undescribed role of SPRED-1 in surface proximal vesicle transport that likely provides a unifying framework for the multiple roles of SPRED-1 in the control of endocytosis, Ras activity control and sepsis-associated organ damage.

PROMPT: Providing Standardized Consented PROMs for Improving Pain Treatment

PROMPT is one of three subprojects within the IMI-2 JU project IMI-PainCare. PROMPT seeks to improve management of acute and chronic pain by identifying a core set of PROMs which are predictive indicators of treatment success in clinical practice and controlled trials. These will address pain intensities as well as the functional consequences of pain for individuals, and identify patients at risk of experiencing chronification of acute post-operative pain.

FURTHER PROJECTS

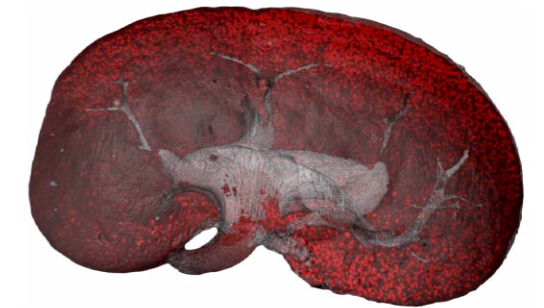
Raman spectroscopic characterization of the linkage and interaction mechanism of nanoparticles and drugs with hepatic stellate cells

Influence of gut microbiota on *Candida albicans* colonization, host immune response and candidiasis

Regulation of Tissue disease tolerance

QUIPS, PAINOUT: Quality Improvement in postoperative pain therapy

Mitochondrial Dynamics in Innate Immune Training



Translational Septomics

The junior research group, consisting of physicians and scientists, investigates the mechanisms and clinical significance of organ dysfunctions in severe systemic infectious diseases with specific consideration of the renal and cardiovascular system and the function of signaling lipids and metabolites. The aim is to develop personalized theragnostic strategies for septic organ failure and the hemolytic-uremic-syndrome to improve the medium- and long-term prognosis of survivors.

Fig. (above): 3D reconstruction from lightsheet microscopy of glomeruli of the murine kidney (red fluorescence label CD31).

Neurotransmitter turnover and functional connectivity under multimodal pain treatment

Primary endpoints of the study are changes in neurotransmitter concentrations and functional connectivity in specific brain regions induced by a 4 week multimodal pain therapy. These changes are assessed by MEGA-PRESS proton MR spectroscopy and resting state functional MR imaging. Results will be compared to patients in the waiting group and healthy controls. Secondary endpoints are changes in pain related questionnaire data and the association of these variables with MRI-data.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

PD Dr. Sebastian Weis was awarded the Hugo Schrottmüller Prize 2017 for his paper “Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis”. WHO Europe nominated PD Dr. Petra Dickmann as an expert for the roster in Emergency Risk Communication under the International Health Regulations.

PUBLICATIONS

Weis S, et al. Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis. Cell. 2017, 169:1263-1275.e14

Schaarschmidt B, Vlaic S, Medyukhina A, Neugebauer S, Nietzsche S, Gonnert FA, et al. Molecular signatures of liver dysfunction are distinct in fungal and bacterial infections in mice. Theranostics. 2018, 8:3766-3780.

Dennhardt S, Pirschel W, Wissuwa B, et al. Modeling Hemolytic-Uremic Syndrome: In-Depth Characterization of Distinct Murine Models Reflecting Different Features of Human Disease. Front Immunol. 2018, 9:1459.

Bauer M, Weis S, Netea MG, Wetzker R. Remembering Pathogen Dose: Long-Term Adaptation in Innate Immunity. Trends Immunol. 2018, 39:438-445

Borken F, Markwart R, Requardt RP, Schubert K, et al. Chronic Critical Illness from Sepsis Is Associated with an Enhanced TCR Response. J Immunol. 2017, 198:4781-4791

KLINIK FÜR AUGENHEILKUNDE

Die Augenklinik führt das vollständige Spektrum der ophthalmologischen Operationen durch. Schwerpunkte dabei sind Katarakt-, Glaskörper-, Hornhaut-, Glaukom- und Netzhaut-Operationen. Dafür stehen modernste diagnostische Verfahren und spezielle ophthalmologische Laser zur Verfügung. Forschungsschwerpunkt ist die funktionelle und molekulare Bildgebung der Retina, insbesondere die Untersuchung von Blutflussänderungen und der Sauerstoffsättigung sowie der Fluoreszenzlebensdauer. Hierzu steht seit Anfang 2013 ein auf eigenen Entwicklungen basierendes Prototypgerät der Fa. Heidelberg Engineering zur Verfügung.

Direktor: Prof. Dr. Daniel Meller
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Daniel.Meller@med.uni-jena.de
www.augenklinik.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Spektralreflektometrische Messung von Blutkonzentration und O₂-Sättigung am Augenhintergrund

Dr. Rowena Schultz (TAB, 2017-2020)

Die Funktionsanalyse der Netzhautblutgefäße stellt ein wichtiges diagnostisches Verfahren dar, ist jedoch derzeit auf Gefäße von 60 µm Durchmesser und größer beschränkt. Im Projekt soll eine quantitative Methode für die Messung des Blutvolumens und der Sauerstoffsättigung im kapillarisierten Gewebe entstehen. Hierzu werden grundlegende Untersuchungen zur Bildgebung des Augenhintergrundes bei spezifischen Wellenlängen ausgeführt. Die kooperierende Fa. Imedos GmbH erstellt einen experimentellen Aufbau, der zur multispektralen Bildgebung am Augenhintergrund geeignet ist. Abschließend werden die entwickelten Techniken und Verfahren in klinischen Untersuchungen an gesunden Probanden und Glaukompatienten getestet.

Retinaler Blutfluss und Sauerstoffsättigung unter Aflibercept-Therapie bei diabetischem Makulaödem

Somar Hasan (IIT, Sponsor Bayer AG, 2016-2019)

Der VEGF – Antikörper Aflibercept ist seit 2015 für die Behandlung des diabetischen Makulaödems zugelassen. Da die diabetische Retinopathie mit einer Beeinträchtigung der Blutflussregulation und der Sauerstoffversorgung der Netzhaut einhergeht, soll in dieser Pilotstudie mit zehn Patienten untersucht werden, ob Aflibercept die Versorgungssituation der Netzhaut verbessert. Bei dieser Anwendungsbeobachtung erfolgt die Behandlung entsprechend den Leitlinien und Herstellerempfehlungen. Zusätzlich zur allgemeinen ophthalmologischen Untersuchung werden Durchmesser und die Sauerstoffsättigung der retinalen Gefäße sowie deren Änderung unter neuronaler Stimulation durch Flimmerlicht gemessen.

Retinale Gefäßanalyse an der Maus

Dr. Rowena Schultz (2018-2020)

Die retinale Gefäßanalyse ist als klinisch-experimentelle Methode zur Untersuchung der endothelialen Dysfunktion und der vaskulären Dysregulation etabliert und wird für retinale sowie für systemische Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, zerebrale Durchblutungsstörungen) eingesetzt. Ziel der Studie ist eine Übertragung der Technik auf die Netzhautgefäße der Maus, um vaskuläre Pathomechanismen in entsprechenden Tiermodellen untersuchen zu können.

Fluoreszenzeigenschaften retinaler Drusen

Dr. Martin Hammer (2015-2020)

Drusen sind subretinale Ablagerungen von Stoffwechselprodukten. Ab einer bestimmten Größe und Anzahl sind sie pathognomonisch für die altersbedingte Makuladegeneration. Drusen stellen eine Diffusionsbarriere für Sauerstoff und andere Metabolite zwischen Ader- und Netzhaut dar. Oft sind sie hyperfluoreszent. Das Projekt beschäftigt sich in Kooperation mit der University of Alabama at Birmingham, der New York University, Vanderbilt University und dem Universitätsklinikum Würzburg mit der Charakterisierung der chemischen Zusammensetzung der Drusen. In Jena werden dazu insbesondere die Fluoreszenzlebensdauern (FLIO) sowie -spektren untersucht. Dies geschieht sowohl *in vivo* mit dem FLIO-Gerät als auch *in vitro* mittels 2-Photonenmikroskopie.

Abb. (S. 89): Die für altersbedingte Makuladegeneration typischen Drusen zeigen verlängerte Fluoreszenzlebensdauern (blau-grüne Punkte).

Korrelation der retinalen Sauerstoffsättigung und der parapapillären Durchblutung beim Glaukom

Somar Hasan (2018-2020)

Vaskuläre Veränderungen können Folge der Neurodegeneration beim Glaukom sein, sie können aber auch über eine Dysregulation des Blutflusses und der retinalen Sauerstoffversorgung zum Glaukomschaden beitragen. Diese Oximetrie- und OCT-Angiographie-Studie untersucht diese Zusammenhänge unter Nutzung modernster, z.T. an der Augenklinik entwickelter Untersuchungstechniken.

WEITERE PROJEKTE

Fluoreszenzlebensdauer-Bildgebung (FLIO) bei Morbus Alzheimer

Dr. Martin Hammer (IZKF, 2016-2018)

Datenqualität und diagnostische Aussagekraft eines vereinfachten Modell des Zeitverhaltens der retinalen Autofluoreszenz

Dr. Martin Hammer (IZKF, 2016-2018)

Die Rolle des Cannabinoid-Rezeptorsystems bei der Reduktion photooxidativer Schäden des retinalen Pigmentepithels

Dr. Rowena Schultz (2018-2019)

OPHTHALMOLOGY

The department of ophthalmology performs the complete range of ophthalmological surgery with special expertise in surgery of cataract, vitreous body, cornea, glaucoma, and the retina. For these procedures, advanced diagnostics and special ophthalmologic lasers (argon laser, diode laser, Nd:YAG laser, Er:YAG laser, CO₂ laser) are available. Our focus of research is the functional and molecular imaging of the retina with measurement of blood flow changes, oxygen saturation, and fluorescence lifetimes. The latter is supported by the availability of a prototype device manufactured by Heidelberg Engineering.

RESEARCH PROJECTS

Spectral measurement of blood concentration and oxygen saturation at the ocular fundus

The analysis of retinal vascular function is an important diagnostic technique, however currently restricted to vessels of >60µm in diameter. This project aims for a quantitative measurement of blood volume and oxygen saturation in capillarized tissue. This needs basic investigations of retinal imaging at multiple wavelengths simultaneously. The results will be implemented in a multi-spectral fundus camera by the cooperating company Imedos GmbH which, subsequently, will be tested in glaucoma patients as well as healthy control subjects.

Oxygen saturation and blood flow regulation under Aflibercept therapy in various forms of diabetic retinopathy with diabetic macular edema

The VEGF antibody Aflibercept is approved for the treatment of diabetic macular edema since 2015. Our earlier investigations showed impaired retinal blood flow and oxygen supply regulation in patients with diabetic retinopathy. This pilot study, recruiting ten patients, shall investigate whether Aflibercept improves local blood flow regulation and oxygen supply. Treatment is given according to guidelines and manufacturer instructions. Patients were followed for one year and vessel diameters and hemoglobin oxygen saturation as well as their change under neuronal stimulation are measured.

Retinal vessel analysis in mice

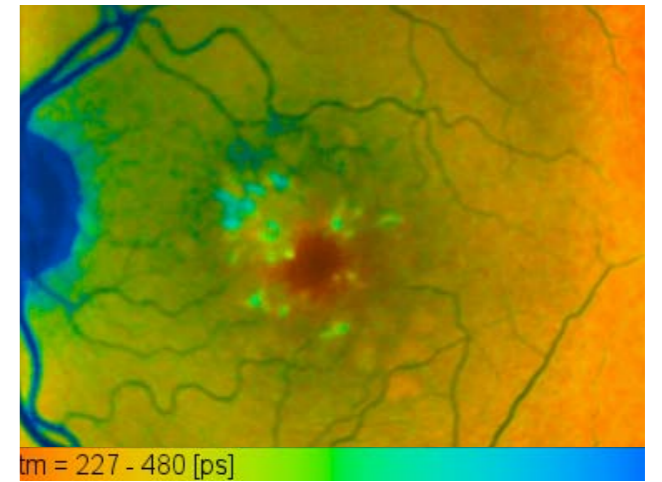
Retinal vessel analysis is an established method for the investigation of endothelial dysfunction and vascular dysregulation in retinal as well as in systemic disease such as coronary heart disease and the disturbance of cerebral blood perfusion. This study aims to establish the technique in mice for investigation of vascular patho-mechanisms in respective animal models.

FURTHER PROJECTS

Fluorescence lifetime imaging (FLIO) in Alzheimer's disease

Data quality and diagnostic value of a simplified model for temporal decay of retinal auto-fluorescence

The role of cannabinoid-receptor agonists in the prevention of photo-oxidative damage of the retinal pigment epithelium



Fluorescence properties of retinal drusen

Drusen are sub-retinal deposits of metabolic byproducts. Depending on their size and number, they are pathognomonic for age-related macular degeneration. They are implicated in the pathogenesis of the disease as they establish a diffusion barrier between choroid and retina for oxygen and other metabolites. In cooperation with the University of Alabama at Birmingham, the New York University, Vanderbilt University and the University Hospital Würzburg, this project aims to investigate the chemical composition of drusen. The Jena group measures fluorescence spectra and lifetimes of drusen *in vivo* (using FLIO) as well as *in vitro* by two-photon microscopy.

Fig. (above): Drusen, pathognomonic for age-related macular degeneration, show extended fluorescence lifetimes (blue-green dots).

Correlation of the retinal oxygen saturation and the retinal parapapillary perfusion in glaucoma

Vascular alterations may result from neuro-degenerative loss of ganglion cells in glaucoma and the according reduction in oxygen consumption. On the other hand, a disturbance in the regulation of retinal blood flow and oxygen delivery also might contribute to the etiology of the disease. This study investigates vascular effects in glaucoma patients using oximetry and OCT-angiography techniques, in part developed at our department.

PUBLICATIONS

Sauer L, Andersen KM, Dysli C, et al. Review of clinical approaches in fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy. *J Biomed Opt.* 2018, 23:1-20

Sauer L, Klemm M, Peters S, et al. Monitoring foveal sparing in geographic atrophy with fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy - a novel approach. *Acta Ophthalmol.* 2018, 96:257-266

Sauer L, Peters S, Schmidt J, Schweitzer D, Klemm M, Ramm L, Augsten R, Hammer M. Monitoring macular pigment changes in macular holes using fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy. 2017, *Acta Ophthalmol* 95:481-492.

Schmidt J, Peters S, Sauer L, et al. Fundus autofluorescence lifetimes are increased in non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017, 95:33-40

Peters S, Griebisch M, Klemm M, Haueisen J, Hammer M. Hydrogen peroxide modulates energy metabolism and oxidative stress in cultures of permanent human Muller cells MIO-M1. *J Biophotonics.* 2017, 10:1180-1188

KLINIK FÜR HALS-, NASEN- UND OHRENHEILKUNDE

Im Mai 2017 ist die HNO-Klinik aus der Innenstadt nach Lobeda umgezogen. Damit einher ging auch der Umzug der verschiedenen Labor-Arbeitsgruppen in der Forschung in ein großes Labor in das Forschungszentrum Haus F2 in Lobeda. Das Tinnitus-Zentrum ist in eine gemeinsame Tagesklinik mit der Schmerz-Tagesklinik und dem Schwindel-Zentrum gezogen. Das Fazialis-Nerv-Zentrum hat mit dem Umzug erstmalig Räume im Klinikum erhalten.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Das kortikale Tinnitus-Netzwerk und wie sich seine Konnektivität durch laterale Inhibition mit „tailor-made notched music training“ ändert

Prof. Dr. Christian Dobel (DFG, 2017-2020)

Tinnitus ist eine Störung mit hoher Belastung für Patienten und die Gesellschaft. Wir untersuchen das zugrundeliegende neuronale Netzwerk und wie dieses Netzwerk durch ein Training mit speziell aufgearbeiteter Musik verändert werden kann. Dieses Training wird in einer Studie über ein Jahr durchgeführt (ca. 1 Stunde Musik pro Tag) und in einer anderen Studie über drei Tage hinweg mit sehr intensivem Musikhören (3 Stunden pro Tag). Von besonderem Interesse ist, ob sich der Tinnitus verändert und wie dies mit einer veränderten Konnektivität verteilter Regionen im Gehirn einhergeht.

Ökologisch valides Hören sozialer Signale in Stimmen

Prof. Dr. Christian Dobel (Cochlear, 2017-2020)

Cochlea-Implantate stellen eine vielversprechende Methode dar, um Hörverlust im Alter zu kompensieren. Obwohl das Verstehen von Sprache in vielen Fällen wiederhergestellt werden kann, ist weiterhin offen, ob auch soziale Signale in Stimmen wie z.B. das Geschlecht oder Alter wahrgenommen werden kann. In dieser Studie wollen wir untersuchen, ob und wie diese Eigenschaften aus Stimmen im Lauf der Rehabilitation extrahiert werden können.

Innovative Methoden und Technologien für das räumliche Hören

Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius (TAB, 2016-2018)

Ziel des Projekts ist es, innovative Methoden und Technologien für Schwerhörige zu entwickeln, die das räumliche Hören und damit auch das Sprachverstehen mit derartigen Hörhilfen verbessern. Die Methoden sollen einerseits allgemein für Hörhilfen anwendbar sein, andererseits speziell auf Cochlea-Implantate (CI) bzw. Knochenleitungs-Implantate (KLI) abgestimmt werden. Im Falle der CI bedarf dies der Anwendung neuartiger biologisch-inspirierter Signalverarbeitungsmethoden. Für KLI sollen neue Wirkprinzipien zur mechanischen Stimulation auf der Basis piezoelektrischer Wandler erforscht werden.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Ein interdisziplinäres Team aus Jena unter Beteiligung der HNO-Klinik wurde mit dem Kaiser-Friedrich-Forschungspreis 2018 für sein Projekt zur biophotonischen Schnellschnitt-Diagnostik zur Untersuchung von Krebsgewebe ausgezeichnet.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Funktionspostfach.HNO-Chefsekretariat@med.uni-jena.de
www.hno.uniklinikum-jena.de

Erstellung von Simulationsdaten und Entwicklung von Kieferimplantaten mittels additiver Fertigung

PD Dr. Gerlind Schneider (AiF, 2018-2021)

Das Projekt dient der Entwicklung additiv hergestellter patientenspezifischer Hartgewebeimplantate aus Titanlegierungen für den Kieferbereich des Menschen. Im Fokus steht ein umfangreicher Prä-Prozess inklusive spezifischer Materialtestung, FEM-Simulationen und FEM-Analysen verschiedener Materialeigenschaften, Bauteildaten und Anwendungsfälle sowie dessen experimentelle Verifizierung. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Validierung der Biokompatibilität der additiv hergestellten Implantate.

Abb. (S. 91): Erstellung von Simulationsdaten und Entwicklung von Kieferimplantaten mittels additiver Fertigung

Irritationsfreies und emotionssensitives Trainings-system

Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius (BMBF, 2015-2018)

Im Forschungsprojekt „Irritationsfreies emotionssensitives Trainingssystem“, kurz IRESTRA werden die Grundlagen für die für die Mensch-Maschine-Interaktion der nächsten Gerätegeneration erforscht. Ein interdisziplinäres Team aus Kognitionswissenschaftlern, Hirnforschern, Psychologen, Optikdesignern und Bildverarbeitungsspezialisten entwickelt ein Emotionen erkennendes Therapie- und Trainingsgerät.

WEITERE PROJEKTE

Digitale Hörtherapie bei Schwerhörigkeit, Tinnitus und Hyperakustik – audioTASC

PD Dr. Gerlind Schneider (TAB, 2018-2021)

Synaptische Plastizität im Zentralnervensystem der Ratte nach Läsionen peripherer Nerven

PD Dr. Andrey Irintchev (seit 2015)

DFG-Gerätezentrum: Experten-unterstützter Zugang zu multimodal vernetzten spektroskopischen und spektrometrischen Techniken

apl. Prof. Dr. Ferdinand von Eggeling (DFG, 2016-2018)

Sonographie der mimischen Muskulatur und des Nervus Fazialis

PD Dr. Fabian Volk (MED-EL, 2014-2018)

Fluoreszenz-immunhistochemische Bestimmung von Grenzen von Kopf-Hals-Tumoren nach Real-Time Nah-Infrarot-Fluoreszenz-Endoskopie mit Indocyaningrün

Andreas Dittberner (IZKF, 2018-2019)

OTORHINOLARYNGOLOGY

The Clinic of Otorhinolaryngology moved from the old department in the city center to Lobeda. The laboratory research groups, spread over several spaces so far, changed into a large shared laboratory in the Forschungszentrum F2 in Lobeda. The Tinnitus-Center moved into a common day-care structure together with the Pain-Center and the Vertigo-Center. The Facial-Nerve-Center got for the first time own rooms in the hospital.

RESEARCH PROJECTS

Cortical tinnitus network and how its connectivity changes through lateral inhibition by tailor-made notched music training

Tinnitus is a heavy burden for the individual and the society alike. We investigate the underlying neural network and how it changes through a specific training with music. In one study the training lasts for one year (with one hour of music per day) and in another one for three days with intensive listening (about three hours per day). We are particularly interested to find out if the tinnitus changes through this training and how this affects long-range connectivity within the brain.

Ecologically valid hearing of social signals in voices

Cochlea implants constitute a promising method to compensate hearing loss in old age. Even though language comprehension can be regained in many cases, it is still an open question if social signals such as sex or age of a speaker can be perceived. We investigate if such characteristics can be extracted from voices in the course of rehabilitation after implantation.

Irritation-free emotion-sensitive training system

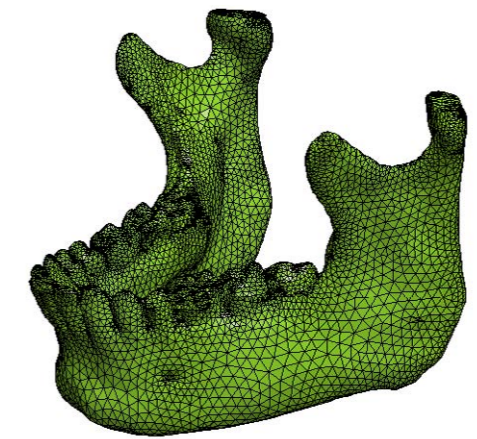
The project IRESTRA is investigating the basics of human-machine-interaction for the next machine generation. An interdisciplinary team of cognition scientists, brain researchers, psychologists, engineers, and image analysis specialists wants to develop an emotion-sensitive machine for training and therapy.

Innovations for spatial hearing

The aim of the project is to develop innovative methods and technologies for hearing impairment that improve spatial hearing and therefore speech understanding with such hearing implants. These methods are intended to be generally applicable to hearing devices and adjusted specifically for the hearing implant types cochlear implants (CI) and bone conduction implants (BCI). For CI, this requires the utilization of novel bio-inspired signal processing methods. For BCI, new active components for mechanical stimulation on the basis of piezoelectric transducers are explored.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

The Kaiser Friedrich Research Prize 2018 was awarded to an interdisciplinary team from Jena with contribution of the Clinic of Otorhinolaryngology for the project “Biophotonic frozen section diagnostics for the assessment of cancer tissue”.



Creation of simulation data and development of jaw implants using additive manufacturing

Aim of the project is the development of patient-specific bone replacement implants using additive manufacturing, especially for the human jaw region made of titanium alloys. The focus is on an extensive pre-process including the specific material testing, FEM simulations and FEM analyzes of various material properties, component data and applications as well as the experimental verification. Another focus is the validation of the biocompatibility of the implants made by additive manufacturing.

Fig. (above): Creation of simulation data and development of jaw implants using additive manufacturing.

FURTHER PROJECTS

Digital hearing training for hearing impairment, tinnitus and hyperacusis - audioTASC

Synaptic plasticity in the central nervous system of the rat after peripheral nerve lesions

DFG Core Facility Unit: Spectroscopic and spectrometric techniques

Sonography of mimic muscles and of the facial nerve

Fluorescence-immunohistochemical estimation of tumor borders by near infrared endoscopy

PUBLICATIONS

Inhestern J, Schmalenberg H, Dietz A, et al. A two-arm multi-center phase II trial of one cycle chemoselection split-dose docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy before two cycles of split TPF followed by curative surgery combined with postoperative radiotherapy in patients with locally advanced oral and oropharyngeal squamous cell cancer (TISOC-1). *Ann Oncol.* 2017, 28:1917-1922

Ivansic D, Guntinas-Lichius O, Müller B, Volk GF, Schneider G, Dobel C. Impairments of Speech Comprehension in Patients with Tinnitus - A Review. *Front Aging Neurosci.* 2017, 9:224

Krafft C, von Eggeling F, Guntinas-Lichius O, et al. Perspectives, potentials and trends of ex vivo and in vivo optical molecular pathology. *J Biophotonics.* 2018, 11(1)

Wyrwa R, Otto K, Voigt S, et al. Electrospun mucosal wound dressings containing styptics for bleeding control. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2018, 93:419-428

Zwitserslood P, Bölte J, Hofmann R, et al. Seeing for speaking: Semantic and lexical information provided by briefly presented, naturalistic action scenes. *PLoS One.* 2018, 13:e0194762

KLINIK FÜR HAUTKRANKHEITEN

Unsere Klinik vereint dermatologische Regel- und Maximalversorgung mit der Grundlagenforschung und der klinischen, patientenbezogenen Forschung. Wir forschen an den Wechselwirkungen zwischen Haut und (Bio)Materialien, der Identifizierung neuer antimikrobieller und hautpflegender Substanzen sowie der Wirksamkeit innovativer Technologien bei infektiösen Hautkrankheiten. Weitere Schwerpunkte sind die Entwicklung innovativer optischer Verfahren zur Diagnostik von Hautkrankheiten, insbesondere beim Hautkrebs, die Prävention beruflicher Hauterkrankungen sowie die Dermatoepidemiologie, die dermatologische Versorgungsforschung und die evidenzbasierte Diagnostik und Therapie seltener entzündlicher Dermatosen.

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Elsner
Erfurter Str. 35, 07743 Jena
info@derma-jena.de
www.derma.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Evidenzbasiertes Management von seltenen entzündlichen und metabolischen Dermatosen

Prof. Dr. Peter Elsner (2017-2022)

Die Dermatologie zeichnet sich durch viele seltene Krankheiten aus, seien es Erbkrankheiten oder erworbene Krankheiten. Die Wissensbasis für die Diagnose und die Behandlung dieser Erkrankungen ist oft in Fallberichte oder kleine Fälle unterteilt, während große diagnostische und therapeutische Studien fehlen. In diesem Projekt versuchen wir, das Management von seltenen entzündlichen und metabolischen Dermatosen bei Erwachsenen zu verbessern, indem wir systematische Reviews entwickeln, Netzwerke und Register erstellen sowie multizentrische diagnostische und therapeutische Studien starten.

Medizinisches Verfahren zur minimalinvasiven Entfernung von Tattoos

Dr. Cornelia Wiegand (BMW, 2018-2020)

Tattoo-Entfernung mit einem hochenergetischen Laser ist zeitaufwändig, kostspielig und häufig extrem schmerzhaft. Dazu kommen gesundheitliche Belastungen, da sich die Farben in den Lymphknoten anreichern und Krebs und/oder Autoimmunkrankheiten verursachen könnten. Darüber hinaus können auch Verbrennungen durch die Laserbehandlung auftreten. Ziel des Projektes ist es daher ein medizinisches Gerät zu entwickeln, welches mittels Hochfrequenz (HF)-Technologie die Entfernung von Tattoos ermöglicht. Mit diesem soll die Effektivität der Tattoo-Entfernung erhöht sowie die nachfolgende Behandlung unterstützt werden.

Reaktionsmuster der Haut nach Irritation mit verschiedenen Händedesinfektionsmitteln

PD Dr. Sibylle Schliemann, Prof. Dr. Peter Elsner (BGN, 2018-2019)

In dem Projekt erfolgen mittels Biomarkern des Stratum corneums, die nicht-invasiv extrahiert werden und die eine Bedeutung in der Inflammationskaskade des Kontaktekzems aufweisen, vergleichende Untersuchungen unterschiedlich zusammengesetzter alkoholischer wässriger Irritantien hinsichtlich ihres Irritationspotentials. Hierfür werden bei in einem experimentellen repetitiven Irritationsmodell an der Rückenhaut von Probanden auf verschiedenen Testfeldern diese Biomarker sequenziell zu verschiedenen Zeitpunkten der Irritation extrahiert, deren Verlauf untersucht und verglichen.

Entwicklung innovativer biozider Nanopartikel zur Anwendung in der Kunststofftechnik

PD Dr. Uta-Christina Hipler (BMBF, 2018-2021)

Kunststoffe kommen in großer Menge medizinnah zum Einsatz. Um eine Keimbildung zu unterdrücken oder bei späteren klinischen Anwendungen auszuschließen, sollen dem Kunststoff neuartige biozide Partikel beigegeben werden, die oberflächennah wirken. Hierfür geeignete Materialien sind z.B. Nanopartikel auf der Basis von Übergangsmetalloxiden (z.B. Wolfram), die entweder in den Kunststoff eincompoundiert, aber auch durch Lackieren aufgebracht werden können. Der Einsatz neuartiger nanoskaliger Wirksubstanzen soll hierdurch eine deutlich verlängerte antibakterielle Wirkung an Kunststoffoberflächen hervorrufen.

Abb. (S. 93): Infektion von humanen Keratinozyten (blau) mit *Candida* spp. (grau) zur Untersuchung der Wirksamkeit von mikrobioziden Nanopartikeln

Wirksamkeitsnachweis von Schutzpräparaten für die Haut-Prävention im Nahrungsmittelgewerbe

PD Dr. Sibylle Schliemann, Prof. Dr. Peter Elsner (BGN, 2017-2019)

Die Wirksamkeit vieler Produkte auf dem Markt, die für den betrieblichen Hautschutz in der Primär- und Sekundärprävention berufsbedingter irritativer Kontaktekzeme der Hände eingesetzt werden, ist nicht einheitlich belegt. Das Projekt zielt daher auf eine Prüfung der Wirksamkeit dieser regulatorisch als Kosmetika eingestufteten Hautschutzprodukten gegen SLS als Standardirritans mit Bestimmung des Hautschutzindex anhand des TEWL im Vergleich zum generischen Hautschutzmuster T2 im repetitiven *in vivo*-Irritationstest.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Als Veranstalter der jährlich stattfindenden Colloquia allergologicum Jenense, der Jenaer Mykologie-Symposien, der Dermatoonkologischen Tage und des Dermatology Open House sowie als Ausrichter der Tagung der Südostdeutschen Dermatologischen Gesellschaft in Erfurt und Mitorganisator des 2. EDEN Forums ist die Klinik sehr engagiert in der Weiterbildung. Die Allergieabteilung wurde 2018 als Center of Reference and Excellence des Europäischen Allergie- und Asthma-Netzwerkes zertifiziert.

DERMATOLOGY

The Department of Dermatology combines dermatologic general and maximal medical care with basic and clinical, patient-driven research. Several groups work together exploring the interactions between skin and biomaterials, the identification of new antimicrobial substances or the role of new innovative technologies for treatment of infectious skin diseases. In addition, we are working on the development of innovative optical devices for the diagnosis of skin diseases, especially skin cancer, and the prevention of occupational skin diseases. Further research topics include dermatoepidemiology, health services research in dermatology and the evidence-based diagnosis and treatment especially of rare inflammatory dermatoses.

RESEARCH PROJECTS

Evidence-based management of rare inflammatory and metabolic dermatoses in adults

Dermatology is characterized by many rare diseases, be they genetic disorders or acquired conditions. The knowledge base of diagnosing and managing these conditions is often split into case reports or small case series; large diagnostic and therapeutic studies are frequently missing. In this project, we try to improve the management of rare inflammatory and metabolic dermatoses in adults by developing systematic reviews, creating networks and registries and starting multicenter diagnostic and therapeutic studies.

Medical procedure for the minimally invasive removal of tattoos

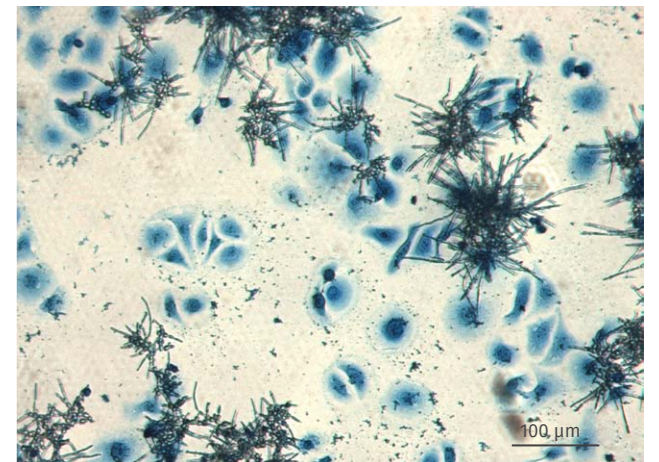
Tattoo removal with a high energy laser is time consuming, costly and often extremely painful. In addition, there are health problems, as the colors can accumulate in the lymph nodes and cause cancer and/or autoimmune diseases. In addition, burns can occur due to the laser treatment. The aim of the project is therefore to develop a medical device that enables the removal of tattoos by means of high-frequency (HF) technology. This should increase the effectiveness of tattoo removal and support the subsequent treatment.

Evaluation of the skin reaction after cumulative irritation with hand disinfectants

In the current study new methods, namely extraction of various biomarkers from the stratum corneum, which are potentially relevant in the inflammatory cascade of the irritant contact eczema, will be investigated. Differently composed alcoholic irritants will be compared and the evolution of irritant contact dermatitis will be experimentally induced in a repetitive irritation skin model in healthy volunteers, while extraction will be performed sequentially at different time points.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

By regularly organizing symposia and workshops on several scientific subjects, the department is highly engaged in specialist teaching in dermatology. The allergy unit of the Department was certified as a Center of Reference and Excellence Global by the Allergy and Asthma European Network.



Development of innovative biocidal nanoparticles for use in plastics technology

Plastics are processed for packaging, technical components or medical applications in very large quantities. In order to suppress a microbial contamination or to exclude it in clinical applications, novel biocidal particles shall be added to the plastics, which act near the surface. Suitable materials for this purpose are e.g. nanoparticles based on transition metal oxides (e.g. tungsten), which can either be compounded in the plastic or applied by painting. The use of novel nanoscale active substances should thereby cause a significantly prolonged antibacterial effect on plastic surfaces.

Fig. (above): Infection of human keratinocytes (blue) with *Candida* spp. (grey) for efficacy test of microbicidal nanoparticles.

Efficacy of skin protection products used in the food processing industry and service sector

Skin protection products are used at work places in order to prevent occupational hand dermatitis despite of lacking efficacy proof. Products used in the food industry and service sector being propagated by the employees liability insurance (Berufsgenossenschaft für Nahrungsmittel und Gastgewerbe), shall be investigated according to a recently developed standardized and validated *in vivo* repetitive efficacy protocol.

PUBLICATIONS

Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of acquired perforating dermatosis – a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018, 16:825-842

Miguel D, Schliemann S, Elsner P. Treatment of Scleroedema Adultorum Buschke: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2018, 98:305-309

Weidner T, Illing T, Elsner P. Primary Localized Cutaneous Amyloidosis: A Systematic Treatment Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017, 18:629-642

Wiegand C, Völpel A, Ewald A, et al. Critical physiological factors influencing the outcome of antimicrobial testing according to ISO 22196/JIS Z 2801. *PLoS One.* 2018, 13:e0194339

Wiegand C, Mugisha P, Mulyowa GK, Elsner P, Hipler UC, et al. Identification of the causative dermatophyte of tinea capitis in children attending Mbarara Regional Referral Hospital in Uganda by PCR-ELISA and comparison with conventional mycological diagnostic methods. *Med Mycol.* 2017, 55:660-668

KLINIK FÜR GERIATRIE

Die Klinik für Geriatrie feierte 2017 ihr 10-jähriges Bestehen. Seit 2008 versorgen wir als internistische Klinik mit dem Schwerpunkt Akutgeriatrie und Frührehabilitation Patienten mit Erkrankungen aus dem gesamten internistischen Spektrum unter besonderer Berücksichtigung des höheren Lebensalters, der häufigen Multimorbidität und funktioneller Defizite.

Direktorin: Dr. Anja Kwetkat
Bachstrasse 18, 07743 Jena
Anja.Kwetkat@med.uni-jena.de
www.geriatrie.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Die Auswirkungen nosokomialer Infektionen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patienten in einer Akutgeriatrie

Dr. Anja Kwetkat (2012-2017)

Pflegeheimbewohner und ältere Krankenhauspatienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko an einer nosokomialen Infektion (NI) zu erkranken. Für die retrospektive Beobachtungsstudie wurden Daten von 555 Patienten der Klinik für Geriatrie ausgewertet. Etwa 18 Patienten pro 1000 Tage Krankenhausaufenthalt erkrankten neu an einer NI. Die häufigsten NI waren Harnwegsinfektionen, Gastroenteritiden und Infektionen der unteren Atemwege. Niedriger Aufnahme-Barthel-Index, hoher Multimorbiditätsindex und künstliche Harnableitung begünstigten NI. NI, insbesondere das Vorliegen mehrerer NI, gefährdeten eine Verbesserung der Selbsthilfefähigkeit. Dies galt besonders für Infektionen der unteren Atemwege und Gastroenteritiden.

Epidemiologie und Risikofaktoren nosokomialer Infektionen in der Geriatrie

Dr. Anja Kwetkat (2013-2018)

Nosokomiale Infektionen (NI) verursachen einen verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie schwerere Krankheitsverläufe bis hin zu einer erhöhten Mortalität. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Daten zum Auftreten von NI und zum Status von 609 Patienten in der stationären akutgeriatrien Versorgung der Klinik für Geriatrie am Universitätsklinikum Jena erhoben. Die kumulative Inzidenz über alle nosokomiale Infektionsarten betrug 34,2 %. Damit müssen geriatrische Patienten zur Hochrisikogruppe für NI gezählt werden. Sie könnten von einem höheren Maß an Überwachung zur besseren Risikostratifizierung als Grundlage individualisierter Therapiepläne und angepasster Hygienemaßnahmen profitieren. Die Rolle der vorangegangenen Antibiotikatherapie ist weiter zu untersuchen, um die pathophysiologisch relevanten Mechanismen zu verstehen, die dann Grundlage einer Therapie mit geringerem Risiko für NI darstellen könnte.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Dr. Anja Kwetkat wurde 2018 zur stellvertretenden Vorsitzenden der Sektion Thüringen des Landesverbandes Hessen-Thüringen des Bundesverbandes Geriatrie gewählt. Zudem ist sie Sprecherin der AG Impfen der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie.

Die Studie zur Zahnputzfähigkeit geriatrischer Patienten wurde auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahn- und Mundgesundheitspflege mit dem Wrigley Prophylaxe Preis ausgezeichnet.

Potenziell inadäquate Medikamente für ältere Patienten in der stationären Versorgung

Dr. Anja Kwetkat (2013-2018)

Wegen ihrer pharmakologischen Effekte gelten viele Medikamente für Ältere als potentiell inadäquat (PIM), was hinsichtlich der Arzneimitteltherapiesicherheit eine Herausforderung darstellt. Auf Grundlage der PRISCUS-Liste sind die Medikation und die damit in Zusammenhang stehenden Parameter von 312 Patienten der Klinik für Geriatrie analysiert worden. Bei Aufnahme nahmen 21 % der Patienten mindestens ein PIM ein. Vor allem Frauen, Hochaltrige und Patienten mit ausgeprägter Polymedikation erhielten PIM. Über die Hälfte der PIM wurden aufgrund fehlender Indikation oder wegen eines unerwünschten Arzneimittel-Ereignisses (UAE) abgesetzt. Eine kritische Nutzen-Risiko-Abwägung kann Polymedikation und PIM eindämmen. Die PRISCUS-Liste ist grundsätzlich ein gut anwendbares Instrument. Leider sind im Alltag PIM nicht immer vermeidbar.

Die Fähigkeit zur Zahn- und Prothesenreinigung von stationären geriatrischen Patienten testen – eine klinische Validierungsstudie

PD Dr. Ina Schüler/Dr. Anja Kwetkat (2016-2018)

Die Entscheidung, welcher geriatrische Patient nicht mehr in der Lage ist, die eigene Mundhygiene effizient durchzuführen, fällt Zahnärzten und Geriatern schwer. Ein kurzer und einfacher Test könnte die Entscheidungsfindung unterstützen. Der Timed Test for Money Counting (TTMC) ist ein validierter geriatrischer Assessment-Test, der motorische, visuelle und kognitive Fähigkeiten überprüft. In Kombination mit dem Nackengriff (NG) können die wichtigsten, für das Zähneputzen und die Zahnprothesenreinigung relevanten Fertigkeiten eingeschätzt werden. Dazu wurde die klinische Validierungsstudie mit 74 geriatrischen Patienten durchgeführt. Die erfolgreiche Durchführung des TTMC & NG war signifikant mit einer effektiveren Plaquerreduktion an Zähnen und Prothesen assoziiert. Der negative Vorhersagewert war 75,0 % für die Erkennung von Patienten, mit unterdurchschnittlichen Plaquerreduktionsraten an den Zähnen und 72,7 % an den Prothesen. Der TTMC & NG hat das Potenzial als einfacher und kurzer Test von nur etwa 5 Minuten Geriatern zu helfen, Patienten zu identifizieren, die nicht mehr in der Lage sind, selbst eine effektive Mund- und Prothesenhygiene durchzuführen.

Abb. (S. 95): Geriatrische Patientin beim Ausführen des Nackengriffs (links) und des Geld-Zähl-Tests (rechts).

GERIATRIC MEDICINE

The department of geriatric medicine as an internal department with focus on acute geriatric medicine and early geriatric rehabilitation celebrated its tenth anniversary in 2017. Since 2008, we take care of patients with diseases of the entire spectrum of internal medicine, taking into account the specific aspects of age, multimorbidity and functional impairment.

RESEARCH PROJECTS

The influence of nosocomial infections on activities of daily living in acute geriatric in-patients

Nursing home residents and older hospitalized patients have a significantly higher risk to suffer from nosocomial infections (NI). In a retrospective observational study, we included data from 555 in-patients of the department. The incidence of NI was approximately 18 patients per 1000 days of hospitalization. The most frequent NIs were urinary tract infection, gastroenteritis and infections of the lower respiratory tract. A low value of Barthel Index at admission, high multimorbidity index and transurethral indwelling catheter promoted the development of NI. NIs, in particular the combination of several NIs, jeopardised an improvement of the activities of daily living. This was in particular the fact for infections of the lower respiratory tract and gastroenteritis.

Epidemiology and risk factors for nosocomial infections in acute geriatric care

In a retrospective observational study, data about the occurrence of nosocomial infections (NI) as well as demographic data and those concerning the functional status of 609 patients in acute geriatric care of the Department of Geriatrics were collected. The study showed a cumulative incidence of all nosocomial infections of 34.2 %. Given the cumulative incidence, geriatric patients have to be considered a high risk group for NI. They would benefit from a higher level of prevention, monitoring and control measures. Risk stratification could help to reduce the infection rates by means of individualized treatment plans and specific hygiene protocols. The role of prior antibiotic therapy should be further investigated in order to better understand the pathogenic mechanisms that lead to NI and in order to identify classes of antibiotics that help reduce NI risk.

Potentially inappropriate medications in acute geriatric in-patients

Many drugs are classified as potentially inappropriate medications (PIM) due to their pharmacological effects in older adults, which represents a challenge for drug treatment safety. Based on the PRISCUS list, we analyzed the medication and related parameters of 312 acute geriatric in-patients of the Department. On admission, 21 % of patients took at least one PIM. In particular, women, very old patients and those on pronounced polymedication were treated with PIM. More than half of PIM were withdrawn because of adverse drug events (ADE). A thorough risk-benefit analysis could decrease polymedication and prescription of PIM. The PRISCUS list is a well applicable tool. However, prescription of PIM cannot always be avoided.



Testing tooth and denture cleaning ability of hospitalized geriatric patients – clinical validation study

Due to functional impairment, insufficient oral hygiene often occurs in geriatric patients. This validation study with 74 geriatric in-patients aimed to evaluate whether the Timed Test for Money Counting (TTMC) complemented with testing the range of shoulder motion by gripping the backside of the neck (NG) can predict the ability of geriatric in-patients to perform effective plaque reduction by autonomous tooth brushing. Passing the TTMC&NG was significantly associated with better plaque removal on teeth and dentures by autonomously conducted oral hygiene. The negative predictive value of the TTMC&NG to detect below average plaque reduction was 75.0 % on teeth and 72.7 % on dentures. The TTMC&NG served as a suitable predictor for the ability of geriatric in-patients to perform autonomously effective tooth brushing and denture cleaning. This short test might help the medical staff to identify geriatric patients unable to perform effective oral hygiene by themselves.

Fig. (above): Geriatric patient performing the tests: gripping the backside of the neck (left) and money counting (right).

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Dr. Anja Kwetkat was elected vice chair of the board of regional association Hessen Thüringen, section Thuringia, of the Federal Association of Geriatrics. In addition, she is spokeswoman of the AG vaccination of the German Society of Geriatrics. The study on the tooth cleaning ability of geriatric patients was awarded the Wrigley Prophylaxis Prize at the annual meeting of the German Society for Conservative Dentistry.

PUBLICATIONS

Kwetkat A, Pfister W, Pansow D, Pletz MW, Sieber CC, Hoyer H. Naso- and oropharyngeal bacterial carriage in nursing home residents: Impact of multimorbidity and functional impairment. PLoS One. 2018, 13(1):e0190716

Deinhardt-Emmer S, Sachse S, Geraci J, Fischer C, Kwetkat A, Dawczynski K, Tuchscherr L, Löffler B. Virulence patterns of Staphylococcus aureus strains from nasopharyngeal colonization. J Hosp Infect. 2018, 100:309-315

Marzahn D, Pfister W, Kwetkat A. Auswirkungen nosokomialer Infektionen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patienten in einer Akutgeriatrie. Z Gerontol Geriatr. 2018, 51:440-445

Kwetkat A, Heppner HJ. Prevention in older adults: The role of vaccination. In: Roller-Wirnsberger R, Singler K, Polidori M (eds). Learning Geriatric Medicine. 2018, Springer, Cham Heppner HJ, Leischker A, Wutzler P, Kwetkat A. Impfungen im höheren Lebensalter. Internist, 2018, 59:205-212.

KLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE, PSYCHOSOMATIK UND PSYCHOTHERAPIE

Die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie zeichnet sich durch ihr multiprofessionelles Team aus Fachärzten, Psychologen und Therapeuten aus. Dieses Team behandelt Kinder- und Jugendliche mit psychischen und psychosomatischen Problemen in verschiedenen Klinikbereichen.

Seit November 2018 befindet sich die Klinik unter der Leitung von Prof. Dr. Florian Zepf. Es ist geplant, an der Klinik drei Forschungsschwerpunkte im Bereich Entwicklungspsychopathologie, Neurophysiologie und Neuropsychopharmakologie/ Neurochemie zu etablieren.

Direktor: Prof. Dr. Florian Zepf
Am Steiger 6, 07743 Jena
Florian.Zepf@med.uni-jena.de
www.kjp.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Neue Verfahren zur Auswertung hochdimensionaler Ergebnisse von Konnektivitätsuntersuchungen des Gehirns

Dr. Carolin Ligges (DFG, 2015-2018)

Im Projekt erfolgt die neurobiologische Therapieevaluation eines spezifischen Trainings bei der Lese-Rechtschreibstörung (LRS). Dazu werden Zweit- und Drittklässler mit LRS prä und post einer LRS-Therapie mittels EEG und psychologischer Leistungstests untersucht. Methodisch werden neuen Analyseverfahren für Konnektivitätsuntersuchungen auf der Grundlage von EEG-Daten entwickelt. Die Studie zielt auf die Objektivierung des Therapieerfolgs der Lese-Rechtschreibstörung bei Kindern.

Klang – Sprache – Schrift: Kognitive Grundlagen und pädagogische Anwendungen

Dr. Carolin Ligges (TMWWDG, 2016-2017)

Im Rahmen unseres Teilprojektes wird überprüft, welches Leseförderprogramm bei unterschiedlichen Konstellationen von Leseproblemen am wirksamsten ist. Die testpsychologische Validierung der untersuchten Förderansätze an der Universität Erfurt wird in Jena durch das Assessment von neurobiologischen Parametern erweitert. Das Projekt dient als Vorarbeit für die Beantragung einer DFG-Forschungsgruppe.

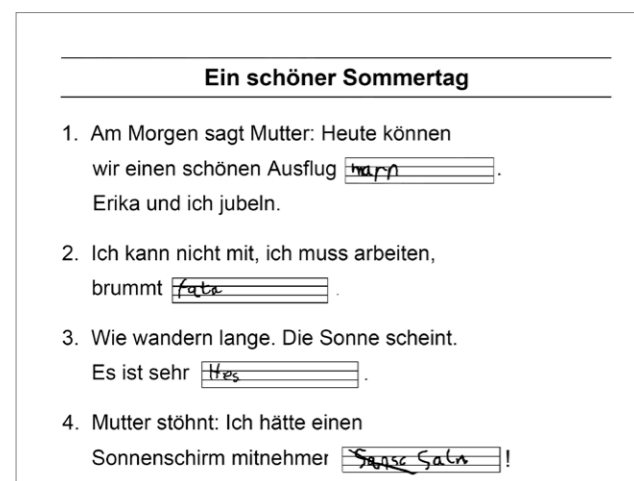


Abb. 1: Rechtschreibleistung eines 8-jährigen Mädchens in der 2. Klasse mit einer schweren Lese-Rechtschreibstörung

Abb. 2 (S. 97): Rechtschreibtraining gemäß der „Lautgetreuen Lese-Rechtschreibförderung“

Veränderung des autonomen Nervensystems und der Stressreaktivität durch eine pränatale Glucocorticoidexposition – Langzeituntersuchung

Dr. Carolin Ligges (seit 2007)

Ziel des Projektes ist die Erfassung der Auswirkungen einer pränatalen Glucocorticoid-Exposition auf die Stressreaktivität der HHN-Achse und das ANS sowie die kognitive und psychomotorische Entwicklung von Kinder im Schuleintrittsalter, deren Mütter im Rahmen einer erfolgreichen Frühgeburtsbehandlung im III. Schwangerschaftsdrittel ein- oder mehrfach mit Betamethason behandelt worden sind.

Neuronale Korrelate der Verarbeitung von emotionalen Gesichtern bei Kindern mit Selektivem Mutismus

Matthias Bolz (seit 2012)

Im Rahmen dieser Studie wird zum einen die Fähigkeit zur Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke bei Kindern mit Selektivem Mutismus mittels ereigniskorrelierter Potentiale untersucht. Zum anderen werden diese neuronalen Korrelate mit den Informationsverarbeitungsmustern von Kindern mit einer Sozialen Phobie verglichen.

CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY, PSYCHOSOMATIC MEDICINE AND PSYCHOTHERAPY

The Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy stands out due to its interdisciplinary team of medical specialists, psychologists and therapists. This team treats children and adolescents with various mental and psychosomatic problems.

Since November 2018 the clinic is under the leadership of Prof. Dr. Florian Zepf. He will focus his research in three major topics: developmental psychopathology, neurophysiology and neuropsychopharmacology/neurochemics.

RESEARCH PROJECTS

New methods for analyzing high dimensional results of brain connectivity studies

The project evaluates a dyslexia specific training via neurobiological data. Children of 2nd and 3rd grade with dyslexia are investigated by means of EEG and a psychological testbatterie before and after the training. New methods to analyze connectivity based on EEG data are developed. The study aims to objectify training success of dyslexia specific interventions.

Identification of factors influencing the effectiveness of reading programs in 3rd grade children with difficulties in reading

Aim of the project is the investigation, which reading program is most profitable for which constellation of reading difficulties. The testpsychological evaluation of the investigated intervention programs (responsibility: University of Erfurt) is supplemented by means of neurobiological data acquired at our department in Jena. The project is part of the research partnership "Sound - Language - Script: Cognitive foundations and educational applications", which aims at a proposal for a DFG research group.



Fig. 1 (p. 96): Spelling performance of an 8-year old girl in 2nd grade with severe dyslexia.

Fig. 2 (above): Spelling training according to "Lautgetreue Lese-Rechtschreibförderung" (phonetically accurate training in reading and spelling).

Impact of Prenatal Stress on brain ageing: long term effects of prenatal glucocorticoid exposure

Aim of the project is the investigation of longitudinal effects of prenatal glucocorticoid-exposition on the stress reactivity of the HHN-system, the autonomic nervous system as well as the cognitive and psychomotoric development of children, whose mothers have been treated with Betamethasone during pregnancy in order to prevent preterm birth.

Neuronal processing of emotional faces in children with selective mutism

This study investigates the ability of emotional face detection in children with selective mutism with eventrelated potentials. These neuronal correlates are further compared with the information processing patterns of children with social phobia.

PUBLICATIONS

Mahfouda S, Moore JK, Siafarikas A, Hewitt T, Ganti U, Lin A, Zepf FD. Gender-affirming hormones and surgery in trans adolescent minors. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018, DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30305-X

Runions KC, Morandini HAE, Rao P, Wong JWY, Kolla NJ, Pace G, Mahfouda S, Hildebrandt CS, Stewart R, Zepf FD. Serotonin and Aggressive Behaviour in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Acta Psychiatr Scand.* 2018, DOI: 10.1111/acps.12986

Königschulte W, Civi C, Hildebrand P, Gaber TJ, Fink GR, Zepf FD. Effects of serotonin depletion and dopamine depletion on bimodal divided attention. *World J Biol Psychiatry.* 2018, 8:1-37

Pester B, Lehmann T, Leistriz L, Witte H, Ligges C. Influence of imputation strategies on the identification of brain functional connectivity networks. *J Neurosci Methods.* 2018, 309:199-207

Gensthaler A, Dieter J, Raisig S, Hartmann B, Ligges M, Kaess M, Freitag CM, Schwenck C. Evaluation of a Novel Parent-Rated Scale for Selective Mutism. *Assessment.* 2018, 1073191118787328

KLINIK FÜR NEUROLOGIE

Die Klinik verfügt neben Normalstation, Tagesklinik und Ambulanzen über hochspezialisierte zertifizierte Arbeitsbereiche und anerkannte multidisziplinäre Zentren: Neuro-Intensivstation, Stroke-Unit, Schlaf- und Epilepsie-Monitoring, Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen, Botulinumtoxin und Motoneuronenerkrankungen, das Mitteldeutsche Kopfschmerz-, Multiple Sklerose-, Epilepsie-, Schlaganfall-, Schwindel-, Gedächtnis- und Fazialisnerv-Zentrum sowie das Schlaganfall-Telemedizin Netzwerk SATELIT. Spezialisierte Arbeitsgruppen erforschen zerebrale Plastizität und alterungsabhängige Hirnerkrankungen.

Direktor: Prof. Dr. med. Otto W. Witte
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Otto.Witte@med.uni-jena.de
www.neuro.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Die Bedeutung der GABAergen Depolarisation für die funktionelle Ausreifung des primären visuellen Kortex

Prof. Dr. Knut Holthoff, PD Dr. Knut Kirmse (DFG 2016-2019)

Im intakten heranreifenden Gehirn wirkt GABA vorwiegend als ein depolarisierender Neurotransmitter. In diesem Projekt beabsichtigen wir herauszufinden, in welchem Maße die depolarisierende GABA-Wirkung in unreifen Neuronen an der aktivitätsabhängigen Ausreifung des primären visuellen Kortex der Maus mitwirkt. Die Komplementarität der entwickelten methodischen Ansätze soll hierbei einen wichtigen Beitrag leisten, um mögliche kausale Funktionen der depolarisierenden GABAergen Übertragung für die aktivitätsabhängige Ausreifung des visuellen Kortex zu identifizieren.

ONTology-basierte Web-Datenbank zum Verständnis von Amyotropher Lateralsklerose

PD Dr. Julian Großkreutz (BMBF 2015-2018)

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) gibt es kaum Informationen über den potenziellen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren, Genotyp, Phänotyp und Überleben. Gentests sind dabei von großer Bedeutung. Ziel ist eine standardisierte Bewertung und eine ALS-Domain-Ontologie aufzubauen, die das medizinische Wissen darstellt und für das Zusammenspiel von ALS-Risikofaktoren implementiert. Das neuartige Ontologie-Toolset soll als klinisches, Forschungs- und Übungsinstrument präventive Strategien vorschlagen, spezifische Forschung anpassen und Therapien abstimmen, um individuelle Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Einfluss der intrazellulären Chlorid-abhängigen Modulation radialer glia-like Stammzellen auf die adulte Neurogenese

Dr. Silke Keiner (DFG 2018-2020)

Die adulte Neurogenese beinhaltet die Fähigkeit, zeitlebens neue Nervenzellen zu generieren. Trotz kontinuierlicher Bildung neuer Neurone nehmen der Stammzellpool, sowie die adulte Neurogenese stark ab und werden von einem Verlust an kognitiver Funktionalität begleitet. Der Neurotransmitter GABA nimmt dabei eine wichtige Rolle bei den Regulationsmechanismen der adulten Neurogenese ein. Ziel dieses Projektes ist die Identifikation neuer Regelmechanismen der Stammzellaktivierung und adulten Neurogenese in Abhängigkeit von der intrazellulären Chlorid-Konzentration.

HHDP – Einfluss von Häm und Hämabbauprodukten auf die zerebrale Gefäßreaktivität

Prof. Dr. Otto Wilhelm Witte, Prof. Dr. Knut Holthoff (DFG FOR 1738 2015-2018)

Ziel des Projekts ist die Untersuchung der Pathogenese des zerebralen Vasospasmus, einer schwerwiegenden Komplikation nach Hirnblutungen. Hämabbauprodukte wirken gefäßverengend und stehen im Verdacht maßgeblich an der Entstehung des arteriellen Gefäßkrampfes beteiligt zu sein. Durch Patientenprobenanalyse, die Nutzung funktioneller Bildgebung wie der Zwei-Photonen-Mikroskopie und der Hochfeld-MRT im Tiermodell sowie der Beteiligung der analytischen Chemie entsteht ein translationales Konzept, das zur Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen beitragen soll.

Abb. (S. 99): Querschnitt einer vasospastisch verengten Hirnarterie nach Applikation von Hämabbauprodukten. Bildaufnahme mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie nach immunhistochemischer Färbung des Präparats.

Die Leistungsfähigkeit in motorisch-kognitiven Doppelaufgaben: ein multidimensionaler Ansatz

PD Dr. Peter Bublak, PD Dr. Carsten Klingner, Prof. Dr. Otto W. Witte (DFG SPP 1772 2016-2018)

Mit höherem Alter nehmen Standunsicherheit und Sturzneigung unter Doppelaufgaben-Belastung zu. Dabei können Verarbeitungsgeschwindigkeit und das Fassungsvermögen des Aufmerksamkeitsfokus relevante Beschränkungen darstellen, die Interferenzen hervorrufen. Durch fMRI-, MEG- und EEG-Messungen können die daran beteiligten zerebralen Netzwerke identifiziert und ihre Wechselwirkung analysiert werden. Unser Projekt vereint die Fachgebiete der Bewegungswissenschaft, Kognitionspsychologie, Bildgebung und klinische Neurologie in einem interdisziplinären Ansatz.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Mit großem Erfolg konnten die Wissenschaftler der Klinik neue Drittmittelprojekte einwerben, die 2019 ihre Arbeit aufnehmen: ein Teilprojekt der DFG-Forschungsgruppe, die die aktive Wahrnehmung im Alter untersucht, eine neuroimmunologisch ausgerichtete Professur der Schilling-Stiftung samt Arbeitsgruppe und eine vom BMBF geförderte Nachwuchsgruppe, die sich die Verbesserung der Adhärenz bei neurogeriatrischen Patienten zum Ziel gesetzt hat.

NEUROLOGY

The Neurology Department offers outstanding patient care, education, and research programs. In addition to the Intensive Care Unit and Inpatient and Outpatient Clinics, the department comprises the Stroke Unit, Sleep- and Epilepsy Monitoring Units, special clinics for movement disorders, botulinum toxin therapy, epilepsy, headache disorders, motor neuron disease, neurovascular disorders as well as disorders related to dizziness and memory loss. The Research Groups focus on cerebral plasticity and age-dependent brain disorders.

RESEARCH PROJECTS

Importance of GABAergic depolarization for the functional maturation of the primary visual cortex

In the intact mature brain, GABA acts predominantly as a depolarizing neurotransmitter. In this project, we intend to find out to what extent the depolarizing GABA effect in immature neurons contributes to the activity-dependent maturation of the mouse primary visual cortex. The complementarity of the developed methodological approaches should make an important contribution to identify possible causal functions of the depolarizing GABAergic transmission for the activity-dependent maturation of the visual cortex.

ONTology-based Web Database for Understanding Amyotrophic Lateral Sclerosis

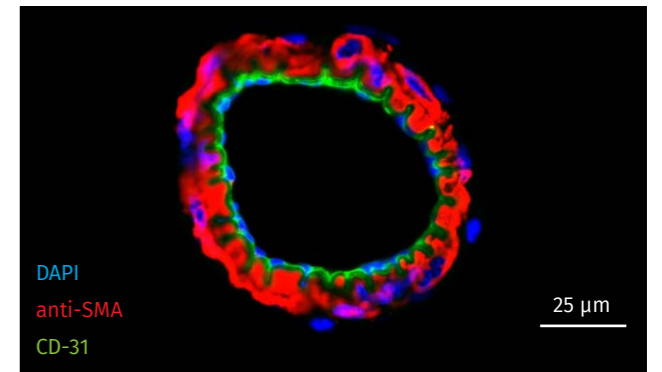
In ALS, there is still incomplete information about the potential relationship between risk factors, genotype, phenotype and survival. Genetic tests are of great importance. The aim is to build a standardized assessment and an ALS domain ontology that represents medical knowledge and implements it for the interplay of ALS risk factors. The novel ontology toolset will enhance clinical, research and training tools to improve the diagnosis and exploration of newly identified common pathophysiology. Propose preventive strategies, adapt specific research and agree on therapies to develop individualized treatment strategies.

Influence of intracellular Cl⁻ dependent modulation of radial glia-like stem cells on adult neurogenesis

Adult neurogenesis involves the ability to generate new nerve cells throughout life. Despite the continuous formation of new neurons, the stem cell pool as well as the adult neurogenesis decrease strongly and are accompanied by a loss of cognitive functionality. The neurotransmitter GABA plays an important role in the regulatory mechanisms of adult neurogenesis. The aim of this project is the identification of new regulatory mechanisms of stem cell activation and adult neurogenesis as a function of the intracellular chloride concentration.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Newly acquired projects with third party funding start in 2019: a subproject of the DFG research group "Active perception", a professorship of the Schilling Foundation in neuroimmunology and a junior research group funded by the BMBF, which aims to improve adherence in neurogeriatric patients.



HHDP – Impact of heme and heme degradation products on vascular reactivity in the brain

The aim of the project is to investigate the pathomechanism of cerebral vasospasm, a serious complication after cerebral hemorrhage. Heme degradation products have a vasoconstrictive effect and are suspected to be involved in the development of arterial vasospasm. By patient sample analysis, the use of functional imaging such as two-photon microscopy and high-field MRI in animal models, as well as analytic chemistry, this translational concept will contribute to the development of new therapeutic interventions after hemorrhagic stroke.

Fig. (above): Cross section of a vasospastic cerebral artery after application of heme degradation products.

Performance in motor-cognitive dual tasks: a multidimensional approach

As you get older, stance and stunt inclination increase under dual task load. At the same time, the processing speed and the volume of the attention focus may be relevant limitations that cause interference. By fMRI, MEG and EEG measurements, the involved cerebral networks can be identified and their interaction analyzed. Our project combines the fields of motion science, cognitive psychology, imaging and clinical neurology in an interdisciplinary approach.

PUBLICATIONS

Ain Q, Schmeer C, Penndorf D, Fischer M, Bondeva T, Förster M, Haenold R, Witte OW, Kretz A. Cell cycle-dependent and independent telomere shortening accompanies murine brain aging. *Aging (Albany NY)*. 2018, 10:3397-3420

Kirmse K, Hübner CA, Isbrandt D, Witte OW, Holthoff K. GABAergic Transmission during Brain Development: Multiple Effects at Multiple Stages. *Neuroscientist*. 2018, 24:36-53

Haselmann H, Mannara F, Werner C, Planagumà J, Miguez-Cabello F, Schmid L, Grünwald B, Petit-Pedrol M, Kirmse K, et al. Human Autoantibodies against the AMPA Receptor Subunit GluA2 Induce Receptor Reorganization and Memory Dysfunction. *Neuron*. 2018, 100:91-105

Rakers F, Rupprecht S, Dreiling M, Bergmeier C, Witte OW, Schwab M. Transfer of maternal psychosocial stress to the fetus. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017, pii:S0149-7634(16)30719-9

Aramillo Irizar P, Schäuble S, Esser D, Groth M, Frahm C, Priebe S, Baumgart M, Hartmann N, Marthandan S, Menzel U, Müller J, Schmidt S, et al. Transcriptomic alterations during ageing reflect the shift from cancer to degenerative diseases in the elderly. *Nat Commun*. 2018, 9:327

Die Professur für Orthopädie der Medizinischen Fakultät Jena ist am Deutschen Zentrum für Orthopädie der Waldkliniken Eisenberg angesiedelt.

Die Baumaßnahmen des Bettenneubaus der Waldkliniken liegen im Plan. Der Neubau garantiert die Kontinuität der studentischen Lehre am Krankenbett, der klinisch orientierten Forschung sowie der universitären klinischen Versorgung.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Matziolis
Klosterlausnitzer Str. 81, 07607 Eisenberg
georgios.matziolis@med.uni-jena.de
www.waldkliniken-eisenberg.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Adipositas beeinflusst die Beckenanhebung beim Einsetzen der Pfanne während der Implantation einer Hüftprothese

Steffen Brodt (2017-2018)

Die Bewegung des Beckens während der Implantation einer Hüfttotalendoprothese über den transglutealen Zugang in Rückenlage beeinflusst maßgeblich die Positionierung der Hüftpfanne. Traktion, die durch Retraktoren verursacht wird, führt zur Anhebung des Beckens und kann zur Fehlpositionierung der Pfanne führen. Die dynamische Bewegung des Beckens wurde während der Implantation der Prothese gemessen. Beim Einsetzen der Press-Fit-Pfanne wurde die zu operierende Seite um 4,4° angehoben. Dies korrelierte signifikant mit dem Body-Mass-Index sowie mit dem Bauch- und Beckenumfang des Patienten. Besonders bei übergewichtigen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko der Fehlpositionierung des Hüftkopfes.

Normierte Ganganalyseparameter korrelieren mit PROMs nach Knie-Totalendoprothesenimplantation

Prof. Dr. Georg Matziolis (2017-2018)

Bislang konnte nur ein schwacher Zusammenhang zwischen patient-related outcome measures (PROMs) und den Messergebnissen der Ganganalyse nach einer Knie-Totalendoprothese (K-TEP) gezeigt werden. In dieser Studie wurden die physiologischen Ganganalyseparameter vom arithmetischen Mittelwert einer Kontrollgruppe abgeleitet. Die Abweichungen der Ganganalyseparameter der operierten Patienten von den Mittelwerten wurden quadriert. Ein natürliches Gangmuster nach einer Knie-TEP führt zu besseren PROMs als ein nichtnatürliches Gangbild.

Die Toxizität von Lokalanästhetika gegenüber humanen kultivierten Chondrozyten

Benjamin Jacob (2017-2018)

Die am häufigsten angewendeten Lokalanästhetika bei orthopädischen Gelenkinjektionen sind Ropivacain, Bupivacain, und Lidocain. In dieser Studie wurde der Effekt dieser Anästhetika auf humane Chondrozyten untersucht. Zunächst wurden Chondrozyten aus humanen Kniegelenken isoliert. Diesen Kulturen wurden Lokalanästhetika hinzugefügt. Die Behandlung mit Lokalanästhetika führte *in vitro* zu Zellschäden der humanen Chondrozyten. Ropivacain scheint die geringste toxische Wirkung auf humane Chondrozyten zu haben. Daher sollte es bevorzugt bei Gelenkinjektionen eingesetzt werden.

Die Geometrie des proximalen und distalen Femurs beeinflusst die Fixation und Stabilität von Revisionschäften in der Hüft- und Knieendoprothetik

Markus Heinecke (2017-2018)

Diese Studie evaluierte die Verankerungstechniken unterschiedlicher Designs femoraler Revisionschäfte bei ausgedehnten Knochendefekten des proximalen und distalen Femurs. Das Schaftdesign (konisch vs. zylindrisch) und nicht die Geometrie des Femurkanals (proximal vs. distal) entschied über das Ausmaß der Verankerung. Bei konischen Schäften kann postuliert werden, dass es aufgrund der großen Kontaktfläche Reserven gibt, um eine konisch-zirkuläre Fixierung zu erreichen. Bei zylindrischen Schäften kann man nur von einer geringen Reserve für eine stabile Verankerung ausgehen.

Abb. (S. 101): CT-Schnitte zur Analyse des Metall-Knochen-Interfaces auf Höhe des proximalen, mittleren und distalen Schaftanteils am proximalen (a und b) und distalen Femur (c und d). a) LINK® MP, b) Zimmer Biomet® Revitan, c) LINK® Endo-Modell, d) Zimmer Biomet® Nexgen.

Anwendung von PEEK-Stäben zur Stabilisierung zirkumferenter lumbaler Spondylodesen

Patrick Strube (Deutsche Wirbelsäulenstiftung, 2017-2020)

Im Rahmen dieses prospektiven RCT soll geprüft werden, inwiefern die Anwendung von PEEK-Stäben (Polyetheretherketon-Kunststoff) im Vergleich zu Titan-Stäben bei stabilisierenden Operationen der Lendenwirbelsäule zu einer höheren Rate der knöchernen Heilung und zu einer geringeren Rate der Anschlusssegmentdegeneration führt. Zudem soll der Einfluss des Patientenalters und der Knochenqualität auf die Faktoren Anschlusssegmentdegeneration und knöcherner Heilung untersucht werden.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Die Wissenschaftler des Zentrums gehörten zu den Veranstaltern der Hüft- und Knie-Tagung 2018 in Frankfurt. Auf dem Jahreskongress 2017 der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft erhielt Christian Lindemann einen Posterpreis für seinen Beitrag „Prospektiver Vergleich des therapeutischen Wertes von periradikulären und Facettengelenksinfiltrationen“. Dr. Alexander Hölzl hat als Autor an der AWMF-Leitlinie thorakolumbale Frakturen mitgearbeitet.

The Professorship of Orthopedics of the Jena Faculty of Medicine is located at the Waldkliniken Eisenberg.

The building measures for the new hospital building of the Waldklinikum are on track. This building guarantees the continuity of student bedside teaching, clinical research and medical care on a university level.

RESEARCH PROJECTS

Patient Obesity Influences Pelvic Lift during Cup Insertion in Total Hip Arthroplasty through a Lateral Transgluteal Approach in Supine Position

Movement of the pelvis during implantation of total hip arthroplasty (THA) has a major influence on the positioning of the acetabular cup. Traction caused by retractors leads to pelvic lift and can result in cup malpositioning. The dynamic movement of the pelvis was measured during implantation of THA. When impacting the press-fit cup, the surgical side was raised by 4.4°. This correlates significantly with the body mass index and the patient's abdominal and pelvic circumference. Especially in obese patients, there is an increased risk of malpositioning of the acetabular cup.

Normalized gait analysis parameters are closely related to PROMs after total knee arthroplasty

Up to now only a weak connection could be shown between patient-related outcome measures (PROMs) and measurements obtained by gait analysis after total knee arthroplasty (TKA). In this study the physiological gait analysis parameters were deduced from arithmetic mean values taken from control patients. The deviances of the operated patients' gait analysis parameters from the arithmetic mean values were squared. A physiological gait pattern after TKA results in better PROMs than a non-physiological gait pattern does.

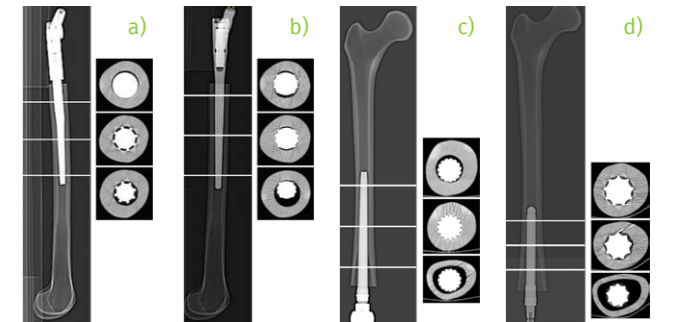
Local Anesthetics' Toxicity toward Human Cultured Chondrocytes

In orthopedic joint injection, the most frequently used local anesthetics are ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine. This study examines the effects of these anesthetics on human chondrocytes. Primary human chondrocytes were isolated from human knee joints. Local anesthetics were added to these cultures. Treatment with local anesthetics induces cell damage of human chondrocytes *in vitro*. Ropivacaine seems to have the lowest toxic potential on human chondrocytes, a feature that may favor its preference for use in joint injection.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Scientists of the department co-hosted the Hip and Knee Days in Frankfurt in 2018.

Christian Lindemann was awarded a poster prize of the German Spine Society 2017 for his contribution on the therapeutic value of periradicular and facet joint infiltrations. Dr. Alexander Hölzl contributed as an author to the compilation of the AWMF-guidelines for thoracolumbar fractures.



The Proximal and Distal Femoral Canal Geometry Influences Cementless Stem Anchorage and Revision on Hip and Knee Implant Stability

This study evaluated the anchoring principles of different femoral revision stem designs in extended bone defect situations of the proximal and distal femur. The stem design (conical vs cylindrical), not the geometry of the femoral canal (proximal vs distal), was decisive regarding the circumferential anchorage length. For the conical stems, it can be postulated that there are reserves available for achieving a conical-circular fixation as a result of the large contact length. For the cylindrical stems, only a small reserve for a stable anchorage can be assumed.

Fig. (above): CT-scan for analyzing the metal-bone-interface with cross section references of the proximal, shaft and distal part of the stem for the proximal (a and b) and the distal femur (c and d). a) LINK® MP stem, b) Zimmer Biomet® Revitan stem, c) LINK® Endo-Modell, d) Zimmer Biomet® Nexgen

PEEK-Rods for the stabilization in lumbar circumferential fusion – a prospective RCT

So far no prospective randomized clinical trial exists, researching the influence of the rod material on the success of intersomatic fusion or the progression of adjacent segment degeneration. Therefore, the aim of the present project is to compare PEEK vs. titanium rods with regard to that. Additionally, the impact of age and bone density on the results will be focused.

PUBLICATIONS

Strube P, Pfltzner BM, Streitparth F, Hartwig T, Putzier M. In vivo effects of bupivacaine and gadobutrol on the intervertebral disc following discoblock and discography: a histological analysis. Eur Radiol. 2017, 27:149-156

Kirschberg J, Goralski S, Layher F, Sander K, Matziolis G. Normalized gait analysis parameters are closely related to patient-reported outcome measures after total knee arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg. 2018, 138:711-717

Jacob B, Zippelius T, Kloss N, et al. Local Anesthetics' Toxicity toward Human Cultured Chondrocytes: A Comparative Study between Lidocaine, Bupivacaine, and Ropivacaine. Cartilage. 2018, doi: 10.1177/1947603518758436

Matziolis G, Krakow L, Layher F, et al. Patient-Specific Contact Stress Does Not Predict Polyethylene Wear Rate in a Specific Pressfit Cup. J Arthroplasty. 2017, 32:3802-3805.

Brodt S, Nowack D, Jacob B, et al. Patient Obesity Influences Pelvic Lift During Cup Insertion in Total Hip Arthroplasty Through a Lateral Transgluteal Approach in Supine Position. J Arthroplasty. 2017, 32:2762-2767

KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

Aktuelle Forschungsprojekte der Klinik untersuchen Ursachen, Verläufe und Therapie psychiatrischer Erkrankungen, sowie deren Prävention, insbesondere in Bezug auf Suizide bzw. Suizidversuche. Neben den psychopathologisch und psychotherapeutisch orientierten Forschungsansätzen haben sich in den letzten Jahren insbesondere neurobiologische Forschungsstrategien durchgesetzt, um die komplexe Interaktion zwischen Psyche und Gehirn zu erfassen. Nach der Emeritierung von Prof. Heinrich Sauer übernahm im September 2016 Prof. Karl-Jürgen Bär die kommissarische Leitung der Klinik.

Direktor: Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär
Philosophenweg 3, 07743 Jena
Karl-Juergen.Baer@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/psychiatrie

FORSCHUNGSPROJEKTE

Die kardial autonome Dysfunktion bei Patienten mit Schizophrenie

Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär (DFG, 2016-2019)

Eine verkürzte Lebenserwartung von 15-20 Jahren wurde für Patienten mit Schizophrenie beschrieben. Neben dem ungesunden Lebensstil und der antipsychotischen Medikation haben Studien der letzten Jahre wiederholt auf eine gemeinsame Pathophysiologie von Herzerkrankungen und Schizophrenie hingewiesen. In diesem Projekt werden Patienten mit und ohne kardiale autonome Dysfunktion in Bezug auf asymptotische kardiale Funktionsstörungen, Arrhythmierisiko, kognitive Defizite und strukturelle Hirnveränderungen untersucht.

Einfluss vom Omega-3-Fettsäuren in der indizierten Prävention von akut psychotischen Störungen

apl. Prof. Dr. Stefan Smesny

(Stanley Medical Research Institute, 2016-2018)

Die PURPOSE-Studie ist eine internationale, prospektiv randomisierte, multizentrische Studie zur Effektivität von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren in der Prävention psychotischer Episoden bei Hochrisiko-Patienten, d.h. der Verzögerung/Verhinderung des Ausbruchs von akut psychotischen Störungen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen unter 20 Jahren mit erhöhtem Risiko. Die Studie integriert struktur- und funktionsbildgebende Verlaufsuntersuchungen. Sie erfolgt unter Zusammenwirken mit dem in der Bildgebung bei psychotischen Störungen führenden Zentrum in Utrecht.

Einfluss psychotherapeutischer Interventionen auf die Hirnnetzwerke der Emotionsregulation bei Borderline-Patienten

apl. Prof. Dr. Stefan Smesny, Prof. Jürgen Reichenbach, Dr. Gerd Wagner (2017-2021)

Das Projekt untersucht den Einfluss einer emotionsfokussierten bzw. nicht-emotionsfokussierten Psychotherapie auf die Hirnaktivität und funktionelle Konnektivität in Hirnnetzwerken der Emotionsregulation bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD). Basierend auf dem schematherapeutischen Behandlungsmodell werden im randomisierten, verblindeten und parallelisierten Gruppensdesign zwei Therapievarianten verglichen. Dieses Projekt eröffnet neue Einblicke in Wirkfaktoren moderner Psychotherapieverfahren.

Netzwerk zur Suizidprävention in Thüringen (NeST)

Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Dr. Gerd Wagner (BMG, 2017-2020)

Das „Netzwerk zur Suizidprävention in Thüringen“ (NeST) dient einer engeren Vernetzung der an der Betreuung und Behandlung suizidgefährdeter Personen, ihrer Angehörigen sowie Hinterbliebener beteiligten Institutionen in Ostthüringen. Die Projektpartner sind das Universitätsklinikum Jena, die Thüringen-Kliniken „Georgius Agricola“ in Saalfeld sowie das Asklepios-Fachklinikum Stadtroda. Die Ziele der angestrebten Zusammenarbeit bestehen in der Implementierung einer Reihe suizidpräventiver Maßnahmen, um die Zahl der Suizide bzw. Suizidversuche zu senken.

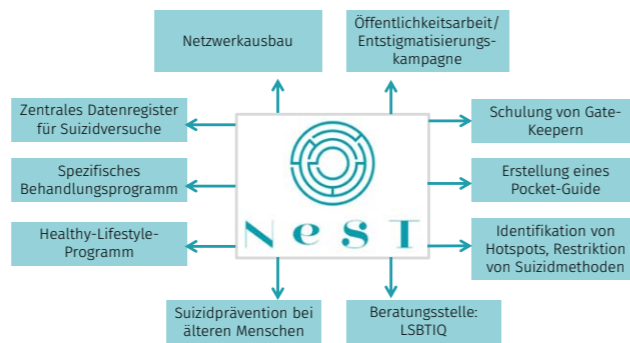


Abb.: Maßnahmen zur Suizidprävention bzw. zur verbesserten Versorgung der Menschen nach einem Suizidversuch.

Diskriminanzanalyse hirnstruktureller MR-Daten

Prof. Dr. Christian Gaser (2015-2017)

Ziel ist die Entwicklung neuer Diagnoseverfahren zur morphometrischen Analyse von Magnetresonanztomographie-Aufnahmen des Gehirns. Als Diagnosehilfen sollen dabei multivariate Diskriminanzverfahren eingesetzt werden, um eine bessere Früherkennung von Erkrankungen wie Schizophrenie oder Alzheimer Demenz zu erreichen.

PSYCHIATRY AND PSYCHOTHERAPY

Current research of the clinic is mainly focused on the investigation of causes, courses and treatment of psychiatric disorders, but also their prevention, especially prevention of suicides and suicide attempts. Beside the examination of psychopathology in and effects of psychotherapy on specific psychiatric disorders, our main focus was laid on the neurobiological investigations of complex interaction between mind and brain in the last years. After the retirement of Prof. Heinrich Sauer in September 2016, Prof. Karl-Jürgen Bär took over the position as head of the clinic.

RESEARCH PROJECTS

Cardiac autonomic dysfunction in patients with schizophrenia

Patients with schizophrenia have a shortened life expectancy of about 15-20 years. Beyond the effects accounted for by lifestyle and antipsychotic medication, several lines of evidence indicate a shared underlying pathophysiology of cardiac conditions and schizophrenia. In the present project schizophrenia patients with severe and with absent cardiac autonomic dysfunction will be investigated for possible long-term consequences for cardiac function, cognition and the underlying brain structure.

Placebo-controlled trial in subjects at Ultra-high Risk for Psychosis with Omega-3 fatty acids in Europe

The PURPOSE study is an international multicenter randomized controlled trial of omega-3 fatty acids vs. placebo for symptomatic patients at ultra-high risk for early progression to schizophrenia and other psychotic disorders aged below 20 years of age. This study aims to determine whether treating at risk individuals with omega-3 fatty acids, naturally-occurring molecules found in fish oil and other foods, can reduce the incidence of psychotic disorders in this group of individuals. It also includes structural and functional MRI investigations pre/post treatment.

Psychotherapy effects on brain networks of emotion regulation in patients with borderline disorder

The project investigates the influence of an emotion-focused or non-emotion-focused psychotherapy on brain activity and functional connectivity in brain networks of emotion regulation in patients with borderline personality disorder (BPD). Based on the schema therapy treatment model, two treatment variants are compared in the randomized, blinded and parallelized group design. This project opens new insights into the impact factors of modern psychotherapeutic interventions.

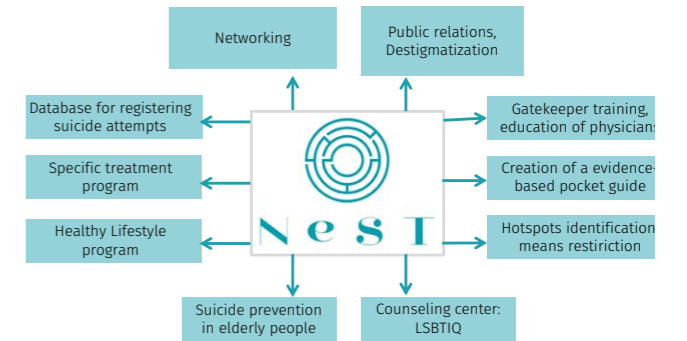


Fig.: Measures to prevent suicide or to improve care for people after suicide attempt.

Network for the prevention of suicides in Thuringia

The project "Network for the prevention of suicides in Thuringia" (NeST) serves the purpose of a closer networking of those institutions in East Thuringia which are involved in the care and treatment of suicidal persons, their relatives and bereaved people. The project partners are the University Hospital Jena, the Thüringen-Kliniken "Georgius Agricola" in Saalfeld and the Asklepios-Fachklinikum Stadtroda. The goals of the cooperation are the implementation of a series of suicide prevention strategies to reduce the number of suicides and suicide attempts.

Patients classification using computational morphometry

Aim of this project is to develop new classification methods of psychiatric and neurological disorders to aid diagnosis using computational morphometry. This project comprises the development of new MR image processing methods and their clinical application in the early detection of schizophrenia and Alzheimer's disease.

PUBLICATIONS

Smesny S, Milleit B, et al. Effects of omega-3 PUFA on immune markers in adolescent individuals at ultra-high risk for psychosis - Results of the randomized controlled Vienna omega-3 study. Schizophr Res. 2017, 188:110-117.

Franke K, Gaser C, et al. Premature brain aging in humans exposed to maternal nutrient restriction during early gestation. Neuroimage. 2018, 173:460-471.

Schumann A, Andrack C, Bär KJ. Differences of sympathetic and parasympathetic modulation in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017, 79(B):324-331.

Wagner G, de la Cruz F, Köhler S, Bär KJ. Treatment Associated Changes of Functional Connectivity of Midbrain/Brainstem Nuclei in Major Depressive Disorder. Sci Rep. 2017, 7:8675.

Wise T, Radua J, Via E, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. Mol Psychiatry. 2017, 22:1455-1463

KLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE UND RADIOONKOLOGIE

Im Juli 2017 übernahm Prof. Dr. Andrea Wittig die Professur für Strahlentherapie und Radioonkologie und die Leitung der Klinik. Eine weitere Verbesserung der pflegerischen und der therapeutischen Versorgung der Patienten konnten durch den Umzug der Stationen und die technische Aufrüstung des Tomotherapiegerätes erreicht werden. Letztere ermöglicht noch schnellere und präzisere intensitätsmodulierte, bildgeführte Bestrahlungstechniken als bisher und unterstützt die Forschungsansätze insbesondere im Bereich der adaptiven Bestrahlungsplanung. Weitere Schwerpunkte sind die Atemgetriggerte, hypofraktionierte Radiotherapie, stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie von Hirn- und Schädelbasistumoren, die Ganzkörperbestrahlung mittels Tomotherapie und die High-dose-rate Brachytherapie.

Direktorin: Prof. Dr. Andrea Wittig
Bachstraße 18, 07743 Jena
strahlentherapie@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/strahlenklinik/

FORSCHUNGSPROJEKTE

Einfluss der adjuvanten Strahlentherapie auf die im Blut zirkulierenden epithelialen Tumorzellen

Dr. Matthias Mäurer (2016-2019)

Ziel der Studie ist die Bestimmung und Charakterisierung von im peripher venösen Blut zirkulierenden epithelialen Tumorzellen (CETC) bei Patientinnen mit primär nicht metastasiertem Mammakarzinom vor, während und nach der adjuvanten Strahlentherapie. Neben der quantitativen Messung werden einzeln isolierte Tumorzellen hinsichtlich der Expression ausgewählter Kandidatengene untersucht. Zudem wird überprüft, ob und in welchem Umfang die zirkulierenden Tumorstammzellen *in vitro*-Tumorsphären bilden.

Bedeutung der Körperstereotaxie von Lungen- und Lebermetastasen mit ablativen Bestrahlungsdosen im multimodalen Behandlungskontext

Prof. Dr. Andrea Wittig (2017-2019)

Die AG Stereotaxie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie untersucht die Bedeutung der stereotaktischen Radiotherapie (SBRT) u.a., bei Oligometastasierung im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte. Basierend auf einer gemeinsamen teils prospektiven, teils retrospektiven Datensammlung wurde die Bedeutung der SBRT pulmonaler Metastasen beim Nierenzellkarzinom und pulmonaler und hepatischer Metastasen beim kolorektalen Karzinom untersucht. Die Sicherheit und Effektivität der SBRT bei multiplen pulmonalen Metastasen oder wiederholten SBRT wurden zudem evaluiert.

WEITERE PROJEKTE

Toxizität und Effektivität der Kombination einer stereotaktischen Radiotherapie mit zielgerichteten Medikamenten oder Immuntherapeutika.

Dr. Nasrin Abbasi-Senger, Prof. Dr. Andrea Wittig (2017-2018)

Proteomprofil des Urins zur Detektion von Tumorbiomarkern und zur Therapieüberwachung.

Prof. Dr. Andrea Wittig (2017-2018)

Einfluss des Modulationsfaktors und der Anzahl der Berechnungsiterationen auf die Planqualität bei der Helikalen Tomotherapie

Simon Howitz, PD Dr. Thilo Wiezorek (2017-2018)

Die Tomotherapie ist aufgrund des binären Multileafkollimators und der simultanen Bewegung von Gantry und Behandlungstisch eine hoch dynamische Technik. Die Anzahl der Berechnungsiterationen und ein hoher Modulationsfaktor verbessert die Planqualität hinsichtlich Dosisabdeckung des Zielgebiets, Dosishomogenität und -konformität sowie der Schonung von Risikostrukturen. Allerdings erhöht dies auch die technische Komplexität der Bestrahlung. Die dosimetrischen Verifikationen der Bestrahlungspläne stimmen trotzdem exzellent mit den Berechnungen überein, so dass trotz dieser Komplexität eine sichere und reproduzierbare Strahlapplikation gewährleistet sind.

Evaluierung von Tumorvolumina und deren Veränderung in der kurativ-intendierten Radiotherapie des lokal-fortgeschrittenen NSCLC

Dr. Matthias Mäurer (ARO DKG, 2017-2018)

In einem multizentrischen Studienprojekt wurde die prognostische Aussagekraft des makroskopischen Tumorvolumens vor Radiochemotherapie sowie dessen Veränderungen während der Behandlung bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchiolalkarzinomen (NSCLC) untersucht. An dem Projekt beteiligten sich 21 Zentren in Deutschland, der Schweiz, Belgien, Spanien und Österreich. Insgesamt flossen die Daten von 346 Patienten in die Auswertung ein.

Abb. (S. 105): Tumorverkleinerung und mögliche adaptierte Radiotherapientechnik während des Behandlungsverlaufs beim NSCLC.

RADIOTHERAPY AND RADIATION ONCOLOGY

Prof. Dr. Andrea Wittig is Head of Department and Professor for Radiotherapy and Radiation Oncology since July 2017.

A further improvement in therapy and care for the patients could be achieved by a relocation of the wards and the update of tomotherapy to allow even more precise image guided radiotherapy. A new innovative treatment planning system allows for research projects targeting biological and geometrical adaptive strategies, partly as adaptive personalized treatments.

Other focal points are gating, hypofractionated radiotherapy, single and multiple fraction stereotactic radiotherapy of benign and malignant tumors of the brain and base of skull, whole body radiotherapy using tomotherapy, and high dose brachytherapy

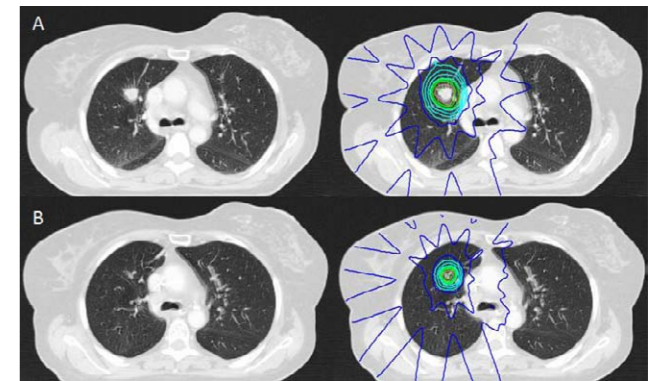


Fig.: Tumor shrinkage and possible adapted radiotherapy technique during treatment of NSCLC.

RESEARCH PROJECTS

Influence of adjuvant radiotherapy on circulating epithelial tumor cells

The aim of the study is to determine and characterize circulating tumor cells in peripheral blood of patients with primarily non-metastatic breast cancer before, during and after adjuvant radiotherapy. In addition to quantitative measurements, individually isolated tumor cells are examined for the expression of selected genes. Furthermore, it is examined whether and to what extent the circulating cancer stem cells form tumorspheres *in vitro*.

Impact of stereotactic body radiotherapy of lung- and livermetastases in the context of multimodal treatments

The working group stereotactic radiotherapy of the German Association for Radiotherapy evaluates the impact of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in distinct clinical situations. Our Department is involved in building a partly retrospective, partly prospective data base to evaluate the impact of SBRT of lung metastases in oligometastatic renal cell carcinoma and SBRT of lung- and liver metastases of oligometastatic colorectal cancer. Safety and efficacy of multiple and/or repeat stereotactic treatments of the lung were investigated.

The impact of modulation factor and number of iterationson plan quality for Helical TomoTherapy

Helical TomoTherapy enables a high degree of dose modulation due to a fast binary multi-leaf collimator and simultaneous movements of gantry and couch. A high number of iterations and a high modulation factor improves plan quality with respect to dose coverage of the planning target volume, dose homogeneity, conformity and sparing of organs at risk. Despite the high level of technical complexity of these plans, the dosimetrical verification show an excellent agreement between the measured and the calculated dose, ensuring safe and reproducible treatments.

Evaluation of tumor volume changes before and during curative radical radiotherapy of locally advanced NSCLC and its prognostic relevance

In a multicenter study, the prognostic significance of the macroscopic tumor volume before radiochemotherapy and its variations during radiotherapy was investigated in patients with non-small cell lung cancer. A total of 21 centers in Germany, Switzerland, Belgium, Spain and Austria participated in the project. In total, data of 346 patients were analyzed.

FURTHER PROJECTS

Toxicity and Efficacy of combined stereotactic radiotherapy and systemic targeted or immune therapy

Proteomprofil des Urins zur Detektion von Tumorbomarkern und zur Therapieüberwachung

PUBLICATIONS

Steiniger B, Berger R, Eilzer S, Kornhuber C, Lorenz K, Peil T, Reiffenstuhl C, Schilz J, Schröder D, Schwedas M, Pensold S, Walke M, Weibert K, Wolf U, Wiezorek T. Patient-related quality assurance with different combinations of treatment planning systems, techniques, and machines. *Strahlenther Oncol.* 2017, 193:46-54

Burjakow K, Fietkau R, Putz F, Achterberg N, Lettmaier S, Knippen S. Fractionated stereotactic radiation therapy for adrenal metastases: contributing to local tumor control with low toxicity. *Strahlenther Oncol.* 2018 doi: 10.1007/s00066-018-1390-3

Klement RJ, Hoerner-Rieber J, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for multiple pulmonary oligometastases: Analysis of number and timing of repeat SBRT as impact factors on treatment safety and efficacy. *Radiother Oncol.* 2018, 127:246-252

Zaragoza FJ, Eichmann M, Flühs D, Wittig A, Sauerwein W, Brualla L. Monte Carlo simulation of the treatment of uveal melanoma using measured heterogeneous Ru-106 plaques. *Ocul Oncol Pathol.* 2018, DOI: 10.1159/000492599

Rieber J, Abbasi-Senger N, et al. Influence of Institutional Experience and Technological Advances on Outcome of Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Lung Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017, 98:511-520

KLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN

Mit dem Umzug unserer Klinik in den Neubau in Lobeda wurde ein GMP-konformer Radiopharmaziebereich eingeweiht, der für die Entwicklung und Herstellung neuer Radiodiagnostika und -therapeutika genutzt wird. Dabei arbeiten wir Chemikern der Friedrich-Schiller-Universität zusammen.

Wir entwickeln und erproben von Konzepten für die nuklearmedizinisch-sonographische Hybridbildgebung, arbeiten an der Weiterentwicklung unseres *In-ovo*-Versuchsmodells mit embryonierten Eiern großer Laufvögel und führen Projekte zur Wertigkeit des Positronenstrahlers Iod-124, der Atemhalte-technik bei PET Untersuchungen und des 3D-Ultraschalls fort.

Direktor: PD Dr. med. Martin Freesmeyer
Am Klinikum 1, 07747 Jena
nuklearmedizin@med.uni-jena.de
www.nuklearmedizin.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Sensornavigierte Echtzeit-Fusion nuklearmedizinischer Schnittbilder mit Ultraschall

PD Dr. Martin Freesmeyer (2014-2020)

Die Option der sensornavigierten Echtzeit-Fusion nuklearmedizinischer Schnittbilder mit Ultraschallbildern kann die Abklärung nicht eindeutiger SPECT- und PET/CT-Befunde wesentlich erleichtern. Ziel ist es, die Bedingungen für den Einsatz in der Routine zu bestimmen, zu entwickeln und umzusetzen.

Neue PET-Tracer für die Leberbildgebung

Dr. Tobias Niksch, Julia Greiser (2012-2020)

Neuartige DAZA-basierte Liganden wurden mit ⁶⁸Ga markiert, wobei sich in einem *In-ovo*-Bildgebungsmodell mit Straußembryonen eine schnelle und spezifische Anreicherung in der Leber sowie biliäre Exkretion zeigte. Mittels Sektion der Embryonen wurde die Biodistribution untersucht und die *In vivo*-Stabilität nachgewiesen. Weiterhin soll die Überprüfung der Tracer an klassischen Tiermodellen erfolgen. Darüber hinaus wird die GMP-konforme Herstellung etabliert.

3D-Sonographie in die Schilddrüsendiagnostik: Etablierung und Validierung

Dr. Thomas Winkens (2014-2019)

Die Sonographie ist von großer Bedeutung bei der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Neuerdings stehen verschiedene 3D-Ultraschallverfahren zu Verfügung. Anhand klinischer Daten sollen bildgebende Verfahren (Standard-US, verschiedene 3D-US-Verfahren) hinsichtlich der Genauigkeit bei der Volumenbestimmung verglichen werden.

Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und effektiver Halbwertszeit im Rahmen der Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms

Dr. Falk Günhe (2014-2021)

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat eine verzögerte Ausscheidung von Radiojod (Iod 131) zur Folge, die konsekutive Retention führt zu einer höheren Strahlenexposition. Durch die Beschreibung dieses Zusammenhangs in einem mathematischen Modell soll es zukünftig möglich sein, bei Patienten mit Niereninsuffizienz konkrete Handlungsempfehlungen bezüglich der Reduktion der zu verabreichenden Radiojodmenge geben zu können.

Ein präklinisches *In-ovo*-Bildgebungsmodell mit embryonierten Eiern großer Laufvögel

PD Dr. Martin Freesmeyer, Dr. Thomas Winkens (2016-2022)

Die Verwendung embryonierter Hühnereier zur Vermeidung von Versuchen an Säugetieren ist in der präklinischen Forschung etabliert, erfordert aber bei nuklearmedizinischen Applikationen eine dedizierte Infrastruktur (Kleintierbildgebung) und weist Limitationen bei Positronenstrahlern mit hoher Energie auf. Die Übertragung des Modells auf größere Objekte ermöglicht die *In-ovo*-Bildgebung an vorhandenen humanmedizinischen PET/CT-Scannern. Die Eignung embryonierter Straußeneier wurde grundsätzlich untersucht, wobei zukünftig Techniken zur Präparation der Kalkschale, der Gefäßpunktion, der Vitalitätsüberwachung und der Immobilisierung mittels Narkosegasen für embryonierte Eier von Strauß, Nandu und Emu entwickelt sowie Parameter für die PET/CT optimiert werden sollen.

Abb. (S. 107): Straußenei-PET/CT-Scan 60 Minuten nach Verabreichung von [⁶⁸Ga] Ga-TMeOHB-DAZA: Kontrastmittelverstärkte 3D-VRT-CT (links) und PET/CT (rechts) zeigen eine hohe Leberaufnahme und -ausscheidung über die Galle in den Darm.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

2017 konnte ein Patent für „Neue DAZA-Chelatoren als Liganden in der Leberbildgebung“ angemeldet werden.

NUCLEAR MEDICINE

In 2017, the Clinic of Nuclear Medicine moved into a new building including a ward with 11 treatment beds. Also, a GMP-compliant radiopharmaceutical laboratory was installed to develop and manufacture new radiodiagnostics and -therapeutics. In this regard, we cooperate with the Institute of Inorganic and Analytical Chemistry at Jena University. Furthermore, we develop concepts for nuclear medicine and sonographic hybrid imaging, refine our *in ovo* imaging concept with embryonated eggs of large ratites, and continue projects on the value of the positron emitter Iodine-124, the breath holding techniques in PET examinations and 3D ultrasound with thyroid glands.

RESEARCH PROJECTS

Sensor-navigated real-time fusion of nuclear medicine 3D-tomographic images with ultrasound

Real-time fusion of nuclear medicine images with ultrasound images facilitates the verification of ambiguous SPECT and PET/CT findings. The aim of this work is to determine, develop and implement the conditions for use in clinical routine setting.

Development of novel PET tracers for the hepatobiliary imaging

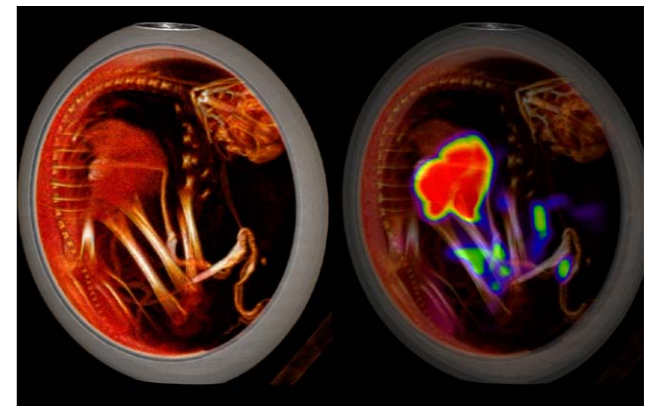
Novel hepatotrope DAZA-based ligands were labelled with ⁶⁸Ga. The ⁶⁸Ga tracers show rapid and specific accumulation in the ostrich embryo liver and subsequent biliary excretion into the bowel, as shown by an *in ovo* ostrich imaging model. Following dissection of embryos, the biodistribution was quantified and *in vivo* stability was analyzed. Further studies will involve multiple *in ovo* administrations for statistical relevance and application to classic animal models. The tracer production is currently under validation for GMP.

3D sonography in thyroid diagnosis: introduction and validation

Ultrasonography of the thyroid gland is of great importance in the diagnosis and treatment of thyroid diseases. Recently, various 3D ultrasound methods are available. Based on phantom measurements, various imaging methods (CT, MRI, conventional US, 3D-US method) are compared in terms of accuracy in the volume determination. For this multimodally compatible thyroid phantoms are developed and studied.

Prospective investigation of the relationship between renal function and effective half-life in the context of radioiodine therapy of thyroid cancer

Reduced kidney function leads to prolonged excretion of radioiodine, therefore increasing patients' radiation exposure. The aim of this study is to investigate the exact correlation between the above-mentioned parameters by developing a mathematical formula. This model will be able to answer questions about how to reduce prescribed radioiodine activity in the case of renal insufficiency.



Development of a preclinical *in ovo* imaging model using embryonated eggs of large ratite birds

Chick embryos are established research models in preclinical research and help to avoid studies in mammals, but usually dedicated infrastructure (small animal imaging devices) is needed. Regarding molecular imaging, limitations with positron-emitting isotopes with high energies are noticed. A transfer of *in ovo* imaging to larger objects enables the use of widely available human PET/CT scanners. Recently, we published our initial experiences with ostrich egg. Further projects aim to establish the feasibility of ostrich, rhea and emu eggs for imaging, to evaluate methods of eggshell dissection, vascular access, monitoring, medication, immobilization by means of anesthetic gases and to optimize PET/CT parameters.

Fig.: Ostrich egg 60 minutes after administration of [⁶⁸Ga]Ga-TMeOHB-DAZA: 3D-VRT contrast-enhanced CT (left), PET/CT (right) demonstrate high liver uptake and excretion into the bowel.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

A patent application has been made for "New DAZA-Chelators as ligands for liver imaging" in 2017.

PUBLICATIONS

Freesmeyer M, Kuehnel C, Opfermann T, Niksch T, Wiegand S, Stolz R, Huonker R, Witte OW, Winkens T. The Use of Ostrich Eggs for In Ovo Research: Making Preclinical Imaging Research Affordable and Available. *J Nucl Med*. 2018, 59:1901-6

Freesmeyer M, Gabler AS, Kühnel C, Winkens T. Late ¹²⁴I PET/CT Uptake Measurement-Assessment of Appropriate Examination Protocol in Benign Thyroid Diseases. *Clin Nucl Med*. 2017, 42:514-519

Günhe F, Kühnel C, Freesmeyer M. Comparing pre-therapeutic ¹²⁴I and ¹³¹I uptake tests with intra-therapeutic ¹³¹I uptake in benign thyroid disorders. *Endocrine*. 2017; 56:43-53

Greiser J, Kühnel C, Görls H, Weigand W, Freesmeyer M. N,1,4-Tri(4-alkoxy-2-hydroxybenzyl)-DAZA: efficient one-pot synthesis and labelling with ⁶⁸Ga for PET liver imaging *in ovo*. *Dalton Trans*. 2018, 47:9000-9007

Freesmeyer M, Günhe F, Kühnel C, Opfermann T, Winkens T, Werner A. Determination of effective half-life of ¹³¹I in patients with differentiated thyroid carcinoma: comparison of cystatin C and creatinine-based estimation of renal function. *Endocrine*. 2018, doi: 10.1007/s12020-018-1800-4

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR UROLOGIE

Direktor: Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Am Klinikum 1, 07747 Jena
urologie@med.uni-jena.de
www.urologie.uniklinikum-jena.de

Die Klinik ist Teil des DKG-zertifizierten Onkologischen Zentrums sowie des Prostatakarzinomzentrums. Wir bieten alle modernen Behandlungsverfahren einschließlich minimal invasiver Techniken sowie die Nierentransplantation an. Zahlreiche Eingriffe werden roboterassistiert laparoskopisch (DaVinci) durchgeführt, u.a. die Prostatektomie und Prostataadenomektomie, Zystektomie mit intrakorporaler Harnableitung und Niereneingriffe (u.a. Nierentumorresektion). In der Lehre fokussieren wir häufige urologische Krankheitsbilder und nehmen an der Studienreform sowie dem Projekt PJPlus teil. Wir leiten mit Unterstützung des ZKS Jena vier große, teils multinationale klinische Studien u.a. zu Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Blasen- und Nierenkrebs. Experimentelle Forschungsprojekte untersuchen molekulare Mechanismen der Karzinogenese und Biomarker.

FORSCHUNGSPROJEKTE

TITAN RCC / TCC - Abgestufter immuntherapeutischer Behandlungsansatz mit Nivolumab beim metastasierten oder fortgeschrittenen Nierenkrebs bzw. Harnblasenkarzinom

Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (AIO-Studien-gGmbH 2016-2021)
TITAN RCC / TCC sind offene Phase-2-Studien einer Nivolumab-Monotherapie mit zusätzlichen Nivolumab/Ipilimumab „Boost“-Zyklen bei Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem (2. Linie bei RCC, 2. und 3. Linie bei TCC), fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko nach IMDC bzw. fortgeschrittenem oder metastasiertem Harnblasenkarzinom. Primäre Endpunkte der Studien sind die objektiven Ansprechraten. Sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben, behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse und die Lebensqualität. Explorative Endpunkte sind die Immunogenität der Nivo-Monotherapie bzw. Nivo/Ipi-Kombination.
EudraCT-Nummer RCC: 2016-002307-26, TCC: 2016-004857-33

Detektion von Harnblasenkarzinomen durch die Messung von flüchtigen Gaskomponenten im Urin mittels einer sensorischen elektronischen Nase

Dr. Daniel Steinbach (2014-2019)
In Kooperation mit der EAH Jena wird die „Elektronische Nase“, ein sensorisches Messsystem zur Detektion von Molekülen in der Gasphase über Urin hinsichtlich der Anwendbarkeit zur Detektion von Harnblasenkarzinomen untersucht. In der Pilotstudie wurde eine Sensitivität und Spezifität von 75 % und 86 % erreicht. Die laufende Validierungsstudie mit ca. 150 Patienten zeigt eine Testgenauigkeit für die Detektion eines Karzinoms von 80 %. Außerdem wird der Einfluss verschiedener Messparameter untersucht.

Diagnostische Methylierungssignaturen beim Harnblasenkarzinom

Dr. Daniel Steinbach (2015-2018)
Für das Harnblasenkarzinom gibt es viele bekannte Methylierungssignaturen. Jedoch sind keine Marker mit ausreichendem Vorhersagewert etabliert. Für das Zervixkarzinom wurde von der Jenaer Oncnostics GmbH (Ausgründung des UK) ein diagnostischer Kit auf Basis der DNA-Methylierung entwickelt. Wir testeten diesen Kit am Urinsediment von Urologie-Patienten. In Kombination mit der Urinzytologie ist die Detektion eines Harnblasenkarzinoms mit einer Sensitivität von 80 % bei einer Spezifität von 97 % möglich.

Aufklärung von molekularen Mechanismen und Signalwegen in der Progression des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Dr. Daniel Steinbach (IZKF 2018-2019)
Die molekularen Mechanismen, welche zur Progression des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBC) zum muskelinvasiven Karzinom führen, sind noch unzureichend aufgeklärt. Durch exomweite Tiefensequenzierung von NMIBC's und deren Progressumoren wurden spezifische Mutationen, vor allem in regulatorischen untranslatierten Regionen (UTR), detektiert. Die Auswirkungen der Mutationen und die Funktionen der betroffenen UTR und Gene werden in Zellkultur untersucht. Assoziierte Signalwege können Hinweise zu möglichen Therapietargets geben.

Abb. (S. 109): Genmutationen und deren Einfluss auf Signalwege der Tumorzelle können für die Progression des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms zum muskelinvasiven Tumor verantwortlich sein. (untere Grafik in Anlehnung an Knowles & Hurst 2015, Nature Reviews Cancer)

WEITERE PROJEKTE

NIMBUS: Klinische Studie zum Dosierungsschema von BCG beim nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Deutsche Krebshilfe 2013-2020) EudraCT Nummer 2010-019181-91

UROLOGY

The clinic is a part of the DKG certified Oncology Center and the Prostate Cancer Center. We provide all modern treatment procedures including minimally invasive techniques and kidney transplantation. Numerous inventions are carried out by robotic assisted laparoscopy, i.a. prostatectomy, adenectomy, cystectomy with intracorporal urinary diversion and resection of renal tumors. The education focused on frequent urological diseases. We take part on the education reform and the project "Practical Year Plus". We direct with support of the Center for Clinical Studies three large, partly multinational clinical trials. Research projects investigate the molecular mechanisms of carcinogenesis and molecular biomarkers.

RESEARCH PROJECTS

TITAN RCC / TCC – Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with Renal Cell Carcinoma and Transitional Cell Carcinoma

TITAN RCC / TCC are phase 2, open-label studies of nivolumab mono-therapy with additional nivolumab/ipilimumab "boost" cycles in previously untreated and pretreated (2nd line in RCC, 2nd and 3rd line in TCC), advanced or metastatic renal cell carcinoma subjects with intermediate and high risk disease according to IMDC and advanced or metastatic transitional cell carcinoma. The primary endpoints are objective response rates. Secondary endpoints include overall survival, treatment emergent AEs and quality of life. Exploratory endpoints include immunogenicity of nivo mono and nivo/ipi combination therapy.

Detection of urinary bladder carcinomas by measuring volatile gas components in urine by an electronic nose

In cooperation with EAH Jena, the "Electronic Nose", a sensory measuring system which detects molecules in gas phase, is investigated for detection of bladder cancer in urine samples. In the pilot study, bladder carcinomas (BCa) was detected with a sensitivity and specificity of 75 % and 86 %, respectively. The current evaluation study with about 150 patients shows an accuracy for detecting of BCa of 80 %. Furthermore, we analyze the influence of different measurement parameters.

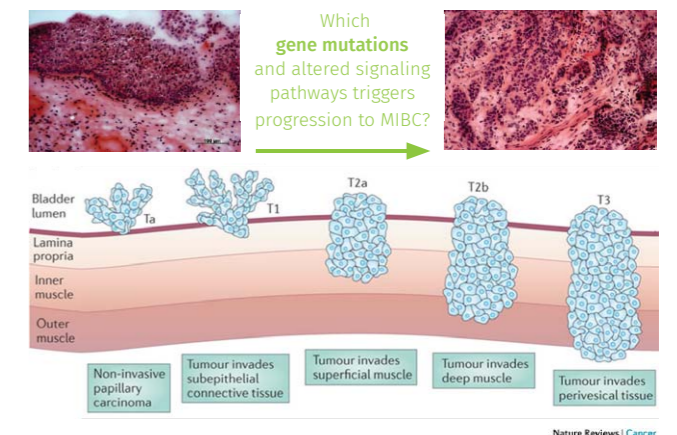
Methylation signatures in bladder carcinoma

Many methylation signatures are known for the urinary bladder carcinoma. However, no markers with sufficient predictive value are established. The Oncnostics GmbH Jena developed a diagnostic kit based on DNA methylation for cervical cancer. We tested this kit on urine from urologic patients. In combination with the urine cytology, we achieved a sensitivity of 80 % and a specificity of 97 % for detecting of bladder cancer.

FURTHER PROJECTS

NIMBUS – Treatment of High Grade Non-Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder

Progression of non-muscle-invasive bladder cancer



Molecular mechanism and pathways in the progression of non-muscle invasive bladder cancer

The molecular mechanisms of progression of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) are not fully understood. Deep exome sequencing of NMIBC and corresponding muscle invasive bladder carcinomas identified specific mutations, especially in regulatory untranslated regions (UTR) of genes. We investigate the effect of these mutations and the function of the affected UTR and genes in cell culture. Associated signaling pathways could identify possible therapy targets.

Fig. (above): Gene mutations could trigger the progression of NMIBC to muscle-invasive bladder cancer by altering signal pathways (lower figure based on Knowles & Hurst 2015, Nature Reviews).

PUBLICATIONS

Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018, 378:1277-1290

Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017, 18:312-322

Dyrskjøt L, Reinert T, Algaba F, et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. *Eur Urol.* 2017, 72:461-469

van Kessel KEM, van der Keur KA, Dyrskjøt L, Algaba F, Welvaart NYC, Beukers W, Segersten U, Keck B, Maurer T, Simic T, Horstmann M, Grimm MO, et al. Molecular Markers Increase Precision of the European Association of Urology Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Progression Risk Groups. *Clin Cancer Res.* 2018, 24:1586-1593

Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bähr O, Eigentler TK, Grimm MO, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev.* 2017, 57:36-49

KLINIK FÜR GEBURTSMEDIZIN

Der Berichtszeitraum 2017/18 war vom Umzug der Klinik und des Plazentalabors an den neuen Standort im Klinikum Lobeda geprägt, der hervorragende neue Möglichkeiten für die experimentelle und klinische Forschung, insbesondere für die interdisziplinäre Zusammenarbeit eröffnet. Durch Drittmittel-einwerbung in klinischen Studien konnte ein Studiensekretariat etabliert werden, welches die Koordination und das Datenmanagement in klinischen Studien deutlich verbessert hat.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Funktionelle Analyse von MicroRNAs in Trophoblastzellen als Biomarker für Plazentationsstörungen

Dr. Diana Maria Morales Prieto (DFG, 2014-219)

Wir vermuten, dass schwangerschafts-assoziierte miRNAs (Cluster C19MC und C14MC) eine wichtige Rolle in der menschlichen Implantation und Plazentation durch die Regulation wichtiger Funktionen von Trophoblastzellen spielen. Wir erwarten, dass sich die miRNA-Expressions-Muster in Plazenten pathologischer Schwangerschaften von denen gesunder Plazenten unterscheiden. Dieses Projekt hat zum Ziel, die physiologische Rolle der miRNAs in der Schwangerschaft zu untersuchen und zur Etablierung von miRNAs als Biomarker für Schwangerschaftsstörungen beizutragen.

Embryonale nicht-kodierende RNAs in der menschlichen Plazenta und im mütterlichen Blutkreislauf

apl. Prof. Dr. Udo Markert (DFG, 2017-2020)

Die regulatorische Rolle nicht-kodierender RNAs (ncRNAs) in der Plazenta soll mittels RNA-Sequenzierung in Kooperation mit dem Institut für Bioinformatik der FSU detailliert untersucht werden. Einen Schwerpunkt bilden die längeren ncRNA, mit der Frage, welche Fetus-spezifischen (neu charakterisierten) ncRNAs in Trophoblastzellen exprimiert werden und über Mikrovesikel und Exosomen in den mütterlichen Kreislauf gelangen. Ihre Expression sowie potenzielle Funktionen sollen analysiert werden.

ZINN-Studie: Wirksamkeit und Sicherheit von Retosiban und Atosiban bei der Behandlung von Frauen bei spontaner vorzeitiger Wehentätigkeit

Prof. Dr. Ekkehard Schleußner (Glaxo Smith Kline, 2016-2016)

ZINN war eine randomisierte, doppelblind, multizentrische Phase-III-Studie, die die Effektivität und Sicherheit des selektiven Oxytocin-Rezeptor-Agonisten Retosiban gegenüber Atosiban, einem zur kurzfristigen Anwendung indizierten Oxytocin-Vasopressin-Antagonisten bei vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen der 24. und 33. Schwangerschaftswoche vergleichen sollte. Die Studie wurde an 50 Prüfbazentren in 10 Ländern durchgeführt. Jena war das einzige aktive Studienzentrum in Deutschland. [EudraCT-Nr.: 2014-001826-13](#)

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Aus Forschungsergebnissen des Plazentalabors heraus konnte eine neuartige diagnostische Test zur Immunkompetenz im Endometrium von Frauen mit wiederholten Fehlgeburten entwickelt und die in die klinische Praxis überführt werden.

Direktor: Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner
Am Klinikum 1, 07747 Jena
ekkehard.schleussner@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/geburtsmedizin

Pentaerithryltetranitrat zur Sekundärprophylaxe der intrauterinen Wachstumsretardierung

PD Tanja Groten, Prof. Ekkehard Schleußner (DFG, 2016-2020)

Diese prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblind, placebo-kontrollierte, parallelgruppierte, interventionelle AMG-Studie untersucht Nutzen und Sicherheit einer Behandlung mit Pentaerithryltetranitrat (PETN) zur Reduktion der Inzidenz einer intrauterinen Wachstumsretardierung, des perinatalen Todes und assoziierter Frühgeburtlichkeit bei Frauen mit pathologischer uteriner Perfusion zum Zeitpunkt 19+0 bis 22+0 SSW (Sekundärprophylaxe). [DRKS00011374](#)

Abb. (S. 111): An der wissenschaftsinitiierten PETN-Studie, die UKJ koordiniert wird, nehmen deutschlandweit 14 Studienzentren teil.

Ungeschirmte Aufnahme fetaler Magnetokardiogramme mit integrierten optisch gepumpten Magnetometern

Prof. Dr. Uwe Schneider (TAB, 2018-2021)

Das fetale Magnetokardiogramm (fMKG) hat als alternative pränatalen Überwachungsmethode gegenüber dem fetalen EKG die Vorteile, dass es nichtinvasiv ist und in allen Phasen der Schwangerschaft angewendet werden kann. Derzeit übliche fMKG-Apparaturen verwenden SQUID als Sensoren und benötigen magnetisch geschirmte Messkammern. In einem Kooperationsprojekt mit dem Leibniz-IPHT und Industriepartnern soll es mit optisch gepumpten Magnetometern gelingen, gut aufgelöste fetale Magnetokardiogramme ohne aufwendige Kühlung und ohne teure magnetische Schirmung aufzunehmen, um so die breitere Anwendung dieser medizinisch wertvollen Diagnosemethode zu ermöglichen.

WEITERE PROJEKTE

Untersuchungen an der menschlichen Plazenta zu erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Medikamenten zur Behandlung von Brustkrebs in der Schwangerschaft

apl. Prof. Dr. Udo Markert (Wilhelm-Sander-Stiftung, 2015-2018)

Entwicklung eines kliniktauglichen Markers der fetalen neurovegetativen Reifung

Prof. Dr. Uwe Schneider (DFG, 2016-2018)

OBSTETRICS

The reporting period 2017/18 was characterized by the change of the department of obstetrics and the Placenta-Lab to the new hospital area in Jena-Lobeda. This provides excellent new possibilities for the experimental as well as clinical research, especially in interdisciplinary approaches.

By research funding we could establish a clinical research unit to provide much better support in study coordination and data management to the various clinical studies we are involved.

RESEARCH PROJECTS

Pregnancy-related miRNAs in trophoblast cells as potential biomarker for placentation disorders

We hypothesize that pregnancy-related miRNAs (clusters C19MC and C14MC) play an important role in human implantation and placentation by controlling trophoblast cell functions. We expect that their expression levels in placenta pathologies differ from healthy placentas. This project aims to improve the knowledge on the physiological role of miRNAs in pregnancy, and to contribute to defining miRNAs as potential biomarkers for pregnancy complications. To achieve this objective, a set of pregnancy-related miRNAs will be analyzed in pathologic and normal placentas.

Embryonal non-coding RNAs in the human placenta and the maternal circulation

The regulatory role of non-coding RNAs (ncRNAs) in the human placenta will be investigated in detail via RNA sequencing in cooperation with bioinformatics. A focus will be the analysis of ncRNA longer than miRNA, to elucidate which fetus specific (newly characterized) ncRNAs are expressed in trophoblast cells and enter the maternal circulation via microvesicles and exosomes. Their expression and potential functions will be analyzed.

ZINN trial: Retosiban Versus Atosiban for Women in Spontaneous Preterm Labor

ZINN was a randomized, double-blind, double-dummy multicenter study to compare efficacy and safety of retosiban versus atosiban in female participants aged 12 to 45 years with an uncomplicated singleton pregnancy in preterm labor with intact membranes between 24 0/7 and 33 6/7 weeks gestation. 50 study centers in 10 countries took part in this global trial, but Jena was the only active one in Germany.

FURTHER PROJECTS

Desirable and adverse effects of drugs used for breast cancer treatment in pregnancy

Development of a clinical marker of fetal autonomic maturation

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Based on own research of the Placenta Lab, a new diagnostic approach to characterize the immune competence of the endometrium in women with recurrent pregnancy loss has been developed and successfully transferred in clinical praxis.



PETN Trial: Pentaerythriol tetranitrate for secondary prevention of intrauterine growth restriction

This prospective-randomized double-blinded placebo controlled multicenter trial investigates efficacy and safety of Pentaerythriol tetranitrate to reduce the incidence of intrauterine growth retardation, perinatal death and preterm delivery in women at risk for adverse pregnancy outcome (identified by pathological artery Doppler at 19+0 to 22+6 weeks of gestation).

Fig. (above): 14 study centers across Germany are taking part in the investigator-initiated PETN trial which is coordinated at JUH.

Unshielded recording of fetal magnetocardiograms with integrated optically pumped magnetometer

As an alternative prenatal monitoring method to the fetal ECG, fetal magnetocardiogram (fMKG) has the advantages that it is non-invasive and can be used at all stages of pregnancy. Currently, common fMKG devices use SQUID sensors and require magnetically shielded measuring chambers. In a cooperation project with the Leibniz-IPHT and industrial partners, optically pumped magnetometers are designed to record well-resolved fetal magnetocardiograms without costly cooling and without expensive magnetic shielding, in order to enable the broader application of this medically valuable diagnostic method.

PUBLICATIONS

Multhaup A, Huppertz B, Göhner C, Böhringer M, Mai M, Markert UR, Schleußner E, Groten T. N-cadherin knockdown leads to disruption of trophoblastic and endothelial cell interaction in a 3D cell culture model - New insights in trophoblast invasion failure. *Cell Adh Migr.* 2018, 12:259-270

Photini SM, Chaiwangyen W, Weber M, Al-Kawlani B, Favaro RR, Jeschke U, Schleussner E, Morales-Prieto DM, Markert UR. PIM kinases 1, 2 and 3 in intracellular LIF signalling, proliferation and apoptosis in trophoblastic cells. *Exp Cell Res.* 2017, 359:275-283

Hermanns K, Göhner C, Kopp A, Schmidt A, Merz WM, Markert UR, et al. Zika virus infection in human placental tissue explants is enhanced in the presence of dengue virus antibodies in-vitro. *Emerg Microbes Infect.* 2018, 7:198

Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018, 52:442-451

Schneider U, Bode F, Schmidt A, Nowack S, Rudolph A, et al. Developmental milestones of the autonomic nervous system revealed via longitudinal monitoring of fetal heart rate variability. *PLoS One.* 2018, 13:e0200799

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND FORTPFLANZUNGSMEDIZIN

Direktor: Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum
Am Klinikum 1, 07747 Jena
direktion-gyn@med.uni-jena.de
www.frauenheilkunde.uniklinikum-jena.de

Innovationen in der gynäkologischen Chirurgie und Molekularbiologie zur Verbesserung der Heilung gut- und bösartiger gynäkologischer und senologischer Erkrankungen (Becken und Brusttumoren) im Zusammenhang mit der Altersforschung sind unsere wissenschaftlichen Schwerpunkte.

Unsere zertifizierten wissenschaftlichen Zentren für Endometriose, Myome, Fortpflanzungsmedizin, Brust- und gynäkologischen Krebs stehen in Netzwerken mit anderen Kliniken und ermöglichen die Aufnahme von Patientinnen in klinischen Studien der Phasen 1 bis 4.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Integrierte HPV-DNA als individualisierter Biomarker für den Nachweis rezidivierender Präkanzerosen bei der post-operativen Nachsorge

Prof. Dr. Matthias Dürst (BMBF, 2016-2020)

In dieser multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie wird eine neue Methode zur Nachsorge nach der operativen Entfernung von Krebsvorstufen am Gebärmutterhals (CIN3) untersucht. Das gegenwärtige Nachsorgeprogramm erkennt Rezidive mit hoher Sensitivität aber unzureichender Spezifität. Die Integration humaner Papillomavirus (HPV)-DNA in das Wirtsgenom ist ein charakteristischer Schritt in der Zervixkarzinogenese. Da die DNA-Integrationsmuster absolut tumorspezifisch sind, besteht die Möglichkeit, diese zur optimalen individualisierten Nachsorge zu nutzen.

GynTect® als Prognosemarker – Longitudinale Beobachtungsstudie bei Patientinnen mit CIN2/3

Prof. Dr. Matthias Dürst (oncgnostics GmbH, 2017-2020)

Obwohl nicht jede Krebsvorstufe am Gebärmutterhals (CIN2/3) in ein Karzinom übergeht, werden diese in der Regel chirurgisch entfernt. Insbesondere bei Frauen <30 Jahre wird der Anteil der Krebsvorstufen, die von selbst ausheilen, auf bis zu 60 % geschätzt. Ziel dieser multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie ist die Vorhersagekraft eines Methylierungs-Markerpanels (GynTect®) als Prognosemarker zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu evaluieren. Es wird postuliert, dass GynTect® negativ getestete Frauen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Regression der CIN aufweisen, während bei GynTect® positiv getesteten Frauen die CIN persistieren oder progredieren.

ASSURER: Automatisierte Schnelltests zur Krebsfrüherkennung bei Frauen

Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum, Prof. Dr. Matthias Dürst (BMBF InfectoGnostics, 2017-2020)

Das Gesamtziel des Vorhabens besteht in der Verbesserung der Diagnostik von Zervix- und Ovarialkarzinomen durch Automatisierung bereits existierender (GynTect) und durch Entwicklung neuartiger Diagnostika (OvarScreen). DNA-Methylierung ist charakteristisch für die Karzinogenese und stellt somit ein hochspezifisches und empfindliches Werkzeug für die Tumordiagnostik dar. Die Identifizierung und Validierung des OvarScreen Markerpanels ausgehend von zellfreier DNA in Blut erfolgt als Teilprojekt am UKJ. Dieses wird dann auf die point of care Plattform des Konsortiums übertragen.

Einfluss tumorspezifischer epigenetischer Alterationen auf die Platinresistenz bei Eierstockkrebs

Dr. Norman Häfner, Prof. Ingo B. Runnebaum (DFG, 2017-2020)

Platinresistenz ist ein Hauptgrund für die schlechte Prognose von Ovarialkarzinompatientinnen. Neben genetischen Mutationen können epigenetische Veränderungen zur Resistenz beitragen. Wir untersuchen sowohl die Verwendung von aberranter DNA-Methylierung als prognostische Biomarker, als auch die Funktion der betroffenen Gene in Zellkulturmodellsystemen für ein besseres Verständnis der Resistenz. Dabei sind von besonderem Interesse Transkriptionsregulatoren (RUNX3, BCL6), die TRIB Proteinfamilie und Ca²⁺-assoziierte Proteine.

Abb.: Vorgeschlagenes Modell der Trib2-Funktion bei der Platinresistenz (nach Kritsch et al. 2017).

Auswirkungen des Tumorsuppressorgens ITIH5 auf die Chemotherapie von Zervixkarzinomzellen

Dr. Claudia Backsch

(Brigitte und Dr. Konstanze Wegener-Stiftung, 2018-2019)

Vorangegangene Studien implizieren, dass der Verlust des Gens ITIH5 im Verlauf der Zervixkarzinogenese ein tumortreibendes Ereignis darstellen könnte. In diesem Projekt wird der Einfluss von ITIH5 auf die Wirkung von routinemäßig angewendeten Zytostatika wie Cisplatin, Paclitaxel oder Topotecan sowie weiterer noch in Forschung befindlicher Substanzen auf verschiedene zellspezifische 3D-Tumorsphäroid-Modelle untersucht. Die Ergebnisse könnten neue Ansätze für eine zukünftige individualisierte Therapie des Zervixkarzinoms liefern.

WEITERE PROJEKTE

Neue Metallkomplexe als Chemotherapeutika zur Überwindung der Platinresistenz

Dr. Norman Häfner, Prof. Ingo B. Runnebaum (seit 2014)

Korrelation der chromosomalen Aberration 3q26 und Promotormethylierung bei CIN2+ Patientinnen

Dr. Claudia Backsch, Prof. Dr. Matthias Dürst (seit 2016)

Einfluss von SORBS2 auf die Induktion der Seneszenz in Keratinozyten und Fibroblasten

Dr. Claudia Backsch, Prof. Dr. Matthias Dürst (seit 2013)

GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE

Our scientific focus lies on innovative surgical techniques and translational oncology. We are particularly interested in new treatment modalities and the molecular aberrations of gynecological tumors in order to develop approaches for early detection and optimized personalized care – realized by numerous collaborations. Certified centers for endometriosis, reproductive health and gynecological and breast cancer enable development of new treatments in networks with other hospitals and clinics throughout Germany and the inclusion of patients in phase 1 to 4 clinical trials.

RESEARCH PROJECTS

Integrated HPV DNA as individualized biomarker for the detection of recurrent pre-cancers in post-treatment surveillance

This multicenter, prospective observational study investigates a novel method for post-treatment follow up after surgery of cervical pre-cancers. The current follow-up procedure detects recurrent disease with high sensitivity but limited specificity. HPV-DNA integration into the host genome is a characteristic step in cervical carcinogenesis. Since these DNA-integration patterns are absolutely tumor specific, they can be used as molecular markers for individualized follow-up.

GynTect® as a prognostic marker – longitudinal observational study of women with CIN2/3

Not every pre-cancer progresses to cancer, yet most cervical pre-cancers are treated by surgery. Particularly among women <30 years it is estimated that about 60 % of the lesions resolve by themselves. Aim of this multicenter, prospective observational study is to determine the prognostic value of the methylation marker panel GynTect® at the point of histopathological diagnosis. It is postulated that GynTect®-negative women have a high probability for lesion regression whereas GynTect®-positive women will show persistence or progression.

ASSURER: Point of care test for early detection of gynecological cancers in women

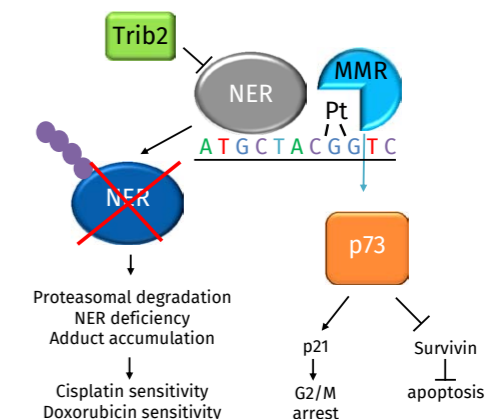
The overall aim of this consortium is to improve the diagnostic possibilities for the detection of cervical and ovarian cancer by automation of existing assays (GynTect) and by developing novel assays (OvarScreen). DNA methylation is characteristic for carcinogenesis and represents a highly specific and sensitive tool for cancer diagnostics. Jena University Hospital is responsible for the identification and validation of the OvarScreen marker panel using cell free DNA from blood. The OvarScreen panel will then be transferred to the point of care platform developed by the consortium.

FURTHER PROJECTS

New metal complexes as chemo therapeutics to target platin resistant cells

Correlation of chromosomal aberration 3q26 and promoter methylation in CIN2+ patients

Influence of SORBS2 on the induction of senescence



Tumor specific epigenetic alterations and platin resistance in epithelial ovarian cancer

Platin resistance is the main cause for the poor prognosis of ovarian cancer patients. Epigenetic aberrations beside genetic mutations may contribute to resistance. Thus, our aim is the validation of hypermethylated regions as prognostic biomarkers and the analysis of the function of affected genes to improve our knowledge of platin resistance. Of particular interest are regulatory proteins of gene transcription (RUNX3, BCL6), the TRIB protein family and Ca²⁺ associated proteins.

Fig. (above): Proposed model of Trib2 function in platin resistance (from Kritsch et al. 2017).

Effects of the tumorsuppressor gene ITIH5 on the chemotherapy of cervical carcinoma cell lines

Previous studies imply, that loss of the gene ITIH5 could be a tumor-driving event in the course of cervical carcinogenesis. Aim of the current study is to investigate the influence of ITIH5 on routinely used cytostatic agents as well as new substances on different cell-specific 3D-tumorspheroid models. These findings may provide a new approach for individualised therapy of cervical cancer in the future.

Heinze K, Kritsch D, Mosig AS, Dürst M, Häfner N, Runnebaum IB. Functional Analyses of RUNX3 and CaMKIINa in Ovarian Cancer Cell Lines Reveal Tumor-Suppressive Functions for CaMKIINa and Dichotomous Roles for RUNX3 Transcript Variants. Int J Mol Sci. 2018, 19(1). pii: E253

Kritsch D, Hoffmann F, Steinbach D, Jansen L, et al. Tribbles 2 mediates cisplatin sensitivity and DNA damage response in epithelial ovarian cancer. Int J Cancer. 2017, 141:1600-1614

Carow K, Göllitz M, Wolf M, Häfner N, Jansen L, Hoyer H, Schwarz E, Runnebaum IB, Dürst M. Viral-Cellular DNA Junctions as Molecular Markers for Assessing Intra-Tumor Heterogeneity in Cervical Cancer and for the Detection of Circulating Tumor DNA. Int J Mol Sci. 2017, 18(10). pii: E2032

Dittmann J, Ziegfeld A, Jansen L, Gajda M, et al. Gene expression analysis combined with functional genomics approach identifies ITIH5 as tumor suppressor gene in cervical carcinogenesis. Mol Carcinog. 2017, 56:1578-1589

Schmitz M, Wunsch K, Hoyer H, Scheungraber C, Runnebaum IB, Hansel A, Dürst M. Performance of a methylation specific real-time PCR assay as a triage test for HPV-positive women. Clin Epigenetics. 2017, 9:118

Direktor: Prof. Dr. med. James Beck
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Kinderklinik@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/kinderklinik

Besondere Versorgungsschwerpunkte unserer Klinik stellen das zertifizierte Perinatalzentrum, die Kinderintensivmedizin, die G-BA-konforme Versorgung krebskranker Kinder und Jugendlicher, das zertifizierte Zentrum für Blutstammzelltransplantation, das sozialpädiatrische Zentrum, das zertifizierte Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen, die Epileptologie, die Kinderdialyse, das Mukoviszidosezentrum für Kinder und Erwachsene und das Zentrum für seltene Erkrankungen dar. Die ambulante Betreuung erfolgt in zahlreichen Spezialambulanzen und in Notfällen über die gemeinsam mit den Kinderchirurgen und den Kinderradiologen betriebene interdisziplinäre Kindernotaufnahme.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Biomimetische Nachbildung von Gewebestrukturen am Beispiel der Blutstammzellnische mit Hilfe von Polymer-Strukturierungsmethoden zur *in vitro*-Amplifikation humaner hämatopoetischer Stammzellen

Prof. Dr. James Beck (BMBF, 2016-2019)

Humane hämatopoetische Stammzellen (HSCs) können in alle Linien des Blutbildenden Systems differenzieren. Ziel ist es, optimale *in vitro*-Bedingungen für HSCs zu finden, um deren Amplifikation zu steigern und Pluripotenz zu erhalten. Dafür nutzen wir dem Knochenmark nachempfundene 3D Strukturen aus Polydimethylsiloxan. Damit konnte eine höhere Anzahl von HSCs im 3D-System verglichen zur 2D-Kultivierung gezeigt werden. Eine weitere Steigerung wurde durch Siliziumoxid-Beschichtung der 3D-Strukturen erreicht, was nahe legt, dass hydrophile Oberflächen eine bessere Adhäsion der semi-adhären HSCs ermöglichen.

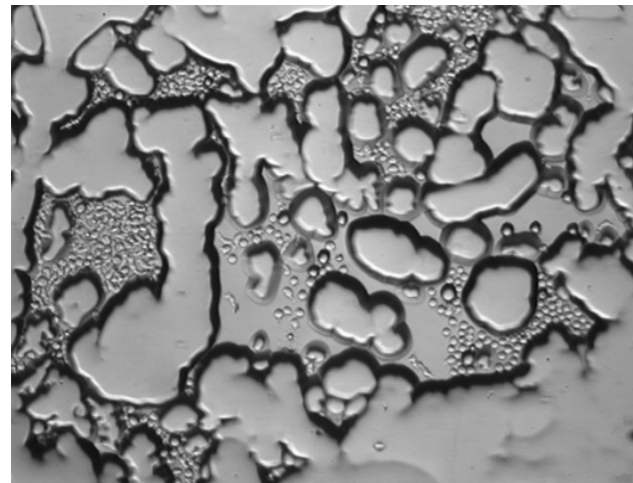


Abb.: Lichtmikroskopische Aufnahme einer 3D-PDMS-Struktur bei 100x-Vergrößerung. HSCs erscheinen als helle, kugelförmige Gebilde in den Vertiefungen der Struktur.

Der CFAbd-Score – ein neuer Fragebogen zur Erfassung der abdominalen Symptomatik bei Mukoviszidose

PD Dr. Jochen Mainz (Vertex Corp., 2018-2020)

Die Erfassung und Charakterisierung der gastrointestinalen Beteiligung bei Mukoviszidose (CF) ist eines der aktuell wichtigsten CF-Forschungsfelder. Mit dem neuen CFAbd-Score hat das Team des Jenaer CF-Zentrums einen Fragebogen zur qualitativen und quantitativen Erfassung der komplexen abdominalen Symptomatik bei CF entwickelt. In vorangegangenen Studien haben wir gezeigt, dass der CFAbd-Score die Gütekriterien Validität und Reliabilität besitzt und somit wichtige Voraussetzungen für seinen Einsatz als psychometrisches Instrument erfüllt. Mittlerweile wurde der Fragebogen in neun Sprachen übersetzt und kommt in internationalen Studien zum Einsatz.

LSD1-unabhängige Effekte des LSD1-Inhibitors SP2509 in Krebszellen

Prof. Dr. James Beck (2016-2017)

Wir prüften den epigenetischen Regulator LSD1 auf sein Potential als therapeutisches Angriffsziel in kindlichen Tumoren. Dazu testeten wir vier LSD1-Inhibitoren und beobachteten eine unverhältnismäßige Wirksamkeit des LSD1-Inhibitors SP2509, was den Argwohn weckte, dass seine Effekte nicht nur von der LSD1-Hemmung herrührten. Wir setzten darum eine LSD1-knockout-Zelllinie ein und stellten fest, dass SP2509 in LSD1-knockout-Zellen ebenso wirksam war wie in LSD1-Wildtyp-Zellen. Dieser Befund legt nahe, dass die Wirkung von SP2509 auf unspezifischen Aktivitäten beruht.

WEITERE PROJEKTE

Effekte des Sirtuin-1/2-Inhibitors Tenovin-1 in Ewing-Sarkomzellen

Prof. Dr. James Beck (2015-2017)

The maximum medical care, which our Children's Hospital provides for premature infants to young adults, includes the Certified Perinatal Center, Pediatric Intensive Care, G-BA-compliant care for children and adolescents with cancer, the certified center for blood stem cell transplantation, the social pediatric center, the certified Center for Neuromuscular Diseases, Epileptology, Pediatric Dialysis, the Cystic Fibrosis Center for Children and Adolescents Adults, and the Center for Rare Diseases. For outpatient care, numerous special outpatient clinics are established. The interdisciplinary pediatric emergency room is operated in cooperation with pediatric surgeons and pediatric radiologists.

RESEARCH PROJECTS

Biomimetic reconstruction of tissue structures using the example of the hematopoietic stem cell niche by using polymer-structuring methods for the *in vitro* amplification of human hematopoietic stem cells

Human hematopoietic stem cells (HSCs) can produce all types of blood cell lineages. Aim is to find optimal culturing conditions for HSCs to increase their proliferation and maintain their pluripotency. Therefore we used 3D bone marrow-like scaffolds made of polydimethylsiloxane. We could show a significant increase in the number of HSCs using the 3D system compared with conservative 2D culturing. A further improve could be reached by a silicon oxide-covering of the 3D structures suggesting that hydrophilic surface properties offer superior attachment for semi-adherent HSCs.

Fig. (p. 114): Light microscopic image of a 3D structure (100x magnification). HSCs emerge as bright and spherical entities in the cavities of the 3D structures.

The CFAbd-Score – A novel questionnaire for the assessment of the abdominal symptoms in people with cystic fibrosis

The gastrointestinal involvement in cystic fibrosis (CF) is one of the most important research priorities to the CF community. The novel CFAbd-Score is a patient-reported outcome measure on abdominal symptoms and how they are related to quality of life in CF. Recently, we demonstrated that the CFAbd-Score measures the concept of interest (content validity), differentiates between distinct groups (construct validity) and is able to yield consistent and reproducible estimates (reliability), and thus fulfills key requirements for a PROM. Meanwhile, the questionnaire has been translated in 9 languages and is used in international studies

LSD1-independent effects of the LSD1 inhibitor SP2509 in cancer cells

Epigenetic regulators are major targets for developing anti-cancer agents. We evaluated LSD1 for its potential as a drugable epigenetic modifier in paediatric tumors. We tested four LSD1 inhibitors for their anticancer action and found one of them, SP2509, to be excessively effective, raising the suspicion that its effects may not be entirely the result of LSD1 inhibition. Hence, we used an LSD1 knockout cell line and observed that SP2509 was as effective in LSD1 knockout cells as in LSD1 wild-type ones, suggesting that off-target effects of SP2509 dominate the response to the agent.

FURTHER PROJECTS

Effects of the sirtuin 1/2 inhibitor tenovin-1 in Ewing's sarcoma cells

Sonnemann J, Zimmermann M, Marx C, Ebert F, Becker S, Lauterjung ML, Beck JF. LSD1 (KDM1A)-independent effects of the LSD1 inhibitor SP2509 in cancer cells. *Br J Haematol.* 2018; 183:494-497

Marx C, Marx-Blümel L, Lindig N, Thierbach R, Hoelzer D, Becker S, Wittig S, Lehmann R, Slevogt H, Heinzel T, Wang ZQ, Beck JF, Sonnemann J. The sirtuin 1/2 inhibitor tenovin-1 induces a nonlinear apoptosis-inducing factor-dependent cell death in a p53 null Ewing's sarcoma cell line. *Invest New Drugs* 2018; 36:396-406

Dawczynski K, Schleussner E, Dobermann H, Proquitte, H. Infection Prevention in Premature Infants and Newborns in Thuringia: Implementation of Recommendation of the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) Z Geburtshilfe Neonatol. 2017, 221:30-38

Tabori H, Arnold C, Jaudszus A, Mentzel HJ, Renz DM, Reinsch S, Lorenz M, Michl R, Gerber A, Lehmann T, Mainz JG. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings. *PLoS One.* 2017, 12:e0174463

Hammrich J, Wittig S, Ernst T, Gruhn B. CTLA-4 polymorphisms: influence on transplant-related mortality and survival in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018, 144:587-592

MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE/ PLASTISCHE CHIRURGIE

Die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie beschäftigt 15 wissenschaftliche Mitarbeiter, umfasst einen stationären Bereich mit 38 Betten sowie eine Ambulanz mit fünf Behandlungseinheiten und zwei Eingriffsräumen. Alle Bereiche sind nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert. Im Bereich der Ausbildung werden Vorlesungen, Seminare, Praktika sowie eine E-Learning-Plattform angeboten. Im Berichtszeitraum wurden neun Promotionen abgeschlossen und 13 Publikationen veröffentlicht.

Direktor: Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Stefan.Schultze-Mosgau@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/mkg

FORSCHUNGSPROJEKTE

Der Keratinisierungsgrad ist ein unabhängiger Prognosefaktor beim oralen Plattenepithelkarzinom

Dr. Dr. Susanne Wolfer (2016-2017)

Es erfolgte die Beurteilung von Patienten mit OSCC unter Berücksichtigung des Keratinisierungsgrades (KG) in einer retrospektiven Kohortenstudie von krankheitsfreiem und -spezifischem Überleben. Bei niedrigem KG ($P=0,0008$) wurden mehr Rezidive beobachtet. Die krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate war für OSCC mit niedrigem KG im Vergleich zu gutem KG ($P=0,0008$) signifikant verringert. Die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit OSCC mit niedrigem KG wurde auf 66,1 % ($P=0,0136$) reduziert. Die Keratinisierung ($P=0,002$) ist signifikanter Prognosefaktoren für das Wiederauftreten von OSCC.

Assoziation des präoperativen Body-Mass-Index mit postoperativen Komplikationen nach der Behandlung des oralen Plattenepithelkarzinoms

Dr. Dr. Susanne Wolfer (2015-2018)

Es erfolgt die Untersuchung der chirurgischen Outcomes mit Fokus auf den präoperativen BMI. Die retrospektive Studie untersucht die lokalen und systemischen Komplikationen sowie deren Assoziation zum BMI. Von 419 Patienten waren 8,6 % unter-, 54,7 % normal- und 36,8 % übergewichtig. Untergewichtige Patienten waren negativ korreliert mit lokalen ($p=0,0047$), nicht mit systemischen Komplikationen nach der Operation ($p>0,05$). Lokale und systemische Komplikationen zeigten eine positive Korrelation mit Revisionshäufigkeit ($p<0,0001$; $p=0,0264$) und waren assoziiert mit einem längeren postoperativen Aufenthalt ($p<0,0001$; $p<0,0001$). Präoperative Morbidität und der Ernährungsstatus sollten im klinischen Alltag evaluiert werden.

Qualität der postoperativen Schmerztherapie nach der Reparatur von maxillofazialen Frakturen

Dr. Dr. André Peisker (2015-2017)

Es erfolgt die Auswertung postoperativer Schmerzen nach operativer Versorgung der Kieferfrakturen. In einer prospektiven Kohortenstudie bewerteten 95 Erwachsene ihre Schmerzen am ersten postoperativen Tag nach der operativen Versorgung der Kieferfraktur des Oberkiefers mit dem Fragebogen des Projekts QUIPS (Quality Improvement in Postoperative Pain Management). Patienten mit Unterkieferfrakturen schein mehr postoperative Schmerzen zu haben als Patienten mit Mittelgesichtsfrakturen.

Querschnittsstudie von vier serologischen Knochenumsatzmarkern zur Risikobewertung medikamentös bedingter Osteonekrose des Kiefers

Dr. Dr. André Peisker (2015-2017)

Untersucht wurde die Nützlichkeit von vier biochemischen Markern, einschließlich Serum-C-terminaler Telozeptid-Verknüpfung von Typ I-Kollagen (s-CTX), Serum-Osteocalcin (s-OC), Serum-Parathormon (s-PTH & Serumknochenspezifische alkalische Phosphatase (s-BAP) als klinische Hilfsmittel zur Beurteilung des Risikos für MRONJ vor invasiven oralen OPs. Die Auswertung der vier biochemischen Marker zeigte, dass nur s-BAP bei MRONJ-Patienten im Vergleich zu Kontrollen signifikant verringert war. Aufgrund fehlender Beweise kann keine Routineüberprüfung vor oralen OPs zur Risikobewertung von MRONJ empfohlen werden.

Abb. (S. 117): Immunhistologische Darstellung der Blutgefäße am dritten Tag nach Operation (alpha-SMA).

Speichel MMP-9 beim Nachweis von oralen Plattenepithelkarzinomen

Dr. Dr. André Peisker (2015-2017)

Der direkte Kontakt zwischen Speichel und OSCC macht die Messung der Speichelmetalloproteinase-9 (MMP-9) zu einer attraktiven Alternative. MMP-9 war bei den OSCC-Patienten signifikant um +19,2 % ($p=0,008$) im Vergleich zu den Kontrollen erhöht. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Erhöhung der Speichelspiegel von MMP-9 ein nützliches Hilfsmittel zur Diagnose von OSCC sein kann. Zur wissenschaftlichen und klinischen Validierung sind jedoch weitere Studien erforderlich.

ORAL AND CRANIOMAXILLOFACIAL SURGERY/ PLASTIC SURGERY

The medical expert staff of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery covers 15 doctors. Inpatients ward with 38 beds as well as outpatients unit including five treatment units and two intervention rooms are certified according to the quality management standard DIN EN ISO 9001:2008. In the field of students education the department offers plenty of lectures, seminars and practical courses as well as an e-learning platform. During the reporting period nine doctoral theses were finished successfully and 13 papers were published.

RESEARCH PROJECTS

Degree of Keratinization Is an Independent Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma

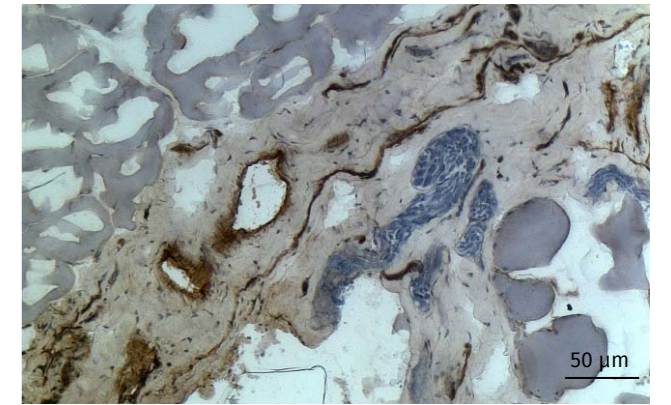
The evaluation of patients with OSCC taking into account the degree of keratinization (DK) in a retrospective cohort study of disease-free and specific survival. At low DK level ($P=0.0008$) more recurrences were observed. The disease-free 5-year survival was significantly reduced for OSCC with a low DK compared to a high DK ($P=0.0008$). The disease-specific 5-year survival rate for patients with OSCC with low keratinization was reduced to 66.1 % ($P=0.0136$). Keratinization ($P=0.002$) is a significant prognostic factor for the recurrence of OSCC.

Association of the Preoperative Body Mass Index With Postoperative Complications After Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma

The study examined surgical outcome with focus on preoperative BMI. The retrospective study examines local and systemic complications and their association to BMI. Of 419 patients, 8.6 % underweight, 54.7 % normal weight, 36.8 % overweight. Underweight patients were negative correlated with local ($p=0.0047$), not with the systemic postoperative complications ($p>0.05$). Local and systemic complications showed a positive correlation with the frequency of revision ($p<0.0001$, $p=0.0264$) and were associated with a longer postoperative residence ($p<0.0001$; $p<0.0001$). Preoperative morbidity and nutritional status should be evaluated in clinical practice.

Quality of Postoperative Pain Management After Maxillofacial Fracture Repair

The postoperative pain is evaluated after surgical treatment of the jaw fractures. In a prospective cohort study, 95 adults evaluated their pain on the first postoperative day after surgical treatment of maxillary mandibular fracture using the questionnaire of the QUIPS project (Quality Improvement in Postoperative Pain Management). Patients with mandibular fractures seem to have more postoperative pain than patients with midface fractures.



Cross-Sectional Study of four Serological Bone Turnover Markers for the Risk Assessment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

The utility of four biochemical markers includes serum C-terminal telopeptide cross linking of type I collagen (s-CTX), serum osteocalcin (s-OC), serum parathyroid hormone (s-PTH & serum bone specific alkaline Phosphatase (s-BAP) as a useful clinical tool to assess the risk of MRONJ prior to invasive oral surgery. Evaluation of the four biochemical markers showed that only the value of s-BAP was significantly reduced in the MRONJ patients compared to controls. Due to lack of evidence, it is not currently possible to recommend a routine check-up prior to the MRONJ oral risk assessment operation.

Fig. (above): Immunohistological representation of the blood vessels on the third day after surgery (alpha-SMA).

Salivary MMP-9 in the detection of oral squamous cell carcinoma

The direct contact between saliva and OSCC makes the measurement of salivary metalloproteinase-9 (MMP-9) an attractive alternative. MMP-9 was significantly increased in the OSCC patients by +19.2 % ($p=0.008$) compared to the controls. The available data show that increasing the level of MMP-9 can be a useful tool for the diagnosis of OSCC. However, further studies are needed for scientific and clinical validation.

PUBLICATIONS

Raschke GF, Meissner W, Peisker A, et al. Bilateral sagittal split osteotomy-parameters and correlations of postoperative pain management. Clin Oral Investig. 2018, 22:181-187

Raschke GF, Meissner W, Peisker A, Djedovic G, Rieger U, Guentsch A, Porwit D, Dammeier MG, Schultze-Mosgau S. Cranio-maxillofacial reconstruction with microvascular radial flaps-parameters and correlations of postoperative pain management. Clin Oral Investig. 2017, 21:429-436

Peisker A, Raschke GF, et al. Evaluation of a post-treatment follow-up program in patients with oral squamous cell carcinoma. Clin Oral Investig. 2017, 21:135-141

Guentsch A, Stier C, Raschke GF, Peisker A, et al. Oral health and dental anxiety in a German practice-based sample. Clin Oral Investig. 2017, 21:1675-1680

Wolfer S, Elstner S, Schultze-Mosgau S. Degree of Keratinization Is an Independent Prognostic Factor in Oral Squamous Cell Carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 2018, 76:444-454

POLIKLINIK FÜR KONSERVIERENDE ZAHNHEILKUNDE UND PARODONTOLOGIE

Im April 2018 konnte das Zentrum für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde am Universitätsklinikum Jena das 125-jährige Jubiläum der universitären Zahnmedizin in Jena feiern. Im Jahr 1893 eröffnete Prof. Adolph Witzel das erste zahnärztliche Universitätsinstitut in Jena.

Das Jubiläum wurde mit einem wissenschaftlichen Symposium mit über 400 Teilnehmern begangen. Neben den neuesten Entwicklungen der Zahnmedizin bzw. ihren verschiedenen Fachdisziplinen sind in Vorträgen und Workshops auch aktuelle Themen und Techniken der zahnmedizinischen Praxis diskutiert worden.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch
An der alten Post 4, 07743 Jena
Bernd.W.Sigusch@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/zsmk/Kons.html

FORSCHUNGSPROJEKTE

Langzeitstudie von Kompositfüllungen im Seitenzahnbereich

Dr. Regina Montag, Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch (seit 1987)

Ziel dieser longitudinalen klinischen und mikromorphologischen Studie war es, das Farb-, Oberflächen- und Randverhalten von Komposit-Restaurationen zu überprüfen. Diese Studie begann 1987 mit 194 Füllungen der Klasse I oder II, die über 29 Jahre unter Verwendung des CPM-Index bewertet wurden. Die kumulierte Überlebensrate betrug nach 29 Jahren 71,4 %. Oberflächenveränderungen und suboptimale Randverhältnisse wurden speziell in den ersten 5 Jahren beobachtet. Das Farbverhalten war insgesamt akzeptabel.

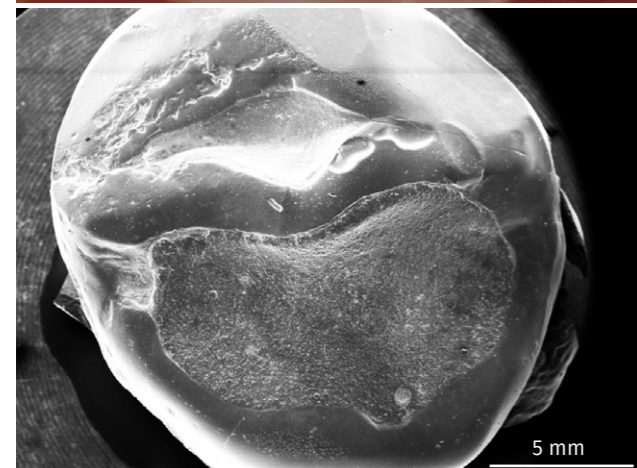


Abb. 1: Nachuntersuchung Visiomolar-Füllung nach 29 Jahren (oben), Elektronenmikroskopische Aufnahme desselben Zahnes (unten).

Entwicklung eines antibakteriellen photodynamischen Systems und Verfahrens zur Prävention der beatmungsassoziierten Lungenentzündung

Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch (TAB, 2017-2020)

Ziel dieses Projektes ist es, ein photodynamisch basiertes Überwachungs- und Therapiesystem zur erfolgreichen Prävention beatmungsassoziierter Lungenentzündungen zu entwickeln. Neben der primär notwendigen Erfassung und Analyse des pathogenen Bakterienprofils sollte es mit diesem neuen Überwachungs- und Therapiesystem vor allem auch möglich werden, die gefährlichen Biofilme auf den oralen Oberflächen bzw. denen des Beatmungsequipments suffizient zu supprimieren.

Abb. 2 (S. 119): Biofilmauflagerungen auf Beatmungstuben.

Knochenstoffwechsel und Lipotoxizität bei Adipositas in Jugend und Alter

PD Dr. Ulrike Schulze-Späte (IZKF, 2016-2019)

Die klinisch-translationalen Forschungsprojekte der Sektion Alterszahnmedizin sind im Bereich des Knochenmetabolismus und der lokalen Inflammation angesiedelt. Dazu gehören Projekte in der Basiswissenschaft mit einem engen Bezug zum zahnmedizinischen parodontologischen Fachgebiet, aber auch Projekte im Bereich der Patientenforschung.

CONSERVATIVE DENTISTRY AND PERIODONTOLOGY

In April 2018, the Dentistry Center at Jena University Hospital celebrated the 125th anniversary of university dentistry in Jena. This goes back to Adolph Witzel, who founded the first dental academy at the university of Jena in 1893.

The employees of the dental center celebrated this anniversary with a scientific symposium with over 400 participants. In this regard, not only the latest developments in dentistry were highlighted, but also current topics and techniques of dental practice were presented and discussed at workshops.

RESEARCH PROJECTS

Long-term Study of Posterior Composite Restorations

The aim of this clinical and micromorphological long-term study was to examine the color change, surface condition and marginal integrity of composite restorations. The study was started in 1987 with a total of 194 Class I or II fillings, which were evaluated annually during the first 15 years and after 29 years of wear using the CPM Index. The cumulative survival rate was 71.4 % after 29 years. Surface changes and insufficient marginal conditions were observed especially during the first 5 years of wear. Overall, during the entire study period an acceptable color behavior was detected.

Fig. 1 (p. 118): Checkup Visiomolar filling after 29 years (top), SEM picture of the tooth (bottom).

Development of an antibacterial photodynamic system and technique for prevention of ventilator associated pneumonia

The aim of this project is to develop a photodynamic based monitoring and therapy system for successful prevention of ventilator-associated pneumonia. Besides the detection of pathogenic species, the system is also planned to achieve sufficient suppression of microbial biofilms in the oral cavity and on the surfaces of the ventilation equipment.

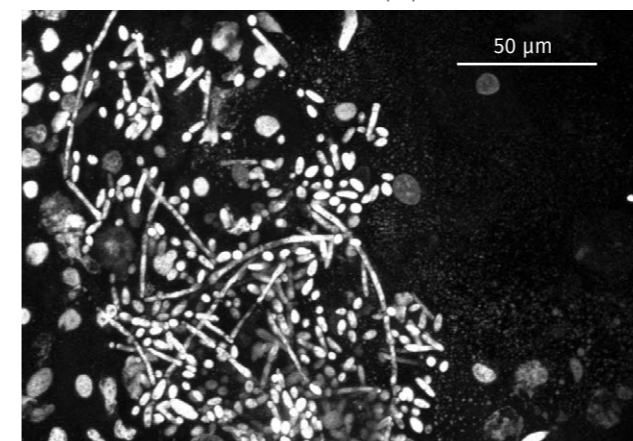


Fig. 2: Biofilm on tracheal tubes.

Bone metabolism and lipotoxicity in adiposity in adolescence and old age

The clinical-translational research projects of the geriatric dentistry group are investigating the field of bone metabolism and local inflammation. This includes projects in basic science with a close connection to the dental periodontal field as well as projects in the field of patient research.

PUBLICATIONS

Sigusch BW, Dietsch S, Berg A, Voelpel A, Guellmar A, Rabe U, Schnabelrauch M, Steen D, Gitter B, Albrecht V, Watts DC, Kranz S. Antimicrobial photodynamic active biomaterials for periodontal regeneration. Dent Mater. 2018, 34:1542-1554

Montag R, Dietz W, Nietzsche S, Lang T, Weich K, Sigusch BW, Gaengler P. Clinical and Micromorphologic 29-year Results of Posterior Composite Restorations. J Dent Res. 2018, 97:1431-1437

Wiegand C, Völpel A, Ewald A, Remesch M, Kuever J, Bauer J, Griesheim S, Hauser C, Thielmann J, Tonndorf-Martini S, Sigusch BW, Weisser J, Wyrwa R, Elsner P, Hipler UC, Roth M, Dewald C, Lüdecke-Beyer C, Bossert J. Critical physiological factors influencing the outcome of antimicrobial testing according to ISO 22196 / JIS Z 2801. PLoS One. 2018, 13:e0194339

Pflaum T, Kranz S, Montag R, Güntsch A, Völpel A, Mills R, Jandt K, Sigusch B. Clinical long-term success of contemporary nano-filled resin composites in class I and II restorations cured by LED or halogen light. Clin Oral Investig. 2018, 22:1651-1662

POLIKLINIK FÜR KIEFERORTHOPÄDIE

Neben der Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen betreiben wir patientennahe klinische Forschung sowie intensive Grundlagenforschung. Forschungsschwerpunkte sind retrospektive und prospektive Studien zur Effektivität von kieferorthopädischen Behandlungen, neue Verfahren im Bereich der digitalen Kieferorthopädie und Werkstoffkunde, sowie Grundlagenforschung zum parodontalen Umbau und Knochenstoffwechsel unter mechanischer Belastung. Hochmoderne Geräte zur Diagnostik und Therapie, ein neu eingerichtetes Zelllabor und innovative Verfahren ermöglichen es, viele Spektren der Kieferorthopädie abzudecken. Seit Juli 2018 hat Prof. Dr. Dr. Collin Jacobs die Professur für Kieferorthopädie und die Leitung der Poliklinik inne.

Direktor: Prof. Dr. Dr. Collin Jacobs, M.Sc.
An der Alten Post 4, 07743 Jena
Kathrin.Junge@med.uni-jena.de
www.kfo.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Generierung einer neuen Fernröntgenseitenbildansicht aus der digitalen Volumentomographie

Dr. Christoph-Ludwig Hennig (2018-2020)

Die digitale Volumentomographie (DVT) ist ein Verfahren zur dreidimensionalen Röntgendiagnostik. Damit lassen sich verschiedene anatomische Strukturen dimensionsgetreu abbilden, was enorme Vorteile für Diagnostik und Therapie im Rahmen einer orthodontischen Behandlung darstellt. Für diese Studie werden zur Festlegung von Referenzpunkten retrospektiv eine bestimmte Anzahl DVTs und Fernröntgenseitenbilder (FRS) analysiert. Ziel ist es, aus dem DVT ein Bildmodus zu schaffen um auf „Knopfdruck“ die FRS-Ansicht zu rekonstruieren.

Entwicklung eines kieferorthopädisch-logopädischen Screening Verfahrens bei Dysphagie

Prof. Dr. Dr. Collin Jacobs, Dr. Christoph-Ludwig Hennig (2018-2020)

Die Zunge ist ein stark ausgeprägter Muskel, mit welchem entsprechende Kräfte auf die Zähne ausgeübt werden können. Diese Kräfte können bei Zungenfehlfunktion Zähne bewegen und zu Zahnfehlstellungen führen. Ein interdisziplinäres Projekt soll mit Hilfe eines Fragebogens analysieren, welche Effektivität eine logopädische Therapie in Prävention, Behandlung und Stabilität von Dysphagien aufzeigen.

Einfluss auf die Bakterien und Biofilmanlagerung bei Veränderung der Werkstoffeigenschaften festsitzender kieferorthopädischer Apparaturen

Prof. Dr. Dr. Collin Jacobs, Dr. Christoph-Ludwig Hennig, Dr. Judit Symmank (2018-2020)

Im Rahmen der kieferorthopädischen Behandlung mit festsitzenden Apparaturen treten als Nebenwirkungen u.a. kariöse Läsionen („White Spot-Läsionen“) auf. Sie kommen durch die Bakterien- und Biofilmanlagerung um Bestandteile der kieferorthopädischen Apparatur und eine ungenügende Mundhygiene zustande. Im Rahmen der Studie wird ermittelt, mit welchen antibakteriellen Substanzen die einzelnen Materialien einer festsitzenden kieferorthopädischen Apparatur in Legierung gebracht werden können, um eine Bakterien- und Biofilmmarme Mundflora im Bereich der kieferorthopädischen Apparatur zu schaffen.

Untersuchungen zur epigenetischen Regulation bei Knochenumbauprozessen nach mechanischer Belastung unter erhöhter Lipidexposition

Dr. Judit Symmank (FSU Nachwuchsprogramm, 2018-2020)

Das Projekt untersucht epigenetische Veränderungen bei der Regulation entscheidende Prozesse im Knochenumbau in Folge mechanischer Belastung. Dabei soll der Einfluss einer erhöhten Lipidexposition herausgestellt werden. Diese Erkenntnisse auf molekularer Ebene sollen helfen, Veränderungen von Knochenumbauprozessen adipöser Patienten besser zu verstehen und zur Minimierung von Problemen wie Wurzelresorptionen oder mangelnde Zahnstabilität im Rahmen der orthodontischen Zahnbewegung beitragen.

Abb. (S. 121): Mikroskopische Aufnahme von *in vitro* kultivierten humanen Parodontalligament-Fibroblasten mit Wachstum über einen Zeitraum von 12 Tagen. Der Nucleus ist in Blau und die Aktinfilamente in Rot angefärbt. Maßstab: 50 µm.

Die Rolle von GDF15 bei der Regulation lokaler Entzündungen und des Knochenumbau nach mechanischer Belastung

Prof. Dr. Dr. Collin Jacobs, Dr. Christoph-Ludwig Hennig, Dr. Judit Symmank (DGKFO, 2018-2020)

Verschiedenste Faktoren spielen im Rahmen der orthodontischen Zahnbewegung bei der Regulation von lokalen Entzündungs- sowie Knochenumbauprozessen entscheidende Rollen. Dieses Forschungsprojekt adressiert die grundlegenden Funktionen des Wachstums- und Differenzierungsfaktors GDF15. Die Untersuchungen sollen neue Ansatzpunkte für die Verminderung von relevanten Risiken der kieferorthopädischen Behandlung, wie Wurzelresorptionen und dem übermäßigen Abbau des Alveolarknochens, eröffnen.

ORTHODONTICS

In addition to treating children, adolescents and adults, the Polyclinic for Orthodontics realize patient-oriented clinical research and intensive basic research. Research focuses on retrospective and prospective studies on the effectiveness of orthodontic treatments, new procedures in the field of digital orthodontics and materials science, and basic research in the field of bone remodeling. State-of-the-art equipment for diagnostics and therapy, a newly established research laboratory and innovative procedures make it possible to cover a big whole range of orthodontics.

In July 2018, Prof. Dr. Dr. Collin Jacobs was appointed professor of Orthodontics and head of the Polyclinic.

RESEARCH PROJECTS

Method for generating a new lateral cephalometry view image from Cone beam CT

Cone beam CT (CBCT) is a procedure for three-dimensional X-ray diagnostics. Thus, different anatomical structures can be reproduced almost true to dimension. This provides enormous advantages in diagnostics and therapy as part of orthodontic treatment. For the purpose of this study, a specific number of CBCT and lateral cephalograms are retrospectively analyzed to establish reference points. The goal is to create a fast view from a CBCT to reconstruct the lateral cephalometry view on click.

Development of an orthodontic-logopedic screening procedure for dysphagia

The tongue is a strongly developed muscle with which corresponding forces can be developed. These forces can move teeth and lead to malpositioned teeth in tongue malfunctions and swallowing disorders. An interdisciplinary project in which a certain number of patients are examined with a newly designed questionnaire will demonstrate the effectiveness of orthodontic-logopedic screening in the prevention and treatment of dysphagia.

Influence on bacteria and biofilm deposition when changing the material properties of fixed orthodontic appliances

In the context of orthodontic treatment with fixed appliances, carious lesions are one of the side effects. These White Spot lesions are caused by bacterial and biofilm deposition around components of the orthodontic appliance and inadequate oral hygiene. The study will determine which antibacterial substances can be used to refine the individual materials of a fixed orthodontic appliance to create a bacterial and biofilm poor oral flora in the area of the orthodontic appliance.

The epigenetic regulation of bone remodeling processes after mechanical stress and enhanced lipid exposure

The project focuses on epigenetic changes relevant for the regulation of crucial bone remodeling processes upon mechanical stress application. A possible influence of increased lipid exposure may be of great importance and is therefore under investigation. The findings at the molecular level should provide better understanding of changes in the bone remodeling processes of obese patients and help reduce orthodontic treatment problems such as root resorption or lack of dental stability.

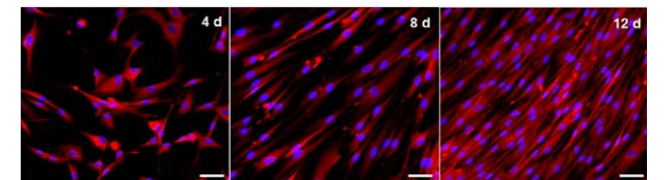


Fig.: Microscopic image of *in vitro* cultured human periodontal ligament fibroblasts growing over a period of 12 days. The nucleus is stained in blue and actin filaments in red. Scale: 50 µm

The role of GDF15 in the regulation of local inflammation and bone remodeling after mechanical stress

During orthodontic tooth movement, various factors play crucial roles in the regulation of local inflammatory and bone remodeling processes. This research project addresses the basic functions of the growth and differentiation factor GDF15. Based on our findings, this project should provide new starting points to minimize relevant risks of orthodontic treatment such as root resorption and excessive alveolar bone loss.

POLIKLINIK FÜR PRÄVENTIVE ZAHNHEILKUNDE UND KINDERZAHNHEILKUNDE

Dr. Ina Schüler konnte den Masterstudiengang Medical Education erfolgreich abschließen. In ihrer Masterarbeit wies sie nach, dass elaboriertes strukturiertes und qualifiziertes Feedback den Erwerb praktischer Kompetenzen von Studierenden der Zahnmedizin in den klinischen Kursen effektiv unterstützt. Die Studierenden verbesserten signifikant ihre fachlichen, organisatorischen und kommunikativen Kompetenzen in der Patientenbehandlung.

Im September 2018 wurde die Poliklinik als Sektion in die Poliklinik für Kieferorthopädie eingegliedert.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Erarbeitung von konsentierten Empfehlungen zur standardisierten Durchführung und Berichterstattung von Diagnostikstudien in der Kariesforschung

Dr. Ina M. Schüler (DFG, 2017-2019)

Ziel der Förderung ist die Etablierung eines wissenschaftlichen Netzwerkes zur Erarbeitung von Empfehlungen zur standardisierten Durchführung und Berichterstattung von *in vitro*- und *in vivo*-Diagnostikstudien in der Kariesforschung unter Einbeziehung von Experten und Nachwuchswissenschaftlern.

Mundgesundheit und Kohärenzsinn von hämatologisch-onkologischen Patienten

Dr. Ina M. Schüler (2018-2020)

Ziel dieser prospektiven klinischen Studie ist die Erfassung von klinischen und mikrobiologischen Mundgesundheitsparametern und des Kohärenzsinn von hämatologisch-onkologischen Patienten vor während und nach einer intensiven Chemotherapie sowie von Patienten, die eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation erhalten. Es sollen mögliche orale Veränderungen durch die Erkrankung selbst sowie durch die aus der zytotoxischen Therapie resultierende Neutropenie erfasst und verbesserte bedarfsgerechte Präventions- und Nachsorgeempfehlungen für die Mundgesundheit abgeleitet werden.

Einfluss eines Programms zur Förderung der Mundgesundheit auf den kieferorthopädischen Behandlungsbedarf nach 8-jähriger Laufzeit

PD Dr. Yvonne Wagner (DGKFO, 2018-2019)

Ziel dieser prospektiven Geburtskohortenstudie war die Untersuchung des Einflusses eines intersektoralen Programms zur Prävention der frühkindlichen Karies (PP) auf den kieferorthopädischen Behandlungsbedarf nach 8-jähriger Laufzeit. Diese Studie wurde in Kooperation der Poliklinik für Kieferorthopädie und der Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde durchgeführt. Dafür wurden bislang 161 Kinder (8,2±0,6 Jahre; PP n=97) kariesdiagnostisch und kieferorthopädisch untersucht.

Abb. (S. 123): Strukturiertes Feedback im klinischen Kurs Kinderzahnheilkunde zur Unterstützung des Kompetenzerwerbs von Studierenden

Leiterin: apl. Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien
Bachstr. 18, 07743 Jena
Roswitha.Heinrich-Weltzien@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/zzmk/Kinderzahnheilkunde.html

Etablierung und Durchführung von *in vitro/in vivo*-Studien zur Wirksamkeit/Überlebensrate verschiedener Adhäsivmaterialien

PD Dr. Yvonne Wagner (VOCO GmbH, 2017-2018)

Etablierung und Durchführung von *in vitro/in vivo*-Studien zu Scherhaftigkeitsprüfungen und Dauerbelastungstests mit verschiedenen Adhäsivmaterialien in Kooperation der Poliklinik für Kieferorthopädie und der Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde.

In-situ-Studie zur nicht-invasiven Behandlung der Dentinhypersensibilität

apl. Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien (2017-2019)

Die Dentinhypersensibilität ist ein klinisches Problem, an dem mehr als die Hälfte aller Patienten über 40 Jahre leiden. Die Therapie zielt auf die Verringerung der Liquorströme in den Dentintubuli durch Blockierung oder Modifikation der Nervenreizleitung. Für die In-situ-Studie wurde ein neues Präparationsverfahren zur Herstellung von Dentinprotektoren entwickelt, das eine standardisierte rasterlektronenmikroskopische Beurteilung der Wirksamkeit von Zahnpasten zum Verschluss offener Dentintubuli erlaubt.

WEITERE PROJEKTE

Fachwissen über Diagnostik und Meldewege bei Verdacht auf Kindesvernachlässigung und -misshandlung bei Studierenden

Dr. Ina M. Schüler (2018-2020)

Graphologische Auswertung des MMSE zur Einschätzung der Mundhygienefähigkeit bei geriatrischen Patienten

Dr. Ina M. Schüler (2018-2020)

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien wurde für ihre Verdienste in der Kariesforschung und für die Mundgesundheit von Kindern mit besonderen Behandlungsbedürfnissen mit der Tholuck-Medaille 2017 ausgezeichnet.

Dr. Ina Schüler und Prof. Roswitha Heinrich-Weltzien erhielten 2017 den 2. Preis des Dental Education Awards für ihre Arbeit zum Effekt von qualifiziertem Feedback auf den Lernerfolg von Zahnmedizinistudenten in klinischen Kursen.

Für die Studie zum Test der Zahnputzfähigkeit geriatrischer Patienten wurden Dr. Ina Schüler und Prof. Roswitha Heinrich-Weltzien mit dem Wrigley Prophylaxepreis ausgezeichnet.

PREVENTIVE AND PAEDIATRIC DENTISTRY

Dr. Ina Schüler successfully graduated from the MSc course Medical Education. Her master thesis proved that elaborated structured and qualified feedback provided during clinical courses is an effective method to enhance dental students' professional performances. Dental students reached better technical, management and communication skills when performing dental treatment to patients.

In September 2018, Preventive Dentistry was incorporated as a section in the Polyclinic for Orthodontics.

RESEARCH PROJECTS

Development of consented recommendations for caries diagnostic studies in dental research

The aim of this project is to establish a scientific network built from experts and young scientists for the development of consented recommendations for the standardized conduct and reporting of *in vitro* and *in vivo* caries diagnostic studies in dental research.

Oral health and sense of coherence in hematologic-oncologic patients

Clinical and microbiological oral health parameter and the sense of coherence of hematologic-oncological patients before, during and after chemotherapy and of patients receiving autologous or allogeneic blood stem cell transplantation are collected in this prospective clinical study. Changes in oral parameters due to the disorder and due to the neutropenia resulting from the cytotoxic treatment are to be recorded and recommendations for better prevention and after care of oral health problems developed.

Impact of an oral health promotion programme on orthodontic treatment needs after 8 years duration

The aim of this prospective birth cohort study was to investigate the influence of an intersectoral programme for the prevention of early childhood caries (PP) on the need for orthodontic treatment after 8 years. This study was conducted in cooperation with the Department of Orthodontics and the Department of Preventive Dentistry and Pediatric Dentistry. To date, 161 children (8.2±0.6 years; PP n=97) have been examined for caries diagnosis and orthodontics.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

Honoring her merits in caries research and prevention, as well as for improving the oral health of children and adolescents with special treatment needs, Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien has been awarded the Tholuck Medal 2017.

Dr. Ina Schüler and Prof. Roswitha Heinrich-Weltzien received the 2nd prize of the Dental Education Award 2017 for their work on the effect of qualified feedback on the learning success of dental students in clinical courses.

For their study in a test for the tooth and denture cleaning ability of geriatric patients, Dr. Ing. Ina Schüler and Prof. Roswitha Heinrich-Weltzien were awarded the Wrigley prophylaxis prize.



Fig.: Structured feedback in the Pediatric Dentistry Clinical Course to support skills acquisition

Establishment of *in vitro/in vivo* studies on the efficacy/survival rate of various adhesive materials

Establishment of *in vitro/in vivo* studies on shear bond strength tests and long-term survival tests with various adhesive materials in cooperation with the Department of Orthodontics and the Department of Preventive and Pediatric Dentistry.

In situ study for non-invasive treatment of dentine hypersensitivity

Dentine hypersensitivity is a clinical problem suffering more than half of patients older than 40 years. Concern of the treatment is the reduction of liquor streams in the dentinal tubules by blocking or modification of the neuronal stimuli transmission. For use in *in situ* studies, a new method for preparation of dentine specimens was developed, enabling a standardized evaluation of toothpaste effectiveness on occlusion of open dentinal tubules by scanning electron microscopy.

FURTHER PROJECTS

Knowledge regarding diagnosis and handling in case of child neglect and abuse in students

Graphological Analysis of MMSE to evaluate tooth and denture cleaning ability of geriatric patients

PUBLICATIONS

Schüler IM, Heinrich-Weltzien R, Eiselt M. Effect of individual structured and qualified feedback on improving clinical performance of dental students in clinical courses-randomised controlled study. Eur J Dent Educ. 2018, 22:e458-e467

Schüler IM, Haberstroh S, Dawczynski K, Lehmann T and Heinrich-Weltzien R. Dental Caries and Developmental Defects of Enamel in the Primary Dentition of Preterm Infants: Case-Control Observational Study. Caries Res. 2018, 52:22-31

Schüler IM, Bock B, Heinrich-Weltzien R, Bekes K, Rudovsky M, Filz C, Ligges C. Status and perception of oral health in 6-17-year-old psychiatric inpatients-randomized controlled trial. Clin Oral Investig. 2017, 21:2749-2759

Wagner Y, Heinrich-Weltzien R. Risk factors for dental problems: Recommendations for oral health in infancy. Early Hum Dev. 2017, 114:16-21

Wagner Y, Heinrich-Weltzien R. Evaluation of a regional German interdisciplinary oral health programme for children from birth to 5 years of age. Clin Oral Investig. 2017, 21:225-235

POLIKLINIK FÜR ZAHNÄRZTLICHE PROTHETIK UND WERKSTOFFKUNDE

Die Poliklinik vereint die zahnärztliche Regel- und Maximalversorgung mit Aufgaben der Forschung und Lehre im Freistaat Thüringen. Wesentliche Schwerpunkte sind dabei:

- die Implementierung neuer Lehr- und Prüfmethode, angelehnt an den Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Zahnmedizin (NKLZ),
- die dreidimensionale Erfassung von Zahn-, Weichgewebs- und Gelenkstrukturen als Basis für eine patientenindividuelle und hochfunktionelle prothetische Versorgung,
- die Analyse mechanischer, chemischer und biologischer Charakteristika zahnärztlicher Werkstoffe.

Direktor: Prof. Dr. Harald Küpper
An der alten Post 4, 07743 Jena
Harald.Kuepper@med.uni-jena.de
www.prothetik.uniklinikum-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Computergestützte Zahnmedizin in der Studentenausbildung

Prof. Dr. Harald Küpper, Dr. Eberhard Hofmeister (seit 2012)

Die computergestützte Fertigung von Zahnersatz spielt eine zunehmende Rolle in der Patientenversorgung. Die 2018 erworbene neueste CEREC-Software bietet im Bereich der Studentenausbildung die Möglichkeit, durch einen intraoralen Scan die eigenen Präparationen zu kontrollieren und gegebenenfalls zu korrigieren. Die Softwareerweiterung bietet ferner die Möglichkeit, prothetische Implantatversorgungen in einer Sitzung im Chairside-Verfahren herzustellen. Durch die vollkeramischen Restaurationen wird ein Höchstmaß an Ästhetik geboten.

In vitro-Oberflächenanalyse verschiedener Zahnveneers nach Abnutzungs- und Verfärbungstests

Prof. Dr. Harald Küpper, Prof. Dr. Arndt Güntsch (Kettenbach, 2014-2017)

Die Langlebigkeit von Veneers hängt in hohem Maße von ihrer Oberflächenresistenz auf abrasive, erosive und verfärbende Einflüsse ab. In der *In vitro*-Studie wurden zwei verschiedene vorgefertigte Composite-Veneerschalen mit CAD/CAM-gefertigten Keramikveneers hinsichtlich ihrer Oberflächenqualität nach Abnutzungstests untersucht. Die Studie sollte eine kostengünstigere Alternative zu konventionellen keramischen Veneers evaluieren.

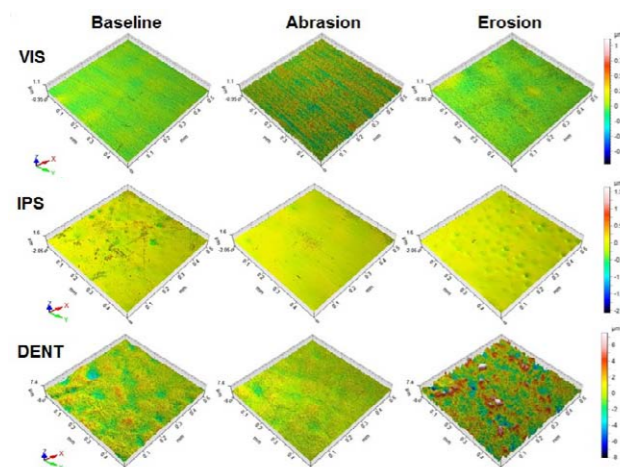


Abb 1: Visuelle Darstellung der Oberflächenstruktur von Visalys Veneers (VIS), Keramischen Veneers (IPS) und Zahnsubstanz (DENT) im Ausgangszustand (Baseline), nach Abrasion und Erosion.

Stabilität eines neuen Stiftsystems: Glasfaserstifte mit und ohne Tophead im Vergleich

Prof. Dr. Harald Küpper, Prof. Dr. Arndt Güntsch (NTI Kahla, 2014-2017)

Der Erhalt eines tief zerstörten Zahnes ist aus prothetischer Sicht oft nur mittels Insertion eines Wurzelstiftes therapeutisch und damit prognostisch erfolgreich. Ziel der Studie war die Untersuchung des Bruchverhaltens verschiedener Wurzelstifte unter Belastung. Ein durch die Firma NTI-Kahla entwickelter Tophead soll auftretende Kräfte unter Last besser kompensieren und dadurch das Bruchverhalten gegenüber herkömmlichen Wurzelstiften verbessern.

Abb. 2 (S. 125): REM-Aufnahmen der Frakturstelle eines Fiber Master Stiftes in 19- (links) und 500-facher (rechts) Vergrößerung.

In vivo- und in vitro-Untersuchungen zur digitalen Zahnfarbbestimmung

Prof. Dr. Harald Küpper (2015-2018)

Die korrekte Zahnfarbbestimmung stellt eine Herausforderung bei der Fertigung hochästhetischer Restaurationen dar und kann stark durch externe Faktoren verfälscht werden. Modifizierend wirken sowohl die umgebenden Lichtverhältnisse als auch untersucherspezifische Parameter wie Konstitution, Alter oder Berufserfahrung des Untersuchers. Die Studie sollte die Validität und Reliabilität der neusten Generation von digitalen Farbbestimmungsgeräten anhand unterschiedlicher klinischer Farbmuster untersuchen.

Abb. 3 (S. 125): Digitale Zahnfarbbestimmung

Schrumpfungsverhalten, Oberflächenqualität und mechanische Eigenschaften eines neu entwickelten Füllungskomposits im Vergleich

Dr. Angelika Rzanny (Shofu Dental GmbH, 2016-2017)

Es sollten unterschiedliche werkstoffkundliche Eigenschaften von Füllungskompositen untersucht werden. So wurden neben der mechanischen Belastbarkeit auch die Polymerisations-schrumpfung der verschiedenen Füllungskomposite mit Hilfe des Dilatometers DMA 7 bestimmt. Bei den Kompositen ließ sich darüber hinaus die Oberflächenqualität ermitteln, gemessen an der Oberflächenrauigkeit nach optimaler Politur. Das Ziel war eine Empfehlung für die praktische Anwendung von Verblendkompositen.

PROSTHETIC DENTISTRY AND MATERIAL SCIENCE

The polyclinic provides the full range of prosthetic dentistry, performs research and educates students. Current topics include:

- The implementation of new teaching and assessment methods, adopted from the National Competency based Catalogue of Learning Targets (NKLZ),
- The three-dimensional detection of hard- and soft-tissue structures to deliver individual and highly-functional prosthetic dentistry,
- The mechanical, chemical, and biological analyses of dental biomaterials.



RESEARCH PROJECTS

Computer-aided dentistry in student education

The computer-aided manufacturing of dental restorations becomes increasingly important in patient care. The latest CEREC software, implemented in 2018, enables the dental students to check and adjust their preparations. Furthermore, the latest software provides the opportunity to manufacture chairside dental implant restorations at one session. The fully ceramics dental restorations offer a high level of aesthetics.

In vitro surface analysis of different dental veneers after wear-out and discoloration tests

The longevity of dental veneers depends highly on the surface resistance on abrasive, erosive and discoloration effects. This *in vitro* study analyzed two different prefabricated dental veneers and a CAD/CAM fabricated ceramic veneer regarding their surface quality after wear-out tests. The study was designed to identify a more economical alternative to conventional ceramic veneers.

Fig. 1 (p. 124): Visual projection of surface structure of Visalys veneers (VIS), ceramic veneers (IPS) und dental enamel (DENT) at baseline, after abrasion and after erosion.

Stability of a new dental root post: comparison of glass fibre posts with and without Tophead

The preservation of a deeply destructed tooth often requires the use of a post to allow a core built-up. Aim of the study was the survey of the biomechanical behavior of different posts under load. The new Tophead, developed by NTI-Kahla, should compensate load forces and improve fracture behavior.

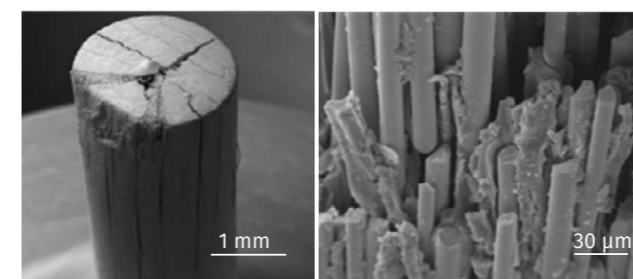


Fig. 3: SEM picture of fracture area of a Fiber Master post (NTI-Kahla) after load test in 19-fold magnification (left) and 500-fold magnification (right).

In vivo and in vitro investigations on digital tooth-shade determination

The correct tooth-shade determination is a challenge but a requirement for providing highly aesthetic dental restorations. External effects like surrounding light conditions, as well as specific effects like practitioner's constitution, age or professional experience can influence a correct tooth-shade determination. By using different clinical specimens for color measurements the present study was supposed to evaluate accuracy and reliability of the latest generation of digital shade measurement devices.

Fig. 3 (above): Digital tooth-shade measurement.

Shrinkage behavior, surface quality and mechanical properties of a new filling composite

The study was carried out to check different material properties of filling composites. In addition to mechanical load the polymerization shrinkage should be analyzed by using a DMA 7 Dilatometer. Furthermore, surface quality was analyzed by examination of surface roughness after ideal polish. Aim of the study was to submit recommendations concerning the practical use of veneering composites.

PUBLICATIONS
Guentch A, Stier C, Raschke GF, Peisker A, Fahmy MD, Kuepper H, Schueler I. Oral health and dental anxiety in a German practice-based sample. Clin Oral Investig. 2017; 21:1675-1680

Weyell P, Beekmann U, Küpper Ch, Dederichs M, Thamm J, Fischer D, Kralisch D. Tailor-made material characteristics of bacterial cellulose for drug delivery applications in dentistry. Carbohydr Polym. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.11.061

Rzanny A, Göbel R, Nietzsche S, Küpper H. PEEK: Werkstoffkundliche Eigenschaften – mit Blick auf die dentale Anwendung. Zahntech Mag. 2017; 21:102-110

Göbel R, Rzanny A, Küpper H. Das Verbundsystem als wesentlicher Faktor für die Haltbarkeit von PMMA-Verblendschalen an edelmetallfreien Legierungen. Quintessenz Zahntech. 2017; 43:1194-1199

Johnson GH, Lepe X, Patterson A, Schäfer O. Simplified cementation of lithium disilicate crowns: Retention with various adhesive resin cement combinations. J Prosthet Dent. 2018; 119:826-832

ZENTRUM FÜR NOTFALLMEDIZIN

Das Zentrum für Notfallmedizin zeigt als Modellklinik, wie eine exzellente Notfallversorgung mit innovativer Forschung und Lehre zu einem Erfolgskonzept vereint werden können. Als zentrale Anlaufstelle für mehr als 30.000 Notfallpatienten im Jahr ist das Zentrum auf eine effektive und rasche Diagnostik und Weiterbehandlung spezialisiert. Mit einem strukturierten Weiterbildungsprogramm in klinischer Akut- und Notfallmedizin sowohl für Assistenz- als auch für Fachärzte sind wir als Ausbildungszentrum anerkannt.

Direktor: Prof. Dr. Wilhelm Behringer
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Wilhelm.Behringer@med.uni-jena.de
www.notfallmedizin-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

OPTINOFA: Optimierung der Notfallversorgung durch strukturierte Ersteinschätzung mittels intelligenter Assistenzdienste

Prof. Dr. Wilhelm Behringer (G-BA, 2018-2021)

Ziel des Projektes ist es, eine stringente und differenzierte Steuerung von Notfallpatienten in den vertragsärztlichen, ambulanten und den klinischen, stationären Versorgungsbereich einzuführen. Dies soll durch intelligente Assistenzdienste erreicht werden, die Notfallmedizinern und niedergelassenen Ärzten im Bereitschaftsdienst bei der strukturierten Ersteinschätzung in Bezug auf Behandlungsdringlichkeit und erforderliche Notfallversorgungsstufe unterstützen.

INDEEd: Inanspruchnahme und sektorenübergreifende Versorgungsmuster von Patienten in Notfallversorgungsstrukturen in Deutschland

Prof. Dr. Wilhelm Behringer (G-BA, 2018-2021)

Das Projekt hat das Ziel, überregionale, sektorenübergreifende und interdisziplinäre Versorgungsforschung im Bereich Notfall- und Akutmedizin zu ermöglichen. Insbesondere gehört dazu die Charakterisierung und Deskription der sektorenübergreifenden Versorgungsmuster von Patienten vor und nach der Inanspruchnahme einer Behandlung in der Notaufnahme und die Identifizierung von Subgruppen mit vergleichbarem Behandlungsbedarf.

ENQUIRE: Evaluierung der Qualitätsindikatoren von Notaufnahmen auf Outcome-Relevanz für den Patienten

Prof. Dr. Wilhelm Behringer (G-BA, 2018-2021)

Das Projekt „ENQUIRE“ hat das Ziel, Qualitätsindikatoren von Notaufnahmen auf Outcome-Relevanz für den Patienten zu evaluieren. Dazu sollen Daten aus Notaufnahmen mit Outcome-relevanten Daten aus der sich anschließenden ambulanten und stationären Versorgung auf Individualebene verknüpft werden. Durch die Anwendung der als sinnvoll und valide identifizierten Outcome-relevanten Qualitätsindikatoren soll die Patientenversorgung verbessert werden.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

Prof. Dr. Wilhelm Behringer ist in den Vorstand der Europäischen Gesellschaft für Notfallmedizin gewählt worden und dort für die nächsten drei Jahre in der Funktion des Generalsekretärs tätig.

AKTIN: Aktionsbündnis Informations- und Kommunikations-Technologie in Intensiv- und Notfallmedizin

Prof. Dr. Wilhelm Behringer (BMBF, 2015-2018)

Mit dem Verbundforschungsprojekt AKTIN soll eine einheitliche Datendokumentation für Notfallaufnahmen etabliert werden. Basis des Projektes ist das von der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI) entwickelte Notaufnahmeprotokoll.

Abb. (S. 127): Das Universitätsklinikum Jena ist eine von 15 Modellkliniken, die als Datenlieferant für das zu entwickelnde Notaufnahmeregister in dem Forschungsprojekt AKTIN mitwirkt.

Nationales Atemwegsregister in der Notfallmedizin

Dr. Steffen Herdtle, PD Dr. Christian Hohenstein (seit 2016)

Das Atemwegsmanagement spielt in der Notfallmedizin eine wichtige Rolle bei kritisch kranken Patienten. Daten hierüber sind rar. Über die Website www.intubationsregister.de ist es möglich, deutschlandweit Rettungsdienstbereiche und Notaufnahmen mit eigenen Logins zu versorgen und die eingegebenen Daten strukturiert mit einem Benchmarking auszuwerten. Insbesondere interessieren die Indikationen, Erfolgsraten, Komplikationen, Art der Durchführung sowie Medikamentenkombinationen.

WEITERE PROJEKTE

Validität eines D-Dimer-Tests bei Patienten mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für einen proximale tiefe Beinvenenthrombose und/oder Pulmonalembolie Prof. Dr. Wilhelm Behringer (Roche, 2017-2018)

Thoraxschmerzregister für Patienten der Notfallaufnahme Prof. Dr. Wilhelm Behringer (seit 2015)

Gezieltes Temperaturmanagement zur Neuroprotektion von Patienten nach Kreislaufstillstand

PD Dr. Jasmin Arrich

Schlaganfallerkennung und Zeitmanagement in der Präklinik Dr. Steffen Herdtle (seit 2016)

Messung der Patientenzufriedenheit in der Notfallaufnahme Prof. Dr. Wilhelm Behringer (seit 2015)

CENTER FOR EMERGENCY MEDICINE

By a successful contemporary concept, the Center for Emergency Medicine is combining excellent patient care with daily teaching and innovative research. Attending to over 30.000 emergency patients per year, the center is specialized in effective and rapid diagnosis and follow-up and has developed an excellent reputation as model clinic for emergency medicine in Germany. We are recognized as a professional educational center for our structured training program in clinical emergency medicine for both assistants and specialists.

RESEARCH PROJECTS

Optimization of emergency care through structured initial evaluation by intelligent assistance services

The aim of the collaborative project OPTINOFA is to establish digital support systems to optimize the treatment path and referral to outpatient clinics or to the appropriate for patients at the emergency department. This will be achieved by intelligent assistance services that support emergency physicians and general practitioners on call in the structured initial assessment regarding treatment urgency and required emergency care level.

Utilization and cross-sectoral care patterns of patients in emergency care structures in Germany

The goal of INDEEd is to characterize patients in emergency departments and preceding and subsequent utilization of transsectoral ambulatory health care services. Frequencies of adequate, inadequate and potentially avoidable utilization of emergency departments will be determined. Subgroups and clusters with similar care profiles will be identified considering triage categories, ambulatory care sensitive conditions, multimorbidity of chronic diseases, demographic information, etc.

Evaluation of emergency department quality indicators on outcome relevance for the patient

The aim of "ENQUIRE" is to evaluate indicators for the quality of medical care of emergency patients for their impact on outcome. Quality data from the emergency department and outcome data from the secondary care provider will be documented and analyzed for a relevant association.

FURTHER PROJECTS

Clinical Performance Evaluation of the Roche D-Dimer assay in the evaluation of patients with suspected Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis

A prospective registry of consecutive Emergency Department patients with chest pain

Targeted Temperature Management for the neuroprotection of Patients after cardiac arrest

Identification of strokes and time management in the prehospital setting

Measuring patient satisfaction in the Emergency Department



Action Alliance Information and Communication Technology in Intensive Care and Emergency Medicine

The aim of the collaborative research project AKTIN is to establish a uniform data registry for all Emergency Departments in Germany. The project is based on the Emergency Department data protocol developed by DIVI (German Interdisciplinary Association of Critical Care and Emergency Medicine).

Fig.: Jena University Hospital is one of the 15 institutions, which will develop and pilot the national Emergency Department registry.

National airway register in emergency medicine

Airway management plays an important role in emergency medicine in critically ill patients. Data on this are rare. The website www.intubationsregister.de enables rescue service areas and emergency rooms throughout Germany to login and to evaluate the entered data in a structured way with a benchmarking. In particular, the indications, success rates, complications, type of implementation and drug combinations are of interest.

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

In 2017, Prof. Wilhelm Behringer was elected to the Executive Board of the European Society for Emergency Medicine as Secretary-General for the next three years.

PUBLICATIONS

Hruska K, Castrén M, Banerjee J, Behringer W, et al. Template for uniform reporting of emergency department measures, consensus according to the Utstein method. EUR J EMERG MED. 2018, doi: 10.1097/MEJ.0000000000000582

Arrich J, Herkner H, Behringer W. Lack of Bias Evaluation and Inadequate Study Selection May Produce Misleading Results. Anesth Analg. 2018, 127:e110-e111

Burghold CM, Hohenstein C, Rueddel H. Trendelenburg position in the ED: many critically ill patients in the emergency department do not tolerate the Trendelenburg position. Eur J Emerg Med. 2018, doi: 10.1097/MEJ.0000000000000525

Nistor M, Behringer W, Schmidt M, Schiffner R. A Systematic Review of Neuroprotective Strategies during Hypovolemia and Hemorrhagic Shock. Int J Mol Sci. 2017, 18(11). pii: E2247

Wilk S, Siegl L, Siegl K, Hohenstein C. Miscommunication as a risk focus in patient safety: Work process analysis in prehospital emergency care. Anaesthesist. 2018, 67:255-263

Die Klinikumsapothekensorgt 2.784 Krankenhausbetten, davon 1.460 in externen Häusern, mit Arzneimitteln und berät bei pharmazeutischen und ökonomischen Fragen zur Arzneimitteltherapie durch klinische Pharmazeuten. Darüber hinaus besitzt sie eine Herstellungserlaubnis für Klinische Prüfmuster nach dem Arzneimittelgesetz und bereitet alle Zytostatikzubereitungen für die Patienten zentral zu. Die Apotheke ist verantwortlich für das JENOS-Modul „Rechtliche und unternehmerische Grundlagen der ambulanten Tätigkeit“ und führt Kosteneffektivitätsanalysen und Kosten-Qualitäts Studien für neue therapeutische Optionen und medizinische Konzepte durch. Unterschiedliche Markov- und Multi-State-Modelle für gesundheitsökonomische Evaluationen sind dazu etabliert.

Direktor: apl. Prof. Dr. Michael Hartmann
Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Apotheke@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/apotheke/

FORSCHUNGSPROJEKTE

Kosten-Effektivität der Albumingabe bei Patienten mit septischem Schock

apl. Prof. Dr. Michael Hartmann (DFG 2018-2021)

Bei Patienten mit septischem Schock werden die direkten Kosten einer Kristalloid- oder Albumingabe sowie die Verweildauer erfasst. Mit Hilfe der DEALE-Methode (declining exponential approximation of life expectancy) wird die patientenspezifische Lebenserwartung anhand der Mortalitätsraten der Allgemeinbevölkerung und der krankheitsspezifischen Population berechnet. Die Kosten-Effektivitätsanalyse liefert als Ergebnis die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr für die Albumingabe und erlaubt die Beurteilung der Effizienz dieser Therapiestrategie.

Geriatrisches Assessment für Patienten in der Notaufnahme: Ein systematischer Review

Habibollah Arefian (2018-2019)

In diesem systematischen Review wird das multidimensionale geriatrische Assessment untersucht, welches in den Notaufnahmen von Krankenhäusern verwendet wird. Es werden nur Assessments eingeschlossen, die unabhängig vom Studien-Design für Patienten über 65 Jahren in Journalen mit peer-review publiziert wurden, wobei die Qualität der Studien durch zwei Personen unabhängig bewertet wird.

Kosten-Wirksamkeit-Analyse von Langzeit-Temozolomid-Therapie für Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom in Deutschland

apl. Prof. Dr. Michael Hartmann (2017-2018)

Wir ermittelten die Kosteneffizienz der Langzeit-Temozolomid-Therapie für Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom im Vergleich zur Standardtherapie mit Hilfe eines Markov-Modells. Für Patienten mit Langzeit-Temozolomid-Therapie ergab sich ein mittleres Gesamtüberleben von 17,1 Monaten und ein mittleres progressionsfreies Überleben von 7,4 Monaten. Die Kosten-Nutzen-Analyse ergab eine inkrementelle Effektivität von 0,022 qualitätsbereinigten Lebensjahren (QALYs). Das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis (ICER) betrug dabei 351.909 €/QALY. Obwohl die Langzeit-Temozolomid-Therapie damit sehr teuer ist, ist die ICER dieser Therapie vergleichbar mit einer Standard Temozolomid-Therapie für Patienten, bei denen das Glioblastom neu diagnostiziert wurde.

Ökonomische Folgen von Wundinfektionen bei herzchirurgischen Patienten

Habibollah Arefian (BMBF CSCC 2016-2018)

Wir untersuchten zusätzliche Kosten und die Verweildauererlängerung durch Wundinfektionen nach Koronararterien-Bypass Chirurgie (CABG) am UKJ. Insgesamt wurden 983 Patienten in unserer Analyse eingeschlossen. 126 Patienten mit Wundinfektion nach CABG wurden identifiziert, wovon 124 (98,4 %) lebend entlassen wurden. Die durchschnittlichen Kosten (CI 95 %) der erforderlichen Antibiotikatherapie betragen 818 € (392 - 1245). 29 Patienten benötigten zusätzlich eine V.A.C. Therapie mit durchschnittlichen Kosten in Höhe von 1179 € (95 % CI 748-1610). Die Verweildauer verlängerte sich aufgrund der Wundinfektionen um $9,3 \pm 2,6$ Tage (Bild 2). Die Wundinfektionen nach CABG sind somit mit einer signifikanten Verlängerung der Verweildauer und höheren Ausgaben verbunden.

Abb. (S. 129): Der Plot der erwarteten LOS zeigt, dass eine Wundinfektion aufgetreten ist (durchgezogene Linie) bzw. noch nicht aufgetreten ist (gestrichelte Linie). Die Gewichtung (zeitabhängige Verteilung der Wundinfektionen) ist im oberen Diagramm dargestellt.

Verweildauererlängerung durch nosokomiale Infektionen vor und nach der Einführung eines Krankenhausweiten Infektionskontrollprogramms

Habibollah Arefian (BMBF CSCC, 2016-2018)

Anhand der Daten einer Prä- und Postinterventionsphase der prospektiven Kohortenstudie (ALERTS) untersuchten wir mit Hilfe eines Multi-State Modells die durch nosokomiale Infektionen verursachte Verweildauererlängerung am Universitätsklinikum Jena. In der Präinterventionsphase verlängerte sich die Verweildauer auf der Normalstation um $8,45 \pm 0,80$ Tage und um $8,09 \pm 0,91$ Tage für Patienten, die sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Normalstation behandelt wurden. Die Verweildauererlängerung in der Postinterventionsphase betrug $9,63 \pm 0,67$ Tage für Patienten auf der Normalstation ($p=0,26$) und $7,31 \pm 0,60$ Tage für Patienten, die sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Normalstation behandelt wurden ($p=0,47$). Somit konnte nachgewiesen werden, dass das eingeführte Präventionsprogramm die durch nosokomiale Infektionen verursachte Verweildauererlängerung nicht signifikant verkürzte.

The hospital pharmacy supplies 2.784 hospital beds, 1.460 of them in external hospitals, with drugs and offers individual consultation regarding pharmaceutical and economic questions about medical therapy. Furthermore, the hospital pharmacy is entitled to produce study drugs for the support of Investigator Initiated Trials (IIT) according to the drug law and incorporates a central pharmacy admixture service for cytotoxic drugs. The pharmacy is responsible for the new module "Legal and corporate principles of ambulatory care" within the JENOS curriculum and conducts Cost-effectiveness and Cost-Quality studies of new therapeutic interventions and concepts of medical care. With respect to economic evaluations different Markov- and Multi-State models are well established.

RESEARCH PROJECTS

Cost-effectiveness of albumin replacement therapy in septic shock

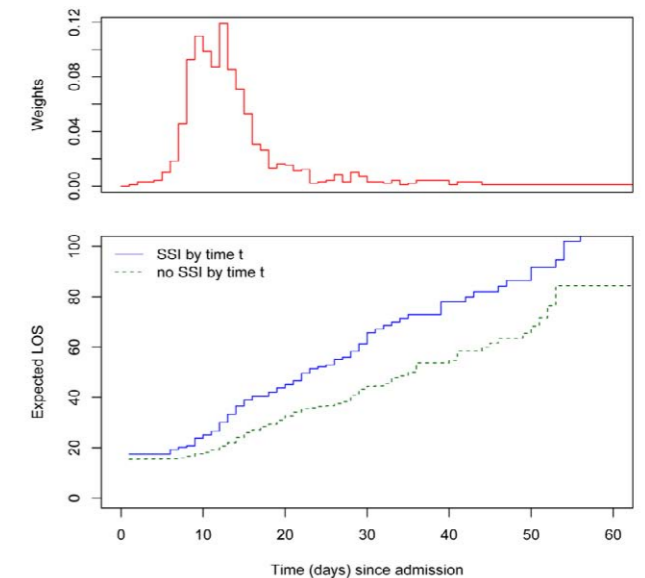
For determining the cost-effectiveness of albumin replacement therapy in patients with septic shock, the direct costs of treatment with crystalloids or albumin and the length of stay in both groups will be economic evaluated. The DEALE method will be used to estimate the patient's life expectancy based on general- and disease-specific mortality rates. The following the cost-effectiveness analysis will then calculate the cost per year of life saved due to albumin replacement and will give an estimation for the efficiency of the therapy.

Geriatric assessment for older adults admitted to emergency department: a systematic review

In this study we will to identify comprehensive geriatric assessments (CGA) in published studies that have been used in emergency department (ED) setting, to assess individual outcome or composite outcomes of studies used CGA for older adults admitted to ED and to recommend assessments for older patients use admitted in ED. It should be included peer-reviewed literature and studies with any study design type of participants 65 years of age or older who were admitted to ED, receiving any form of CGA. Two authors will be independently assessed the methodological quality of studies.

Cost-effectiveness of the long-term use of temozolomide for treating newly diagnosed glioblastoma in Germany

We determined the cost-effectiveness of long term temozolomide therapy for patients newly diagnosed with glioblastoma compared to standard therapy by use of a Markov model. The base case analysis showed a median overall survival of 17.1 months and a median progression-free survival of 7.4 months in the long-term temozolomide therapy arm. The cost-effectiveness analysis using all base case parameters in a time-dependent Markov model resulted in an incremental effectiveness of 0.022 quality-adjusted life-years (QALYs). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was € 351,909/QALY. Although open ended temozolomide therapy is very expensive, the ICER of this therapy is comparable to that of the standard temozolomide therapy for patients newly diagnosed with glioblastoma.



Economic burden of surgical site infections in patients undergoing cardiac surgery

We determined the additional costs and prolongation of length of stay (LOS) due to surgical site infections (SSI) after Coronary artery bypass graft (CABG) at JUH. 983 patients were included, and 126 patients with SSIs following CABG were identified. The mean cost of antimicrobial therapy to treat the SSIs was € 818, and the mean cost of V.A.C. therapy was € 1179 per infected patient. The SSIs following CABG are associated with significant increases in LOS (9.3 ± 2.6 days) and hospitalization costs.

Fig.: Weights (distribution of the time to SSI) and expected LOS (solid line: occurred SSI, dashed line: not yet occurred).

Influence of a hospital-wide infection control program on extra length of stay due to HAI

Data for analysis were acquired in the pre- and post-interventional phase of a prospective cohort study (ALERTS). Extra LOS was estimated by multistate modeling. For patients with healthcare-associated infections (HAI) exclusively treated in a general ward, additional LOS was 8.45 ± 0.80 days in the first period and 9.63 ± 0.67 days in the second period.

PUBLICATIONS

Findeisen A, Arefian H, Doenst T, Hagel S, Pletz MW, Hartmann M, Maschmann J. Economic burden of surgical site infections in patients undergoing cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2018 Aug 6. doi: 10.1093/ejcts/ezy274

Waschke A, Arefian H, Walter, Hartmann M, Maschmann J, Kalff R. Cost-effectiveness of the long-term use of temozolomide for treating newly diagnosed glioblastoma in Germany. J Neurooncol. 2018, 138:359-367

Titulaer J, Arefian H, Hartmann M, Younis MZ, Guntinas-Lichius O. Cost-effectiveness of allergic rhinitis treatment: An exploratory study. SAGE Open Med. 2018, 6:2050312118794588

Müller N, Lehmann T, Gerste B, Adler J, Kloos C, Hartmann M, Kramer G, Kuniss N, Müller UA. Increase in the incidence of severe hypoglycaemia in people with Type 2 diabetes in spite of new drugs: analysis based on health insurance data from Germany. Diabet Med. 2017, 34:1212-1218

Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, Fischer D, Hartmann M. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. J Infect. 2017, 74:107-117

ZENTRUM FÜR SEPSIS UND SEPSISFOLGEN

Das CSCC erforscht seit 2010 als BMBF-gefördertes, integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum die Sepsis und deren Folgeerkrankungen. Im Fokus stehen die Forschungsfelder:

- Bugs – Schwer behandelbare Infektionen;
- Drugs – Neue Strategien für antimikrobielle Therapien;
- Damage – Gezielte Strategien gegen Organversagen;
- Repair – Rehabilitation und langfristige Folgen der Sepsis.

Von Beginn der zweiten Förderphase bis Dezember 2018 wurden innerhalb des CSCC rund 60 neue Projekte initiiert, zu denen Projekte für Promovierende ebenso zählen wie multizentrische klinische Studien. Im Berichtszeitraum starteten u.a. (Projekttitle gekürzt):

FORSCHUNGSPROJEKTE

Bugs: MicroChip – Organ-on-chip Modell zur Untersuchung der Mikrobiom-Wirts-Interaktion

Prof. Dr. Ilse Jacobsen, Prof. Dr. Bernhard Hube, PD Dr. Alexander Mosig (2018–2020)

In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass Darm-Mikrobiom-Interaktionen den Verlauf kritischer Erkrankungen, z. B. des Organversagens bei Sepsis, wesentlich beeinflussen können. Wir entwickeln ein komplexes Darmmodell auf einem Chip, das die Co-Kultivierung eines minimalen Mikrobioms ermöglicht und so eine Untersuchung der Interaktionen zwischen Wirt und verschiedenen Mikroben-Spezies ermöglicht.

Abb. (S. 131): Organ-Biochips helfen, Tierversuche in der biomedizinischen Forschung zu ersetzen.

Drugs: DePhage – Pilotstudie zur gastrointestinalen Dekolonisation durch Phagen und deren Rolle in der Resistenzübertragung

Prof. Dr. Mathias Pletz, Dr. Oliwia Makarewicz (2018–2020)

Die Verbreitung von Carbapenemase-produzierenden Enterobakterien (CPE) setzt Antibiotika-basierten Behandlungsoptionen zunehmend Grenzen. Bakteriophagen stellen eine alternative Strategie gegen CPE dar, die als risikoarm gilt. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass es durch horizontalen Gentransfer zu einer beschleunigten Verbreitung von Resistenzgenen kommt. Dieses Risiko wird hier *in vitro* untersucht, um die Eignung therapeutischer Phagen für die klinische Erprobung genauer zu beurteilen.

WEITERE DRITTMITTELPROJEKTE

SEPFROK: Sepsis – Folgeerkrankungen, Risikofaktoren, Versorgung und Kosten

Dr. Carolin Fleischmann-Struzek (G-BA, seit 2018)

Marlin: Kontrolle der Makrophagen Polarisierung und Steuerung von Entzündungsreaktionen in der Leber durch HIF1 α und STAT3

Prof. Dr. Bettina Löffler, PD Dr. Alexander Mosig (DFG, seit 2017)

Advanced UV for Life: Verbundvorhaben UV-LED basierter Laborschnelltest zur Keimdetektion

Prof. Dr. Rainer König (BMBF Zwanzig20, 2018–2021)

Sprecher: Prof. Dr. Michael Bauer,
Prof. Dr. Bettina Löffler, Prof. Dr. André Scherag
csc@med.uni-jena.de
www.csc.uniklinikum-jena.de

Damage: Remove – Hämoabsorptionsfilter zur Prävention des vasodilatatorischen Schocks in herzchirurgischen Patienten mit infektiöser Endokarditis

Dr. Mahmoud Diab (2017–2020)

Infektiöse Endokarditis ist mit hoher Sterblichkeit assoziiert, v.a. durch postoperative Komplikationen wie Kreislaufversagen und septischem Schock. Es wird vermutet, dass pro-inflammatorische und vasoaktive Zytokine an der Entwicklung solcher Komplikationen beteiligt sind und mit einer schlechten Prognose bei septischem Schock einhergehen. Die klinische Studie untersucht die Effektivität eines Hämoabsorptionsfilters auf den post-operativen Verlauf.

Repair: Earlier – Gesundheitssystembedingungen und ihre Einflussfaktoren in der früheren Detektion der Sepsis

PD Dr. Dr. Petra Dickmann (2018–2020)

Gesundheitssystembedingungen und ihre Einflussfaktoren bleiben in der Sepsisforschung weitgehend unbeachtet. Diese können jedoch ein früheres Erkennen von Sepsis ermöglichen und somit Morbidität und Mortalität reduzieren helfen. Ziel dieses Projektes ist es, Interventionen vorzuschlagen, die Gesundheitssystembedingungen stärken und damit die Sepsisdiagnose beschleunigen können. Diese Interventionen werden mit einer Workshop-Methodologie erarbeitet, das systematisch die Intelligenz und das Wissen einer Gruppe „poolt“ und gleichzeitig deren blinde Flecken eliminiert.

HERAUSRAGENDE LEISTUNGEN

- Dr. Konrad Schmidt und Prof. Dr. Jochen Gensichen erhielten für die SMOOTH-Studie „Hausärztliche Versorgung von Patienten nach Intensivtherapie“ den Hufeland-Preis der Deutschen Ärzteversicherung 2018.
- Für ihren Schnelltest zu Antibiotikaresistenzen wurden Prof. Ute Neugebauer und Prof. Jürgen Popp mit dem Berthold Leibinger Innovationspreis 2018 ausgezeichnet.
- Der Tierschutz-Forschungspreis des BMEL ging an PD Dr. Alexander Mosig für die Entwicklung von Organ-Biochips.
- Dr. Carolin Fleischmann erhielt den Hanse-Promotionspreis für Forschung in der Intensiv- und Notfallmedizin.

CENTER FOR SEPSIS CONTROL AND CARE

The CSCC was established in 2010 as BMBF-funded, integrated research and treatment center focusing on sepsis and sepsis sequelae. Four research areas constitute the topical focus:

- Bugs – difficult-to-treat infections;
- Drugs – Novel strategies for antimicrobial therapies;
- Damage – Targeted strategies in organ failure;
- Repair – Post-acute care and (long-term) outcome research.

From the beginning of the second funding period to December 2018, 60 new projects have been initiated within the CSCC, comprising projects for MD or PhD students as well as multicentric clinical studies. Examples of projects started during the reporting period are (titles abridged):

RESEARCH PROJECTS

Bugs: MicroChip – An organ-on-chip model to elucidate microbiome-host interactions

In recent years, evidence accumulated that gut-microbe interactions can influence the course of critical illness, e.g. organ failure in sepsis. The project aims to establish a complex gut model on a chip that allows the co-cultivation of a minimal microbiome. This system enables a closer examination of the interactions between host and different microbial species.

Drugs: DePhage – A pilot-study on gastrointestinal decolonization using phages and their role in resistance gene transmission

The spread of carbapenemase-producing enterobacteria (CPE) renders antibiotic-based treatment options increasingly difficult. Bacteriophages could be an alternative, low-risk strategy against CPE. However, an accelerated spread of antibiotic resistances via horizontal gene transfer cannot be fully excluded. This risk will be analyzed *in vitro* to allow a more detailed evaluation of the applicability of therapeutic phages in clinical testing.

FURTHER THIRD-PARTY FUNDED PROJECTS

SEPFROK: Sepsis – sequelae, risk factors, health care and costs

Marlin: Control of Macrophage Repolarization and Regulation of Liver Inflammation by HIF1 α and STAT3

Advanced UV for Life: UV-LED based quick laboratory test for germ detection

OUTSTANDING ACHIEVEMENTS

- Dr. K. Schmidt and Prof. Dr. J. Gensichen received the Hufeland Award for the CSCC study “Sepsis survivors monitoring and coordination in outpatient health care”.
- Prof. U. Neugebauer and Prof. J. Popp were awarded the “Berthold Leibinger Innovationspreis 2018” for a rapid test system for antibiotic resistances.
- PD Dr. A. Mosig received the animal welfare research award for the development of organ-biochips.
- C. Fleischmann earned the “Hanse Dissertation Award”.

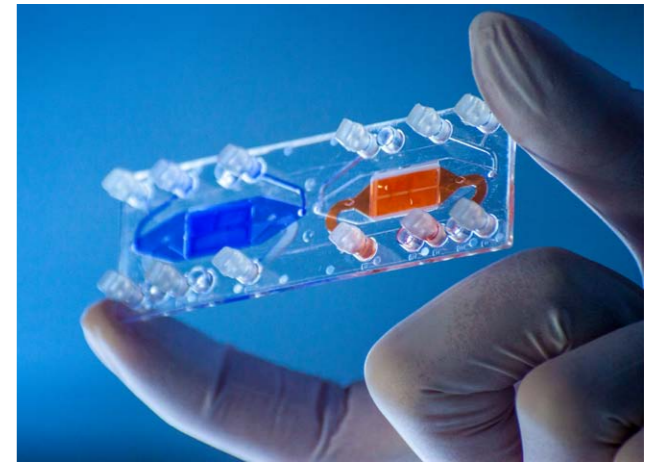


Fig.: Organ biochips can contribute to replacing animal experiments in biomedical research.

Damage: Remove – Hemoabsorption for prevention of vasodilatory shock in cardiac surgery patients with infective endocarditis

Infectious endocarditis (IE) is associated with high mortality, mainly due to postoperative complications, such as circulatory failure and septic shock. Pro-inflammatory and vasoactive cytokines are suspected to be involved in the development of such complications and to be associated with unfavorable prognosis in septic shock. This multicentric randomized controlled clinical trial assesses the effectivity of a hemoabsorption filter on the post-operative outcome of IE patients.

Repair: Earlier detection – a health system perspective on conditions and influencing factors

Health system conditions and related influencing factors remain largely unexplored in connection with sepsis. These factors can, however, influence early detection and thus contribute to reducing morbidity and mortality. The project aims to design interventions that strengthen health system conditions and thereby speed up sepsis diagnosis. The interventions are devised using a novel workshop method that systematically uses the knowledge of groups and eliminates their blind spots.

PUBLICATIONS

Baumbach P, Götz T, Günther A, Weiss T, Meissner W. Somatosensory Functions in Survivors of Critical Illness. Crit Care Med, 2017, 45:e567-e574

Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, Schwarzkopf D, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. Intensive Care Med. 2017, 43:1602-1612

Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. 2018, 6:223-230

Seidel RA, Claudel T, Schleser FA, Ojha NK, Westerhausen M, Nietzsche S, Sponholz C, Cuperus F, Coldewey SM, et al. Impact of higher-order heme degradation products on hepatic function and hemodynamics. J Hepatol. 2017, 67:272-281

Weis S, Carlos AR, Moita MR, Singh S, Blankenhaus B, Cardoso S, Larsen R, Rebelo S, Schaeuble S, Del Barrio L, Mithieux G, Rajas F, Lindig S, Bauer M, et al. Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis. Cell. 2017, 169:1263-1275

Die Arbeitsgruppe bildet den inter-fakultären Funktionsbereich „Biophysik“ im Zentrum für Molekulare Biomedizin, CMB. Ihr Forschungsschwerpunkt ist die molekulare Funktionsweise und Regulation von Ionenkanälen. Darüber hinaus engagiert sich die Arbeitsgruppe in der Ausbildung von Studenten der Fachrichtungen „Master Molecular Medicine“, „Master Biochemistry“, „Master Molecular Life Sciences“, „Master Abbe School of Photonics“, sowie der Bachelor-Studiengänge „Biochemie/Molekularbiologie“ und „Biologie“.

Prof. Dr. Stefan H. Heinemann
Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena
stefan.h.heinemann@uni-jena.de
www.biophysik.uni-jena.de

FORSCHUNGSPROJEKTE

Regulation spannungsgesteuerter Kaliumkanäle durch HHDPs

Prof. Dr. Stefan H. Heinemann (DFG FOR 1738, 2015-2018)

Spannungsgesteuerte K⁺-Kanäle spielen eine wichtige Rolle bei der elektrischen Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen. Im Projekt untersuchen wir die molekularen Mechanismen von Häm und Hämabbauprodukten (HHDPs; insb. CO, Fe²⁺, Bilirubin-Oxidationsendprodukte) auf zwei Untergruppen von K_v-Kanälen (EAG- und A-Typ-Kanäle). Wir wollen mit Hilfe elektrophysiologischer und biochemischer Methoden herausfinden, wie diese Kanäle funktionell und strukturell durch HHDPs beeinflusst werden.

www.hhdp.uni-jena.de

Einfluss der Methionin-Oxidation auf die schnelle elektrische Signalübertragung

Prof. Dr. Stefan H. Heinemann (DFG GRK 2155, 2016-2020)

Oxidativer Stress kann zu Veränderungen in der Signalleitung in Neuronen führen, insbesondere in alternden Organismen. Wir wollen hierbei untersuchen, wie die Oxidation von Methioninresten in Proteinen und Alterungsprozesse die elektrische Signalleitung in DRG-Neuronen beeinflussen und deren spannungsabhängige Natriumkanäle modifizieren. Dabei interessieren wir uns auch für die Rolle der Methioninsulfoxid-Reduktasen, welche an Methioninen oxidierte Proteine „reparieren“ können.

www.promoage.de

Lokale Erzeugung von UV/VIS-Licht für biomedizinische Anwendungen durch NIR-Bestrahlung von gezielt platzierten Nanopartikeln

Prof. Dr. Stefan H. Heinemann (DFG, 2015-2019)

Wir untersuchen in einem neuen experimentellen Ansatz, wie durch den Einsatz von hochkonvertierenden Nanopartikeln als Lichtquellen in molekularen Dimensionen gezielt photochemische Reaktionen in der Nähe ausgewählter Membranproteine in lebenden Zellen gesteuert werden können. Das Projekt soll das Spektrum der photonischen Techniken zur Visualisierung und zur Manipulation von Membranprozessen erweitern und den Weg für biomedizinische Routineanwendungen ebnet.

Molekulare Antworten auf das Stresssignal Schwefelwasserstoff

Prof. Dr. Stefan H. Heinemann (DFG GRK 1715, 2016-2021)

Schwefelwasserstoff (H₂S) spielt im kardiovaskulären System und im Gehirn eine bedeutende Rolle als Stress-Mediator. Im Projekt soll untersucht werden, wie degenerative und regenerative Prozesse durch H₂S beeinflusst werden und welche Rolle Ionenkanäle als molekulare Zielstrukturen dabei spielen. Zudem soll geklärt werden, wie reaktive Sauerstoffspezies und andere Gase wie CO und NO die H₂S-vermittelte Regulation beeinflussen.

www.grk1715.uni-jena.de

Abb. (S. 133): Blockade von Ionenströmen durch die spannungsgesteuerten Kanäle Na_v1.2 und K_v1.6 durch 10 μM μ-SIIIA (blau) und μ-PIIIA (rot). Schwarze Stromspuren: Kontrolle; farbige Stromspuren: nach Applikation der μ-Conotoxine.

Modulation der elektrischen Erregbarkeit sensorischer Neurone durch Funktionsveränderungen von Na_v1.9-Kanälen

Dr. Enrico Leipold (DFG, 2014-2017)

In Patienten mit angeborener Schmerzempfindlichkeit konnten wir hyperaktive Na_v1.9-Kanalmutanten (Mutation p.L811P) als Ursache der Erkrankung identifizieren. Im Projekt soll die systematische Analyse humaner und muriner Kanalmutanten aufklären, welche spezifischen Funktionsveränderungen der Na_v1.9-Kanäle die Schmerzempfindlichkeit hervorrufen und prädiktive Aussagen zur Auswirkung gezielter Modulationen der Na_v1.9-Eigenschaften auf die Funktion des nozizeptiven Systems ermöglichen.

WEITERE PROJEKTE

Neue kardioprotektive Mechanismen der langkettigen n-3 PUFA

Prof. Dr. Stefan H. Heinemann (BMBF nutriCARD, 2015-2018)

Zelluläre und molekulare Mechanismen der Modulation der neuronalen Erregbarkeit durch Häm und seine Abbauprodukte

Prof. Dr. Stefan H. Heinemann (DFG, 2018-2021)

The research unit is an inter-faculty department of Biophysics at the Center for Molecular Biomedicine, CMB. Its research is focused on the molecular function and regulation of ion channel proteins. The research unit participates in the educational training of students of the Master programs “Molecular Medicine”, “Biochemistry”, “Molecular Life Sciences” and “Abbe School of Photonics”, as well as the Bachelor programs “Biochemistry/Molecular Biology” and “Biology”.

RESEARCH PROJECTS

Regulation of voltage-gated potassium channels by HHDPs

Voltage-gated potassium channels play a key role in the neuronal electrical signaling and muscle contraction. Here we study the molecular mechanisms of heme and its degradation products (HHDPs; especially carbon monoxide, Fe²⁺, and bilirubin oxidation end products) affecting two subtypes of K_v channels (EAG-type and A-type channels). We investigate how HHDPs interfere with these ion channels on a functional and structural level, applying electrophysiological and biochemical methods.

Impact of methionine oxidation on rapid electrical signaling

Oxidative stress may lead to aberration in neuronal electrical signaling, especially in aged organisms. In this project we will gain insight into how methionine oxidation in proteins and ageing affect the electrical signaling in DRG neurons and how these processes alter voltage-gated sodium channels. In this context, we are also interested in the role of methionine sulfoxide reductases, enzymes that reverse methionine oxidation.

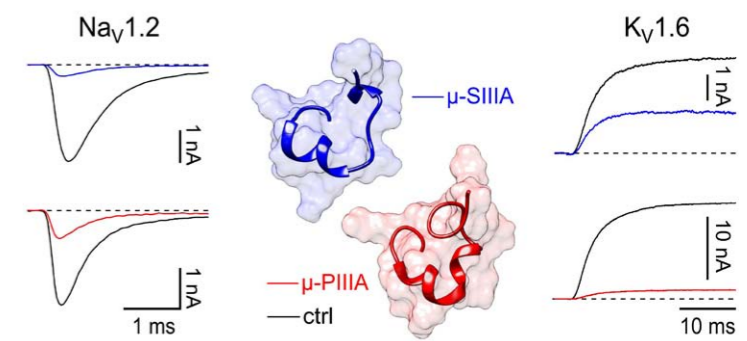
Local UV/VIS light generation for biomedical applications by NIR irradiation of targeted nanoparticles

Following an innovative experimental approach, we investigate how the utilization of up-converting nanoparticles as light sources of molecular dimension can specifically manipulate photochemical reactions in close proximity of select membrane proteins in living cells. The project aims at broadening the spectrum of photonic technologies used for detecting and manipulating of membrane processes and will pave the way for routine biomedical applications.

FURTHER PROJECTS

Novel cardioprotective mechanisms of long-chain n-3 PUFA

Cellular and molecular mechanisms underlying the modulation of neuronal excitability by heme and heme degradation products



Molecular responses to the stress signal hydrogen sulphide

Hydrogen sulfide (H₂S) plays a key role as stress mediator in the cardiovascular and nervous systems. With this project we want to gain insight into degenerative and regenerative processes mediated by H₂S and to determine the role of ion channels as molecular targets. Furthermore, we will explore how reactive oxygen species and other gases such as CO and NO modulate the H₂S-mediated regulation.

Fig. (above): Block of ion currents mediated by the voltage-gated ion channels Na_v1.2 and K_v1.6 by 10 μM μ-SIIIA (blue) and μ-PIIIA (red). Black traces: control; colored traces: after μ-conotoxin application.

Modulation of sensory neuron excitability by functionally altered Na_v1.9 channels

We identified hyperactive voltage-gated sodium channels (Na_v1.9 channels, mutation p.L811P) as a cause for the symptoms observed in patients suffering from an indifference to pain syndrome. Comparable behavioral changes and alterations of pain sensitivity were also found in transgenic mice carrying the homologous mutation. This gives rise to systematic studies of how Na_v1.9 channel mutations affect the electrical signaling in dorsal root ganglia cells to modulate the nociceptive system.

PUBLICATIONS

Leipold E, Ullrich F, Thiele M, Tietze AA, Terlau H, Imhof D, Heinemann SH. Subtype-specific block of voltage-gated K⁺ channels by μ-conopeptides. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017, 482:1135-1140

Ojha NK, Leipold E, Schönherr R, Hoshi T, Heinemann SH. Non-photon sensing of membrane-delimited reactive species with a Na⁺ channel protein containing selenocysteine. *Sci Rep.* 2017, 7:46003

Seidel RA, Claudel T, Schleser FA, et al. Impact of higher-order heme degradation products on hepatic function and hemodynamics. *J Hepatol.* 2017, 67:272-281

Gessner G, Sahoo N, Swain SM, et al. CO-independent modification of K⁺ channels by tricarbonyldichlororuthenium(II) dimer (CORM-2). *Eur J Pharmacol.* 2017, 815:33-41

Yang K, Coburger I, Langner JM, et al. Modulation of K⁺ channel N-type inactivation by sulfhydration through hydrogen sulfide and polysulfides. *Pflugers Arch.* 2018, doi: 10.1007/s00424-018-2233-x

BIOMAGNETISCHES ZENTRUM

Zur Erforschung neurophysiologischer, kognitiver sowie neurovegetativer Prozesse bzw. kardiologischer Fragestellungen analysieren wir elektromagnetische Felder, die von zerebralen Neuronen, aber auch von Herzmuskelzellen erzeugt werden. Einen konkreten Schwerpunkt bilden hierbei die Untersuchung der Reorganisation zerebraler Prozesse nach einem Schlaganfall und Methoden zur praktischen Verbesserung der motorischen Rehabilitation. Das Zentrum entwickelt und verbessert die dafür eingesetzten methodischen Ansätze und Modelle und bietet Lehrveranstaltungen auf den Gebieten Biomagnetismus und „Computational Neuroscience“.

Das Biomagnetische Zentrum der Klinik für Neurologie betreibt mit seinem Kernteam drei Untersuchungslabore: ein 306-Kanal Ganzkopf-MEG, ein 168-Kanal Vektor-MKG sowie ein EEG-Labor.

FORSCHUNGSPROJEKTE

Diagnostische Marker der neurovegetativen fetalen Entwicklung

apl. Prof. Dr. Dirk Hoyer (DFG, NIH 2016-2021)

Fetale Entwicklungsstörungen können zu irreversiblen gesundheitlichen Problemen im gesamten späteren Leben führen. Daher ist die frühe pränatale Erkennung essentiell. Wir erarbeiten diagnostische Marker der fetalen neurovegetativen Entwicklung aus biomagnetischen Messungen der fetalen Herzfrequenzmuster. Untersucht wurden Einflüsse durch mütterlichen neurovegetativen Tonus, mütterliche Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren und eingeschränktes fetales Wachstum auf die fetale neurovegetative Reifung.

Schädliche Folgen von Lärm

Dr. Ralph Huonker (BGN 2014-2019)

Wir untersuchen die Folgen durch Lärm hervorgerufener Hörminderung auf Wahrnehmungsprozesse, zentrale Verarbeitung von Höraufgaben und Stress. Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität zeigen negative Auswirkungen auf autonome Regelungen und das Herz-Kreislaufsystem bei Arbeitnehmern verschiedener Berufsgruppen. Derzeit richtet sich unsere Forschung auf die Interaktion anderer sensorischer Systeme mit dem Hören und den Auswirkungen individueller Maßnahmen gegen störenden Lärm auf die Stressbelastung. Ziel ist es, Ansätze für sekundär-präventive Maßnahmen gegen Folgeerscheinungen einer lärminduzierten Hörminderung zu finden.

Das kortikale Tinnitus Netzwerk und wie sich seine Konnektivität durch laterale Inhibition mit „tailor-made notched music training“ ändert

Prof. Dr. Christian Dobel (DFG 2017-2020)

Zur Untersuchung der kortikalen Konnektivität und die Reorganisation involvierter Areale wird ein neuartiger Ansatz benutzt, bei dem die gesamte Kopfoberfläche zur Signalgenerierung analysiert wird. Dabei können alle Knotenpunkte miteinander verbunden sein (whole head node-to-node). Zudem untersuchen wir die kurz- und langfristige Reorganisation dieses kortikalen Netzwerkes durch Behandlung mit „tailor made notched music training“, bei dem die Tinnitusfrequenz aus Musikstücken gefiltert wird, die die Patienten hören.

Leitung: PD Dr. Carsten Klingner
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Carsten.Klingner@med.uni-jena.de
www.neuro.uniklinikum-jena.de/Biomag.html

BrainAGE bei Jugendlichen: Untersuchung der Prädiktoren für normale und abweichende Hirnreifung

Dr. Katja Franke (DFG 2016-2019)

Das Ziel dieses Projekts ist es, einen neuen, auf der Kernspintomographie (MRT) basierenden Biomarker mit einzigartigen, umfangreichen Stichproben zu kombinieren, um die Auswirkungen von verschiedenen (Risiko-)Faktoren auf die individuelle Hirnreifung zu erforschen. Mithilfe von Maschinenlernen-Methoden, die die interregionalen Zusammenhänge im gesamten Gehirn berücksichtigen, sollen typische Hirnreifungsmuster als Basis dieses neuartigen MRT-basierten Biomarkers extrahiert werden.

Abb. (S. 135): Der MRT-basierte Biomarker „BrainAGE“ gibt ein individuelles biologisches Alter (im Gegensatz zum chronologischen) an. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen eine vorzeitige Hirnalterung bei pränatalem Stress, bestimmten Lebensweisen und einigen psychiatrischen Erkrankungen.

Neuroimaging

PD Dr. Carsten Klingner (BMBF, DFG seit 2015)

Wir untersuchen die Funktionsweise des menschlichen Gehirns. Hierbei steht die Fähigkeit des menschlichen Gehirns zur Reorganisation im Mittelpunkt und es werden die vielfältigen Interaktionen innerhalb des sensomotorischen Systems betrachtet. Die gewonnenen Daten sollen dazu beitragen, gezielte Therapiemöglichkeiten für verschiedenste neurologische Erkrankungen (Schlaganfall, chronische Schmerzen, Morbus Parkinson u.v.a.) abzuleiten.

BIOMAGNETIC CENTER

The working groups of the Biomagnetic Center at the Department of Neurology study electromagnetic fields generated by cerebral neurons but also by heart muscle cells. The methods are used to investigate neurophysiological, cognitive, neurovegetative and cardiological signals. A specific focus is the investigation of the reorganization of cerebral processes after a stroke and methods for the practical improvement of motor rehabilitation. The Center also develops and improves methodical approaches and research models and teaches Bachelor and Master students on topics related to biomagnetism and computational neuroscience.

The Biomagnetic Center has the following laboratories: a 306-channel all-head MEG lab, a 168-channel vector MKG lab and an EEG laboratory.

RESEARCH PROJECTS

Diagnostic markers of fetal autonomic development

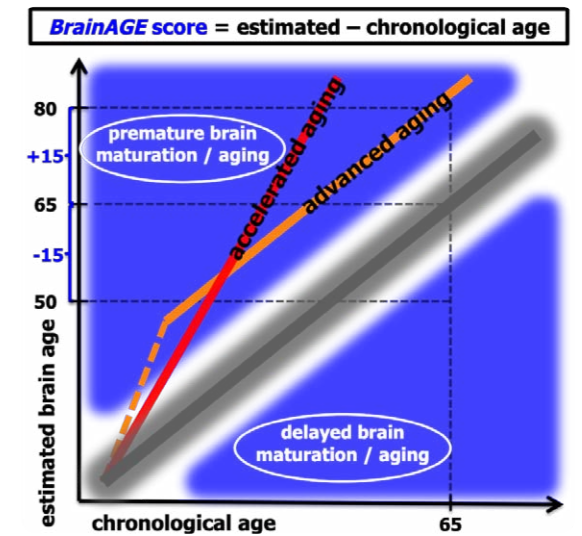
Fetal developmental disturbances can cause irreversible health problems across the total later life. Therefore, their early prenatal detection is essential. Objective of the own research was the elaboration of diagnostic markers of the fetal autonomic development based on biomagnetic recordings of fetal heart rate patterns. We investigated influences by maternal autonomic tone, maternal nutrition with omega-3 fatty acids and fetal intrauterine growth restriction on the fetal autonomic development.

Harmful consequences of noise

We examine hearing deficiency due to noise and therefore determine its impact on perception, central processing and stress. Through change in measures of heart rate variability we were able to show a negative effect on autonomous regulation and the cardiovascular system of employees from different occupational groups. Currently our research is focused on the interaction of various kinds of sensory systems with the auditory system as well as the impact of individual measures towards distracting noise on stress. The aim is to find an approach for secondary prevention against aftereffects of noise-induced hearing impairment.

The cortical tinnitus network and how its connectivity changes through lateral inhibition by “tailor-made notched music training”

The main goal of the project is to investigate cortical connectivity underpinning tinnitus and its reorganization using a novel, whole head, node-to-node approach that does not a-priori define the corresponding networks, but instead, quantifies the amount of shared information within distributed neuronal groups. Additionally, the short- and long-term cortical network reorganization caused by “tailor made notched music training” will be investigated. In this approach the dominant tinnitus frequency is filtered out of music pieces that patients listen to.



BrainAGE in adolescence: Investigating predictors of normal and deviating brain maturation

The goal of this project is to combine a new MRI-based biomarker with unique, large samples to investigate the effects of different (risk) factors on individual brain maturation. Machine learning methods that take into account interregional relationships throughout the brain will be used to extract typical brain maturation patterns as the basis for this novel MRI-based biomarker.

Fig. (above): The MRI-based biomarker “BrainAGE” indicates an individual biological “brain age” (as opposed to chronological age). Current research shows premature brain aging in prenatal stress, certain lifestyles and some psychiatric disorders.

Neuroimaging

We investigate the functioning of the human brain. The focus is on the ability of the human brain to reorganize by investigating the multitude of interactions within the sensorimotor system. The data obtained should help to derive specific therapeutic options for a wide variety of neurological diseases (stroke, chronic pain, Parkinson’s disease, etc.).

PUBLICATIONS

Rogenmoser L, Kernbach J, Schlaug G, Gaser C. Keeping brains young with making music. *Brain Struct Funct.* 2018, 223:297-305

Franke K, Gaser C, Roseboom TJ, Schwab M, de Rooij SR. Premature brain aging in humans exposed to maternal nutrient restriction during early gestation. *Neuroimage.* 2018, 173:460-471

Hirtz R, Weiss T, Huonker R, Witte OW. Impact of transcranial direct current stimulation on somatosensory transfer learning: When the secondary somatosensory cortex comes into play. *Brain Res.* 2018, 1689:98-108

Künstler ECS, Penning MD, Napiórkowski N, Klingner CM, Witte OW, Müller HJ, Bublak P, Finke K. Dual Task Effects on Visual Attention Capacity in Normal Aging. *Front Psychol.* 2018, 9:1564

Künstler ECS, Finke K, Günther A, Klingner C, Witte O, Bublak P. Motor-cognitive dual-task performance: effects of a concurrent motor task on distinct components of visual processing capacity. *Psychol Res.* 2018, 82:177-185

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHES ZENTRUM

Das Elektronenmikroskopische Zentrum (EMZ) ist ein zentraler Kooperationspartner für alle Einrichtungen des UKJ mit elektronenmikroskopischen Fragestellungen, z.B. in der medizinischen Zellbiologie, Tumorforschung, Sepsisforschung, Morphologie, Zahnheilkunde und Nanotechnologie.

Die am Zentrum bearbeiteten Projekte haben dabei unmittelbare klinische oder molekularmedizinische Bezüge, z. B. in der Tumor- oder Sepsisforschung. Einige klinische Diagnosen (z.B. Neuropathien) können nur mit Hilfe der Elektronenmikroskopie gesichert werden. Besonders lebenssechte Zustände von Zellen und Zellmembranen lassen sich ganz ohne Fixierungs- oder Einbettungsschritte mit Hilfe der Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie untersuchen. Dazu werden Proben unmittelbar aus dem lebenden Zustand heraus innerhalb weniger Millisekunden schockgefroren und aufgebrochen. Mittels einer speziellen Immunmarkierungstechnik ist es sogar möglich, in diesen Proben einzelne Proteine zu lokalisieren.

METHODEN UND AUSSTATTUNG

Die vom EMZ angewandten Methoden lassen sich in drei Bereiche gliedern:

- „Ultra-Histologie“: Aufklärung der Morphologie zellulärer Strukturen, dabei wird die Transmissions-Elektronenmikroskopie, verbunden mit der Ultra-Dünnschnitttechnik, eingesetzt.
- Kryo-Elektronenmikroskopie: lebenssechte Darstellung von Zellen oder biologischen Nano-Strukturen (z. B. Nanopartikel, Liposomen) nach dem schnellen Einfrieren.
- Oberflächen-Elektronenmikroskopie (Raster-EM): Untersuchung der Oberflächen von Zellen oder Geweben sowie von Implantaten oder Gewebersatzmaterialien bei Vergrößerungen bis 100.000x.

Für alle diese Methoden gibt es keine Alternativen, die ähnliche Vergrößerungen und Details liefern. Daher kooperierte das Zentrum 2017 und 2018 mit 26 Einrichtungen des UKJ und unterstützte dabei als Kooperationspartner über 33 Forschungsprojekte mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen. Aus diesen Kooperationen entstanden 34 Publikationen mit wissenschaftlicher Beteiligung des EMZ.

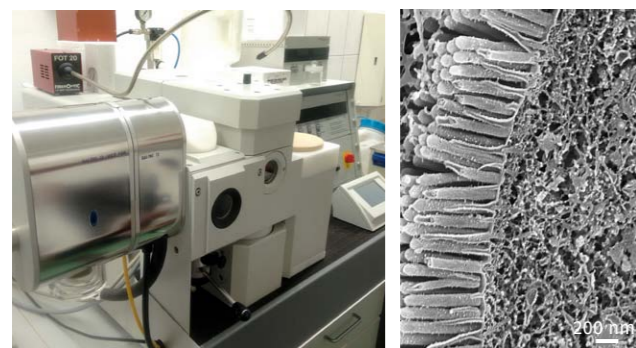
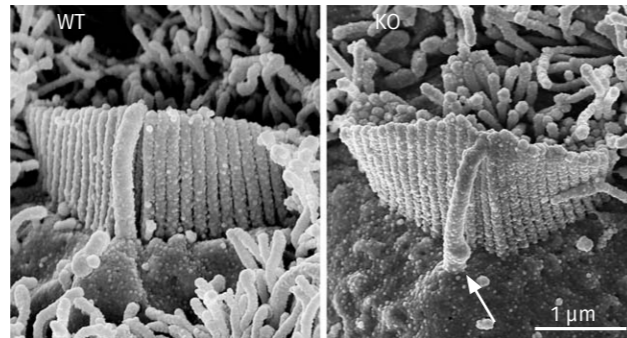


Abb. 1: Neu etabliert wurde die Methode des Vakuum-Kryotransfers (links) zusammen mit der Kryo-Raster-Elektronenmikroskopie (rechts).

Komm. Leiter: PD Dr. Martin Westermann
Ziegelmühlenweg 1, 07743 Jena
Martin.Westermann@med.uni-jena.de
www.emz.uniklinikum-jena.de



FORSCHUNGSPROJEKTE

Funktion des Aktin Nukleators Cobl bei der Positionierung cochlearer Haarzellen

Projektpartner: Institut für Biochemie I

Abb. 2 (oben): Sensorischer Apparat einer äußeren Hörsinneszelle im Innenohr einer neugeborenen Maus im Raster-Elektronenmikroskop. Anordnung in der normalen Maus (links, WT), Fehlstellung der vorderen Zilie (Pfeil) in einer Maus ohne das Protein Cobl (rechts, KO; vergl. Haag et al., 2018).

Ultrastrukturelle Lokalisation des Proteins GPRC5C im olfaktorischen Epithel der Maus

Projektpartner: Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Abb. 3 (S. 145): Riechsinneszelle (grün) mit sensorischen Zilien in der Riechschleimhaut der Maus.

WEITERE PROJEKTE

Partner: Institut für Biochemie I

- Mechanismen der Vesikelbildung in Membrantransportprozessen.
- Die Rolle von Cytoskelettkomponenten in der strukturellen und funktionellen Organisation von Neuronen.

Partner: Institut für Humangenetik

- Neurodegeneration/hereditäre Axonopathien

Partner: CSCC

- Sepsis-induziertes Leberversagen
- Pathogen-Wirt-Interaktion während der Infektion mit *Candida albicans* und die Entwicklung zur Sepsis
- Makromolekulare Komplexe des angeborenen Immunsystems während neonataler Sepsis (NeoSep II)

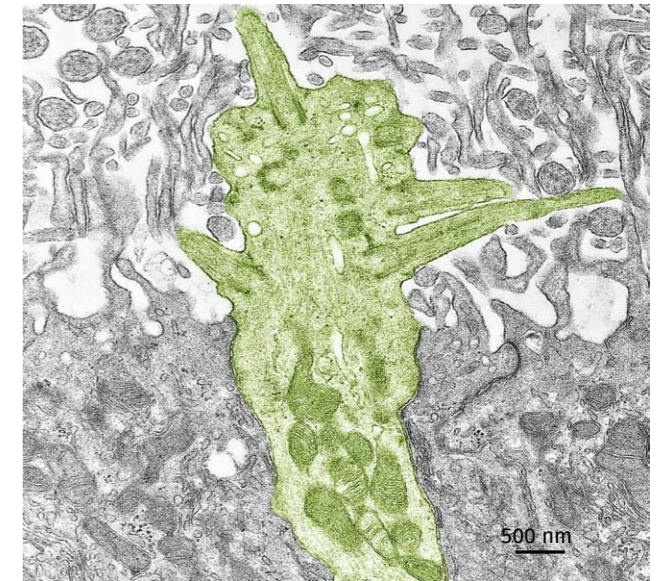
Partner: Klinik für Innere Medizin I – Kardiologie

- Skelettmuskel-Stoffwechsel und Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

ELECTRON MICROSCOPY CENTER

The Electron Microscopy Center (EMZ) is a key facility of the Jena University Hospital for ultrastructural and electron microscopic requests of the clinics and institutes in the fields of medical cell biology, tumor research, sepsis research, morphology, dentistry, special diagnostic procedures, or bio-nanotechnology.

The studies performed at the EMZ are of direct clinical or molecular medicine concern, e.g. in tumor or sepsis research. Some special diagnosis in neuronal diseases can only be confirmed using electron microscopy. Unrivalled true-to-life illustrations of cells and cell membranes completely without fixing or embedding can be reached via freeze fracture electron microscopy. Here, living samples are directly frozen very rapidly within milliseconds and cleaved along a fracture plane. Moreover, a special immunolabeling technique allows localizing even single protein molecules.



RESEARCH PROJECTS

Function of the actin nucleator Cobl in the positioning of cochlear hair cells

Fig. 2 (p. 144): Sensoric apparatus of an outer hair cell in the inner ear of a new-born mouse viewed by scanning electron microscopy. The close spatial correlation of the leading kinocilium in a WT mouse (left) is disrupted (right) in mice lacking the protein Cobl (highlighted by arrow, see Haag et al., 2018).

Ultrastructural localization of the protein GPRC5C in the olfactory epithelium of mice

Fig. 3 (above): Olfactory knob (green) with sensory cilia in the olfactory mucosa of the mouse.

METHODS AND EQUIPMENT

The EMZ methods can be classified in three fields:

- “ultra-histology”: study of morphologic aspects of cellular structures utilizing transmission electron microscopy together with ultra-thin cutting technique
- cryo electron microscopy: true-to-life imaging of cells or biologic nanostructures after rapid freezing, e.g. nanoparticles, liposomes
- surface electron microscopy: study of surface areas of cells or tissues as well as medical implants or engineered tissue at magnifications up to 100,000x

For these methods, no alternative solutions are available featuring comparable magnification or details. In 2017 and 2018, the EMZ supported more than 26 institutes and clinics in more than 33 studies resulting in 34 peer-reviewed scientific publications with EMZ cooperation.

Fig. 1 (p. 144): The method of vacuum-cryotransfer (l.) was newly established together with cryo-scanning electron microscopy (r.).

FURTHER PROJECTS

Partner: Institute of Biochemistry I

- Vesicle formation in membrane transport processes
- The role of cytoskeleton components in the structural and functional organization of neurons

Partner: Institute of Human Genetics

- Neurodegeneration/hereditary axonopathies

Partner: CSCC

- Sepsis-induced liver failure
- Pathogen-host interaction during infection with *Candida albicans* and the development of sepsis
- Macromolecular complexes of the innate immune system during neonatal sepsis (NeoSep II)

Partner: Clinic of Internal Medicine I – Cardiology

- Skeletal Muscle Metabolism and Dysfunction in Heart Failure

PUBLICATIONS

Haag N, Schüler S, Nietzsche S, et al. The Actin Nucleator Cobl Is Critical for Centriolar Positioning, Postnatal Planar Cell Polarity Refinement, and Function of the Cochlea. *Cell Rep.* 2018, 24:2418-2431

Klemm D, Cranston ED, Fischer D, Gama M, Kedzior SA, Krallisch D, Kramer F, Kondo T, Lindström T, Nietzsche S, Petzold-Welcke K, Rauchfuß F. Nanocellulose as a natural source for groundbreaking applications in materials science: Today's state. *Mater Today.* 2018, 21:720-748

Martin M, Dragoš A, Hölscher T, Maróti G, Bálint B, Westermann M. De novo evolved interference competition promotes the spread of biofilm defectors. *Nat Commun.* 2017, 8:15127

Seemann E, Sun M, Krueger S, Tröger J, Hou W, Haag N, Schüler S, Westermann M, et al. Deciphering caveolar functions by syndapin III KO-mediated impairment of caveolar invagination. *eLife.* 2017, pii: e29854

Seidel RA, Claudel T, Schleser FA, Ojha NK, Westerhausen M, Nietzsche S, et al. Impact of higher-order heme degradation products on hepatic function and hemodynamics. *J Hepatol.* 2017, 67:272-281

FORSCHUNGSZENTRUM LOBEDA

Das Forschungszentrum Lobeda (FZL) wurde im Zuge des 1. Bauabschnittes im Jahr 2002 im Gebäude F4 gegründet und mit dem Abschluss des 2. Bauabschnittes im Jahr 2016 um Forschungsflächen im Forschungs- und Institutsneubau F2 erweitert. Als die größte, an einem Ort konzentrierte Forschungsinfrastruktureinrichtung der Medizinischen Fakultät bietet das Zentrum molekular- und zellbiologische Labore und Querschnittseinrichtungen für die experimentelle Forschung sowie Seminar- und Kursräume für Lehrveranstaltungen am Standort Lobeda. Im FZL arbeiten die experimentelle Forschungsgruppen von 21 Kliniken und klinischen Instituten, die in unmittelbarer räumlicher Nähe angesiedelt sind. Die Nachwuchs- und Graduiertenförderung hat einen sehr hohen Stellenwert. Laborevaluierungen auf Basis der Drittmittelwerbung in zweijährigem Rhythmus stellen die Grundlage für eine leistungsorientierte Flächenvergabe dar. Weitere Ressourcen im FZL stehen zur gemeinsamen Nutzung zur Verfügung. Damit unterstützt das Zentrum als Kommunikations- und Kooperationsdrehscheibe die interdisziplinäre Kooperation der Arbeitsgruppen im FZL und darüber hinaus mit universitären Instituten, aber auch mit industriellen Partnern, der Ernst-Abbe-Hochschule Jena und zahlreichen Einrichtungen auf dem Beutenberg-Campus.

Koordinatorin: Dr. Katrin Hoffmann
Am Klinikum 1, 07747 Jena
katrin.hoffmann@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/fzl



ZAHLEN UND FAKTEN

Gesamtnutzfläche:	7100 m²
fest an die Nutzer vergeben	1600 m ²
Leistungs-orientiert vergeben	1750 m ²
zentrale Räume zur gemeinsamen Nutzung	1850 m ²
Radioisotopenbereich	200 m ²
Serviceeinheit Kleinnager	1000 m ²
Seminar- und Kursbereich für Lehre	400 m ²
Nutzerzahlen (geschätzt):	
Wissenschaftler	150
Medizin-, Bachelor- und Masterstudenten	150
Labormitarbeiter	40

REGELMÄSSIGE VERANSTALTUNGEN

Tag der Nachwuchswissenschaftler

Die Veranstaltung dient als Plattform für junge Wissenschaftler, aber auch Studierende, die im intensiven Informations- und Erfahrungsaustausch die Möglichkeit haben, einen detaillierteren Einblick in wissenschaftliche Arbeiten des FZL zu nehmen. Doktoranden, Bachelor- und Masteranden des FZL präsentieren die neuesten Ergebnisse ihrer Arbeit einem fachkundigen Publikum und stellen ihre Diskussionsfertigkeit unter Beweis. Herausragende Arbeiten werden von einer unabhängigen wissenschaftlichen Jury mit dem „FZL Nachwuchswissenschaftler-Preis“ prämiert.

GERÄTE UND METHODEN

Besondere Laborbereiche, Gerätetechnik und Methodenkompetenz:

- Laser-Scanning-Mikroskopie
- 2-Photonen-Mikroskopie
- Raman-Spektroskopie
- Durchflusszytometrie und Zellsortierung
- Hochdurchsatz-Sequenzierung
- Mikrofluidik
- Radioisotopen-Bereich
- Histologie-Bereich
- Qualitätsgesicherte Kühlkapazität und Kryokonservierung (-80, -150, -196°C)

Auf Anfrage können auch Forschergruppen, die nicht im FZL angesiedelt sind, Geräte und Speziallabors zu nutzen. Dieses Angebot wird zunehmend in Anspruch genommen, z.B. von Gruppen der Humangenetik, Pathologie, Neuropathologie, Zahnheilkunde und des IPHT.

Schülerlabor

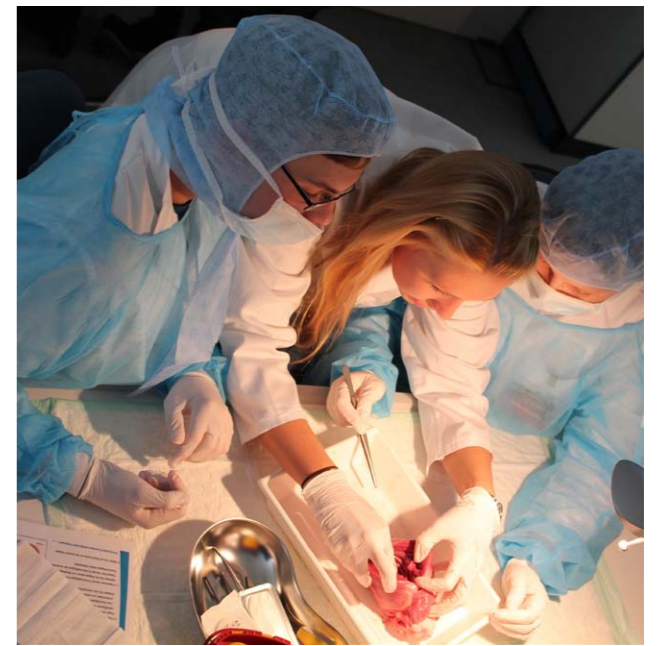
In einen einwöchigen Kurs erhalten Schüler der Klassen 9 und 10 Einblicke in verschiedene Themengebiete medizinischer und klinisch angewandter Forschung und werden durch eigenes Experimentieren an die Medizinforschung herangeführt. Ziel des Projektes ist, gelerntes Schulwissen in wirklichkeitstreuer wissenschaftlicher Umgebung zu erweitern und praktisch anzuwenden. Damit sollen die Teilnehmer möglichst früh für die Medizin als naturwissenschaftliche Forschungsdisziplin begeistert und bereits im Schulalter wissenschaftliche Qualifikationswege im Bereich Life Science aufgezeigt werden.

www.uniklinikum-jena.de/schuelerlabor

RESEARCH CENTER LOBEDA

The Research Center Lobeda (FZL) was founded in the course of the first construction phase in the building F4 in 2002, and it was expanded by areas in the research and institute building F2 in the second construction phase in 2016. As the largest single-sited research infrastructure facility at the Faculty of Medicine, the center offers molecular and cell biology laboratories and cross-sectional facilities for experimental research as well as seminar and classrooms for teaching at the campus Lobeda. In FZL, the experimental research groups of 21 departments are located in immediate vicinity of patient care. The promotion of junior and graduate students has a very high priority.

A review in two-years-interval on the basis of third-party funding guarantees a performance-oriented approach with respect to the allocation process of research space in the FZL. Furthermore, resources and special equipment are supplied for shared, crossinstitutional use. The center thus supports the interdisciplinary cooperation of the working groups in the FZL and beyond with university institutes, but also with industrial partners, the Ernst-Abbe-Hochschule Jena and numerous institutes at Beutenberg campus.



FACTS AND FIGURES

A total of research area:	7100 m²
permanent allocated space	1600 m ²
performance-oriented allocated space	1750 m ²
common facilities	1850 m ²
radioisotope space	200 m ²
animal facility	1000 m ²
study and teaching facilities	400 m ²
Employees and users (approx.):	
scientists	150
students of medicine, bachelor-, masterstudents	150
assistant medical technicians	40

REGULAR EVENTS

Young Scientists' Day

The event offers as a platform for young scientists as well as students who have the opportunity to take a more detailed look at the scientific work of the FZL through an intensive exchange of information and experience. Doctoral students, Bachelor's and Master's students of the FZL present the latest results of their work to a competent audience and demonstrate their ability to discuss scientific matters. Outstanding works are awarded the "FZL Young Scientist Prize" by an independent scientific jury.

DEVICE AND METHODS

Special laboratory areas, equipment technology and methodological competence:

- laser-scanning-microscopy,
- 2-photon-microscopy
- Raman spectroscopy
- flow-cytometry and cell sorting
- large-scale DNA sequencing
- microfluidics
- radionuclide labs
- histology area
- quality assured cooling capacity and cryopreservation (-80, -150, -196°C)

Upon request, research groups not located in FZL may also use equipment and specialized laboratories. This offer is increasingly being used, e.g. from groups of human genetics, pathology, neuropathology, dentistry and the Leibniz-IPHT.

Students' Lab in holidays

In a one-week course, students of the 9th and 10th class gain insights into various topics in medical and clinical research and are introduced into medical research through their own experimentation. The aim of the project is to extend skilled school knowledge in a realistic scientific environment and by practical application. The further objective is to enthuse participants as early as possible on medical science as a discipline of scientific research, and to point out scientific qualification paths in life science as early as school age.

www.uniklinikum-jena.de/schuelerlabor

ZENTRALE FORSCHUNGSWERKSTÄTTEN

In den Zentralen Forschungswerkstätten bearbeiten acht Mitarbeiter technische Probleme aus Forschung und Lehre. Die Leistungen umfassen die Entwicklung von medizinischen und wissenschaftlichen Geräten und Apparaturen, die technische Betreuung des studentischen Praktikums im Institut für Physiologie, einen Reparaturservice für Laborgeräte und die Beratung in technischen Fragen.

AUSSTATTUNG

Der mechanischen Abteilung stehen zwei CNC-Fräsmaschinen und drei konventionelle Fräsmaschinen, drei Drehmaschinen, eine elektrische Schlagschere, eine Kunststoffbiegemaschine, ein Schutzgas-Schweißgerät, ein Acetylschweißgerät und diverse andere Kleinmaschinen zur Verfügung. In der elektronischen Abteilung bestehen zwei Elektronikarbeitsplätze und ein Mikroskoparbeitsplatz. Wir nutzen Software zur mechanischen Konstruktion, elektronischer Schaltungssimulation, Leiterplattenlayoutgestaltung sowie für die Programmierung diverser Mikrocontroller.

ENTWICKLUNGSPROJEKTE

- Entwicklung und Herstellung einer Wendevorrichtung für Mikroschlides (CSCC/AG INSPIRE)



Abb. 1: Wendevorrichtung für Mikroschlides

- Erweiterung und Wartung der entwickelten Softwaretools für die proteomische Probenbearbeitung und -analyse im Projekt HTS-Prot der AG Proteomics, Bereitstellung von Zubehör und Werkzeugen für neue Mikro-Chromatographie-Trennsäulchen (Institut für Biochemie I)
- Entwicklung und Aufbau einer Heizung für Maus-OP-Tisch (Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie/FB Experimentelle Anästhesie)
- Herstellung von Objektträgerhaltern für Mikroschlides (Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie/FB Experimentelle Anästhesie)

Leiter: Günter Ditze
Teichgraben 8, 07743 Jena
Guenter.Ditze@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/Zentralwerkstatt.html

- Entwicklung einer Vorrichtung zur digitalen Messung magnetisch induzierter Drehmomente an medizinischen Implantaten zur Vereinfachung der Anwendung der Norm ASTM F2213 (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/AG Translationale Forschung)



Abb. 2: Drehmomentmesser

- Entwicklung und Herstellung einer Kraft- und Beschleunigungsmesseinrichtung integriert in einem Messergriff zur Erfassung der Stichkraft und Messerbeschleunigung (Institut für Rechtsmedizin) (Abb. 3 S. 141)
- Entwicklung und Herstellung einer Steuerung für eine CCD-Kamerakühlung (Institut für Physiologie II)
- Entwicklung einer Elektronik zur Impulsverlängerung im Nanosekunden-Bereich (AG Mikroskopie-Methodik)
- Entwicklung und Herstellung einer Kammer für Gehirnschnitte und Gewebe (Slice-Interface-Kammer) mit Temperaturregelung (Institut für Physiologie I)
- Entwicklung und Aufbau einer Heizung für 6er Küvetten zur Inkubation von Zellen für das ips-Profilier-Projekt (Klinik für Innerer Medizin III/AG Experimentelle Nephrologie)
- Herstellung einer Küvette mit Magneten zur Aufreinigung von DNA/RNA (Institut für Humangenetik)
- Entwicklung eines Spritzenmischers zum Mischen von Partikeln und Zellen in einer Suspension für eine automatisierte Plattform zur Transkriptom- und Epigenomanalyse einzelner Zellen (Institut für Humangenetik) (Abb. 4 S. 141)
- Aufbau mehrerer Miniatur-Mikroskope (Miniscope) zur Messung der Hirnaktivität am sich frei bewegenden Tier (Maus) (Klinik für Neurologie)
- Entwicklung und Aufbau eines modularen Arbeitsplatzes für die Vorbereitung von MRT-Untersuchungen an Mäusen und Ratten mit austauschbaren Heizmodulen und Narkosegasabsaugung direkt am Tierkopf und optionaler Beleuchtung für das leichtere Auffinden der Schwanzvenen (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Medizinische Physik)

CENTRAL SCIENTIFIC WORKSHOPS

The workshop staff consists of eight highly skilled technicians, who are working on various issues from research and teaching. The services comprise the development of new medical and scientific devices and equipment, the supervision of the students' practical course at the Institute of Physiology, repair service for laboratory equipment and advisory service on technological matters.

EQUIPMENT

In the mechanics department there are two computerized numerical control (CNC) lathes, three conventional milling machines, three conventional lathes, an electric power shear, a bending machine for synthetic material, a tungsten-inert gas welder, an acetylene welder and several small machine tools. The electronics department consists of two work places for electronics engineering and one for microscopy. We use software systems for mechanical construction, simulation of designed circuits and the layout of circuit boards. Furthermore, software engineering for various microcontrollers is done in-house.

DEVELOPMENT PROJECTS

- development and construction of a turning device for micro slides (CSCC/Research Group INSPIRE) (Fig. 1 p. 140)
- development and maintenance of our in-house softwaretools for proteomic sample preparation and data analysis. Creation and supply of fittings and tools for new microchromatography columns (Biochemistry I).
- development and construction of a heating for mouse operating table (Experimental Anesthesiology)
- construction of object slide holders for micro slides (Experimental Anesthesiology)
- Development and construction of an apparatus for digital measurement of magnetically induced torque on medical implants to facilitate the application of the ASTM F2213 standard (Diagnostic and Interventional Radiology/Translational research) (Fig. 2 p. 140)
- development and construction of a force and acceleration measuring device integrated in a knife handle for detecting of the stabbing force and knife acceleration (Legal Medicine)



Fig. 3: Stabbing force measurement device

- development and construction of a control for a CCD camera cooling (Physiology II)
- development and construction of an electronic device for pulse stretching in nanosecond range (Single-Molecule Microscopy Group)
- development and construction of a slice-interface-chamber with temperature control (Physiology I)
- development and construction of a heating for 6' cuvettes designed for use in cell culture works for the ips-Profilier project (Experimental Nephrology/Internal Medicine III)
- construction of a cuvette with magnets for purification of DNA/RNA (Human Genetics)
- construction and development of two syringe mixers for mixing of particles and cells in a suspension for an automated platform for transcriptome- and epigenome analysis of single cells (Human Genetics)



Fig. 4: Syringe mixer

- construction of several mini-microscopes for measuring of brain activity on freely moving animal (mouse) (Neurology)
- development and construction of a modular workplace for preparation of MRI examinations in mice and rats with exchangeable heating modules and anesthetic gas suction directly at the animal head and optional lighting to facilitate finding the tail veins. (Diagnostic and Interventional Radiology/Medical Physics)

Das Zentrum für Klinische Studien (ZKS) ist eine wissenschaftliche Serviceeinheit des UKJ. Es begleitet vorrangig wissenschaftsgetriebene Studien (Investigator-Initiated Trials, IIT) von der ersten Idee bis zur finalen Publikation. Im Rahmen der termingerechten und GCP-konformen Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien liegen die Kernaufgaben des ZKS Jena in den folgenden Bereichen:

- Beratung z.B. Studienmethodik, regulatorische Einordnung
- Mitarbeit bei Förderanträgen klinischer Studien
- Budget-, Ablauf- und Ressourcenplanung, Unterstützung bei der Einwerbung von Finanzmitteln
- Projektmanagement, Regulatory Affairs, Medical Writing (z.B. Studienprotokolle, Berichte)
- Klinisches Monitoring
- Biometrie, webbasierte Randomisierung
- Datenbankprogrammierung, Validierung, Datenmanagement
- Safety Management und Reporting
- IT-Support im Rahmen klinischer Studien
- Qualitätsmanagement

Das ZKS kooperiert mit allen Kliniken und Instituten innerhalb des Universitätsklinikums Jena, aber auch mit externen Auftraggebern aus der nationalen und internationalen Universitätsmedizin, öffentlichen Forschungsinstituten und –verbänden sowie der forschenden Industrie. Im Bereich Biometrie besteht darüber hinaus eine enge Kooperation mit dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften und mit der Arbeitsgruppe Klinische Epidemiologie des CSCC.

Seit 2018 unterstützt das ZKS Projektleiter des UKJ bei der Anbahnung von Projekten der Auftragsforschung. Es berät zur Einordnung des Forschungsvorhabens, unterstützt bei Erstellung der Projektkalkulation und bei eventuellen Budget-Nachverhandlungen mit dem Vertragspartner. Das ZKS koordiniert weitere interne Beteiligte (z.B. Rechtsabteilung) und führt alle für die Vertragsunterzeichnung benötigten Unterlagen zusammen. Ziel ist die schnelle und vernetzte Bearbeitung von Forschungsvorhaben nicht-öffentlicher Mittelgeber.

Das ZKS Jena richtet regelmäßig Fortbildungen für Ärzte, Wissenschaftler und Assistenzpersonal zu regulatorischen, organisatorischen und methodischen Grundlagen klinischer Studien aus. Dazu zählen AMG-Grundlagenkurse, AMG-Aufbaukurse und AMG-Auffrischkurse gemäß den geltenden Curricula der Bundesärztekammer. Seit Sommersemester 2015 beteiligt sich das ZKS Jena an der Lehre im Rahmen der Linie Forschungsorientierte Medizin.

Seit November 2014 ist das ZKS Jena Mitglied im Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) und beteiligt sich aktiv an der Arbeit der einzelnen Fachgruppen. Das KKS-Netzwerk ist ein Verbund universitär verankerter Forschungspartner mit dem Ziel, klinische Studien erfolgreich und nach international anerkannten Standards umzusetzen. Das KKS-Netzwerk dient auch als Informationsplattform über die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet klinischer Studien und setzt sich zur Aufgabe, gemeinsam die Rahmenbedingungen insbesondere für die patientenorientierte klinische Forschung zu verbessern und Synergien über den Austausch von Expertise zu nutzen.

Leiter: Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst
Geschäftsführung: Isabella Schiller
Salvador-Allende-Platz 27, 07747 Jena
www.zks.uniklinikum-jena.de
zks@med.uni-jena.de

AUSGEWÄHLTE FORSCHUNGSPROJEKTE

- PETN:** Pentaerithryltetranitrat (PETN) zur Sekundärprophylaxe der intrauterinen Wachstumsretardierung (S. 110) (PD Dr. Tanja Groten), [DRKS00011374](#)
- DasaHIT:** Dasatinib Holiday for Improved Tolerability (Prof. Dr. Andreas Hochhaus); [NCT02890784](#)
- Target:** Prospektive, randomisierte, multizentrische klinische Prüfung zum Einfluss von Therapeutischem Drug Monitoring von Piperacillin auf die Organfunktionen und das Überleben von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (S. 58) (Dr. Stefan Hagel), [DRKS00011159](#)
- Candisep:** (1,3)- β -D-Glukan-basierte Diagnose von invasiven Candida-Infektionen versus Kultur-basierter Diagnose in Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und einem hohen Risiko für invasive Candida-Infektionen (Dr. Frank Bloos), [DRKS00010285](#)
- MSC:** Mitteldeutsche Sepsis Kohorte (Prof. Dr. André Scherag/Prof. Dr. Konrad Reinhard), [DRKS00010050](#)
- TITAN RCC:** A phase II single arm clinical trial of a tailored Immunotherapy approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma (S. 108) (Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm), [NCT02917772](#)
- TITAN TCC:** A phase II single arm clinical trial of a Tailored Immunotherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma (S. 108) (Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm), [NCT03219775](#)
- EFFPAC:** Effectiveness of Paclitaxel-coated Luminor® Balloon Catheter versus Uncoated Balloon Catheter in the Superficial Femoral and Popliteal Arteries to Prevent Vessel Restenosis or Reocclusion (Prof. Dr. Ulf Teichgräber), [NCT02540018](#)
- CytoSorb Registry:** International registry on the use of the CytoSorb®-Adsorber in ICU patients (Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst), [NCT02312024](#)
- AlertsNet:** Thuringian prospective population-based registry for the surveillance of nosocomial bloodstream infections and antibiotic resistances (Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst), [DRKS00004825](#)
- SAVOIR:** Evaluierung der SAPV-Richtlinie: Outcomes, Interaktionen, Regionale Unterschiede (S. 80) (apl. Prof. Dr. Winfried Meißner), [DRKS00015150](#)
- REMAP-CAP:** Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst), [NCT02735707](#)
- EMPAG:** Effects of empagliflozin on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure (Prof. Dr. Christian Schulze)
- ARISS:** Randomisierte kontrollierte multizentrische Studie zur Albuminersatztherapie im septischen Schock (S. 8) (apl. Prof. Dr. Yasser Sakr), [NCT03869385](#)

The Center for Clinical Studies (Zentrum für Klinische Studien; ZKS) is a scientific service unit of Jena University Hospital. It offers professional support for Investigator Initiated Trials (IITs) from the initial project idea to the final publication. Within the framework of on-time planning, realization and evaluation of clinical trials and according to the guidelines of Good Clinical Practice (GCP) the main tasks of the ZKS Jena are:

- Provision of advice, e.g., on study methodology, regulatory requirements
- Assistance with grant applications for clinical studies
- Support for planning of budgets and resources, process management and fundraising
- Project management, regulatory affairs, medical writing (e.g., study protocols, reports)
- Clinical monitoring
- Biometrics, web-based randomisation
- Data base programming, validation, data management
- Safety management and reporting
- IT support in the context of clinical trials
- Quality management

ZKS cooperates with all clinics and institutes of JUH, but also with national and international partners from university medicine and other public research institutions as well as with the research industry. Furthermore, close cooperation is established in the field of biometrics with the Institute of Medical Statistics, Computer and Data Sciences as well as with the study group for Clinical Epidemiology at the Center for Sepsis Control & Care (CSCC).

Since 2018, the ZKS has supported JUH - project leaders in the initiation of contract research projects. It advises on the classification of the research project, on cost calculation and in case of budget renegotiations with the contractual partners. The ZKS aims for fast processing in coordination with all relevant departments (e.g., legal department) and by ensuring that all essential and supplementary documents are correct and complete.

The ZKS organizes regular training courses for physicians, scientists and assisting personal on the regulatory, organizational and methodological basics of clinical studies. These courses provide knowledge on different levels (beginner, advanced and refresher) in accordance with the syllabus given by the German Medical Association (Bundesärztekammer), the central organisation in the system of medical self-administration in Germany. Since Summer Semester 2015, the ZKS has been involved in the so-called FoM-Courses (Forschungsorientierte Medizin) which focus on research-oriented medicine.

Since November 2014, ZKS Jena has been a member of KKS-Network e. V., the German association of centers for clinical studies (Koordinierungszentren für Klinische Studien; KKS). Within this network, university-based research partners join forces to successfully implement clinical studies in accordance with international standards. In addition to the exchange of information, the association focuses on improving the conditions of clinical research for the benefit of patients.

SELECTED RESEARCH PROJECTS

- PETN:** Pentaerythryl tetranitrate for the secondary prevention of intrauterine growth retardation (p. 111)
- DasaHIT:** Dasatinib Holiday for Improved Tolerability
- Target:** Therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin in patients with severe sepsis or septic shock to investigate effects on organ functions and survival: a prospective, multicenter, randomized controlled trial (p. 59)
- Candisep:** (1,3)- β -D-glucan based diagnosis of invasive candida infection versus culture based diagnosis in patients with severe sepsis or septic shock and a high risk for invasive candida infection
- MSC:** Mid-German Sepsis Cohort
- TITAN RCC:** A phase II single arm clinical trial of a Tailored Immunotherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma (p. 109)
- TITAN TCC:** A phase II single arm clinical trial of a Tailored Immunotherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma (p. 109)
- EFFPAC:** Multicenter Randomized Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Paclitaxel-coated Luminor® Balloon Catheter versus Uncoated Balloon Catheter in the Superficial Femoral and Popliteal Arteries to Prevent Vessel Restenosis or Reocclusion
- CytoSorb Registry:** International registry on the use of the CytoSorb®-Adsorber in ICU patients
- AlertsNet:** Thuringian prospective population-based registry for the surveillance of nosocomial bloodstream infections and antibiotic resistances
- SAVOIR:** Evaluation of the German directive for specialized outpatient palliative care (SAPV): Outcomes, interactions, regional differences / subproject 1: Influence of structures and policy framework on patient care in SAPV (p. 81)
- REMAP-CAP:** Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia
- EMPAG:** Effects of empagliflozin on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure
- ARISS:** Randomised Controlled Multicenter Study of Albumin Replacement Therapy in Septic Shock (p. 9)

STABSSTELLE TIERSCHUTZ

Im Jahr 2016 wurde die Stabstelle Tierschutz am UKJ ins Leben gerufen. Die inzwischen vier Mitarbeiter der Stabstelle unterstützen derzeit mehr als 30 tiereperimentell arbeitende Forschergruppen des UKJ in ihrer täglichen Forschungsarbeit.

Leiterin: Dr. Sabine Bischoff
Bachstraße 18, 07743 Jena
tierschutz@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/Tierschutz.html

STUDENTISCHE LEHRE

Für die Studierenden des Studienganges B. Sc. Biochemie / Molekularbiologie wird im 5. Fachsemester die Vorlesung „Einführung in die Bioethik und Versuchstierkunde“ durch die Tierschutzbeauftragten angeboten. Die Vorlesung beinhaltet neben der Vermittlung der rechtlichen Grundlagen für die Durchführung von Tierversuchen und umfangreichen Informationen zu versuchstierkundlichen Techniken auch den Besuch einer Versuchstierhaltung. Ziel ist die Vermittlung eines fundierten Fachwissens als Grundlage für die in der Vorlesungsreihe eingeplanten kritischen Diskussionen über ethische Fragen zu Tierversuchen.

Auch in anderen Studiengängen vermitteln die Tierschutzbeauftragten die rechtlichen Grundlagen von Tierversuchen, z.B. in der forschungsorientierten Linie des Humanmedizinstudiums oder im Rahmen von Seminaren für angehende Wissenschaftler.

POSTGRADUALE KURSE

Personen, die in einem Tierversuch mitarbeiten möchten, müssen zuvor umfangreiche Fachkenntnisse und praktische Fähigkeiten im Umgang mit Versuchstieren erlernen. Dies wird in Form eines regelmäßig stattfindenden Versuchstierkunde-kurses angeboten. Hierfür wurde ein vollständig online durchführbares, 20 Stunden umfassendes Theorie-Modul etabliert (Felasa B Modul I Theorie).

Daneben werden im anschließenden, ebenfalls 20 Stunden umfassenden praktischen Kursteil in enger Kooperation mit der Zentralen Experimentellen Tierhaltung des UKJ die praktischen Fähigkeiten in der Arbeit mit Versuchstieren vermittelt. In jedem Kurs werden durchschnittlich 12 Teilnehmer von drei oder vier Betreuern ausgebildet. Pro Jahr werden etwa 90 Personen eingehend auf den tierschutzgerechten Umgang mit Versuchstieren vorbereitet.

KOOPERATIONEN IN DER LEHRE

In Kooperation mit der Friedrich-Schiller-Universität, dem Hans-Knöll-Institut, dem Fritz-Lipmann-Institut sowie dem Friedrich-Löffler-Institut wurde die regelmäßig stattfindende Fortbildungsreihe „Jenaer Veranstaltungsreihe Versuchstierkunde und Tierschutz“ etabliert, zu der externe und interne Redner eingeladen werden. Hierin werden aktuelle Forschungsthemen, beispielsweise zu versuchstierkundlichen Techniken oder dem tierschutzgerechten Umgang mit Tieren vermittelt.

FORSCHUNG



CIRS-LAS: Critical Incident Reporting System in Laboratory Animal Science

Dr. Sabine Bischoff (BMBF 2017-2019)

Ziel des CIRS-LAS-Portals ist es, kritische Ereignisse in der Versuchstierkunde zu sammeln und diese durch transparenten Umgang in Zukunft zu vermeiden. Durch die Nutzung des Portals CIRS-LAS.de kann die Sicherheit von Versuchstieren verbessert werden. Derzeit haben sich bereits mehr als 70 Personen aus ganz Europa als Nutzer des CIRS-LAS-Portals registriert. CIRS-LAS ist das weltweit erste veröffentlichte CIRS in der Versuchstierkunde. www.cirs-las.de

ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

Gemeinsam mit anderen Jenaer Forschungseinrichtungen organisierte die Stabstelle am Tag des Versuchstieres 2018 eine öffentliche Veranstaltung. Die über 80 Gäste konnten erfahren, wie es in einer Versuchstierhaltung aussieht, warum Wissenschaftler an Tieren forschen, welche medizinischen Innovationen auf Ergebnissen der Grundlagenforschung an Tieren basieren und welche Möglichkeiten zur Verringerung von Tierversuchen und Alternativen es gibt.

Die Forscher von Friedrich-Schiller-Universität und Universitätsklinikum, von den Leibniz-Instituten für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie sowie für Altersforschung und vom Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit machten deutlich, dass bei der Versuchsplanung immer das 3R-Prinzip gilt und jeder Versuch eine ethische Herausforderung ist in der Abwägung zwischen der Belastung der Tiere und dem möglichen Erkenntnisgewinn für die Wissenschaft.

ANIMAL WELFARE OFFICE

In 2016, the Animal Welfare Office was set up at University Hospital Jena. The four staff members at the office are currently supporting more than 30 research groups in their daily animal based research at JUH.

STUDENT TEACHING

For the students of 5th semester of B. Sc. Course Biochemistry/ Molecular Biology, the lecture “Introduction to Bioethics and Experimental Animal Science” will be offered by the Animal Welfare Officers.

In addition to teaching the legal basis of animal experiments and extensive information on experimental techniques, the lecture also includes a visit to the experimental animal facility. The aim is to impart an in-depth expertise, which is the basis for critical discussions on ethical questions on animal experiments as part of the lecture series.

The Animal Welfare Officers teach the legal basis of animal experiments also in other courses, e.g. in the research oriented curriculum in the human medicine course and in seminars for aspiring young scientists.

POSTGRADUATE COURSES

People who wish to perform animal experiments must learn extensive skills and practical skills in handling laboratory animals before. This is offered as a regular laboratory animal training course. For this purpose, a 20-hour theory module has been established, which can completely be carried out online.

In addition, the subsequent 20-hour practice part teaches the practical skills of working with lab animals in close collaboration with the Central Experimental Animal Facility. In each course, an average of 12 participants is trained by three or four supervisors. Every year, about 90 people are thoroughly prepared for the responsible use of lab animals.

COLLABORATIONS IN TEACHING

In cooperation with the Friedrich Schiller University, the Hans Knöll Institute, the Fritz Lipmann Institute and the Friedrich Löffler Institute, the regular lecture series “Jenaer lecture series Laboratory Animal Science and Animal Welfare” has been established. Internal and international external speakers are invited to talk about current research topics, such as experimental techniques or animal welfare.

RESEARCH

CIRS-LAS: Critical Incident Reporting System in Laboratory Animal Science

The aim of the CIRS LAS portal is to collect critical events in laboratory animal science and to avoid them in the future by dealing transparently. By using the CIRS-LAS.de portal, the safety of laboratory animals can be improved.

Currently, more than 70 people from all over Europe have already registered as users of the CIRS LAS portal. CIRS-LAS is the world's first published CIRS in laboratory animal science. www.cirs-las.de

PUBLIC OUTREACH

In cooperation with other science institutions in Jena, the office organized a public event at the experimental animal day in 2018. More than 80 visitors had the opportunity to learn about the housing and care of laboratory animals, why scientists are researching animals, which medical innovations are based on the results of basic animal research, and which possibilities exist for reducing animal experiments and alternatives.

Researchers at the Friedrich Schiller University and University Hospital, the Leibniz Institutes for Natural Product Research and Infection Biology, and the Federal Research Institute for Animal Health stressed, that always the 3R principle is applied to experimental design and that every experiment is an ethical challenge in the balance between the burden of the animals and the possible gain of knowledge for the science.



SKILLSLAB

Das SkillsLab besteht seit 2009 als studentische Trainingszentrum für ärztliche Fertigkeiten. Das Lehrangebot umfasst über 50 Kurse in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Kommunikation und wird in engem Kontakt mit den Fachabteilungen und auf Nachfrage der Studierenden ständig erweitert.

Leiterin: Urte Mille
 Bachstraße 18, 07743 Jena
 skillslab@med.uni-jena.de
 www.uniklinikum-jena.de/skillslab

PRÜFUNGEN UND FEEDBACK

Fortentwicklung, Evaluation und Optimierung des Linien-OSCE

Bei einem OSCE (Objective Structured Clinical Examination) werden grundlegende praktische, ärztliche Fertigkeiten im Bereich der Diagnostik, Therapie und Kommunikation geprüft. Als Abschluss des JENOS-Wahlfaches in der ambulanten und der klinisch orientierten Medizin vor dem Praktischen Jahr findet die Prüfung zweimal jährlich statt. Der Parcours besteht aus zwölf Prüfungsstationen, an denen die Prüflinge jeweils zwölf Einzelprüfungen absolvieren. Die Standardisierung umfasst neben dem Ablauf u.a. die Prüfungszeiten, Prüfungsbewertung und das Prüferfeedback.

Seit der ersten OSCE Prüfung 2017 haben 453 Studierende bei 49 Prüfern mit vorwiegend gutem bis sehr gutem Ergebnis die Prüfung absolviert. Die Aufgaben werden von Mitarbeitern aus 19 Kliniken und dem SkillsLab-Team zusammen erstellt und kontinuierlich optimiert, angepasst und neu konzipiert. Dabei fließen die Erfahrungen der Prüfenden, aber auch die Evaluationen der Prüflinge in diesen Prozess ein. Das Portfolio ist seither auf 61 Prüfungsaufgaben angewachsen. Zukünftig soll auch die unmittelbare Dokumentation der Prüfungsleistung digital gestützt und damit erleichtert und optimiert werden.

Linien-OSCE	Prüflinge	Einzelprüfungen
Sommersemester 2017	174	2.088
Wintersemester 2017/18	47	564
Sommersemester 2018	190	2.280
Wintersemester 2018/19	42	504
Gesamt	453	5.436

Tabelle: Anzahl der Prüfungen und Prüflinge im Linien-OSCE

Feedback als Wirkungsfaktor von SkillsLab-Kursen

Aus der faktorenanalytischen Berechnung der Begleitevaluation zu den Kursen wurde ersichtlich, dass das „Feedback zu den eigenen Fertigkeiten“ zum bedeutsamsten Faktor für die Teilnehmer zählt. Untersucht werden müsste in Zukunft noch der Einfluss des Verstehensorientierten Feedbacks auf die Kursqualität, einem Feedback-Ansatz, der im SkillsLab entwickelt wurde und Bestandteil der Ausbildung der Tutoren ist. Auch Schauspielpatienten werden in dieser Feedback-Form geschult. Nach einem Casting und intensivem Schauspiel- und Feedback-Training konnten neun Senioren-Schauspielpatienten (über 60 Jahre) neu gewonnen werden und sind seit dem Wintersemester 2018/19 in Kommunikationskursen des SkillsLab und der Medizinischen Psychologie im Einsatz.

Abb.: OSCE-Station „Notfall“ mit Schauspielpatientin

INTERPROFESSIONELLE LEHRE

Projekt: Medizin – Gesundheit & Pflege

Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius (BMBF 2017-2020)

Ziel des Projektes ist es, in interprofessioneller und institutionsübergreifender Zusammenarbeit zwischen Gesundheits- und Pflegestudiengängen an der Ernst-Abbe-Hochschule Jena und dem Studiengang Humanmedizin interprofessionelle Lehrinhalte zu entwickeln und zu evaluieren. Dafür werden zu entwickelnde SkillsLab-Kursthemen bezüglich ihrer Anschlussfähigkeit an die jeweiligen Curricula und Praxis der jeweiligen Berufsgruppen diskutiert, administrative Hürden in der Zusammenarbeit identifiziert und Lehrinhalte auf deren Relevanz und Nachhaltigkeit kritisch geprüft. Im SS 2019 starten die ersten gemeinsamen interprofessionellen Kurse, z.B. „Intramuskuläre Injektion“ und „Infusion und kontinuierliche Medikamentengabe“.

Projekt: Medizinisches Trainingszentrum

Urte Mille, Dr. Norbert Hebestreit (seit 2018)

Das reformierte Pflegeberufegesetz tritt 2020 in Kraft und ermöglicht neue Wege bei der Organisation der Lehre in Gesundheitsberufen. Innerhalb eines „Medizinischen Trainingszentrums“ sollen Studierende der Humanmedizin sowie Pflegeauszubildende des UKJ in SkillsLab-Kursen jene Fertigkeiten erwerben, die sie für ihre interprofessionelle Berufspraxis benötigen. In kooperativen Kleingruppen üben je drei Studierende der Humanmedizin und Pflegeauszubildende pro Kurs in geeigneten Settings, bspw. transurethrale Katheterisierung. Weitere Lehrinhalte und Kurssettings werden aus einer Interviewbefragung mit Praxisanleitern der Pflegeausbildung abgeleitet. Auf dieser Basis wurden bereits zwei Kurse entwickelt, die Pilotierung startet im Sommersemester 2019.



SKILLSLAB

The SkillsLab exists as a student training center for medical skills since 2009. Meanwhile, the broad-scale teaching offer includes more than 50 courses in diagnostics, therapy and communication and is constantly being expanded in close contact with the specialist departments and upon request of the students.

EXAMS AND FEEDBACK

OSCE Exams in the “Linien“: Progression, Evaluation and Optimization

The implementation of an OSCE (Objective Structured Clinical Examination) will test basic practical medical skills in the fields of diagnostics, therapy and communication. Representing the final exam of the elective courses in ambulant or clinically oriented medicine before the start of the student’s internship, the exam takes place twice a year. It consists of 12 single exams, which each student has to go through in succession. The standardization includes the process, the duration of the exams, the grading system and a feedback by the examiner.

Since the start of the OSCE in the 2017 summer term, 453 students passed the exams held by in total 49 examiners with good to very good results. The tasks are prepared, continuously optimized, adapted and re-designed by colleagues from 19 departments and by the team of the SkillsLab according to the experiences made by the examiners as well as by the student’s evaluations. The portfolio now consists of 61 examination tasks. In future, the documentation of the performances will be directly digitalized to simplify and optimize the process.

OSCE	Examinee	Single exam
summer term 2017	174	2.088
winter term 2017/18	47	564
summer term 2018	190	2.280
winter term 2018/19	42	504
Gesamt	453	5.436

Table: Number of exams and candidates in the OSCE

Feedback as important Factor of SkillsLab courses

In a factorial analytic survey of the evaluation it became apparent that for participants the feedback on their own skills is the most important factor in these courses. Future work will be placed on the influence of comprehension oriented feedback on the quality of the course; a feedback-approach that has been developed at the SkillsLab and that is part on the training of tutors. Also, acting patients are trained using the feedback-approach. In summer 2018 seniors were asked to act as patients. Since the winter term 2018/19 and after a casting and intensive acting and feedback training 9 out of 30 seniors (more than 60 years) are working in SkillsLab courses on communication and in medical psychology.

INTERPROFESSIONAL TEACHING

Project: Medicine – Health & Care

Aim of the project is to develop and evaluate interprofessional teaching units in an interprofessional and interinstitutional collaboration of the degree programme “Human Medicine” at JUH with health care and nurture degree programmes at the Ernst-Abbe-Hochschule Jena. Within the project, new content for SkillsLab courses will be developed and examined regarding its connectivity in curriculum and practical experience of the corresponding professions. Additionally, administrative obstacles in the collaboration will be identified and educational content will be checked for relevance and sustainability. In summer term 2019 the first common inter-professional courses will start, as e.g. the courses on “Intra-muscular injection” and “Infusion and continuous drug delivery“.

Project: Medical training center

The Reformed Nursing Profession Act enters into force in 2020, opening new ways to organize education in health sciences. Within a “Medical Training Center“, students of medicine as well as nursing trainees in SkillsLab courses should acquire the skills they need in their future professional practice. Additional to homogeneous educational courses, they work in cooperative small groups, consisting of three medical students and three nursing apprentices, in suitable settings, such as transurethral catheterization. Further content and setting is subject to interviews with the supervisors of the apprentices. Two courses have already been developed on this basis, the piloting will start in the summer semester of 2019.

Fig.: OSCE part “Emergency“ with acting patient

Abkürzungen (ohne wissenschaftliche Fachbegriffe)

AiF	Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
BGN	Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMWi	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie
CSCC	Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen
DAAD	Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V.
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGKFO	Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie e.V.
DGMM	Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EAH	Ernst-Abbe-Hochschule Jena
EKFS	Else Kröner-Fresenius-Stiftung
EMBO	Europäische Gesellschaft für Molekularbiologie
EU	Europäische Union
FOR	Forschergruppe der DFG
FSU	Friedrich-Schiller-Universität Jena
FZMB	Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie GmbH
G-BA	Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses
GRK/RTG	Graduiertenkolleg der DFG
IMI	EU-Initiative für Arzneimittelinnovation
ILRS	Internationale Leibniz-Graduiertenschule Jena
IPHT	Leibniz-Institut für Photonische Technologien e.V.
ITN	Graduiertennetzwerk mit EU-Förderung
IZKF	Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung
JSAM	Else Kröner-Promotionskolleg Jena School for Ageing Medicine
NIH	Nationale Gesundheitsinstitute der USA
SFB	Sonderforschungsbereich der DFG
SFB/TR, TRR	Transregio-Sonderforschungsbereich
SPP	Schwerpunktprogramm der DFG
TAB	Thüringer Aufbaubank
TMWWDG	Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft
UKJ/JUH	Universitätsklinikum Jena

Abbreviations (without scientific terms)

German Federation of Industrial Research Associations
Internal Oncology Group of German Cancer Society
Employers' Liability Insurance Association in Foodstuffs Industry and Catering Trade
Radiological Oncology Group of German Cancer Society
Federal Ministry of Education and Research
Federal Ministry of Health
Federal Ministry of Economic Affairs and Energy
Center for Sepsis Control and Care
German Academic Exchange Service
German Research Foundation
German Society of Orthodontics
German Society of Manual Medicine
German Cancer Society
University of Applied Sciences Jena
Else Kröner Fresenius Foundation
European Molecular Biology Organization
European Union
DFG Research Unit
Friedrich Schiller University Jena
Research Center for Medical Technology and Biotechnology
Innovation Fund of the Federal Joint Committee
DFG Research Training Group
Innovative Medicines Initiative
International Leibniz Research School for Microbial and Biomolecular Interactions Jena
Leibniz Institute of Photonic Technology
Innovative Training Network (EU)
Interdisciplinary Center of Clinical Research
Else Kröner Doctoral School Jena School for Ageing Medicine
National Institutes of Health
DFG Collaborative Research Center
Transregio Collaborative Research Center
DFG Priority Program
Thuringian Development Bank
Thuringian Ministry of Economics, Science and Digital Society
Jena University Hospital

Impressum:

Forschungsbericht 2017/2018
Herausgeber: Dekanat der Medizinischen Fakultät
Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bachstraße 18, 07743 Jena

www.uniklinikum-jena.de

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des Herausgebers
Redaktion und Gestaltung: Dekanat, Klinisches Medienzentrum
Redaktionsschluss: 10. Juli 2019

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde darauf verzichtet, konsequent die männliche und weibliche Formulierung zu verwenden.

Bildnachweis: Anna Schroll (S. 9, 11, 23 oben, 63, 81, 127), Jan-Peter Kasper (S. 13), Christoph Worsch (S. 16), Anne Günther (S. 20), Sina Wäldchen (S. 22 oben)
Fotos und Abbildungen wurden, wenn nicht anders angegeben, von Mitarbeitern des Universitätsklinikums Jena erstellt.
Druck: www.wir-machen-druck.de

Imprint:

Research Report 2017/2018
Publisher: Dean's Office of the Faculty of Medicine
Jena University Hospital, Friedrich Schiller University Jena
Bachstrasse 18, 07743 Jena, Germany

www.uniklinikum-jena.de

Reproduction in whole or in part only with permission of the publisher
Editing and layout: Dean's Office, Clinical media center
Editorial deadline: July 10, 2019

For ease of reading, the consistent use of masculine and feminine terminology has been dispensed with.

Picture Credits: Anna Schroll (p. 9, 11, 23 top, 63, 81, 127), Jan-Peter Kasper (p. 13), Christoph Worsch (S. 16), Anne Günther (p. 20), Sina Wäldchen (p. 22 top)
Photos and illustrations were, unless otherwise stated, created by employees of Jena University Hospital.
Printing: www.wir-machen-druck.de