



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM**
Jena

Forschungsbericht
Research Report
2015 | 2016

Umschlagsbild:

Bewegungspfade von intraepithelialen Lymphozyten (gelbe Kugeln) im Dünndarmepithel (grau). Die Immunzellen migrieren in der Aufzeichnungsspanne von 46 min durch praktisch sämtliche Zwischenzellspalten und kontaktieren dabei mehrfach jede Epithelzelle. Intravitale 2-Photonen-Mikroskopie, Analyse der Migrationsgeschwindigkeiten in farbkodierter Darstellung.

Bild: Tobias Fischer, Andreas Gebert,
Institut für Anatomie II (S. 36)

Cover picture.

Migration tracks of intraepithelial lymphocytes (yellow spheres) in the small intestinal epithelium (grey). Lymphocytes migrate along most intercellular spaces and thereby contact almost all epithelial cells within the recording period (46 min). Intravital two-photon microscopy; analysis of the migration pathways; color-coded migration speed.

Microscopical image by Tobias Fischer and Andreas Gebert,
Anatomy II (p. 37)

Inhalt

Vorwort	6
Forschung am UKJ.....	10
Sepsis- und Infektionsforschung.....	12
Altern und altersassoziierte Erkrankungen.....	14
Medizinische Optik und Photonik.....	16
Zelluläre Signaltransduktion.....	18
Studium	20
Besondere Lehrprojekte.....	22
Bau und Infrastruktur.....	24
Berufungen.....	26
Öffentlichkeitsarbeit	30

Arbeitsgruppen, Institute, Kliniken und wissenschaftliche Infrastruktureinrichtungen

Institut für Anatomie I.....	34	Klinik für Innere Medizin I: Kardiologie, Angiologie, Pneumologie.....	98
Institut für Anatomie II.....	36	Klinik für Innere Medizin II: Hämatologie/Internistische Onkologie.....	100
Institut für Biochemie I.....	38	Klinik für Innere Medizin II: Palliativmedizin.....	102
Institut für Biochemie II.....	40	Klinik für Innere Medizin III: Nephrologie, Rheumatologie, Endokrinologie.....	104
Institut für Physiologie I.....	42	Klinik für Innere Medizin IV: Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie.....	106
Institut für Physiologie II.....	44	Klinik für Geriatrie.....	108
Institut für Allgemeinmedizin.....	46	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin.....	110
Institut für Geschichte der Medizin.....	48	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.....	112
Institut für Immunologie.....	50	Klinik für Neurologie.....	114
Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation	52	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.....	116
Institut für Molekulare Zellbiologie.....	54	Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie.....	118
Institut für Pharmakologie und Toxikologie.....	56	Klinik für Nuklearmedizin.....	120
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie.....	58	Klinik für Urologie.....	122
Institut für Humangenetik.....	60	Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Chirurgie.....	124
Institut für Pathologie.....	62	Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie.....	126
Institut für Physiotherapie.....	64	Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde.....	130
Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie.....	66	Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde.....	132
Institut für Rechtsmedizin.....	68	Professur für Molekulare und zelluläre Biophysik.....	134
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik	70	Arbeitsgruppe Mikroskopiemethodik.....	136
Institut für Medizinische Mikrobiologie.....	72	Arbeitsgruppe Host Septomics.....	138
Institut für Virologie und Antivirale Therapie.....	74	Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen.....	140
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin.....	76	Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene.....	142
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie.....	78	Zentrum für Notfallmedizin.....	144
Klinik für Augenheilkunde.....	80	Klinikumsapotheke.....	146
Klinik für Kinderchirurgie.....	82	Zentrum für Klinische Studien.....	148
Lehrstuhl für Orthopädie.....	84	Elektronenmikroskopisches Zentrum.....	150
Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie.....	86	Biomagnetisches Zentrum.....	152
Klinik für Neurochirurgie.....	88	Zentrale Forschungswerkstätten.....	154
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Fortpflanzungsmedizin.....	90	SkillsLab.....	156
Klinik für Geburtsmedizin.....	92		
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.....	94		
Klinik für Hautkrankheiten.....	96		

Content

Preface.....	7
Research at Jena University Hospital.....	11
Sepsis and infection research.....	13
Aging and age related diseases.....	15
Medical optics and photonics.....	17
Cell signaling.....	19
Teaching.....	21
Teaching highlights.....	23
Construction and infrastructure.....	25
Appointments.....	27
Public outreach.....	31

Working groups, institutes, departments, and scientific infrastructure facilities

Anatomy I.....	35	Internal Medicine I Cardiology, Angiology, Pneumology.....	99
Anatomy II.....	37	Internal Medicine II: Hematology and Oncology.....	101
Biochemistry I.....	39	Internal Medicine II: Palliative Care.....	103
Biochemistry II.....	41	Internal Medicine III: Nephrology, Rheumatology, Endocrinology.....	105
Physiology I.....	43	Internal Medicine IV: Gastroenterology, Hepatology, Infectious Disease.....	107
Physiology II.....	45	Geriatric Medicine.....	109
General Practice and Family Medicine.....	47	Children's Hospital.....	111
History of Medicine.....	49	Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy.....	113
Immunology.....	51	Neurology.....	115
Medical Statistics, Computer Sciences and Documentation.....	53	Psychiatry and Psychotherapy.....	117
Molecular Cell Biology.....	55	Radiation Oncology.....	119
Institute of Pharmacology and Toxicology.....	57	Nuclear Medicine.....	121
Diagnostic and Interventional Radiology.....	59	Urology.....	123
Human Genetics.....	61	Oral and Craniomaxillofacial Surgery/ Plastic Surgery.....	125
Pathology.....	63	Conservative Dentistry and Periodontology.....	127
Physiotherapy.....	65	Orthodontics.....	129
Psychosocial Medicine and Psychotherapy.....	67	Preventive Dentistry and Pediatric Dentistry.....	131
Institute of Legal Medicine.....	69	Prosthetic Dentistry and Material Science.....	133
Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics.....	71	Molecular and Cellular Biophysics.....	135
Medical Microbiology.....	73	Single-Molecule Microscopy Group.....	137
Virology and Antiviral Therapy.....	75	Host Septomics Group.....	139
Anesthesiology and Intensive Care Medicine.....	77	Center for Sepsis Control and Care.....	141
General, Visceral and Vascular Surgery.....	79	Center for Infectious Diseases and Infection Control.....	143
Ophthalmology.....	81	Center of Emergency Medicine.....	145
Pediatric Surgery.....	83	Hospital Pharmacy.....	147
Orthopedics.....	85	Center for Clinical Studies.....	149
Cardiothoracic Surgery.....	87	Electron Microscopy Center.....	151
Neurosurgery.....	89	Biomagnetic Center.....	153
Gynecology and Reproductive Medicine.....	91	Central Scientific Workshops.....	155
Obstetrics.....	93	SkillsLab.....	157
Otorhinolaryngology.....	95		
Dermatology.....	97		

Das wissenschaftliche Denken ist zugleich phantasievoll und diszipliniert. Dies ist von zentraler Bedeutung für seinen Erfolg.

Carl Sagan

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

Der vorliegende Forschungsbericht gibt einen detaillierten Einblick in die wissenschaftliche Tätigkeit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Universitätsklinikums Jena in den Jahren 2015 und 2016.

Diese Jahre waren für uns vor allem geprägt von den abschließenden Arbeiten für den 2. Bauabschnitt des Klinikums am Standort Lobeda, den Vorbereitungen für dessen Inbetriebnahme und den ersten Umzügen. Unsere Mitarbeiter, vor allem alle an der Versorgung der Patienten Beteiligten, aber auch die Wissenschaftler, die technischen und Verwaltungsmitarbeiter haben diese immense Herausforderung mit Bravour gemeistert.

Angesichts dessen verdienen die Ergebnisse in der Forschung und die erreichten Neuerungen in der Studierendenausbildung unsere besondere Anerkennung. Und die Liste der Erreichten in beachtlich: Der Schwerpunkt der Sepsis und Infektionsforschung konnte mit der Weiterförderung des ZIK Septomics, des CSCC sowie der Forschergruppe Infektiologie, und der Aufnahme der Arbeit im Forschungscampus Infectognostics und im Zwanzig20-Konsortium InfectControl weiter konsolidiert werden.

Mit Förderungen im Proexzellenzprogramm des Freistaates Thüringen und dem Else-Kröner-Forschungskolleg kann die Altersforschung auf eine breitere Basis gestellt und die klinische Forschung besser einbezogen werden.

Der Transregio-SFB ReceptorLight und interdisziplinäre Vernetzungsprojekte tragen zur Stärkung des Bereiches Medizinische Optik bei, der mit dem erfolgreich angelaufenen Masterstudiengang auch gezielt den Forschungsnachwuchs ausbildet.

Das Thema Signaltransduktion entwickelt sich zu einem Querschnittsbereich, der in die anderen Schwerpunkte hineinreicht. So schlägt das neue Graduiertenkolleg PromoAge die Brücke zur Altersforschung oder die Forschergruppe Dynlon die Verbindung zur Photonik. Die Weiterförderung des Graduiertenkollegs 1715 verleiht dem Thema weiteres Gewicht.

Das Jenaer neigungsorientierte Medizinstudium JENOS hat seine Feuerprobe bestanden. Der erste Studierendenjahrgang startet nun ins Praktische Jahr, nachdem er die komplett überarbeiteten Lehrveranstaltungen des klinischen Studienabschnitts vollständig durchlaufen hat. Die Rückmeldungen der Studierenden und der Dozenten signalisieren hier und da Nachbesserungsbedarf, insgesamt aber ein positives Urteil. Die anstehende umfassende Evaluierung und die ersten Staatsexamina nach der Reform erwarten wir mit großer Spannung.

Für Spannung sorgen auch eine Reihe weiterer Projekte, für die in den vergangenen zwei Jahren Forschungskonzepte und Baupläne entwickelt wurden. Mit Cetramed und dem LPI sind darunter zwei Forschungszentren, die bereits positiv evaluiert wurden und die der Entwicklung des UKJ als Wissenschaftsort einen weiteren enormen Schub verleihen werden.

Prof. Dr. Klaus Benndorf
Dekan und Wissenschaftlicher Vorstand

Dr. Brunhilde 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

The scientific way of thinking is at once imaginative and disciplined. This is central to its success.

Carl Sagan

Dear Readers,

The present research report provides a detailed insight into the scientific work at Jena University Hospital in 2015 and 2016.

These two years have been heavily dominated by completing the construction activities for the second section of the new clinical complex at Lobeda, by the preparations of its commissioning process and the first movings. The whole staff excellently mastered that huge challenge, above all the colleagues working in patient care, but also scientists, technical and administrative staff.

In light of this, we especially recognize the results in research and the improvements in teaching, which are quite remarkable. The focus area Sepsis and Infection Research is consolidated further on by the prolonged funding of ZIK Septomics, CSCC, and the infectious disease research group. Additionally, scientific work started within the networks Infectognostics and InfectControl.

New funding projects, as the Thuringian ProExzellenz program and the Else Kröner-Forschungskolleg for physicians, put the research topic Aging and Age related Diseases on a broader basis and extend its connection to clinical research.

The field of medical optics and photonics is strengthened by the new collaborative research center ReceptorLight and interdisciplinary networking. The successfully launched Master program will prepare qualified young researchers for scientific work in that field.

Extending into other research foci, Cell Signaling as a topic is developing into a cross-sectional area. So, the new Research and Training Group PromoAge is bridging the gap to age research, and the Dynlon research group links signaling and photonics. The continued funding of the Research and Training Group 1715 adds further weight to the that subject.

The Jena inclination-oriented studies of medicine JENOS proved their mettle. The first cohort of students has completely passed the courses of the clinical study section and now starts the practical year. The feedback of students and lecturers signalizes some imperfections, but on the whole, the appraisal is positive. We await the forthcoming comprehensive evaluation and the first state examinations after the reform with great excitement.

There are also a number of other projects and proposals, for which research concepts and blueprints have been developed during the last two years and for which we eagerly anticipate final decisions. This includes the two research centers Cetramed and LPI, that have already been positively evaluated and which will give a further tremendous boost to the JUH being a scientific center.

Prof. Dr. Klaus Benndorf
Dean and Scientific Director

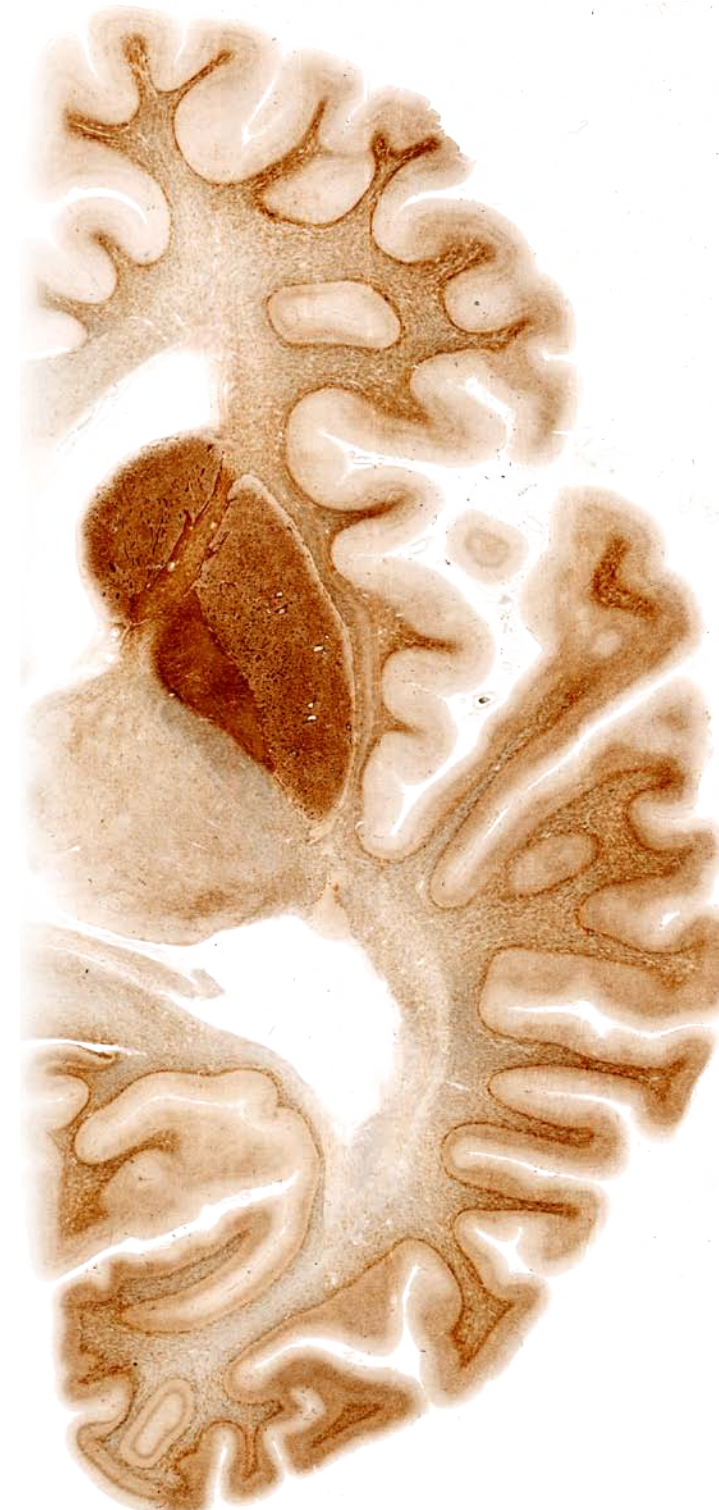
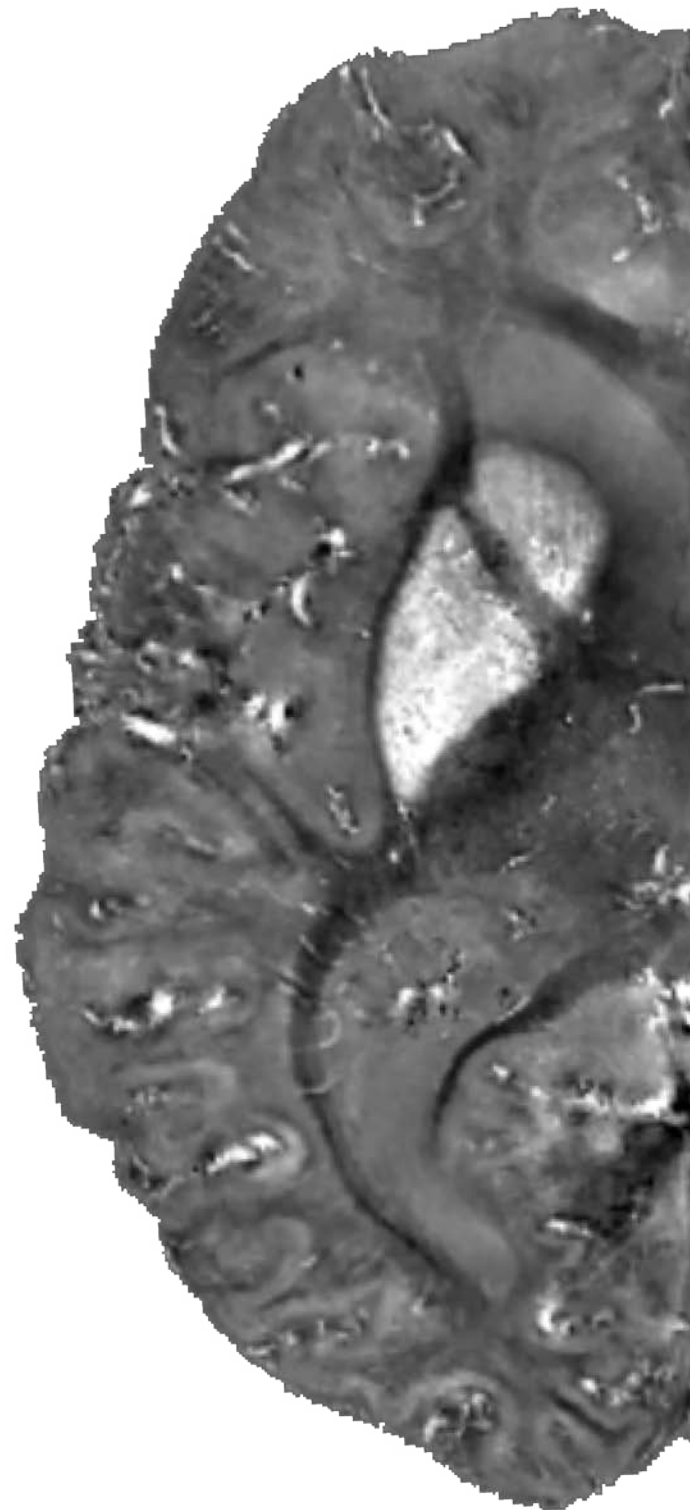
Dr. Brunhilde Seidel-Kwem
Commercial Director and
Spokeswoman of the Board

PD Dr. Jens Maschmann
Medical Director

Prof. Dr. Andreas Hochhaus
Vice Dean for Research

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

Eisenempfindliche MRT-Aufnahme der linken Hirnhälfte (links) und histologisch aufbereitete Eisenfärbung der rechten Hirnhälfte (rechts) desselben Gehirns. Helle Signalintensitäten im MRT-Bild und verstärkte Bräunung in der Eisenfärbung kennzeichnen erhöhte Eisenkonzentrationen.
Abbildung: AG Medizinische Physik im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (S. 58)



Iron-sensitive MR image of the left hemisphere (left) and histological iron stain of the right hemisphere (right) of the same brain. Bright signal intensities in the MR image and increased tanning in the iron stain indicate increased iron concentrations.
Figure: Medical physics group, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology (p. 59)

Die Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät erforschen schwerpunktmäßig „Sepsis und Sepsisfolgen“ und „Altern und altersassoziierte Erkrankungen“ und beteiligen sich mit den Themen „Medizinische Optik und Photonik“ und „Zelluläre Signaltransduktion“ an den Profillinien „LIGHT“ und „LIFE“ der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Neben den Schwerpunktthemen spiegelt sich in den Forschungsprojekten und Studien das gesamte Spektrum der medizinischen Wissenschaft, wie in den Berichten der Arbeitsgruppen, Institute und Kliniken deutlich wird.

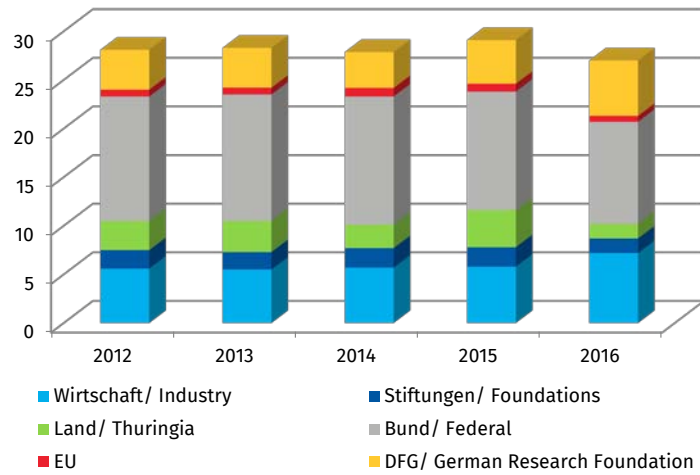


Abb.: Verausgabte Drittmittel nach Fördergebern (Statistik entsprechend der Landkarte Hochschulmedizin)

Über 300 Mitarbeiter sind in Projekten beschäftigt, für die Fördermittel eingeworben wurden. Insgesamt wandte das UKJ 2015 und 2016 Drittmittel in Höhe von 29,1 bzw. 26,6 Millionen Euro auf, wobei der Anteil an Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) deutlich gesteigert werden konnte. Insgesamt starteten in den Jahren 2015 und 2016 am UKJ sechs vom Freistaat Thüringen geförderte Forschungsvorhaben, 52 DFG-Projekte, 45 vom Bund unterstützte Projekte, ein EU-Projekt und 33 Vorhaben, die von Stiftungen gefördert werden.

Die Ergebnisse der Studien und Forschungsprojekte mündeten in wissenschaftliche Publikationen, Qualifikationsarbeiten und Erfindungen, die mehrfach ausgezeichnet wurden, z.B. mit dem Thüringer Preis für Grundlagenforschung 2016 oder Medaillen auf der internationalen Erfindermesse.

Abb. (S. 11): Publikationen und Impaktfaktoren

Medaillen für UKJ-Erfindungen

Auszeichnungen auf der internationalen Erfindermesse iENA

- **Silbermedaille 2015:** Gallengangimplantat aus bio-kompatibler bakterieller Nanozellulose
- **Goldmedaille 2016:** Systemaufbau zur schnellen Blutuntersuchung auf der Intensivstation
- **Goldmedaille 2016:** Biolithomorphe Nachbildung der Blutstammzellnische
- **Bronzemedaille 2016:** Innovatives Verbandsmaterial zur gezielten und wiederholbaren Wärmestimulation

IZKF-Förderung/ Grants	2015	2016
Rotationsstellen/ rotation positions	3	8
Juniorprojekte/ junior projects	4	7
Promotionsstipendien (mit UKJ-Förderverein)/ doctoral grants (incl. supporting club)	18	26
Frauenförderung/ grants for female scientists		3

Mit dem Interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung (IZKF) verfügt das UKJ über ein wirksames internes Instrument zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Dabei werden gezielt Projekte in den Forschungsschwerpunkten unterstützt, ohne jedoch die Breite der Forschung am UKJ zu beschneiden. Gemeinsam mit dem Förderverein des UKJ vergibt das UKJ zweimal jährlich Promotionsstipendien an Studierende (Abb. S. 11). Diese haben die Möglichkeit, am strukturierten Doktorandenprogramm des IZKF teilzunehmen, das sich sowohl an naturwissenschaftliche, als auch an Doktoranden der Medizin wendet. Die Anforderungen an die Teilnahme von Methodenkursen, den Besuch von Seminaren und Vorlesungen usw. sind entsprechend abgestuft.

Einmal jährlich schreibt das IZKF die Förderung von Juniorprojekten aus, die der Vorbereitung eines eigenen Förderprojektes z.B. von der DFG dienen sollen. Auch werden jährlich Rotationsstellen ausgeschrieben, die junge klinisch tätige Ärzte für bis zu zwölf Monate von den Aufgaben in der Krankenversorgung freistellt, um sich einem eigenen Forschungsprojekt widmen zu können. 2016 hat das IZKF erstmals ein kompetitives Frauen-Förderprogramm aufgelegt.

Mit Förderung des DAAD führt das IZKF seit 2010 eine vierwöchige Summer School Molecular Medicine durch. Von den etwa 20-25 Teilnehmern aus aller Welt, die nach Telefoninterviews aus einem Vielfachen von Bewerbern ausgewählt werden, bleiben regelmäßig einige in Jena und beginnen eine Promotion in Arbeitsgruppen des UKJ.

Innovationspreis für Biochip

Der diesjährige Innovationspreis des Arbeitskreises der Bio-Regionen Deutschland wurde 2016 an Dr. Alexander Mosig und Dr. Knut Rennert vom InfectoGnostics-Partner Center for Sepsis Control and Care am Universitätsklinikum Jena verliehen. Sie erhalten die Auszeichnung für den von ihnen entwickelten Biochip, mit dem Funktionen von Organen nachgebildet werden. Die Innovation stellt eine Alternative zu Verträglichkeitstests neuer Medikamenten an Tieren dar.



The scientists at the Medical Faculty are focusing on “Septic and Septic Sequences” and “Aging and Age-associated Diseases”. With the topics “Medical Optics and Photonics” and “Cellular Signal Transduction” they take a share in the profile areas “LIGHT” and “LIFE” of the Friedrich-Schiller University. In addition to the focus areas, research projects and studies reflect the entire spectrum of medical science, as is evident in the reports of the working groups, institutes and clinical departments.

More than 300 employees are engaged in projects for which a third party funding has been acquired. JUH achieved third party funding in the amount of 29.1 and 26.6 million Euros in 2015 and 2016, respectively, with a substantial increase in the share of the funds by the German Research Foundation (DFG). A total of six DFG projects, 45 projects funded by the Federal Government, an EU project and 33 projects funded by foundations, started at JUH in 2015 and 2016.

Fig. (p. 10) Expenditure of third-party funding by sponsors (statistics according to the Landkarte Hochschulmedizin)

The findings of the studies and research projects have resulted in scientific publications, qualification theses and inventions which have received several awards, e.g. with the Thuringian Prize for Fundamental Research 2016 or medals at the international inventor’s fair.

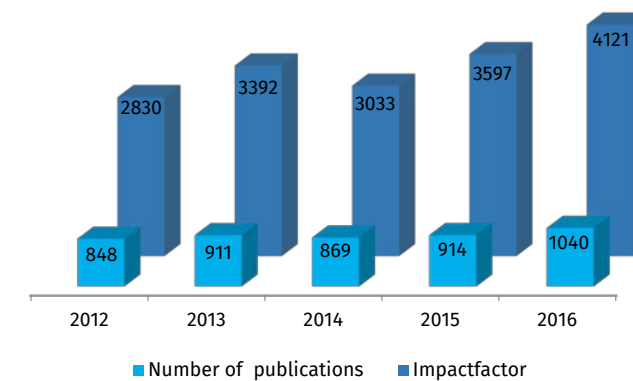


Fig.: Publikationen und Impaktfaktoren

Medals for JUH inventions

Awards at the international inventor’s fair iENA

- **Silver medal 2015:** Bile duct implant made of bacterial nano cellulose
- **Gold medal 2016:** Set-up for rapid blood tests in intensive care unit
- **Gold medal 2016:** Biolithomorphic replica of the blood stem cells
- **Bronze medal 2016:** Innovative dressing material for targeted and repeatable thermal stimulation



Fig. Scholarship students in autumn 2016.

The Interdisciplinary Center for Clinical Research (IZKF) is an effective internal instrument for the promotion of young scientists at JUH. The center is specifically supporting projects within the research foci without detracting from the breadth of research at the JUH.

Together with JUH’s supporting association, the center awards scholarships twice a year to doctoral students. They have the opportunity to participate in the structured doctoral program of the IZKF, which is addressed both to PhD students and to students of medicine. The requirements for the attendance of method courses, seminars and lectures, etc. are correspondingly graduated.

Once a year, the center offers grants for junior projects, which are intended to prepare a project proposal, e.g. to the DFG. In addition, grants for clinician scientists are announced once a year. Young physicians are released of their tasks in patient care for doing research. In 2016, the IZKF for the first time launched a competitive funding program exclusively for female scientists.

Since 2010, the IZKF has been conducting a four-week Summer School Molecular Medicine, which is supported by DAAD. Some of the approximately 20-25 participants from all over the world, who are selected by telephone interviews from a multiple of applicants, stay in Jena and start a doctorate in one of the working groups of JUH.

Innovation award for biochip

The task force of BioRegions Germany force awarded its Innovation Prize 2016 to Dr. Alexander Mosig and Dr. Knut Rennert from Center for Sepsis Control and Care at the Jena University Hospital, which is a partner of the research campus InfectoGnostics. They receive the award in recognition for the development of a biochip, which is reproducing organ function. The innovation is an alternative to the compatibility testing of new drugs in animals.

Dem Sepsis-Schnelltest ein Stück näher

Wissenschaftlern, Ärzten und Entwicklern des Forschungsprojektes „FastDiagnosis“ ist es gelungen, eine Technologie zu entwickeln und gerätetechnisch umzusetzen, die eine schnelle und kostengünstige Diagnose einer Sepsis ermöglicht. Dieses Verfahren kann zukünftig vielen Patienten das Leben retten. Gefördert wurde der Verbund vom BMBF mit 4,2 Mio Euro.

Ziel: Testverfahren für Lungenentzündung

Den Patienten richtig und personalisiert behandeln, Zeit und Kosten sparen, eine Vor-Ort-Versorgung ermöglichen – diese vorrangigen Ziele verfolgt unter dem Schlagwort „Diagnostik vor Therapie“ das Verbundprojekt „Pneumonie bei Immunsuppression“ des Forschungscampus InfectoGnostics, das 2015 an den Start gegangen ist.

Dazu wollen die am Projekt beteiligten Partner ein handliches Testgerät entwickeln, das eine patientennahe Schnell-diagnostik ermöglicht. Die technologische Grundlage bildet eine direkte und weitgehend kultivierungsunabhängige Diagnostik von Erregern. Aufnahme und Verarbeitung der Proben wie Urin, Blut oder Proben aus der Lunge werden vereinfacht und miniaturisiert. Zur Bestimmung der Erreger oder der Wirtsantwort werden neue Methoden zur Vervielfältigung des Erbgutes erforscht und direkte lichtbasierte Verfahren wie Mikroskopie oder Spektroskopie weiterentwickelt.

Strategien gegen resistente Erreger

Die Klinische Forschergruppe Infektiologie wird weiter vom BMBF gefördert. Die Arbeitsgruppe um Prof. Mathias Pletz im Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene entwickelt Strategien zur besseren Prävention und Therapie von Infektionen mit multiresistenten Erregern. Die Forschergruppe bildet zusammen mit der Krankenhaushygiene das inzwischen knapp 30-köpfige Team des Zentrums, einer eigenständigen Einrichtung des Klinikums. Die Jenaer Infektionsmediziner sind eingebunden in die Weiterbildung von Ärzten und Krankenhaushygienikern und haben ein Programm für Antibiotic Stewardship aufgebaut.

In ihren Forschungsprojekten entwickeln sie ein Echtzeitmonitoring, um die Antibiotikagabe bei Patienten mit schwerer Sepsis unmittelbar nachregeln zu können, weil deren Flüssigkeits- und Stoffwechselregulation grundlegend gestört ist. Sie testen an eigens entwickelten Biofilmmodellen, welche Wirkstoffkonzentrationen und -kombinationen den Erregerschutzwahl überwinden können. Weitere Projekte sind eine kontrollierte klinische Studie zur Verbesserung des Impfreigimes gegen Pneumokokken, bei der die Infektiologen mit den Immunologen des Uniklinikums Jena zusammenarbeiten, und ein molekularbiologisches Nachweisverfahren für Resistenzenzyme in der Blutkultur. Sowohl die Arbeit in der Klinik als auch die wissenschaftlichen Projekte zielen darauf, durch die richtige Auswahl, Dosierung und Anwendungsdauer der Wirkstoffe Patienten mit Infektionen erfolgreich zu behandeln, ohne der Resistenzentstehung Vorschub zu leisten

Mit Information gegen Antibiotikaresistenzen

Mit einem multimedialen Modellprojekt mit kontrolliertem Design sucht das Konsortium InfectControl 2020 erstmalig sektorenübergreifend nach Informations- und Kommunikationsstrategien, die auf einen maßvollen, vernünftigen Antibiotikaeinsatz hinwirken. Dabei ist das gemeinsame Ziel, die Resistenzentwicklung einzudämmen. Zur Umsetzung dieses Vorhabens haben sich Tiermediziner, Allgemeinmediziner, Infektiologen, Hygieniker und Epidemiologen mit Design-Experten und Kommunikationswissenschaftlern zusammengeschlossen.

Jenaer Sepsiszentrum geht in die 2. Runde

Das BMBF fördert das Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen am UKJ bis 2020 mit weiteren 24 Millionen Euro. Die neuen Forschungsvorhaben des Center for Sepsis Control and Care (CSCC) umfassen 21 Kernprojekte, die sich den Themen schwer behandelbare Infektionen, neue Behandlungsstrategien gegen lebensbedrohliche Infektionen und septisches Organversagen sowie den Langzeitfolgen und der Rehabilitation widmen. Daneben sieht das Programm den Ausbau der Forschungsinfrastruktur und die Fortführung der Karriereentwicklungsmaßnahmen für klinische Forscher vor.

Die CSCC-Wissenschaftler sind in langfristige Verbundprojekte eingebunden und konnten zusätzlich über 34 Mio. Euro weiterer Drittmittel einwerben. Und die Planungen der Jenaer Sepsis-Forscher reichen über das Ende der zweiten Förderphase hinaus: Das Zentrum will sich zu einem internationalen Referenzzentrum für lebensbedrohliche Infektionen entwickeln, in dem der translationale Forschungsprozess vom Labor bis zum Krankenbett ebenso berücksichtigt werden soll wie unterschiedliche Interessengruppen, von Patienten bis zu Ärzten. Im März 2016 war das CSCC Gastgeber des Symposiums „Sepsis – the challenges of science, politics and society“ der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina

Im Labor und auf Intensivstation

Trotz verbesserter intensivmedizinischer Behandlungsmöglichkeiten sterben mehr als ein Drittel der Sepsispatienten. Auch nach überstandener Sepsis erholen sich die Organfunktionen oft nicht vollständig, so dass die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt ist. Die molekularen Mechanismen dieser Organfunktionsstörung sind noch nicht vollständig verstanden und ihre Bedeutung für die Langzeitprognose der Sepsispatienten kaum erforscht.

Mit ihrer Nachwuchsgruppe Translational Septomics will sich Dr. Dr. Sina Coldewey künftig genau dieser Fragestellung widmen. Die aus Medizinerinnen und Naturwissenschaftlern bestehende Arbeitsgruppe ergänzt das Zentrum für Innovationskompetenz (ZIK) Septomics und nahm 2016 ihre Arbeit am UKJ auf. Ein wesentlicher Aspekt dabei ist die unmittelbare Verbindung intensivmedizinischer klinischer Studien und experimenteller Untersuchungen im Labor.

Sepsis quick test within reach

The scientists, medical doctors and developers of “Fast Diagnosis“, a BMBF funded research project, have succeeded in developing and building a device for fast and inexpensive diagnosis of sepsis potentially saving many lives in the near future. The project has been funded by BMBF with 4.2 million Euros.

Pneumonia test a primary objective

Correct and individualized on-site treatment of patients at reduced cost and time is the primary objective of the joint project “pneumonia in immune-compromised patients“, which started in 2015 with its slogan “Diagnostics before therapy“ at the Research Campus InfectoGnostics.

To reach this goal partners are working on the development of a mobile device for direct and culture-independent rapid diagnostics of pathogens right at the point of care instead of the lab. Samples of blood, urine or lung secret can easily be acquired and processed by miniaturization. New methods of genome replication and optical techniques such as microscopy or spectroscopy are being developed to identify pathogens and determine host response.

Strategies to combat resistant pathogens

The funding period for the clinical research group “Infectiology“ has been extended by the Ministry for Research and Education. Prof. Pletz and his team at the ZIMK develop strategies to improve prevention and therapy of multidrug-resistant bacterial infections. The research group and their colleagues of the hospital hygiene group – a team of 30 medical doctors, scientists and medical and administrative personnel altogether – belong to the Center for Infectious Diseases and Hospital Hygiene, by now an independent department of JUH. In addition to playing an active role in the education of medical doctors and hospital hygienists, a program of Antibiotic Stewardship has been established by them.

One of their research projects deals with the development of real time therapeutic drug monitoring in critically ill sepsis patients who could benefit from immediate individualized antibiotics dose adjustment because these patients' metabolism is severely damaged. Biofilm models, developed for this very purpose are being used for testing countless combinations and concentrations of medications to find the ones able to penetrate the pathogens' protective barriers. A controlled clinical study to improve the vaccination regiment against pneumococci in collaboration with immunologists of JUH and a molecular testing procedure for resistance-associated enzymes in blood cultures are two more of the infectiologists' many research projects. All the team's efforts, from scientific research to the day to day work in the hospital, aim at successful treatment of patients with infectious diseases by choosing the correct dose of the right substances for the optimal duration without promoting drug resistances.



Information and communication to combat antibiotic resistance

In an interdisciplinary approach members of the consortium InfectControl 2020 are seeking communication strategies to promote rational use of antibiotics. The objective of this multimedia model project with controlled design is to stop the development of multi-drug resistance. Veterinarians, family practitioners, infectiologists, hygienists and epidemiologist are collaborating with design and communication experts to achieve this common goal.

Second funding phase for Jena sepsis center

The BMBF is funding the integrated research and treatment center at JUH with another 24 million euros by 2020. The new research projects of the Center for Sepsis Control and Care (CSCC) include 21 core projects addressing the four topics: difficult-to-treat infections, new strategies for treating life-threatening infections and septic organ failure, and long-term consequences and rehabilitation. The program also envisages the expansion of research infrastructure and the continuation of career development activities for clinician scientists.

The CSCC scientists are involved in long-term collaborative projects and have been able to attract more than 34 million Euros in additional funding. The planning of the Jena Sepsis researchers reaches beyond the end of the second phase: the center wants to become an international reference center for life-threatening infections, in which translational research from the laboratory to the patient's bed is to be considered as well as different stakeholders, from patients up to doctors. In March 2016, the CSCC hosted the symposium “Sepsis - the challenges of science, politics and society“ of the National Academy of Sciences Leopoldina.

In lab and ICU

Despite improved treatment options in intensive care, more than one third of patients succumb to sepsis. Even having overcome sepsis, organ function often does not recover completely, so that patients' quality of life is diminished. The molecular mechanisms of this organ dysfunction are not yet fully understood and their significance for the long-term prognosis of the sepsis patients is hardly explored.

With her new research group Translational Septomics, Dr. Dr. Sina Coldewey will focus on that problem. The working group, consisting of doctors and scientists, complements the Center for Innovation Competence (ZIK) Septomics and started its work at JUH in 2016. An important aspect is the direct connection of clinical studies in intensive care and experimental investigations in the laboratory.



Forschungskolleg in der Altersmedizin

Wie lässt sich das Regenerationsvermögen von Lebergewebe verbessern, so dass auch die Organe von älteren Spendern erfolgreich transplantiert werden können? Warum sind ältere Stammzellen fehleranfälliger und wie könnte man diese Musterbeispiele für Regeneration fit halten? Welche Signalwege sind in alten Muskelfasern oder den Immunzellen des alternen Gehirns verändert, so dass der Abbau von Muskelmasse und das schlechte Gedächtnis zu typischen Alterserscheinungen werden? Diesen Fragen können junge Fachärzte künftig in einem klinischen Forschungskolleg am Universitätsklinikum Jena nachgehen, das die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung in den kommenden drei Jahren mit einer Million Euro fördert.

Das Kolleg soll jungen, forschungsinteressierten Medizinern mit klinischer Erfahrung die Möglichkeit geben, sich einer Grundlagenfrage in ihrem Fachgebiet zu widmen, deren Antwort direkt auf neue therapeutische Ansätze zielt. Für ihre Forschungsarbeit werden die Kollegiaten anderthalb Jahre von ihren ärztlichen Aufgaben freigestellt, dazu kommen ein Mentoring-Programm, Seminare und Methodenkurse.

UKJ unterstützt Wissenschaftlerinnen

Drei junge Ärztinnen und Wissenschaftlerinnen am UKJ können sich in den kommenden zwei bis drei Jahren der Forschung in einer eigenen Arbeitsgruppe widmen. Die Neurologin Dr. Alexandra Kretz, die Zahnmedizinerin Dr. Ulrike Schulze-Späte und die Biologin Dr. Geraldine Zimmer erhalten die ersten Habilitationsstipendien, mit denen die Medizinische Fakultät die wissenschaftliche Karriere von Frauen nach der Promotion fördert. Der Förderumfang beträgt jährlich 100.000 Euro für zwei Jahre mit der Option der Verlängerung um ein weiteres Jahr.

Während der Frauenanteil zu Studienbeginn über das Examen bis zur Promotion etwa zwei Drittel beträgt, nimmt er dann rapide ab - auf ein Fünftel bei den Medizinern mit Lehrbefähigung und noch weniger bei den Professoren. Mit dem Förderprogramm speziell für Frauen möchte die Fakultät dem entgegenwirken. Bestätigt wird dieser Ansatz von der Zahl der Bewerbungen und deren Niveau. Die international besetzte Jury war begeistert von der hohen wissenschaftlichen Qualität und hatte große Mühe, aus den sechzehn eingereichten Projektanträgen die besten auszuwählen. Deren Themen gehören mit der Alterszahnmedizin und mit molekular- bzw. epigenetischen Mechanismen bei neurodegenerativen Prozessen dem Schwerpunkt Altersforschung an.

Moderne Arbeitsmedizin für Thüringen

Gewerbliche Berufsgenossenschaften, Unfallkasse und Thüringer Ministerien fördern die Arbeitsmedizin am Universitätsklinikum Jena. Die auf zunächst sieben Jahre angelegte Kooperation sieht die Einrichtung von zwei Professuren mit den Schwerpunkten der Prävention von Berufskrankheiten Erhaltung der Arbeitsfähigkeit (Employability), und der Epidemiologie der Arbeitsmedizin sowie die verstärkte Ausbildung von Fachärzten für Arbeitsmedizin vor. Diese Professuren fügen sich in den Schwerpunkt Altern und altersassoziierte Erkrankungen und nehmen sich einer zentralen Herausforderung der Gesellschaft an.

Schlüsselmechanismus des Alterns erforschen

Die DFG fördert das neue Graduiertenkolleg „ProMoAge“, das in Halle-Wittenberg und Jena angesiedelt ist, mit 5,1 Millionen Euro über zunächst viereinhalb Jahre. Hauptziel des Graduiertenkollegs „Protein Modification: Aging“ ist die Erforschung von sogenannten posttranslationalen Proteinmodifikationen (PTM) zellulärer Proteine als ein Schlüsselmechanismus des Alterns und deren Einfluss auf altersrelevante Signalproteine und epigenetische und transkriptionelle Regulationsprozesse.

Kenntnisse über diese molekularen Mechanismen, die zu altersabhängigen Einschränkungen von Organfunktionen führen, können dazu beitragen, den Gesundheitszustand älterer Menschen zu verbessern. Deshalb sind weitere große Ziele die Identifikation neuer Biomarker für das Altern und altersassoziierte Erkrankungen, aber auch die Qualifizierung junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für eine Laufbahn im Bereich der interdisziplinären Altersforschung.

UKJ-Zahnärztin forscht in Sektion Alterszahnmedizin zu Parodontitis

Unter der Leitung von Oberärztin Dr. Ulrike Schulze-Späte ist 2016 an der Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie eine Sektion für Alterszahnmedizin eingerichtet worden. Die junge Zahnärztin war bereits längere Zeit an der Columbia-University in New York klinisch tätig und hat zu Knochenstoffwechsel und Parodontalerkrankungen geforscht. Im Mittelpunkt der Sektion steht die Parodontitis als Herausforderung für die Alterszahnmedizin in Diagnostik, Therapie und Forschung, zumal Parodontitis auch Auswirkungen auf die Allgemeingesundheit haben kann. Es werden vor allem Patienten mit schweren Krankheitsverläufen behandelt.

Zudem wird hier zu Faktoren geforscht, die den Abbau des Kieferknochens begünstigen. In einem auf drei Jahre angelegten Forschungsprojekt geht es konkret um den Einfluss von Übergewicht und Fettleibigkeit auf den Knochenstoffwechsel. Übermäßig gespeicherte gesättigte Fettsäuren wie bei Adipositas stehen im Verdacht, die Widerstandskraft des Knochens zu schwächen und so den Kieferknochenabbau bei Zahnfleischentzündungen zu fördern.

Research college in geriatric medicine

How can we improve the regenerative capacity of liver tissue so that organs of older donors can also be transplanted successfully? Why are older stem cells more prone to errors and how to keep these prototypes of regeneration fit? Which path-ways are altered in old muscle fibers or the immune cells of the aging brain, so that degradation of muscle mass and poor memory become typical aging phenomena? In the future, young medical specialists will be able to pursue these questions in a clinical research group at JUH, which is funded by the Else-Kröner-Fresenius Foundation with one million Euros over the next three years.

The College enables young researchers with clinical experience to address a fundamental problem in their field of research, which is aimed at new therapeutic approaches. For their research, the colleagues are released from their duties in patient care for one and a half year, accompanied by a mentoring program, seminars and method courses.

JUH supports female scientists

Three young women who work as physicians and scientists at JUH can pursue their research projects in an own group in the next two to three years. The neurologist Dr. Alexandra Kretz, the dentist Dr. Ulrike Schulze-Späte and the biologist Dr. Geraldine Zimmer receive the first habilitation grants, which the Faculty of Medicine awards to promote the academic career of women. The amount of funding is 100,000 Euros annually for two years and optionally a third one.

While the proportion of women accounts for around two-thirds at the start of studies, it then is rapidly reducing, to one-fifth among physicians with teaching qualification and still less among professors. The faculty intends to counter that with the special grant for women. This approach is confirmed by the number of applications and their quality. The international jury was enthusiastic about the high scientific quality and was challenged by the selection of the best out of the sixteen submitted project proposals. Their topics, geriatric dentistry and molecular or epigenetic mechanisms in neurodegenerative processes all range in the field of age research.

Modern occupational medicine for Thuringia

Employer's liability insurance associations, accident funds and Thuringian ministries promote occupational medicine at JUH. The cooperation is planned to last seven years and intends the establishment of two professorships with the main focus on the prevention of occupational diseases, the maintenance of employability, the epidemiology in occupational medicine, and the increased training of specialists in occupational medicine. By this, these professorships are rising to a key challenge for society and match the age research focus.

Exploring key mechanism of aging

The DFG has sponsored the new Research training group "ProMoAge", which is located in Halle-Wittenberg and Jena, with 5.1 million Euros over four-and-a-half years. The main goal of the Graduate Program "Protein Modification: Aging" is the investigation of posttranslational protein modifications (PTM) of cellular proteins, which is a key mechanism of aging, and their influence on age-relevant signal proteins and epigenetic and transcriptional regulation processes.

Knowledge about these molecular mechanisms, which are causing age-dependent limitations of organ function, might contribute to improving the health of older people. Therefore, further major goals are the identification of new biomarkers for aging and age-related diseases, as well as the qualification of young scientists for a career in the field of interdisciplinary aging research.

New gerodontology unit for research on periodontitis

Under the direction of senior physician Dr. Ulrike Schulze-Späte, a section for geriatric dentistry has been set up in 2016 at the Polyclinic for Conservative Dentistry and Periodontics. The young female dentist worked at Columbia University in New York and has researched bone metabolism and periodontal disease. The main focus of the section is periodontitis as a challenge for age-related dental medicine in diagnostics, therapy and research, especially since periodontitis can also have an effect on general health. Especially patients with severe disease are treated in the section.

In addition, research is being carried out on factors which favor the resorption of the jaw bone. A three-year research project focuses specifically on the influence of obesity on bone metabolism. Excessively stored saturated fatty acids such as in obesity are suspected of weakening the resistance of the bone, thus promoting the loss of jaw bone in gum infections.



Optische Analyse biologischer Proben verbessern

Um die optische Analyse von biologischen Proben weiter zu verbessern, wurde am 1. Juli 2016 das „Jena Biophotonic and Imaging Laboratory“ offiziell ins Leben gerufen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erhalten damit einen einzigartigen Zugang zu methodenübergreifenden, multimodalen Bildgebungsverfahren. Partner des Zentrums sind das Leibniz-Institut für Photonische Technologien (IPHT), die Friedrich-Schiller-Universität Jena sowie das Universitätsklinikum Jena.

Das Projekt ist besonders, weil Proben wie Blut, Urin, Speichel oder Gewebe nicht nur mit einer einzelnen Methode, sondern je nach Anforderung mit einer Kombination verschiedener Analyseverfahren untersucht werden können. Die Analyse von Proben mit sich ergänzenden Bildgebungsverfahren wird in der Grundlagenforschung und der medizinischen Diagnostik im Bereich der Infektions- oder Krebsforschung fundamental neue Möglichkeiten im Verständnis von Krankheitsprozessen und deren diagnostischer Nutzung erlauben, sind sich die Jenaer Wissenschaftler sicher.

In die Zelle, aus der Zelle – Forschergruppe untersucht die Dynamik von Ionenkanälen

Sowohl mit experimentellen als auch mit computerbasierten theoretischen Ansätzen analysiert eine Forschergruppe 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 Blutdruckregulierung.

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.

Nanomedizin gegen Krebs: EU fördert Folgeprojekt

Gemeinsam mit Wissenschaftlern von zehn Partnerinstitutionen aus fünf europäischen Ländern setzen Radiologen des Universitätsklinikums Jena ihre Forschungsarbeit an multifunktionalen magnetischen Nanopartikeln fort, die zur Detektion und Bekämpfung von Krebs eingesetzt werden sollen. Die Forscher wollen die Validierung und Herstellung der Partikel vorantreiben bis zur Vorbereitung einer kontrollierten Therapiestudie gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs. Die EU fördert die Kooperation als Horizon2020-Projekt mit insgesamt sieben Millionen Euro.

Hochleistungsmikroskopie für Membranrezeptoren

Im neuen SFB/TR ReceptorLight werden lichtmikroskopische Verfahren mit höchster räumlicher und zeitlicher Auflösung angewandt und weiterentwickelt, um tiefere Einblicke in die Funktionsweise von Membranrezeptoren zu erhalten. Membranrezeptoren erzeugen nach dem Binden sogenannter Liganden spezifische Signale, wodurch die Zellen eines Organismus in vielfältigster Weise gesteuert werden.

Unter der Sprecherschaft des UKJ-Physiologen Prof. Dr. Klaus Benndorf vereint der SFB Gruppen von fünf Forschungsinstitutionen in Jena und Würzburg, die ihre methodische Expertise auf dem Gebiet der Hochleistungs-Lichtmikroskopie mit der auf den Gebieten der Physiologie und Biophysik von Membranrezeptoren bündeln. Diese Zusammenarbeit lässt einerseits wesentliche neue Erkenntnisse über die Funktion und Verteilung einer Vielzahl von Membranrezeptoren und andererseits neue methodische Entwicklungen der Hochleistungs-Lichtmikroskopie erwarten.

Die 22 Teilprojekte setzen u.a. hochauflösende Mikroskopie, dreidimensionales Zwei-Photonen Calcium-Imaging, Einzelmolekül-Strategien, „tip-enhanced“ Raman Spektroskopie, konfokale Patch-Clamp Fluorometrie, Förster Resonanz Energie Transfer, Fluoreszenz-Korrelationsspektroskopie und auch Kombinationen dieser Methoden ein. Diese hochmodernen lichtmikroskopischen Methoden sowie komplexe mathematische Verfahren für die Auswertung der Daten werden von den ReceptorLight-Arbeitsgruppen gemeinsam genutzt und weiterentwickelt.



Improving optical analysis of biological samples

In order to further improve the optical analysis of biological samples, the „Jena Biophotonic and Imaging Laboratory“ was officially launched on 1 July 2016. It will provide scientists a unique access to multimodal imaging methods. The partners are the Leibniz Institute for Photonic Technologies (IPHT), the Friedrich Schiller University of Jena and JUH, especially CSCC.

That special core facility enables the analysis of samples such as blood, urine, saliva or tissue by a combination of different analytical methods, depending on the particular requirements. In fundamental research as well as in clinical diagnostics, sample analysis by complementary imaging methods will help to unravel major biomedical issues like the diagnosis of pathogens and host reply and molecular imaging of tumor tissue.

Into cell, out from cell – new research group investigates the dynamics of ion channels

With both experimental and computer-based theoretical approaches, a research group analyzes the activation of ion channels and transporters that allow the transport of ions and molecules through the cell membrane. These channels, for example, mediate 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 the JUH and funded by the DFG.

Nano medicine against cancer: EU promotes follow-up project

In cooperation with scientists coming from ten partner institutions in five European countries, radiologists at JUH are pursuing their research on multifunctional magnetic nanoparticles, which are to be used for the detection and therapy of cancer. The researchers advance the validation and production of the particles in preparation of a controlled trial for patients with pancreatic cancer. The EU is funding the cooperation as a Horizon2020 project by a total amount of seven million Euros.

High-end microscopy for membrane receptors

In order to gain deeper insight into the function of membrane receptors, the scientists in the CRC/TR ReceptorLight intend to apply and to further develop high-end light microscopy techniques with highest spatial and time resolution. Membrane receptors bind to so-called ligands, which is generating specific signals for numerous cell regulation processes.

The ReceptorLight groups in Jena and Würzburg are coordinated by Prof. Dr. Klaus Benndorf. They bundle their methodological expertise in the field of high-end microscopy with that in the fields of physiology and biophysics of membrane receptors. This collaboration aims to generate new insight into the function and distribution of diverse membrane receptors, and in parallel, to induce the development of new high-end light-microscopy methods.

The 22 projects will use e.g. super-resolution microscopy, threedimensional two photon calcium imaging, single-molecule strategies, tip-enhanced Raman spectroscopy, confocal patch-clamp fluorometry, Förster resonance energy transfer analyses and fluorescence correlation spectroscopy as well as combinations thereof. These methods and complex mathematical algorithms for the analysis of the data will be used by the participants of ReceptorLight in close collaboration.

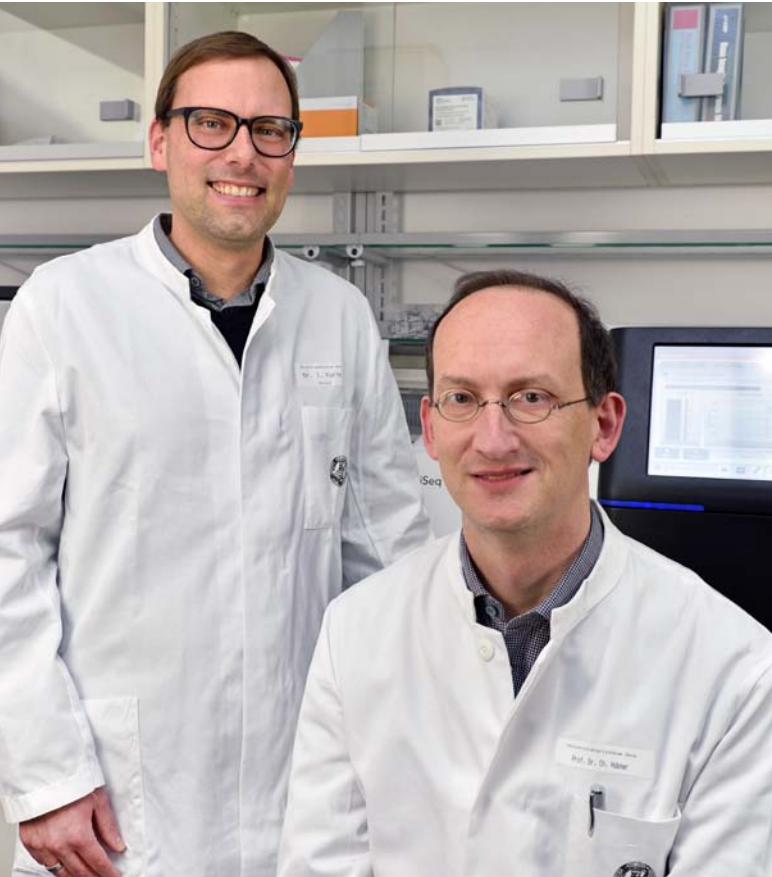


Abb.: Prof. Dr. Ingo Kurth (l.) und Prof. Dr. Christian Hübner erhielten den Thüringer Forschungspreis für Grundlagenforschung 2016.

Forschungspreis für Humangenetiker des Uniklinikums Jena

Die Professoren Christian Hübner und Ingo Kurth vom Institut für Humangenetik am UKJ wurden 2016 mit einem Thüringer Forschungspreis für Grundlagenforschung ausgezeichnet. Die Wissenschaftler forschen zu den Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen. Dabei untersuchen sie die molekularen Prozesse bei genetisch bedingten Erkrankungen, die zu neurologischen Ausfällen wie zum Beispiel motorischen Störungen oder dem Verlust von Sensibilitäts- und Schmerzempfinden führen.

Es gelang ihnen, die Rolle des Proteins FAM134B in Nervenzellen zu entschlüsseln: Es fungiert als neuartiger Rezeptor, der in Verbindung mit Autophagie-Mechanismen den ständigen bedarfsgerechten Umbau- und Erneuerungsprozess steuert, dem das endoplasmatische Retikulum als wichtiges Zellorgan unterliegt. Die Preisjury hob besonders die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Verbesserung der Diagnostik und Therapie seltener Erkrankungen hervor.

Zwischen Leben und Tod, Krankheit und Genesung

Die DFG fördert das Graduiertenkolleg „Molekulare Signaturen Adaptiver Stressreaktionen“ von Universität und Universitätsklinikum Jena bis 2021 weiter.

In vier Themenbereichen werden derzeit insgesamt 24 Nachwuchswissenschaftler im GRK 1715 ausgebildet. Sie analysieren, wie sich biologische Systeme an definierte Stressfaktoren, z.B. freie Radikale, in Abhängigkeit von der Dosis und der Zeit anpassen. Molekulare Stressfaktoren könnten einerseits zur Entstehung degenerativer Erkrankungen wie Diabetes oder Alzheimer beitragen. Andererseits aktivieren sie Abwehrmechanismen des Organismus und führen so zu höherer Stressresistenz.

Mit den Ergebnissen dieser experimentellen Untersuchungen konnte das Kolleg in der ersten Förderperiode bereits wesentlich zum Verständnis dosis-abhängiger Stresseffekte beitragen. In der zweiten Förderphase stehen nun Untersuchungen zur Dynamik von adaptiven Stressreaktionen im Fokus. Insbesondere wollen die Forscher verstärkt pathologische Prozesse untersuchen und ihre Erkenntnisse in die medizinische Therapie und Prophylaxe überführen.

Translationale Kooperationen

Die in den vergangenen Jahren entwickelte Expertise im Forschungsfeld Signaltransduktion ermöglicht zunehmend die Kooperation von Grundlagen- und klinischen Wissenschaftlern in translationalen Projekten.

Beispiele hierfür sind die Kooperation der Zellbiologen mit Arbeitsgruppen in der Hämatologie zur Erforschung genetischer und epigenetischer Faktoren, die dem Differenzierungsblock leukämischer Stammzellen und Blasten zugrunde liegen. Der Fokus richtet sich hierbei auf das therapeutische Potenzial der All-trans-Retinsäure in der Akuten Myeloischen Leukämie (AML).

In einem anderen Gemeinschaftsprojekt untersuchen Wissenschaftler der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie gemeinsam mit Zellbiologen die Funktionsweise des zellulären adaptiven und angeborenen Immunsystems im Rahmen der Sepsis. Dabei geht es im Besonderen um die Effekte von β -Glucan auf den Metabolismus, die Zytokinproduktion und Differenzierung humaner Monozyten.

Research Prize for human geneticists of JUH Translational cooperations

The professors Christian Hübner and Ingo Kurth at the Institute for Human Genetics at JUH were awarded a Thuringian Research Prize for Basic Research in 2016. The scientists are researching the mechanisms of neurodegenerative diseases. They investigate the molecular mechanisms of genetic diseases resulting in neurological disorders such as motoric dysfunction or the loss of sensitivity and pain perception.

They succeeded in deciphering the role of protein FAM134B in neurons: it acts as a novel receptor, which, in conjunction with autophagy mechanisms, controls the continuous adaptation and renewal process that the endoplasmic reticulum is an important cell organ. The jury especially acknowledged the importance of these results for improving diagnosis and treatment of rare diseases.

Fig. (p. 18): Prof. Dr. Ingo Kurth (l.) and Prof. Dr. Christian Hübner were awarded the Thuringian Research Prize for Basic Research in 2016.

Between life and death, illness and recovery

The German Research Foundation (DFG) extends its funding for the Research Training Group “Molecular Signatures of Adaptive Stress Reactions” of Jena University and University Hospital until 2021.

In four research areas, a total of 24 young scientists are being trained in the group. They analyze how biological systems adapt to defined stress factors, e.g. free radicals, depending on dose and time. Molecular stress factors could contribute to the development of degenerative diseases such as diabetes or Alzheimer's disease. On the other hand, they activate the defense mechanisms of the organism and thus lead to higher stress resistance.

By the results of the first funding period, the group already was able to contribute significantly to the understanding of dose-dependent stress effects. In the second funding phase, the focus is set on studies on the dynamics of adaptive stress responses. In particular, the researchers want to investigate pathological processes and transfer their findings into medical therapy and prophylaxis.

The expertise gained in the field of cell signaling in recent years, has increasingly enabled the collaboration of fundamental and clinical scientists in translational projects.

Examples include the cooperation of cell biologists and specialists in hematology, who together investigate genetic and epigenetic factors underlying the block in differentiation of leukemic stem cells and blasts. A central aspect therein is the therapeutic potential of all-trans-retinoic acid in acute myeloid leukemia (AML).

Scientists of the Clinic for Anesthesiology and Intensive Therapy and specialists in cell biology cooperate in functional analyses of the adaptive cellular and innate immune system in sepsis. In particular, the effects of β -glucan on metabolism, cytokine production and differentiation of human monocytes are discussed.

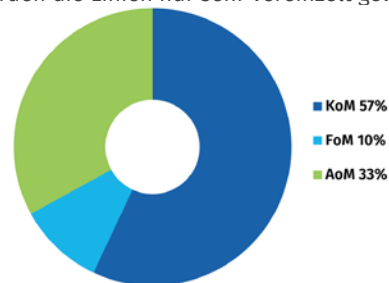




Die Medizinische Fakultät hat in den letzten Jahren das Studium der Humanmedizin umfassend reformiert. Entstanden ist ein reformierter Regelstudiengang, das JENAer Neigungs-Orientierte Studium der Humanmedizin – kurz JENOS, das deutschlandweit einmalig ist. Das Hauptziel ist eine deutlich stärkere Praxisorientierung zur Erleichterung des Berufseinstiegs. Ermöglicht wird der verbesserte Praxiseinstieg durch ein komprimiertes Kerncurriculum und ein umfassendes, neigungsorientiertes Wahlfach.

Nach erfolgreichem ersten Staatsexamen entscheiden sich die Studierenden im fünften Fachsemester für einen der folgenden Schwerpunkte: Klinik-orientierte Medizin (KoM) zur Vorbereitung auf eine ärztliche Tätigkeit im klinischen Bereich, Ambulant-orientierte Medizin (AoM) zur Vorbereitung auf eine ärztliche Tätigkeit im ambulanten Bereich oder Forschung-orientierte Medizin (FoM) zur Vorbereitung auf eine wissenschaftsbasierte ärztliche Tätigkeit. Alle Studierenden werden weiterhin gänzlich auf ihre weiteren Staatsexamina vorbereitet.

Im Wintersemester 2014/15 startete die erste Studienkohorte des reformierten Studienganges in den klinischen Studienabschnitt. Mit Beginn der Linienveranstaltungen im Frühjahr 2015 entschied sich ein Drittel des Jahrgangs für die Ambulante Linie, reichlich die Hälfte wählte die Klinik-orientierte Linie und zehn Prozent den Forschungszweig. Diese Verteilung ist in den folgenden Jahrgängen etwa konstant geblieben, auch wurden die Linien nur sehr vereinzelt gewechselt.



Parallel zum steigenden Aufwand der Lehrorganisation wird das Campus-Management-System DOSIS um Funktionen und Informationsmöglichkeiten erweitert. Nach einem entsprechenden Schulungsangebot des Studiendekanats arbeiten zunehmend auch Dozenten, Team- und Lehrkoordinatoren dezentral in den Abteilungen des UKJ in dem System. Über DOSIS erfolgte auch im Dezember 2016 eine erste große Studierendenbefragung zum reformierten Studium. Diese bereitet eine umfassende Evaluation von JENOS nach dem Sommersemester 2017 vor, wenn der erste Jahrgang das Curriculum komplett durchlaufen hat.



Over the recent years, the Medical Faculty has comprehensively revised its study course of human medicine. That resulted in JENOS, the Jena inclination-oriented study program, which is unique in Germany. The main objective is a much stronger practice-orientated approach to facilitate career entry. A compressed core curriculum and a comprehensive, inclination-oriented elective subject enable an improved introduction to professional life.

Having passed the first state examination, students of fifth term choose one of the following areas, which are called inclination lines: Clinical-oriented medicine (KoM) to prepare for medical activity in the clinical field, outpatient-oriented medicine (AoM) in preparation for a medical practice in the outpatient care, or research-oriented medicine (FoM) to be well-equipped for a science-based medical work. All students are still fully prepared for the following state examinations.

The first student cohort in the reformed study program entered the clinical study phase in winter term 2014/2015. At the beginning of the courses within the inclination lines in spring in 2015, one-third of the year opted for the outpatient line, just over half the students chose the clinical line and ten percent entered the research branch. This distribution has remained roughly constant in the following years, and the students only very rarely switch the lines.

In parallel with increasing complexity in the teaching organization, the campus management system DOSIS has been extended by appropriate functionalities. After instruction by the core team, increasingly lecturers and teaching coordinators in the departments of JUH are working with the system. In December 2016, a first large-scale student survey on the reformed studies took place via DOSIS. This prepares a comprehensive evaluation of JENOS after the summer semester 2017, when the first year has completely passed the curriculum.

The SkillsLab (p. 157), which has been established at the medical faculty in 2010, was further expanded relating to the study reform. It developed into an efficient teaching facility and is now an integral part of practical teaching. The five staff-members and more than 40 student tutors offer more than 50 different skills courses each year, which consist of about 1650 individual events for 7900 participants with quite equal shares of compulsory and optional teaching. The range of courses is constantly being updated and expanded in cooperation with partners of the corresponding clinical departments.

Collaborating with the Lecturer Training Center of the Friedrich Schiller University, the student's affairs office regularly offers seminars in higher education didactics and is establishing a special training program in medical education. The offers comply with the guidelines of the MedizinDidaktikNetz Deutschland, and the participation is taken into account when granting admission to the habilitation. In addition, the Faculty promotes the participation of two JUH employees in the master program for Medical Education.

Das seit 2010 an der Fakultät bestehende SkillsLab (S. 156) wurde im Zusammenhang mit der Studienreform nochmals erweitert. Es entwickelte sich als leistungsfähige Einrichtung zum festen Bestandteil der praktischen Lehre. Die fünf Mitarbeiter und über 40 studentischen Tutoren bieten pro Jahr Kurse in über 50 unterschiedlichen Fertigkeiten in insgesamt ca. 1650 Einzelveranstaltungen für ca. 7900 Teilnehmer an, bei denen die Anteile von Pflichtlehre und fakultativer Lehre relativ gleich verteilt sind. Dieses Angebot wird in Kooperation mit klinischen Partnern aus den jeweiligen Fachabteilungen des Universitätsklinikums ständig aktualisiert und erweitert.

Das Studiendekanat bietet in Zusammenarbeit mit der Servicestelle LehreLernen der Friedrich-Schiller-Universität regelmäßige hochschuldidaktische Fort- und Weiterbildungen an und baut ein eigenes medizindidaktisches Programm auf. Die Angebote entsprechen den Richtlinien des MedizinDidaktikNetz Deutschlands, und die Teilnahme daran wird bei der Zulassung zur Habilitation berücksichtigt. Zudem fördert die Fakultät die Teilnahme von jährlich zwei UKJ-Mitarbeitern am Masterprogramm Medical Education.

	2015	2016
Studierende gesamt (Frauen)/ students in total (women)	2496 (1658)	2.538 (1692)
Studienanfänger/ first year		
Humanmedizin/ medicine	259 (168)	265 (192)
Zahnmedizin/ dentistry	58 (38)	57 (39)
MSc Molecular Medicine	28 (18)	19 (15)
MSc Medical Photonics		14 (8)
Absolventen /Graduates		
Humanmedizin/ medicine	229 (155)	237 (163)
Zahnmedizin/ dentistry	53 (41)	55 (41)
MSc Molecular Medicine	33 (23)	27 (17)
Promotionen/ doctorates	212 (134)	210 (151)
Dr. med.	162 (104)	150 (108)
Dr. med. dent.	28 (19)	19 (15)
Dr. rer. nat.	22 (11)	41 (28)
Habilitationen/ habilitations	13 (3)	12 (3)



Besondere Lehrprojekte

Ärzt scout wirbt um Nachwuchsmediziner für Thüringen

Seit Beginn des Sommersemesters 2015 steht den Medizin studierenden und Ärzten in Weiterbildung am UKJ der Ärztescout THÜRINGEN als Ansprechpartner zur Verfügung. Ziel dieses bundesweit einmaligen Kooperationsprojektes mit der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen und den Krankenkassen ist es, junge Ärzte für die ambulante Versorgung in Thüringen zu gewinnen.

Der Ärztescout berät über die beruflichen Perspektiven in der ambulanten Patientenversorgung und über die vielfältigen Fördermöglichkeiten und Unterstützungen für junge Mediziner, die diesen Weg einschlagen möchten. Hierfür steht er im ständigen Dialog mit den Projektpartnern und Verantwortlichen der Landesärztekammer, dem Thüringer Ministerium für Soziales, Familie und Gesundheit, den Krankenhäusern, den Weiterbildungspraxen, lokalen Entscheidungsträgern und anderen verantwortlichen Institutionen.



Abb.: Masterabsolvent Milan Stojiljkovich.

Auf dem Weg zum klinischen Forscher

Mit „sehr gut“ schloss im Sommer 2015 Milan Stojiljkovich als 100. Absolvent den Studiengang „Molecular Medicine“ ab, den die Medizinische Fakultät Jena seit dem Wintersemester 2009 anbietet. Der forschungsnahe englischsprachige Masterkurs ist eine Erfolgsgeschichte: Für die etwa 30 Studienplätze können die Organisatoren jährlich aus mehr als 400 Bewerbungen aus dem In- und Ausland auswählen. Dazu kommen bis zu zehn Humanmediziner, die den Kurs als Doppel- oder Aufbaustudium absolvieren.

Diesen Weg wählte auch Milan Stojiljkovich. Nach dem Abschluss seines Medizinstudiums an der Universität Niš in Serbien nahm er im September 2013 an der Summer School Molecular Medicine des Universitätsklinikums teil und blieb zum Masterstudium. Danach begann er die Arbeit an einer naturwissenschaftlichen Dissertation in der Arbeitsgruppe Experimentelle Neurologie.

Ausgezeichnete Lehre im Praktischen Jahr

Mit dem Qualitätsprojekt Pjplus wollen die Projektmitarbeiter die Betreuung und den Lernerfolg im Praktischen Jahr optimieren. In diesem letzten Studienabschnitt vertiefen und erweitern die Studierenden ihre erworbenen Kenntnisse unter ärztlicher Aufsicht unmittelbar im klinischen Alltag (Abb. S. 23). Sie absolvieren je 16 Wochen in den Pflichtfächern Innere Medizin und Chirurgie sowie in einem individuellen Wahlfach, bevor die abschließende mündliche Prüfung ansteht.

Das bis einschließlich 2016 vom BMBF geförderte Projekt Pjplus hat das Ziel, mit strukturierten Informationen zur Ausbildungsklinik, einem Mentorenprogramm und Leistungsüberprüfungen mit formativem Feedback die Qualität der Lehre in diesem praktischen Studienabschnitt entscheidend zu verbessern. Aktuell nehmen 16 Kliniken des UKJ und sechs Lehrkrankenhäuser am Projekt teil, in weiteren vier UKJ-Abteilungen und in drei Lehrkrankenhäusern wird es zurzeit etabliert.

Ziel des Folgeprojektes Pjplus 2.0 ist die Ausweitung auf das gesamte UKJ und alle 26 Lehrkrankenhäuser, in denen mehr als die Hälfte der Studierenden das PJ absolvieren. Zur Evaluation des Projektes wurden die Mentoring-Gespräche strukturiert erfasst und eine Studierendenbefragung durchgeführt. Das Projekt der Medizinischen Fakultät Jena ist 2015 mit dem GMA-Preis zur Weiterentwicklung der Lehre ausgezeichnet worden.

Biomedizinische Probleme mit optischen Werkzeugen lösen

Der englischsprachige Masterstudiengang Medical Photonics bildet gezielt für die Forschung an der Schnittstelle zwischen Medizin und Optik/Photonik aus. Mit einem abgeschlossenem Studium der Humanmedizin oder einem Bachelorabschluss in Physik, Chemie oder in den Biowissenschaften können die Studierenden ihre Fachkenntnisse erweitern und sich auf das Arbeiten in einem durch optische Methoden geprägten Bereich der Medizin spezialisieren.

Der Studiengang ist stark forschungsorientiert und bereitet darauf vor, komplexe wissenschaftliche Fragestellungen im Bereich der Medizinischen Optik selbstständig zu bearbeiten. Um die unterschiedlichen Abschlüsse und Kenntnisse der Studierenden zu berücksichtigen, wird zu Beginn des Studiums Wissen aus den Nachbardisziplinen in Einführungsmodulen vermittelt. Erweiterungsmodule ergänzen dieses Wissen. Bei der Wahl der Vertiefungsmodule profitieren sie von einer großen Fächervielfalt mit interdisziplinären Schwerpunkten im Bereich der Optik/Photonik, in der spektroskopischen Diagnostik und in klinischen Fächern.

Der modulare Aufbau erlaubt individuelle Kombinationen. Durch eine enge Zusammenarbeit der Friedrich-Schiller-Universität Jena, des Universitätsklinikums Jena und vieler außeruniversitärer Forschungsinstitutionen in der Region ergeben sich vielfältige Spezialisierungsmöglichkeiten.

Teaching highlights

Promoting young doctors for Thuringia

Since the beginning of summer term 2015, the „Ärzt scout THÜRINGEN“ is a new contact person for medical students and residents at JUH. This cooperative project together with the Kassenärztliche Vereinigung Thüringen and the health insurance funds aims at attracting young doctors for outpatient medical care in Thuringia.

The Ärztescout provides advice on the career prospects for outpatient care, as well as on the wide range of funding and support for young physicians who wish to follow this path. For this purpose, he is in permanent dialogue with the project partners and with physicians' representatives, the Thuringian Ministry, hospitals, with local and regional institutions.

On the way to become a clinician scientist

Milan Stojiljkovich (fig. p. 22) passed his final examinations in summer 2015 with top marks. He is the hundredth student who graduated from the „Molecular Medicine“ course, offered by the Medical Faculty of Jena since the winter term 2009. The English-speaking Master's course with about 30 available places is a success story: Every year, the organizers can choose from more than 400 applications from Germany and abroad. In addition, up to ten human physicians complete the course to receive a double or postgraduate degree.

So did Milan Stojiljkovich. After completing his studies of medicine at the University of Niš in Serbia, he attended the Summer School Molecular Medicine at JUH in September 2013 and he stayed for the Master course. Subsequently, he began working on a scientific dissertation in the Experimental Neurology group.

Excellent teaching in the practical year

The quality project Pjplus aims at optimizing the teaching conditions and the learning success during the practical year. In this last period of the study, students intensify and expand their acquired knowledge under the supervision of medical specialists directly in clinical practice. They complete 16 weeks each in the mandatory subjects internal medicine and surgery, as well as in an additional elective subject, then the final oral exam is pending.

The Pjplus project has been funded by BMBF up to 2016. Its key elements are structured information on the training clinic, a mentoring program and performance reviews with formal feedback. Currently, 16 clinics of the JUH and six teaching hospitals are taking part in the project, while it is being established in four more JUH departments and three teaching hospitals.

The aim of the follow-up project Pjplus 2.0 is the extension to the JUH in total and all 26 teaching hospitals in which more than half of the students complete the practical year. In order to evaluate the project, the mentoring discussions were recorded in a structured manner and a student survey was carried out. The project of the Medical Faculty has been awarded the GMA Prize for the Advancement of Teaching in 2015.

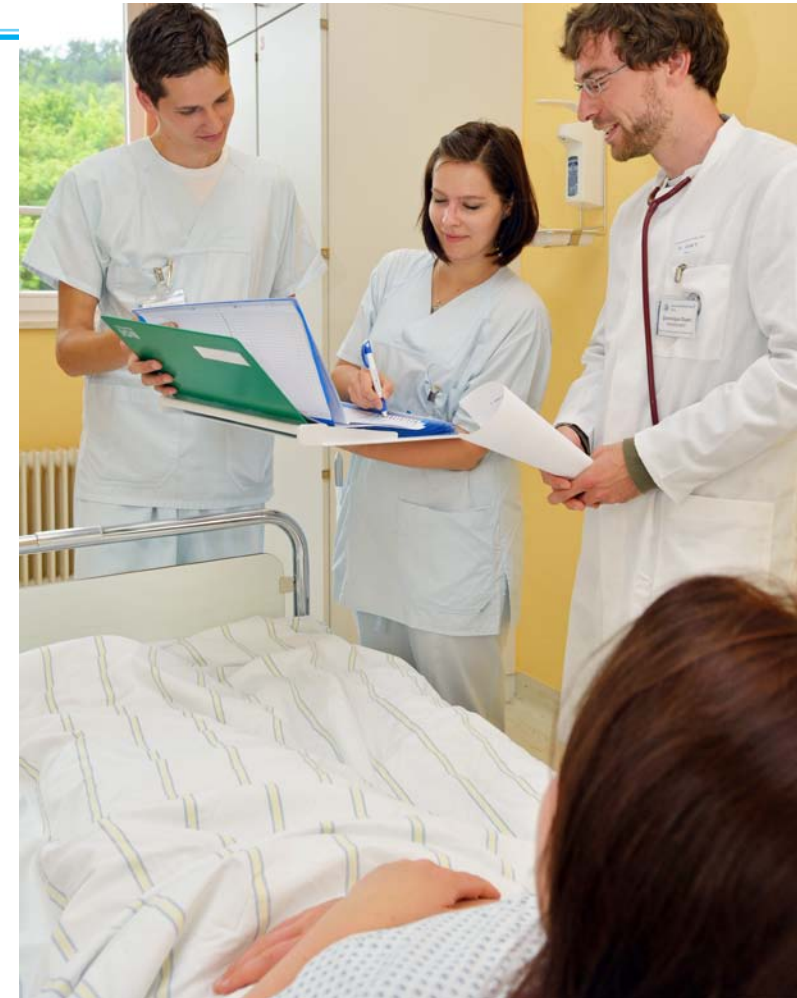


Fig.: Bed-side teaching in the practical year.

Solving biomedical problems by use of optical tools

The aim of the English-language master degree program in Medical Photonics is to prepare students for scientific and research-oriented careers within the field of Medical Optics and Photonics. Students with a first degree in human medicine or a bachelor's degree in physics, chemistry or biosciences can enhance their skills and knowledge and have the opportunity to specialize in the field of medicine, which is characterized by the application of optical methods. The course is strongly research-oriented and prepares to independently deal with complex scientific questions in the field of medical optics.

Adjustment modules offered at the beginning of the master program aim at complementing the student's knowledge in the neighboring disciplines. Additional modules will provide training in basic skills such as programming, statistics and image processing, which is fundamental to all other modules. In elective courses students will have the possibility to get specialized training in various subfields of Medical Photonics, such as microscopy, spectroscopy and diagnostics as well as clinical applications of these techniques.

The modular structure of the curriculum allows individual combinations and due to close cooperation between the Friedrich Schiller University of Jena, JUH and many non-university research institutes in the region a wide range of specialization options can be offered.

Neben den Arbeiten am 2. Bauabschnitt des UKJ in Lobeda und den Umzugsvorbereitungen prägten vor allem die wissenschaftliche Konzipierung und baufachliche Untersetzung großer Forschungsinfrastrukturprojekte die Arbeit in den Jahren 2015 und 2016.

Zweiter Bauabschnitt übergeben

Drei Jahre nach der Grundsteinlegung wurde im November 2016 der Neubau des UKJ feierlich übergeben. Das Projekt zählt mit rund 50.000 Quadratmetern Nutzfläche zu den größten Klinikneubauten in Deutschland. 13 Klinische Einrichtungen und zwei Institute werden schrittweise in den Neubaukomplex in Jena-Lobeda ziehen. Im Oktober 2013 wurde der Grundstein für das Bauprojekt gelegt, im November 2014 konnte Richtfest gefeiert werden. Die Kinderklinik und die Geburtsmedizin bezogen noch 2016 ihre neuen Räumlichkeiten.

Der Neubau umfasst mehrere Bauteile: Ein zweiteiliges Gebäude zur Krankenversorgung mit den beiden Häusern „A“ und „E“ (Abb. S. 25), in denen 710 Patientenbetten und zwölf Operationssäle, aber auch Seminarräume und zwei Hörsäle untergebracht sind, und ein neues Forschungs- und Institutsgebäude. Die neuen Gebäudeteile sind direkt mit den jetzigen Gebäuden am Standort Jena-Lobeda verbunden.

Neues Forschungsgebäude in Betrieb

Im Herbst 2016 konnte das neue Forschungs- und Institutsgebäude in Betrieb genommen werden. In dem interdisziplinären Forschungszentrum werden bis zu 300 Wissenschaftler und Doktoranden zusammenarbeiten. Auf ca. 6500 Quadratmetern stehen neben modernen Laborräumen, Konferenz- und Besprechungsräumen, hochwertige Infrastruktureinrichtungen zur gemeinsamen Nutzung zur Verfügung.

Das Zentrum beheimatet neben den Forschungsgruppen der Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtsmedizin, Kinderklinik, Urologie, HNO, Augenklinik, KIM II, KIM IV, ZIMK und CSCC auch die Institute für Rechtsmedizin und Humangenetik. Zusammen mit dem bereits seit 2002 bestehenden Forschungszentrum Lobeda Haus F4 in unmittelbarer Nachbarschaft bildet das Gebäude auch organisatorisch eine Einheit.



Cetramed

Am UKJ soll ein Zentrum für translationale Medizin – CeTraMed – gebaut werden (Abb. S. 25). Ziel des Zentrums ist die Aufklärung der Mechanismen altersassoziierter Erkrankungen mit Hilfe biophotonischer Verfahren, um neue Formen der Diagnostik und Therapie zu entwickeln. Der geplante Bau mit 3800 Quadratmetern Nutzfläche soll Arbeitsplatz von 14 Forschergruppen werden.

Im CeTraMed soll auch ein Innovationszentrum beheimatet werden, für das das UKJ gemeinsam mit der FSU, der TU Ilmenau und dem IPHT ein Konzept im Rahmen der RIS3-Strategie des Freistaates Thüringen eingereicht hat. Das „Innovationszentrum für Thüringer Medizintechnik-Lösungen: Diagnose, Therapie – Optimierung durch optische Technologien – ThIM-EDOP“ ist positiv evaluiert worden. Das Zentrum umfasst Geräteinfrastruktur im Umfang von weit über sieben Millionen Euro, für die eine Finanzierungszusage vorliegt.

Photonik in der Infektionsforschung

Das UKJ ist als Partner der Leibniz-Institute HKI und IPHT Mitantragsteller des „Leibniz-Zentrums für Photonik in der Infektionsforschung – LPI“. Es soll als nutzer-offenes Zentrum entstehen, an dem photonische Lösungen für Diagnostik, Monitoring und experimentelle Therapie bei Infektionen erforscht und mit der Industrie zu funktionstauglichen Lösungen entwickelt werden. Das im Rahmen der nationalen Roadmap für Forschungsinfrastrukturen vorgelegte Konzept wurde im November 2016 vor dem Wissenschaftsrat verteidigt.

Ausbau der Biobank

Die Integrierte Biobank Jena am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik wird seit 2016 zur zentralen Forschungsinfrastruktur für die Medizinische Fakultät ausgebaut. Als bedeutende Proben- und Datenspeicher für die Erforschung von Erkrankungen stellen Biobanken besondere Anforderungen an Datenschutz, Ethik und die Qualität von Lagerung, Handling, Datenverknüpfung und -vernetzung.

Die Biobank am UKJ ist als Zusammenschluss der Probenbanken des Jenaer Sepsis-Clusters entstanden, in denen Proben für klinische Studien zur Sepsis gesammelt wurden, die auch für Grundlagenprojekte in der Sepsisforschung zur Verfügung stehen. Durch die Zusammenführung mit weiteren Probenbanken des UKJ wird die Biobank ausgebaut, um bis zu 1,5 Millionen Proben in einem vollautomatisierten -80°C Lager aufnehmen und qualitätsgerecht mit ihnen umgehen zu können.

Abb.: Neues Forschungs- und Institutsgebäude in Lobeda

The scientific conception and the construction planning of large-scale research infrastructure projects characterized the years 2015 and 2016, in addition to finishing the second construction phase in Lobeda and to the preparation of its implementation.



Fig.: Houses E and A (right) of the new clinical complex.

Second construction section handed over

Three years after the foundation was laid in November 2016, the new buildings of JUH were solemnly inaugurated. Boasting an effective area of around 50,000 square meters, the project is one of the largest new clinical centers in Germany. 13 Clinical departments and two institutes gradually move into the new construction complex in Jena-Lobeda. The foundation stone for the construction project was laid in October 2013, the topping out ceremony was celebrated in November 2014. The Children's Hospital and the Clinic of Obstetrics moved into their new premises still already 2016.

The new complex consists of several buildings: The two-part building for medical care consists of the two houses „A“ and „E“ and houses 710 patient beds and twelve operating rooms, as well as seminar rooms and two lecture halls. A second building is the new home of two institutes and a number of research groups. The new buildings are directly connected to the present buildings at the Jena-Lobeda site.

New research building in operation

The new research and institute building (fig. p. 24) was put into operation in autumn 2016. Up to 300 scientists and doctoral students will work together in this interdisciplinary research center. Covering an area of approximately 6,500 square meters, the center provides modern laboratories as well as high-quality infrastructures, conference and meeting rooms for shared use.

In addition to the research groups of the clinics for gynecology and obstetrics, children's hospital, urology, ENT, ophthalmology, internal medicine and CSCC, the center is also home of the Institutes of Forensic Medicine and Human Genetics. The new building forms an organizational unit together with the neighboring research center in Lobeda.

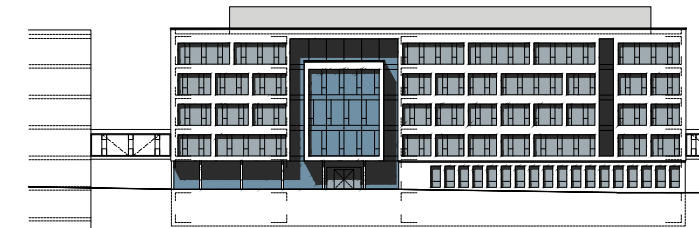


Fig.: Architectural sketch of CeTraMed building.

©pbr

CeTraMed

A center for translational medicine - CeTraMed - is to be built at JUH. The aim of the center is to elucidate the mechanisms of age-associated diseases using biophotonic methods to develop new tools of diagnostics and therapy. The planned building with an effective area of 3800 square meters shall provide high-quality workplace for 14 research groups.

An innovation center is to be located at CeTraMed, for which the JUH has submitted a concept in cooperation with FSU, TU Ilmenau and IPHT. The „Innovation Center for Thuringian Medical Technology Solutions: Diagnosis, Therapy - Optimization by Optical Technologies - ThIMEDOP“ has been positively evaluated within the framework of the RIS3 strategy of the Free State of Thuringia. The center comprises equipment and infrastructure amounting to over seven million Euros, for which a commitment for funding is available.

Photonics in Infection Research

The JUH is a partner of the Leibniz Institutes HKI and IPHT in the application for the „Leibniz Center for Photonics in Infection Research - LPI“. LPI will establish a user open center for photonics and optics for the development of fundamentally new solutions for the diagnosis, monitoring, and experimental treatment of infections and to transfer these solutions into routine use.

The proposal for the national roadmap for research infrastructures was presented to the German Council of Science and Humanities in November 2016.

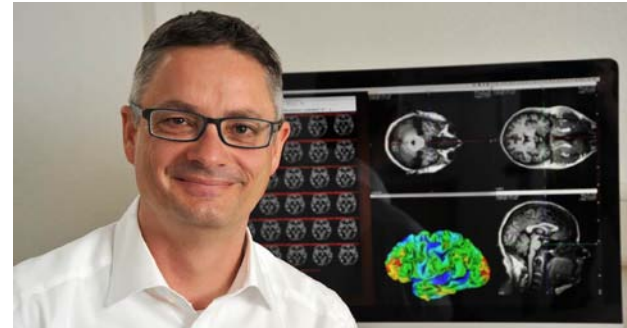
Expansion of the biobank

The Integrated Biobank Jena at the Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics has been expanded to a central research facility for the Faculty of Medicine since 2016. Representing important sample and data storage devices for medical research, biobanks place specific requirements for data protection, ethics and the quality of storage, handling, data linking and networking.

The biobank at JUH resulted from the sample banks of the Jena Sepsis Cluster, which collected samples for clinical studies on sepsis and also for fundamental septic research. By merging them with other biomaterial banks at JUH, the biobank is expanded to accommodate up to 1.5 million samples in a fully automated -80° C storage facility and to handle them according to highest quality standards.

Dem Gehirn das Alter ansehen

Prof. Dr. Christian Gaser ist Spezialist für die Auswertung von MRT-Daten des Gehirns. Sein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Quantifizierung struktureller Veränderungen, die altersbedingt oder mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind, z.B. zur Früherkennung von Alzheimer Demenz und Schizophrenie. Seine Arbeitsgruppe für Computational Neuroscience/ Neuroimaging ist an den Kliniken für Neurologie und für Psychiatrie angesiedelt.



Aus genetischen Erkrankungen über die Funktion von Nervenzellen lernen

Der Humangenetiker Prof. Dr. Ingo Kurth erhält die DFG-Förderung für eine Heisenberg-Proessur am UKJ. Als Professor für Molekulare Neurogenetik erforscht er Erkrankungen, die von der Veränderung eines einzelnen Gens verursacht werden und bei denen die Sensibilität gegenüber Schmerz oder Temperatur gestört ist. Durch funktionelle Analysen lassen sich die Mechanismen seltenen genetischen Erkrankungen entschlüsseln und als Modell für neurodegenerative Prozesse nutzen.

Auf der Suche nach der Achillesferse der Leukämie-Stammzellen

Als Professor für Stammzellalterung forscht Prof. Dr. Florian Heidel an der Nahtstelle von Grundlagenforschung und Klinik. Der Internist in der Hämatologie und internistischen Onkologie untersucht, wie altersgeschwächte Blutstammzellen zu Krebserkrankungen des blutbildenden Systems führen und wie diese Zellen therapeutisch angegangen werden können. Seine Arbeitsgruppe wird im Rahmen der Thüringer ProExzellenz-Initiative gefördert.



Psychologie des Lernens

Prof. Dr. Christian Dobel hat die Professur für Experimentelle Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde inne. Der Psychologe untersucht Lernprozesse, wie sie z.B. nach Einsetzen eines Cochlea-Implantats ablaufen. Die Verarbeitung von Hörreizen und damit verbundene Lernvorgänge sind auch sein Ansatz bei der Untersuchung von Legasthenie. Weitere Themen sind die psychosozialen Folgen der eingeschränkten Mimik bei Gesichtsnerverkrankungen und die psychische Komponente bei Tinnitus.



Wie kommt wirksame Medizin bis zum Patienten?

Der Allgemeinmediziner Prof. Dr. Horst Christian Vollmar ist neuer Professor für Versorgungsforschung am UKJ. Mit Fragestellungen zur Vielfachmedikation bei älteren Patienten, zur Versorgung von Menschen mit Demenz oder dem Einsatz von Neuroleptika in Pflegeheimen setzt er seinen Schwerpunkt auf Untersuchungen zur evidenzbasierten Versorgung von Menschen im höheren Lebensalter, widmet sich aber auch der Implementationsforschung und dem Thema „Digital Health“.

Read the brain's age

Prof. Dr. Christian Gaser is an expert in analyzing MRI data of the brain. His particular focus is set on the quantification of structural changes associated with aging or with neurological and psychiatric disorders, e.g. for the early detection of Alzheimer's dementia and schizophrenia. His working group for Computational Neuroscience and Neuroimaging is affiliated to the departments of neurology and psychiatry.



Learning from genetic diseases about neuron function

The human geneticist Prof. Dr. Ingo Kurth is appointed to a Heisenberg professorship which is funded by the DFG. As a professor of Molecular Neurogenetics at the JUH, he is investigating genetic diseases with impaired sensitivity to pain or temperature caused by single mutations. Functional analyses are used to decipher the mechanisms of these rare genetic diseases; they might serve as a model for neurodegenerative processes.

Looking for the Achilles heel of leukemia stem cells

Holding the professorship of Stem Cell Aging, Prof. Dr. Florian Heidel is conducting research at the interface between fundamental science and clinical practice. The internist in hematology and internal oncology examines how age-weakened blood stem cells can cause leukemia and how these cells might be therapeutically addressed. Its working group is funded by the Thuringian ProExzellenz-Initiative.



Psychology of learning

Prof. Dr. Christian Dobel holds a professorship for Experimental ENT Science. The psychologist studies learning processes as described e.g. after insertion of a cochlear implant. Examining the processing of auditory stimuli and the associated learning processes, he is also investigating mechanisms in dyslexia. Further field of his research are the psychosocial effects of the restricted expressions according to facial nerve palsy and the mental component of tinnitus.

How to bring effective medicine to the patient?

The general practitioner Prof. Dr. Horst Christian Vollmar is the new professor of Healthcare Research at JUH. Tackling questions as the multiple medications in the elderly, how to care for people with dementia or the use of antipsychotic drugs in nursing homes, he is focusing his studies on evidence-based care for people of older age. He is also engaged in implementation research and the topic "Digital Health".

Neue Therapien in der Jenaer Augenmedizin

Der Professor für Augenheilkunde und Klinikdirektor Prof. Dr. Daniel Meller erweitert das Operations- und Behandlungsspektrum der Klinik, z.B. um die Transplantation von Hornhautstammzellen. Dazu wird eine Gewebekbank aufgebaut, in der Stammzellen, Hornhäute und Amnionmembranen vorgehalten werden. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Forschung an Tumoren des äußeren Auges, einschließlich molekularbiologischer Untersuchungen an Tumorzelllinien.



Notfallmedizin muss sich auf die alternde Gesellschaft einstellen

Prof. Dr. Wilhelm Behringer leitet das Zentrum für Notfallmedizin am UKJ und hat die erste Professur für Notfallmedizin in Deutschland inne. Neben der Stärkung seines Faches in Studium und Weiterbildung und der Herausforderung immer älter werdender Patienten auch in den Notaufnahmen liegt sein wissenschaftlicher Schwerpunkt in der Evaluierung von Verfahren zur Senkung der Körpertemperatur bei Herzstillstand und der kontrollierten Erwärmung des Körpers.



Wenn das Herz nicht ausreichend pumpt

Mit Prof. Dr. Paul Christian Schulze übernimmt ein Experte für die Therapie bei Herzinsuffizienz den Lehrstuhl für Kardiologie und die Klinik für Innere Medizin I am UKJ, die in enger Kooperation mit der Herzchirurgie das gesamte Spektrum der modernen Herzmedizin vorhält. Sein wissenschaftlicher Fokus liegt auf der Erforschung des Herzstoffwechsels, des kardiogenen Schocks und der chronischen Herzinsuffizienz vor und nach einer Transplantation.

Was den Patienten gut tut

Jutta Hübner ist neue Professorin für Integrative Onkologie am UKJ. Die Professur wird von der Deutschen Krebshilfe fünf Jahre als Stiftungsprofessur gefördert. Neben der Versorgungsforschung zum Informationsbedarf der Patienten bezüglich der Komplementär- und Alternativmedizin und zur Arzt-Patienten-Kommunikation, die gerade in der Onkologie auch zentrale medizinethische und medizinökonomische Aspekte berührt, widmet sich die Internistin der evidenzbasierten Untersuchung komplementärer Medizin.

Die Entwicklung vor der Geburt überwachen

Der Ultraschallspezialist Uwe Schneider übernimmt die Professur für Pränatale Diagnostik und Fetale Physiologie an der Klinik für Geburtsmedizin. Seine Forschungsthemen sind die Ausreifung des vegetativen Nervensystems während der Schwangerschaft, der Einfluss von Stressfaktoren auf dieses sowie Methoden der Herzfunktionsdiagnostik beim Ungeborenen. In der Klinik hat der Bereich eine zentrale Funktion für das Perinatalzentrum.



New therapies in Jena ophthalmology

The professor for Ophthalmology and head of department, Prof. Dr. Daniel Meller is going to expand the surgery and treatment spectrum, e.g. to the transplantation of corneal stem cells. For this purpose, a tissue bank for stem cells, cornea membranes and amnion membranes is built. Another scientific focus is set on research on tumors of the external eye, including molecular studies in tumor cells.



Emergency medicine in an aging society

Prof. Dr. Wilhelm Behringer heads the Center for Emergency Medicine at JUH and was appointed to the first professorship for Emergency Medicine in Germany. He is committed to strengthening his discipline in teaching and advanced professional education and to facing the challenge which aging patients represent for the emergency departments. In research, he works on the evaluation of procedures for reducing body temperature during cardiac arrest and controlled re-heating of the body.



When the heart does not work properly

Being an expert on cardiac insufficiency therapy, Prof. Dr. Paul Christian Schulze was appointed professor of Cardiology and head of the Department of Internal Medicine I at JUH, which, in close cooperation with cardiac surgery, provides the entire spectrum of modern heart medicine. His scientific focus is set on the study of heart metabolism, cardiogenic shock and chronic heart failure before and after transplantation.

What is good for the patient

Prof. Dr. Jutta Hübner is a new professor of Integrative Oncology at the JUH. The professorship will be supported by the German Cancer Aid for five years. The specialist for internal medicine does research on the information needs of patients with regard to complementary and alternative medicine and on doctor-patient communication, which also affects medico-ethical and medico-economic aspects, especially in oncology. Additionally, Prof. Hübner is dedicated to the evidence-based investigation of complementary medicine.

Monitoring pre-birth development

Ultrasound specialist Prof. Dr. Uwe Schneider takes over the professorship for Prenatal Diagnostics and Fetal Physiology at the Department of Obstetrics. His research fields are the maturation of the vegetative nervous system during pregnancy and the influence of stress factors on it as well as cardiac functional diagnostics methods in the unborn. His clinical division fulfils a key function within the perinatal center.

Öffentlichkeitsarbeit

Tag der offenen Tür im Neubau

Über 7000 Besucher besichtigten nach der Einweihung im November 2016 die neuen Gebäude des zweiten Bauabschnittes in Jena-Lobeda. Speziell für Kinder wurden im neuen Forschungsgebäude zahlreiche Mitmach-Stationen wie Pipettieren, Mikroskopieren, ein spannendes Gesundheitsquiz und die beliebte Teddyklinik angeboten.

Im Außenbereich des Klinikums konnten ein Rettungswagen und ein Rettungshubschrauber besichtigt werden. Die UKJ-GesundheitsUni informierte mit Vorträgen im Hörsaal zu verschiedenen medizinischen Themen, u. a. zur Kinder- und Jugendmedizin, zur Geburtshilfe, zum Grauen Star und zum Tinnitus-Zentrum.

In den neuen Klinikbereichen standen auch Ärzte- und Pflege-teams für Fragen und Führungen bereit: So konnte z. B. die Station der Geburtshilfe mit dem neuen Kreißsaal besichtigt werden. Für technikaffine Menschen war ein Blick hinter die „Kulissen“ des Klinikums möglich.



Abb.: Über 7000 Besucher interessierten sich für die Neubauten des Klinikums in Lobeda.

Alumnitreffen

Rund 70 Ärzte und Zahnärzte, die in den vergangenen Jahrzehnten ihr Studium an der Medizinischen Fakultät Jena absolviert hatten, waren der Einladung zum 5. Alumni-Treffen im Juni 2016 gefolgt. Unter ihnen sechs Doktorjubilare, die vor 50 Jahren ihre Promotion abgeschlossen hatten.

Sie wurden zu diesem besonderen Jubiläum mit einer Urkunde geehrt. Nach dem Festvortrag von Universitätskustodin Dr. Babett Forster über Mediziner in den Gelehrtenbildnissen der Kunstsammlung an der Jenaer Universität, standen verschiedene Führungen in wissenschaftshistorische Sammlungen der Universität zur Auswahl.

Abb. (r.): Doktorjubilare beim Alumnitreffen

Highlights der Physik

Mit Vorträgen zur Medizinphysik und Ständen auf der Mitmachausstellung (Abb. S. 31) beteiligten sich das UKJ im September 2015 am Wissenschaftsfestival Highlights der Physik, das im Unesco-Jahr des Lichts unter dem Motto „Lichtspiele“ stand. An den Ausstellungsständen Informierten die Wissenschaftler über die Hochleistungsmikroskopie und über den Einsatz optischer Fasern in der Medizin. Das einwöchige Festival hatte über 53.000 Besucher.

Krebspatienten informieren

Wie hoch der Beratungs- und Informationsbedarf von Patienten und Angehörigen ist, zeigte der große Zuspruch der Offenen Krebskonferenz, die im November 2015 erstmals in Thüringen am Campus der Friedrich-Schiller-Universität Jena stattfand (Abb. S. 31).

Mehr als 1000 Menschen nahmen teil und informierten sich innerhalb des umfangreichen Vortragsprogramms über Diagnose und Therapie der häufigsten Krebserkrankungen sowie über therapieunterstützende Maßnahmen, neueste Erkenntnisse aus der Krebsforschung sowie über hoffnungsvolle Therapieinnovationen oder auch psychosoziale Fragestellungen. Über 60 Experten standen den Besuchern Rede und Antwort. Neben den Vorträgen hatten diese auch die Möglichkeit, sich individuell beraten zu lassen und Einzelgespräche mit Ärzten, psychosozialen Beratern und Vertretern der Selbsthilfegruppen zu führen.



Public outreach

Open house in Lobeda

More than 7,000 guests visited the new buildings of Jena University Hospital in Jena-Lobeda after their inauguration in November 2016 (fig. p. 30). Especially for children, numerous hands-on activities such as pipetting, microscopy, a quiz game about health and medicine, and the teddy clinic were offered in the new research building.

In the outdoor area, an ambulance and an emergency helicopter were open for a visit. The GesundheitsUni of JUH gave talks on various medical topics in the lecture hall. The audience could obtain information about child and adolescent medicine, obstetrics, cataracts and the tinnitus center, for instance.

In the new departments, doctors and care teams were also available for questions and guided tours, e.g. through the ward of the obstetrics with the new delivery room. Visitors interested in techniques were enabled to have a look “behind the scenes” of the hospital.

Alumni meeting

About 70 doctors and dentists who had graduated at the Faculty of Medicine in Jena in the past decades attended the 5th Alumni Meeting in June 2016. Among them were six doctor jubilars who had completed their doctorate 50 years ago (fig. p. 30). They were honored in recognition of this special anniversary.

The key note on scholarly portraits of medical scientists was held by Dr. Babett Forster, curator of the university art collection. Afterwards the alumni were offered a variety of guided tours around the “History of Science Collections” of Jena University.



Fig: Hands-on exhibition at the festival Highlights of Physics.

Highlights of Physics

Scientists of JUH participated in the science festival “Highlights of Physics” in September 2015 in the UNESCO International Year of Light. They gave lectures in medical physics and took an active part in the big hands-on exhibition. Here they reported on high-performance microscopy and the application of optical fibers in medicine. The one-week festival was attended by more than 53,000 visitors.



Fig.: Lectures and talks at Open Cancer Conference saw a large participation.

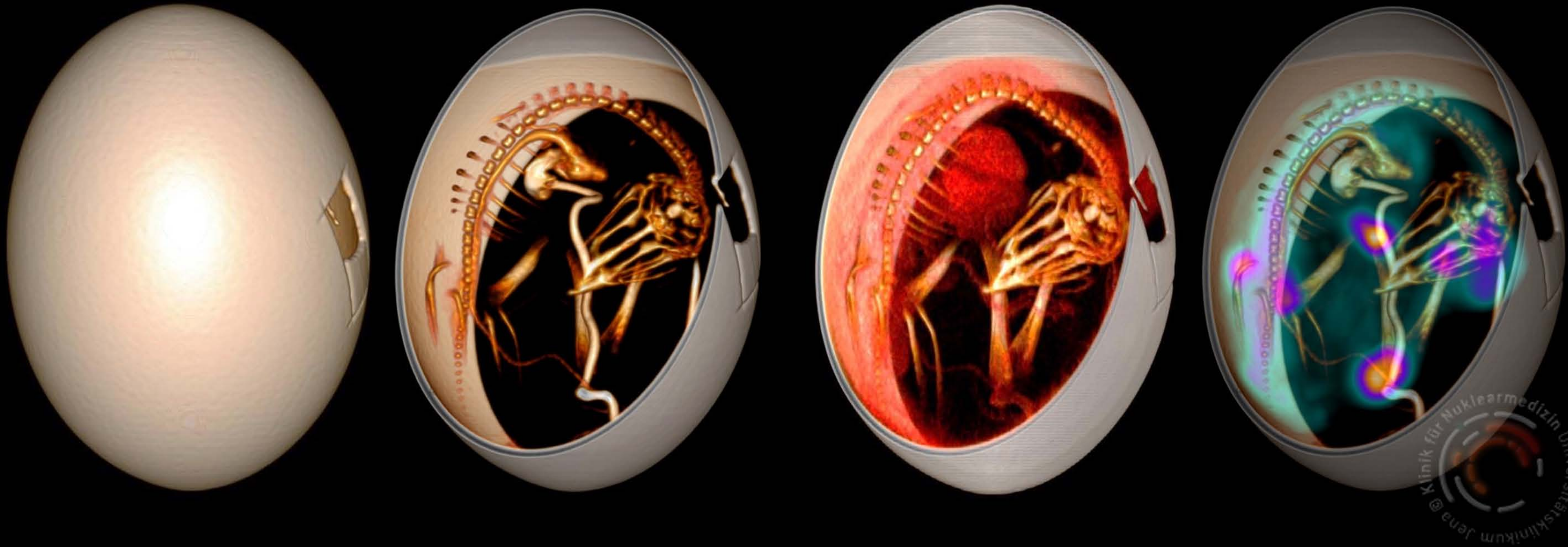
Information for cancer patients

For the first time in Thuringia, the Open Cancer Conference took place on the campus of the Friedrich Schiller University in Jena in November 2015. The great resonance showed the strong need which patients and relatives have for information and advice.

More than 1000 people took part in the extensive lecture program on diagnosis and therapy of the most common cancer diseases as well as on therapy-supporting measures, the latest findings from cancer research and hopeful therapy innovations as well as psychosocial questions. More than 60 experts were available to answer visitors' questions. Additionally, the guests had the opportunity to individually to talk to doctors, psychosocial counselors and representatives of self-help organizations.

**Arbeitsgruppen, Institute, Kliniken
und wissenschaftliche Infrastruktureinrichtungen**

**Working groups, institutes, departments,
and scientific infrastructure facilities**



*Forschungsprojekt in der Klinik für Nuklearmedizin (S. 120):
PET/CT-Bildgebung an einem Straußenei*

*Research project in Nuclear medicine (p. 121):
PET/CT imaging of an embryonated ostrich egg*

Das Institut für Anatomie I 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. In der Forschung werden die Grundlagen der Wahrnehmung von visueller Schönheit untersucht. Weitere Forschungsschwerpunkte sind die Neuroembryologie und die klinische Anatomie.

Forschungsprojekte

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

(Dr. Gregor U. Hayn-Leichsenring, Prof. Dr. Christoph Redies) DFG FOR 1097 2012-2016

In Bildern von menschlichen Gesichtern werden statistische Eigenschaften höherer Ordnung und ihr Einfluss auf die Wahrnehmung von persönlichen Gesichtsmerkmalen, insbesondere der Attraktivität, untersucht. Dabei wird in Adaptationsversuchen und mit EEG-Ableitungen gemessen, inwieweit Eigenschaften, die auf den unteren Ebenen des Sehsystems verarbeitet werden, die Wahrnehmung von Gesichtsidentität und -attraktivität beeinflussen können (Menzel et al., 2015).

Die Expression von N-Cadherin und Protocadherin-19 im postnatalen limbischen System der Maus

(Dr. Nicole Schmid-Hertel) 2015-2016

Wir untersuchen das Expressionsmuster von Pcdh19 und Ncdh in limbischen Strukturen der Maus in postnatalen Stadien. Die Ergebnisse zeigen sowohl eine starke Expression von Pcdh19 als auch von Ncdh mit Coexpression der beiden Cadherine in Kernen der Amygdala, des Hippocampus und des ventralen Hypothalamus. Vor allem die Feinregulierung an den Grenzen verschiedener Kerne fällt dabei auf. Daher vermuten wir, dass der molekulare Komplex, der sich aus Pcdh19 und Ncdh bilden kann, bei der Etablierung und Reifung des limbischen Systems eine Rolle spielt.

Analyse der Funktion von Pax3 und Pax7 im Rückenmark des Huhnembryos

(Dr. Juntang Lin) 2015-2016

In diesem Projekt wird untersucht, welche Rolle die genregulatorischen Moleküle Pax3 und Pax7 bei der Entwicklung des Rückenmarks vom Huhnembryo spielen. Beide Moleküle regulieren sich gegenseitig und steuern die Expression von Cadherin-7 (Lin et al., 2016). Außerdem beeinflusst Pax3 die neuronale Differenzierung, Zellaggregation und die Projektion kommissuraler Axone im Rückenmark. Die beiden Moleküle spielen daher eine wichtige Rolle bei der funktionellen Differenzierung des Rückenmarks.

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

Statistische Eigenschaften von Kunstbildern als Grundlage der ästhetischen Wahrnehmung

(Prof. Dr. Dr. Christoph Redies) 2015-2016

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 verschiedenen Künstlergruppen (z.B. schizophrene Künstler etc.) verglichen.

Abb. (S. 35): Modell der ästhetischen Erfahrung (Redies, 2015). Das Modell vereint kulturelle Unterschiede zwischen einzelnen Kunstbetrachtern mit universellen sensorischen Mechanismen der ästhetischen Wahrnehmung.

Differenzierung des Schönheitsempfindens

(Dr. Gregor Hayn-Leichsenring) 2015-2016

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 (Lyssenko et al., 2016).

Weitere Projekte

Die Rolle von Cadherine während der Odontogenese der Maus

(Dr. Nicole Schmid-Hertel, Dr. Gudrun Stoya) 2015-2016

Klinische Anatomie und Teratologie

(Dr. Rosemarie Fröber) 2015-2016

Studien zur chirurgischen Anatomie der Extremitäten

(Dr. Rosemarie Fröber) 2015-2016

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 investigates the basis of beauty perception in the visual system. Other research interests include neuroembryology and clinical anatomy.

Research projects

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 (Menzel et al., 2015).

Functional analysis of Pax3 and Pax7 in the spinal cord of the chicken embryo

In this project, we investigate the role of the gene regulatory proteins Pax3 and Pax 7 during spinal cord development in the chicken embryo. Both molecules regulate their own expression reciprocally and the expression of cadherin-7 (Lin et al., 2016). Moreover, Pax3 induces neuronal differentiation and cell aggregation. It has an effect on the projections of commissural axons in the spinal cord. Therefore, the two molecules are important regulators of functional differentiation in the developing spinal cord.

Expression profiles of N-Cadherin and Protocadherin-19 in postnatal mouse limbic structures

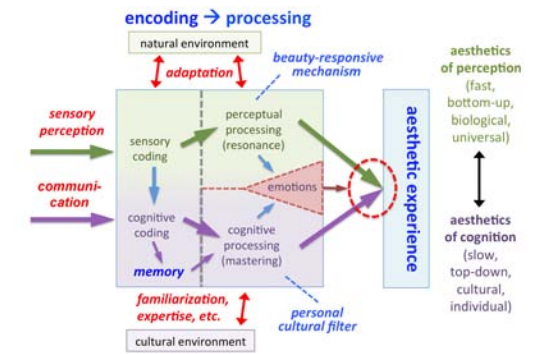
We investigate the expression pattern of Pcdh19 and Ncdh at postnatal stages in the limbic system of mice. Results suggest a strong expression of both Ncdh and Pcdh19 and their co-expression in the nuclei of the amygdala, the hippocampus and the ventral hypothalamus. Detailed neuroanatomical analyses 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.

Further projects

Cadherin expression during odontogenesis of the mouse

Clinical anatomy and teratology

Studies on the surgical anatomy of the limbs



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 (e.g., schizophrenic artists).

Fig. (above): Model of aesthetic experience (Redies, 2015). The model combines cultural differences between individual art observers with universal sensory mechanisms of aesthetic perception.

Differentiation of beauty perception

Beauty is not the same as beauty. The aim of our approach within 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 certain statistical properties (Lyssenko et al., 2016).

Publications

- Lyssenko N, Redies C, Hayn-Leichsenring GU. Evaluating abstract art: Relation between term usage, subjective ratings, image properties and personality traits. *Front Psychol.* 2016; 7: 973.
- Abeln J, Fresz L, Amirshahi SA, McManus IC, Koch M, Kreysa H, Redies C. Preference for well-balanced saliency in details cropped from photographs. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 704.
- Redies C. Combining universal beauty and cultural context in a unifying model of visual aesthetic experience. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 218.
- Menzel C, Hayn-Leichsenring GU, Langner O, Wiese H, Redies C. Fourier power spectrum characteristics of face photographs: Attractiveness perception depends on low-level image properties. *PLoS One.* 2015; 10:e0122801.
- Lin J, Wang C, Yang C, Fu S, Redies C. Pax3 and Pax7 interact reciprocally and regulate the expression of cadherin-7 through inducing neuron differentiation in the developing chicken spinal cord. *J Comp Neurol.* 2016; 524:940-62.

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

Im Institut für Anatomie II wird auf den Gebieten der Schleimhaut-Immunabwehr, der Epithelzellbiologie, der Neuroendokrinologie sowie der Farbstoffchemie geforscht. Es werden hierzu moderne bildgebende Methoden verwendet, wie z.B. die intravitale 2-Photonen-Mikroskopie, aber auch molekulare, elektrophysiologische und chemische Techniken. In der studentischen Lehre werden innovative Konzepte verfolgt, wie z.B. die Internet-basierte Histologie, und es werden zusätzliche Veranstaltungen zur gezielten Vorbereitung auf die Ärztliche Prüfung angeboten.

Forschungsprojekte

Intravitale 2-Photonenmikroskopie an Schleimhäuten

(Prof. Dr. Andreas Gebert) DFG 2012-2017

Mit der intravitale 2-Photonenmikroskopie 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, das Eindringen von Nanopartikeln in Darmwand und Organismus sowie die Invasion von pathogenen Bakterien zu untersuchen sowie die Erneuerung der Deckzellschicht bei Verletzung. Von speziellem Interesse sind hierbei die Interaktionen von Lymphozyten und anderen Zellen des Immunsystems mit den barrierebildenden Epithelzellen (s. Titelbild).

Steroidhormone als Geruchsstoffe

(Prof. Dr. Gustav F. Jirikowski) Roche Diagnostics 2016-2018

Steroidhormone gehören zu den potentesten olfaktorischen Liganden. Der Wirkmechanismus von Pheromonen ist allerdings weitgehend unklar, da klassische Steroidrezeptoren im Riechsystem fehlen. Wir beobachteten die Expression von Steroid-Bindungsglobulinen in Sinneszellen der Riechschleimhaut und des Vomeronasalorgans in Nagern und beim Menschen. Möglicherweise sind diese Proteine mit ihren gebundenen Hormonen über spezifische Rezeptoren an der Signalübertragung beteiligt.

LifeDy: Maßgeschneiderte Vitalfarbstoffe für die biomedizinische Analytik und Photonik

(PD Dr. Reimar Krieg) STIFT 2013-2015

Mit der Revolution der optischen Technologien erlangen Farbstoffe für analytische oder therapeutische Zwecke eine Schlüsselstellung. Die Verfügbarkeit maßgeschneiderter Vitalfarbstoffe ist nach wie vor ein Nadelöhr bei der Lösung photonischer Fragestellungen. In Kooperation mit der Dyomics GmbH Jena werden neue Farbstoffe durch ein Zellkultur-basiertes Screeningprogramm charakterisiert. Hits werden durch chemische Synthese optimiert und kommerziell zugänglich gemacht. Struktur-Eigenschafts-Betrachtungen ermöglichen die Etablierung neuer Leitstrukturen.

Einfluss von Östrogen auf Nervenzellen

(Dr. Veronika M. Gebhart) EMBO seit 2015

Klinische Studien zeigen, dass Östrogene entscheidend auf die Entwicklung von neuronalen Zellen einwirken und neuroprotektive Wirkung entfalten. In unseren Studien konnten wir zeigen, dass die Östrogen-Wirkung sowohl über klassische nukleäre Rezeptoren, jedoch auch über membranständige Rezeptoren vermittelt wird. Wir untersuchten dafür zusätzlich das Vorkommen des Sexualhormon-Bindungsglobulins (SHBG), welches einen wichtigen Regulator der Bioverfügbarkeit der Östrogene darstellt.

Abb. (S. 37): Sowohl der Östrogenrezeptor β (ER β , rot) als auch SHBG (grün), beides Zielproteine von Östrogenen, kommen in neuronal differenzierten Zellen vor. Nach Inkubation mit Östradiol und dem Antiöstrogen Tamoxifen (10⁻⁹ M) weisen die Zellkulturen eine spezifische Lokalisation dieser Proteine auf. Blau: Zellkerne.

Visualisierung von Makromolekülpassage in Epithelien

(Dr. Jan F. Richter) seit 2015

Die Barrierefunktion von Epithelien ist für die Abgrenzung von Körperkompartimenten entscheidend. Sie wird für die immunologisch bedeutsame Klasse der Makromoleküle mit zeitlich und räumlich hochauflösenden fluoreszenzoptischen Methoden untersucht. Mittels einer von uns neu entwickelten Tracing-/Imagingmethode werden Vorkommen und Eigenschaften solcher Durchtrittseignisse für verschiedene Makromoleküle charakterisiert und Zielstrukturen und -moleküle dieser Permeationswege untersucht.

Weitere Projekte

Rauschunterdrückende Rekonstruktion multidimensionaler Bilddaten der intravitale 2-Photonenmikroskopie (Dr. Torsten Bölke) seit 2016

Synthese, Charakterisierung und Applikation neuartiger chemilumineszenter Benzofuran-2(3H)-one (PD Dr. Reimar Krieg/ Dr. Jan Richter) seit 2014

Fluoreszierende Steroidhormon-Mimetika

(PD Dr. Reimar Krieg) seit 2016

Steroidderivate als neuartige und hochwirksame Antimalariamittel (PD Dr. Reimar Krieg) seit 2016

The scientists of the Institute of Anatomy II mainly work in the fields of mucosal immune protection, epithelial cell biology, neuro-endocrinology, and dye chemistry. We apply modern approaches of microscopic imaging, e.g. intravitale 2-photon microscopy, molecular assays, electro-physiology, and chemical methods.

Our novel teaching concepts for histology and microscopic anatomy comprise special lectures for preparing the first medical exam and a system for internet-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, the renewal of the epithelial layer, and the uptake of nanoparticles. The interaction of local tissue elements, epithelial cells, particles, and bacteria with lymphocytes and other cells of the immune system are of specific interest in our projects (see cover page).

Steroid hormones as olfactory ligands

Steroid hormones are among the most potent olfactory stimulants, their mode of action however is still a matter of discussion since classical nuclear receptors are mostly lacking in the olfactory system. We discovered the expression of steroid binding globulins in sensory cells of the olfactory mucosa and in the vomeronasal organ of rodents and humans. It is likely that these proteins with their bound hormones are part of a signal cascade via specific membrane receptors.

LifeDy: Tailor-made vital dyes for biomedical analytics and photonics

In the emerging fields of life sciences and photonics, the availability of highly specialized *in vivo*-dyes still remains a bottle neck for numerous applications. In collaboration with the Dyomics GmbH in Jena, a cell-culture based screening program is used to select intrinsically specific acting dyes among a pool of so far 250 compounds. Mode of action and structure/property-considerations will give raise for new chemical leads and commercial exploitation.

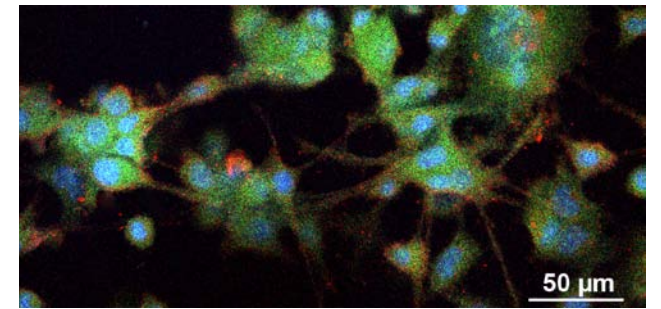
Further projects

Denoising of multidimensional two-photon-microscopy data

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

Fluorescent steroid hormone mimetics

Steroid-Derivatives as novel antimalarials



Influence of Estrogens on neuronal cells

Clinical studies showed that the growth of neuronal cells is highly influenced by estrogens and that these steroids work in a neuroprotective way. We were able to show that these steroids mediate their effects via classical nuclear receptors but also to a large extent via membrane located receptors. Additionally we examined the occurrence of sex hormone binding globulin (SHBG) as it is an important regulator of estrogens' bioavailability.

Fig. (above): Neuronal differentiated cells express estrogen influenced proteins, Estrogen Receptor β (ER β) and SHBG. After incubating such cells with estradiol and the anti-estrogen tamoxifen (10⁻⁹ M) they show a specific location of these proteins indicated by red (ER β) and green (SHBG) fluorescence. The nuclei are stained in blue.

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 combined tracing/imaging method to characterize such passage events and to identify target structures and molecules of these pathways.

Publications

- Gehlsen U, Szaszák M, Gebert A, Koop N, Hüttmann G, Steven P. Non-invasive multi-dimensional two-photon microscopy enables optical fingerprinting (TPOF) of immune cells. *J Biophotonics*. 2015; 8:466-479.
- Richter JF, Schmauder R, Krug SM, Gebert A, Schumann M. A novel method for imaging sites of paracellular passage of macromolecules in epithelial sheets. *J Control Release*. 2016; 229:70-79.
- Rodewald A, Gisder D, Gebhart VM, Oehring H, Jirikowski GF. Distribution of olfactory marker protein in the rat vomeronasal organ. *J Chem Neuroanat*. 2016; 77:19-23.
- Schramm S, Ciscato LFML, Oesau P, Krieg R, Richter JF, Navizet I, Roca-Sanjuán D, Weiss D, Beckert R. Investigations on the synthesis and chemiluminescence of novel 2-coumaranones-II. *ARKIVOC*. 2015; (v) 44-59.
- Sivukhina EV, Jirikowski GF. Magnocellular hypothalamic system and its interaction with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Steroids*. 2016; 111:21-28.

Das Institut trägt durch seine Forschung zur Vertiefung unserer Erkenntnisse 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 - IPHT) DFG (SFB/TR 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.

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

(Prof. Dr. Britta Qualmann) DFG 2009-2017

Syndapine vernetzen und koordinieren cytoskelettale und Vesikelbildungsmechanismen. Diese Funktionen basieren auf Syndapin-Selbstassoziation und der Bildung von multivalenten, Syndapin-Interaktionspartnern 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 [Kessels & Qualmann, 2015].

Mechanismus, Kontrolle und zelluläre Funktion von Cobl-vermittelter Aktinnukleation

(Prof. Dr. Britta Qualmann, PD Dr. Michael Kessels) DFG 2010-2016

Die korrekte Ausbildung und Plastizität zellulärer Morphologie ist für alle Eukaryoten lebensnotwendig. Mit Cobl haben wir einen neuen, sehr potenten Aktinnukleator identifiziert, der für korrekte Morphogenese von Nervenzellen unabdingbar ist. Wir charakterisieren die Wirkungsweise und Proteininteraktionen dieser Cytoskelettkomponente und analysieren die zellbiologischen Funktionen von Cobl in der neuronalen Morphogenese und Netzbildung [Hou et al., 2015].

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

Chlamys: Identifikation und Monitoring von Wirtssignaturen bei akuter respiratorischer Infektion von Kälbern mit *Chlamydia psittaci*

(PD Dr. Heidrun Rhode) TAB 2014-2015

Im Verbundprojekt mit dem Fritz-Loeffler-Institut, der CyBio AG und der X-CASE GmbH wurden automatisierte Probenbehandlungs- und Biomarker-Suchmethoden erforscht, die Serum-Proteome Chlamydien-infizierter Kälber kartiert und diese zum Zweck der Identifikation von wirtstypischen Signaturen am Beispiel dieses gut charakterisierten Großtiermodells verglichen. Ziel ist, neue Diagnoseparameter und therapeutische Targets zu finden.

Signalwege in der Kontrolle von Aktindynamik in adaptiven Stressreaktionen im Gehirn als Grundlage neuronaler Plastizität

(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 Cytoskelettvermittelten strukturellen und funktionellen adaptiven Reaktionen in Neuronen darzustellen [Hou et al., 2015]. Unsere Studien sollen nun die exakten beteiligten Signalkaskaden und ihre zeitliche Koordination während adaptiver Stressantworten in der neuronalen Entwicklung, Differenzierung und Plastizität enthüllen.

Abb. (S. 39): Mittels hochauflösender 3D-live-Mikroskopie sowie biochemischer und zellbiologischer Analysen konnte ein für die Ausbildung des Cytoskeletts und die neuronale Verzweigung wesentlicher Signalweg in Nervenzellen aufgeklärt werden.

Herausragende Leistungen

Für die Erfindungen „Biomarker für Psoriasis Arthritis“ und „Mikroprobenbehälter und Verfahren zum Einbringen einer flüssigen Probe in einen Mikroprobenbehälter“, an denen Wissenschaftler des Instituts beteiligt sind, wurden 2015 bzw. 2016 europäische Patente angemeldet.

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 by 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.

Mechanism, control and cellular functions of Cobl-mediated actin nucleation

Correct formation and plasticity of cellular morphology is essential for life of all eukaryots. With Cobl, we have identified a novel, very potent actin nucleator, which is indispensable for correct morphogenesis of nerve cells. We are currently characterizing the molecular mechanism and the protein interactions of this cytoskeletal component and analyze the cell biological functions of Cobl in neuronal morphogenesis and network formation [Hou et al., 2015].

Chlamys: Identification and monitoring of host-signatures in calves under acute respiratory infection by *Chlamydia psittaci*

In the joint project together with the Fritz-Loeffler-Institute, CyBio AG and X-CASE the Proteomics Facility Unit explored automated methods for sample preparation and biomarker search. The serum proteomes of calves infected by *Chlamydia psittaci* have been profiled and compared in order to identify host-typical protein-signatures of this well characterized large-animal model. The goal is to identify new parameters for diagnostics and therapeutic targets.



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 [Hou et al., 2015]. Our studies shall unveil the exact signaling cascades involved and their temporal coordination during adaptive stress responses in neuronal development, differentiation and plasticity.

Fig. (above): High-resolution 3D-live-microscopy as well as biochemical and cell biological analyses unveiled an important signaling pathway for the formation of cytoskeletal structures and for dendritic arborization in neurons [Hou et al., 2015].

Outstanding achievements

For the inventions “Biomarkers for psoriasis arthritis” and “Microsample container and method to pour liquid samples into a microsample container” involving scientists of the institute, European patents were applied for in 2015 and 2016, respectively.

Publications

- Wales P, Schubert CE, Aufschneider R, Fels J, García-Aguilar I, Janning A, Dlugos CP, Schäfer-Herte M, Klingner C, Wälte M, Kuhlmann J, Menis E, Hockaday Kang L, Maier KC, Hou W, Russo A, Higgs HN, Pavenstädt H, Vogl T, Roth J, Qualmann B, Kessels MM, Martin DE, Mulder B, Wedlich-Söldner R. Calcium-mediated actin reset (CaAR) mediates acute cell adaptations. *eLIFE*, 2016; 5, e19850.
- Hou W, Izadi M, Nemitz S, Haag N, Kessels MM, Qualmann B. The actin nucleator Cobl is controlled by calcium and calmodulin. *PLoS Biol.* 2015;13:e1002233.
- Kessels MM, Qualmann B. Different functional modes of BAR domain proteins in formation and plasticity of mammalian postsynapses. *J Cell Sci.* 2015; 128:3177-85.
- Khaminets A, Heinrich T, Mari M, Grumati P, Huebner AK, Akutsu M, Liebmann L, Stolz A, Nietzsche S, Koch N, Mauthe M, Katona I, Qualmann B, Weis J, Reggiori F, Kurth I, Hübner CA, Dikic I. Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature.* 2015; 522:354-8.
- Opitz S, Hannika F, Krüger T, Rhode H. The removal of Triton X-100 by dialysis is feasible! *Anal Bioanal Chem.* 2015; 407:1107-18.

In unserer Forschung zu den Pathomechanismen der Tumorigenese und der Entzündung liegt der Schwerpunkt auf der Aufklärung der Rolle des Wnt/ β -Catenin Signalwegs, dem JAK/STAT-Signaling und von Zell-Zellkontakten bei Tumorerkrankungen, Sepsis und Asthma. Dabei wird der Einfluss von Zellen des Immunsystems auf die Gewebshomeostase in neuen, auf mikrofluidischen Biochips basierenden Organmodellen untersucht. Zudem haben wir begonnen, uns mit der Rolle der genannten Signalwege beim Altern zu beschäftigen.

Forschungsprojekte

Mikrofluidische Multi-Organ-Chip Plattform auf der Basis pluripotenter Stammzellen

(Dr. Alexander Mosig) BMBF 2016-2019

Ziel des Projekts ist die Etablierung von Leber- und Nieren-Organoiden auf Basis von iPS-Zellen mit intrazellulärer Reporter Aktivität. Es sollen Leber- und Nierenorganoiden etabliert und funktional miteinander verbunden werden. Wir gehen davon aus, dass durch die Nutzung von iPS-Zellen abgeleiteten Leber und Nieren-Organoiden in integrierten und mikrofluidisch verbundenen Biochip-Plattformen die jeweiligen Nachteile der auf immortalisierten Zelllinien aufbauenden Organoiden umgangen werden können und iPS-basierte Organ-Modelle daher ein neues und effizienteres Werkzeug für Wirkstoffprüfungen darstellen.

Entwicklung eines Mehrkammerchips für neuronale Sphäroide

(Dr. Alexander Mosig) BfR 2014-2015

Die Blut-Hirn-Schranke erweist sich oft als Hindernis für eine medikamentöse Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Um die effiziente Passage der Blut-Hirn-Schranke für neu entwickelten therapeutischen Substanzen und ihre Wirksamkeit im zentralen Nervensystem untersuchen zu können, wurde ein neues mikrofluidisches Chipsystem entwickelt, das sowohl das Endothel des zerebralen Gefäßsystems und damit die Blut-Hirn-Schranke, als auch Zellen des Gehirns in Form von neuronalen Sphäroiden widerspiegelt.

Universelle Reporter-Zelllinien auf der Basis von Trigger-Rezeptoren und „Recepto-Bodies“

(Prof. Dr. Karlheinz Friedrich) AiF 2014-2017

Es werden Zelllinien entwickelt, die stabil ein Luciferase-Reportergen-Konstrukt enthalten, das durch Aktivierung/ Dimerisierung eines Cytokin-Rezeptorsystems aktiviert werden kann. Der ansteuernde Rezeptor („Trigger-Rezeptor“) wird so gestaltet, dass er auf der Zelloberfläche eine kurze Peptidsequenz exponiert, die eine hochaffine Kontaktstelle für eine single-chain Antikörperdomäne (scAB) darstellt. Ligandenbindende Cytokin-Rezeptordomänen werden gentechnisch an die scABs fusioniert. Die hierdurch entstehenden Adaptoren („Receptobodies“) sollen dimerisierende Kontakte zwischen (unterschiedlichen) Liganden und ihren löslichen Rezeptordomänen in quantifizierbare Luciferase-Expression der Reporter-Zelllinie umsetzen.

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

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

(Dr. Alexander Mosig/ Prof. Dr. Otmar Huber) BMBF 2015-2020

Die Interaktion von Darm und Leber bei der Sepsis wird auf Basis mikrofluidischer Biochips nachgebildet. Hierbei steht besonders die Sepsis-assoziierte Fehlregulation von Tight und Adherens Junction Proteinen und die metabolischen Veränderungen der Leberfunktion unter entzündlichen Bedingungen im Vordergrund der Untersuchungen.

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

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

Der Wnt/ β -Catenin Signalweg ist an vielfältigen Prozessen während der Embryonalentwicklung, bei der Tumorentstehung, in der Stammzellbiologie und beim Altern beteiligt. Hohe Glucose-Spiegel führen zur Aktivierung des Hexosamin-Wegs und zur Entstehung von sogenannten Advanced Glycation End Produkten (AGEs) infolge von nicht-enzymatischer Modifikation von Proteinen. Ziel des Projekts ist es, zu untersuchen ob und wie dadurch das Wnt/ β -Catenin Signaling beeinflusst wird.

Abb. (S. 41): Immunfluoreszenzmikroskopischer Nachweis von E-Cadherin (grün) im Dickdarm der Maus (40x). Zellkerne wurden mit DAPI (blau) angefärbt.

Herausragende Leistungen

„Verfahren und Vorrichtungen zur *In-vitro*-Herstellung von Anordnungen von Zellschichten“ von Dr. Alexander Mosig und Dr. Knut Rennert wurden 2015 zum weltweiten Patent angemeldet. Beide Wissenschaftler erhielten dafür auch 2016 den Innovationspreis der Bioregionen Deutschlands.

Die Nachwuchswissenschaftlerin Anita Cindric Vranesic wurde mit Reisestipendien für die Teilnahme am FEBS Praxiskurs „Advanced imaging of molecular complexes in living cells“ 2015 in Amsterdam, am 40. FEBS Kongress 2015 in Berlin und am FEBS/IUBMB Fachkurs „Molecular basis of human disease“ 2016 in Spetse, Griechenland, ausgezeichnet.

Research projects of the Department of Biochemistry II study pathomechanisms involved in tumorigenesis and inflammatory diseases. In this respect, we focus on the role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway, JAK/STAT-signaling and cell-cell contacts in cancer, sepsis and asthma. Here, newly developed microfluidic biochip organ models are used to study the effect of immune cells on tissue homeostasis. Recently, we started investigations on the role of the above mentioned signaling pathways in aging.

Research projects

Microfluidic multi-organ chip platform based on pluripotent stem cells

The project aims at the establishment of liver and kidney organ-on-a-chip models based on iPS-derived organ-specific cell types with intracellular reporter assay activity. We establish and functionally interconnect liver and kidney organoids generated in microfluidically perfused biochips. We hypothesize that liver and kidney organoids based on iPS-derived cells can be combined to an integrated biochip-platform allowing efficient drug screening without individual drawbacks of conventional organoids based on immortalized cell lines.

Establishment of a multi-chamber chip for neuronal spheroids

Efficient treatment of brain diseases with therapeutic substances is often hampered by the tightness of the blood-brain-barrier (BBB). To investigate new drug candidates in respect to their BBB passage and their therapeutic effectiveness a new microfluidic chip system was established including cerebral microvascular endothelial cells and neuronal spheroids representing BBB and brain cells, respectively.

Universal reporter cell lines based on semi-synthetic trigger receptors and “Recepto-bodies“

Cell lines are developed which stably contain a luciferase reporter gene construct that can be activated by activation/dimerization of a cytokine receptor system. The signal transmitting receptor (“trigger receptor“) is designed to expose a short peptide sequence on the cell surface, which represents a high affinity site for a single chain antibody domain (scAB). Ligand-binding cytokine receptor domains are genetically fused to the scABs. The resulting receptors (“recepto-bodies“) are intended to convert dimerizing contacts between (different) ligands and their soluble receptor domains into quantifiable luciferase expression by the reporter cell line.

Outstanding achievements

“Method and devices for the *in vitro* production of arrangements of cell layers“ by Dr. Alexander Mosig and Dr. Knut Rennert were filed for World patent in 2015. Both scientists were awarded the Innovation Prize of German BioRegions in 2016. Anita Cindric Vranesic received three travel grants for attending FEBS special courses and the Congress in 2015 and 2016.

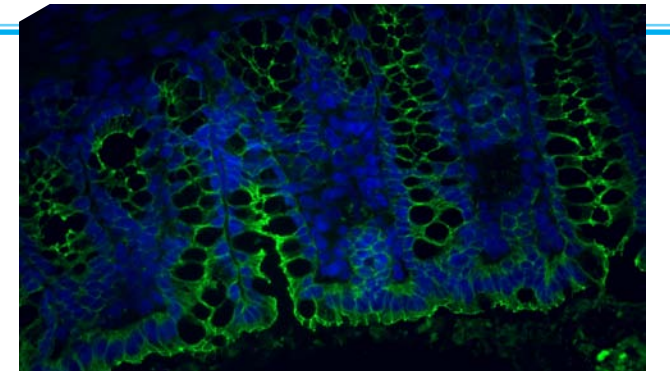


Fig.: Immunofluorescence-microscopical detection of E-Cadherin (green) in mouse colon (40x). Nuclei were stained with DAPI (blue).

Sepsis-related barrier regulation in human gut and liver organoids

Microfluidically supported biochip models of human gut and liver will be established to study sepsis-associated down-regulation of endothelial and epithelial barrier function in gut and liver. Mechanisms involved in the deregulation of tight and adherens junction structure and function, the role of cross-communication between gut and liver and their role in sepsis-related organ dysfunction and metabolic changes of the liver under inflammatory conditions will be investigated.

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

Wnt/ β -catenin signaling plays multiple roles in embryonic development, tumorigenesis and stem cell biology and is linked to multiple processes in aging. High glucose levels induce the hexosamine pathway and advanced glycation end product (AGEs) production. We want to investigate whether and how this affects Wnt/ β -catenin signaling.

Publications

- Gröger M, Rennert K, Giszas B, Weiß E, Dinger J, Funke H, Kiehn-topf M, Peters FT, Lupp A, Bauer M, Claus RA, Huber O, Mosig AS. Monocyte-induced recovery of inflammation-associated hepatocellular dysfunction in a biochip-based human liver model. *Sci Rep.* 2016; 6:21868.
- Rennert K, Steinborn S, Gröger M, ..., Huber O, Mosig AS. A microfluidically perfused three dimensional human liver model. *Biomaterials.* 2015; 71:119-131.
- Mittag S, Valenta T, Weiske J, Bloch L, Klingel S, Gradl D, Wetzel F, Chen Y, Petersen I, Basler K, Huber O. A novel role for the tumor suppressor Nitrilase1 modulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Cell Discov.* 2016 2: 15039.
- Cindric Vranesic A, Reiche J, Hoischen C, Wohlmann A, Bratsch J, Friedrich K, ..., Huber O. Characterization of SKAP/Kinastrin isoforms - The N-terminus defines tissue specificity and Pontin binding. *Hum Mol Gen.* 2016; 25:2838-2852.
- Knutti N, Kuepper M, Friedrich K. Soluble extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN, EMN) regulates cancer-related cellular functions by homotypic interactions with surface CD147. *FEBS J.* 2015; 282:4187-4200.

Das Institut erforscht schwerpunktmäßig die neurobiologischen Grundlagen des Gelenkschmerzes, wobei die Interaktion zwischen dem Immunsystem und dem Nervensystem im Vordergrund steht.

Zusammen mit dem Institut für Physiologie II ist das Institut für die vorklinische Physiologieausbildung von Human- und Zahnmedizinern im Hauptfach sowie für die Ausbildung von Pharmazeuten und Informatikern im Nebenfach verantwortlich. Seit dem WS 2016/2017 nimmt das Institut am Studiengang „Medical Photonics“ teil.

Forschungsprojekte

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

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible) DFG 2015-2017

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.

Behandlungsoptionen chronischer Gelenkschmerzen

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible) BMBF 2015-2019

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.

Zytokine und Spreading Depolarization in der Hirnrinde der Ratte

(Prof. Dr. Frank Richter)

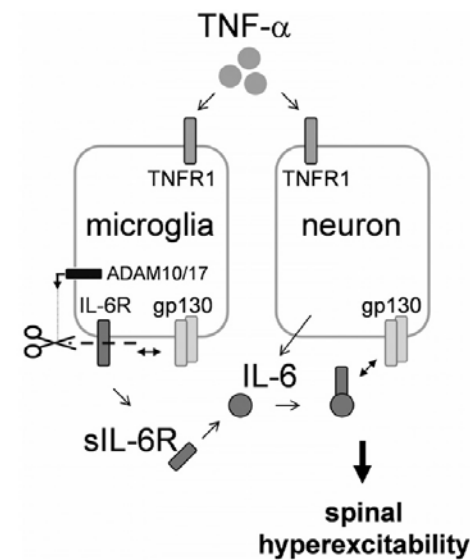
Wir untersuchen die Wirkung proinflammatorischer Zytokine, die z.B. nach einem Schlaganfall oder einer traumatischen Hirnschädigung freigesetzt werden, auf ihre Wirkung auf die Erregbarkeit kortikaler Neurone und nutzen die Spreading Depolarization in der Hirnrinde als Marker. Es wird geprüft, ob diese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

Mechanismen des Arthroseschmerzes des Menschen

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible, Dr. Annett Eitner) BMBF 2015-2019

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

Direktor: Prof. Dr. Hans-Georg Schaible
 Adresse: Teichgraben 8, 07743 Jena
 Hans-Georg.Schaible@med.uni-jena.de
 www.physiologie.uniklinikum-jena.de/Physiologie+I.html



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

(PD Dr. Andrea Ebersberger) IZKF 2015

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

Abb.: Modell der Kooperation von spinalen TNF und IL-6 bei der Erzeugung spinaler Übererregbarkeit. TNF setzt IL-6 frei, hauptsächlich aus Neuronen und wirkt auf Mikroglia, um sIL-6R für das IL-6-trans-signaling zu gewinnen. Der Komplex aus IL-6 und sIL-6R wirkt auf Neurone und erzeugt die spinale Übererregbarkeit (König et al. 2016).

Weitere Projekte

Neuronale Steuerung der Entzündung

(Dr. Matthias Ebbinghaus)

Neuroplastizität in nozizeptiven sensorischen Neuronen

(PD Dr. Gisela von Segond von Banchet)

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)

Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Hans-Georg Schaible hielt auf dem Deutschen Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie 2015 die Pauwels-Gedächtnisvorlesung zum Thema Schmerz und war Präsident des Deutschen Schmerzkongresses 2015. Er ist Mitautor und -herausgeber der 2015 erschienen Bücher „Pain Control - Handbook of Experimental Pharmacology“ (Springer, ISBN 978-3-662-46450-2) und „Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen“ (ISBN 978-3-8047-2979-7).

The Institute primarily investigates the neurobiological mechanisms of joint pain, and the interaction between the immune system and nervous system which plays a particular role.

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 and informatics. Since the fall semester 2016/2017, the Institute also participates 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 specifically explore 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.

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.

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.

Mechanisms of osteoarthritic pain in humans

In a cooperative project with the Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, we investigate the mechanisms of osteoarthritic pain in humans.

The role of spinal neurons and glia cells during spinal hyperexcitability following joint inflammation

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

Fig. (p. 42:) Model of the cooperation of spinal TNF and IL-6 in the induction of spinal hyperexcitability. TNF releases IL-6, mainly from neurons, and acts on the microglia in order to provide sIL-6R for the IL-6-trans-signaling. The complex consisting of IL-6 and sIL-6R acts on neurons and generates the spinal hyperexcitability (König et al 2016).

Further projects

Neuronal control of inflammation

Neuroplasticity of nociceptive sensory neurons

EP3 receptor signaling in nociceptive sensory neurons

Hearing impairment is linked with the risk of cardiovascular diseases – Potential stress markers in employees

Outstanding achievements

Prof. Dr. Hans-Georg Schaible held the Pauwels Memory Lecture on Pain at the German Congress for Orthopedics and Trauma Surgery in 2015. He chaired the the German Congress on Pain in 2015.

He is co-author and editor of the books “Pain Control - Handbook of Experimental Pharmacology“ (Springer, ISBN 978-3-662-46450-2) and “Anatomy, Physiology, Pathophysiology of the Human“ (ISBN 978-3-8047-2979-7) edited in 2015

Publications

- Massier J, Eitner A, Segond von Banchet G, Schaible HG. Effects of differently activated rodent macrophages on sensory neurons: implications for arthritis pain. *Arthritis Rheum.* 2015; 67:2263-72.
- Segond von Banchet G, König C, Patzer J, Eitner A, Leuchtweis J, Ebbinghaus M, Boettger MK, Schaible HG. Long-Lasting Activation of the Transcription Factor CREB in Sensory Neurons by Interleukin-1 β During Antigen-Induced Arthritis in Rats: A Mechanism of Persistent Arthritis Pain? *Arthritis Rheum.* 2016; 68:532-41.
- Ebbinghaus M, Segond von Banchet G, Massier J, Gajda M, Bräuer R, Kress M, Schaible HG. Interleukin-6-dependent influence of nociceptive sensory neurons on antigen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:334.
- 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.* 2016; pii: 0271678X16641127
- König C, Morch E, Eitner A, Möller C, Turnquist B, Schaible HG, Ebersberger A. Involvement of Spinal IL-6 Trans-Signaling in the Induction of Hyperexcitability of Deep Dorsal Horn Neurons by Spinal Tumor Necrosis Factor-Alpha. *J Neurosci.* 2016; 36:9782-91.

Direktor: Prof. Dr. Klaus Benndorf
Adresse: Kollegengasse 9, 07743 Jena
Klaus.Benndorf@med.uni-jena.de
www.physiologie.uniklinikum-jena.de/Physiologie+II.html

Forschungsschwerpunkt unseres Institutes ist die Aufklärung der Struktur-Funktions-Beziehungen von Ionenkanälen. Dabei wenden wir sowohl molekularbiologische, elektrophysiologische, mikroskopische als auch mathematische Methoden an. Unser Hauptinteresse gilt den durch zyklische Nucleotide gesteuerten CNG- und HCN-Kanälen, den spannungsgesteuerten Natriumkanälen sowie den synaptischen ATP- und Acetylcholin-Rezeptoren. Gemeinsam mit der Uni Würzburg starteten Wissenschaftler des Institutes in 2015 den SFB/TR 166 „ReceptorLight“, dessen Sprecher Prof. Dr. Klaus Benndorf ist.

Forschungsprojekte

Beziehung zwischen Ligandenbindung und Rezeptoraktivierung in nikotinischen Azetylcholin-Rezeptoren

(Dr. Jana Kusch) DFG SFB/TR 166 2015-2019

Nikotinische Azetylcholin-Rezeptoren vermitteln die cholinerge Übertragung an neuronalen und muskulären Synapsen. Nach einer schnellen Aktivierung gehen die Rezeptoren in einen nichtleitenden hochaffinen Desensibilisierungszustand über. Da dieser Übergang wesentlich für den Ablauf der synaptischen Übertragung ist, wird mit Hilfe der Patch-Clamp-Fluorometrie die Beziehung zwischen Ligandenbindung und Desensibilisierung näher untersucht. Dabei finden neue fluoreszenzmarkierte Azetylcholin-Derivate sowie alternative Agonisten Anwendung.

Spannungsgesteuerte Na⁺-Kanäle des Herzens und ihre Bedeutung für Ionenkanalerkrankungen

(Prof. Dr. Thomas Zimmer)

Projektziel 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, Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei SCN5A-Ionenkanalerkrankungen, Untersuchungen zum therapeutischen Effekt von klinisch wichtigen Antiarrhythmika sowie Untersuchungen zum Einfluss alternativen Spleißens auf den klinischen Phänotyp bei vererbten Herzerkrankungen wie LQT3, CCD und Brugada-Syndrom.

Beziehung zwischen Ligandenbindung und Rezeptoraktivierung in P2X-Rezeptoren

(Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Christian Sattler)

P2X-Rezeptoren sind kationenpermeable Ionenkanäle und werden durch ATP aktiviert. Sie werden im Säuger ubiquitär exprimiert und sind bei Prozessen wie Schmerz, Entzündung und Herzkreislaufregulation involviert. Mit Hilfe der konfokalen Patch-Clamp-Fluorometrie soll die Beziehung zwischen ATP-Bindung und Rezeptoraktivierung untersucht werden. Dazu wurden fluoreszierende Liganden an P2X2-Wildtyprezeptoren und Mutanten mit erhöhten scheinbaren Affinitäten getestet. Weiterhin wurden Chimären zwischen Subtypen mit unterschiedlichen Schaltverhalten charakterisiert. Dabei konnten Domänen identifiziert werden, die für die subtypspezifische Kinetik verantwortlich sind.

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

(Prof. Dr. Klaus Benndorf) DFG SFB/TR 166 2015-2019

HCN und CNG-Kanäle sind nicht-selektive Kationenkanäle, die durch zyklische Nucleotide moduliert werden. Von CNGA2-Kanälen wollen wir die Bindung einzelner markierter cGMP-Moleküle und die Einzelkanal-Aktivität simultan messen. Zusätzlich entwickeln wir eine Analyse für aufgeklebte Membranen, um die Verweildauer einzelner markierter cAMP-Moleküle an den vier Untereinheiten eines HCN2-Kanals zu analysieren. Neue cGMP- und cAMP-Derivate sollen synthetisiert werden. Die Resultate sollen zu einem besseren Verständnis der Interaktion der vier Untereinheiten in den Kanälen führen und den Effekt der Spannung auf diese Interaktion in HCN2-Kanälen erklären.

Abb. (S.45): Bindung von (8-[DY-547]-AHT-cAMP) an Membranstück mit mHCN2-Kanälen über Interne Totalreflexionsfluoreszenzmikroskopie aufgenommen.

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

(Dr. Vasilica Nache) DFG SFB/TR 166 2015-2019

CNG-Kanäle bilden den letzten Schritt in der Signaltransduktionskaskade von Photorezeptoren und olfaktorischen Rezeptoren, die sensorische Reize in elektrische Signale umwandeln. 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.

Weitere Projekte

Kinetik metabotroper Glutamatrezeptoren

(Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Ralf Schmauder) DFG SFB/TR 166 2015-2019

Ligandenbindung und Aktivierungsgating in CNG- und HCN-Kanälen: Kombinierte optische, elektrophysiologische und mathematische Analysen

(Prof. Dr. K. Benndorf) DFG 2013-2016

The main interest of the institute is to understand the structure-function relationship of ion channel proteins. To this aim we apply molecular biological, electrophysiological, optical and mathematical approaches. Thereby, we focus on cyclic-nucleotide dependent CNG and HCN channels, voltage-gated sodium channels, as well as synaptic ATP and acetylcholine receptors. Scientists of the Institute lead projects within the newly acquired CRC/TR 166 "Receptor Light". Together with the Institute of Physiology I, we teach physiology in lectures, seminars and practical courses.

Research projects

Relating ligand binding and activation gating in nicotinic acetylcholine receptors

Nicotinic acetylcholine receptors mediate fast cholinergic transmission in neuronal and muscular synapses. After a very fast activation, these receptors enter a non-conducting high-affinity desensitized state. As this transition is crucial for the time course of synaptic transmission, the relation between ligand binding and desensitization is studied using confocal patch clamp-fluorometry. Novel fluorescent acetylcholine derivatives and alternative agonists are applied.

The role of voltage-gated Na⁺ channels for cardiac excitation in the normal and diseased human heart

The aim of this project is to identify the molecular basis of the cardiac Na⁺ current by electrophysiological measurements and molecular biology techniques. This includes the characterization of the different cardiac Na⁺ channel isoforms and their splice variants, the identification of genotype-phenotype correlations in SCN5A channelopathies, investigations on the therapeutic effect of antiarrhythmic drugs and on the role of alternative splicing for the clinical manifestation of inherited cardiac diseases, like LQT3 and Brugada syndrome.

Relating ligand binding and activation in P2X-receptors

P2X-receptors are ion channels permeable for cations and are activated by ATP. They are ubiquitously expressed in mammals and are involved in processes like pain, inflammation and the cardiovascular system. Ligand binding and receptor activation are investigated simultaneously using the confocal patch-clamp fluorometry. To this aim different fluorescent ligands were tested on P2X2-wildtype receptors and mutants with higher apparent affinities. Furthermore we characterized chimeric receptors with the goal to get more insights in domains which are responsible for the subtype-specific activation kinetics.

Further projects

Kinetics of metabotropic glutamate receptors

Ligand binding and activation kinetics in CNG and HCN channels

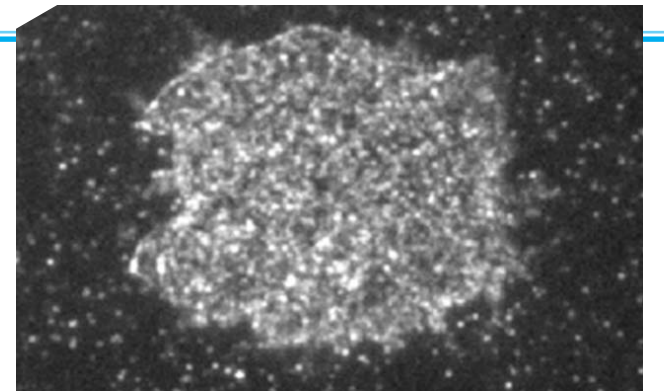


Fig.: Binding of fluorescent cAMP on a supported membrane patch containing HCN2 channels captured with TIRF microscopy.

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

HCN and CNG channels are non-selective cation channels, modulated by cyclic nucleotides. For CNGA2 channels, the binding of single labelled cGMP molecules and the single-channel activity will be simultaneously recorded. A single-molecule approach for supported membranes will be developed to quantify the dwell time of single labelled cAMP molecules at the four cyclic-nucleotide binding domains of individual homotetrameric HCN2 channels. Novel cGMP and cAMP derivatives will be synthesized. The results should help to unravel the interaction of the four subunits in CNGA2 and HCN2 channels and how this interaction is controlled by voltage in HCN2 channels.

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

Cyclic nucleotide-gated channels (CNG) constitute the last step in the signal transduction cascade of photoreceptors and olfactory receptors. 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. Additionally, we analyze the cell mechanisms fixing the stoichiometry of the channel subunits.

Publications

- Thon S, Schulz E, Kusch J, Benndorf K. Conformational flip of nonactivated HCN2 channel subunits evoked by cyclic nucleotides. *Biophys J.* 2015; 109:2268-76.
- Nache V, Wongsamitkul N, Kusch J, Zimmer T, Schwede F, Benndorf K. Deciphering the function of the CNGB1b subunit in olfactory CNG channels. *Sci Rep.* 2016; 6:29378.
- Wongsamitkul N, Nache V, Eick T, Hummert S, Schulz E, Schmauder R, Schirmeyer J, Zimmer T, Benndorf K. Quantifying the cooperative subunit action in a multimeric membrane receptor. *Sci Rep.* 2016; 6:20974.
- Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, ..., Zimmer T, et al. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun.* 2016; 7:11067.
- Richter JF, Schmauder R, Krug SM, Gebert A, Schumann M. A novel method for imaging sites of paracellular passage of macromolecules in epithelial sheets. *J. Control Release* 2016; 229:70-9.

Professor Horst Christian Vollmar hat seit September 2016 die Professur für Versorgungsforschung im Institut inne. Nach dem Weggang des Institutsgründers Prof. Jochen Gensichen übernahm er die kommissarische Leitung des Instituts für Allgemeinmedizin.

Forschungsprojekte

SMOOTH - Strukturierte Langzeitbegleitung für Patienten nach Sepsis

(Dr. Konrad Schmidt) BMBF (CSCC) 2010-2015

Ein Großteil der Patienten nach überlebter Sepsis leidet über Jahre nach Entlassung von der Intensivstation unter Komplikationen wie Neuropathien, Depressionen oder posttraumatischen Beschwerden. Die SMOOTH-Studie untersuchte Lebensqualität, klinische Zielgrößen und sozioökonomische Kosten von Sepsis-Patienten in einem hausärztlichen Nachsorgeprogramm.

Jena-Paradies - Expositionstraining für Patienten mit Panikstörung in der Primärversorgung

(Jörg Breitbart) BMBF 2012-2016

Die Studie will die hausärztliche Versorgung von Patienten mit Panikstörung mit/ohne Agoraphobie erleichtern und optimieren. Bei den Patienten kommt ein leitliniengerechtes Übungsprogramm zur Anwendung, das verhaltenstherapeutisch orientierte Methoden mit hausärztlichem Case Management unter Einsatz einer MFA verbindet. Es resultiert ein praktikabler Teamansatz für die Hausarztpraxis, der effektiv und zugleich zeitökonomisch ist, weil hausärztliche Behandlungsmöglichkeiten voll ausgeschöpft und konsequent umgesetzt werden können.

Apricare - Bindung und Selbstmanagementfähigkeiten bei Patienten mit Multimorbidität

(Dr. Katja Brenk-Franz) DFG 2012-2016

Diese Beobachtungsstudie mit prospektivem Längsschnittdesign untersucht den Einfluss von Bindung auf die Selbstmanagementfähigkeiten und -verhaltensweisen von Patienten mit multiplen chronischen Erkrankungen in der Primärversorgung. Über 200 Patienten mit mindestens drei chronischen Erkrankungen (Diabetes Typ II, Hypertonie, mindestens eine weitere chronische Erkrankung) im Alter zwischen 50-85 Jahren aus 8 Hausarztpraxen in Thüringen wurden nach der Rekrutierung über 3 Jahre untersucht.

RAI - Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation: RAI ambulant

(Dr. Inga Petruschke) BMBF InfectControl 2015-2018

Dieses multimediale Modellprojekt mit kontrolliertem Design 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.

komm. Direktor: Prof. Dr. Horst Christian Vollmar, MPH
Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena
Allgemeinmedizin@med.uni-jena.de
www.allgemeinmedizin.uni-jena.de

Ärztegesundheit

(Dr. Sven Schulz, Prof. Dr. Horst Christian Vollmar) seit 2014

Ärzte haben spezifische Bedingungen hinsichtlich ihres Gesundheits- und Krankheitsverhaltens. Insbesondere ihr medizinisches Fachwissen, ihre Zugangsmöglichkeiten zum Gesundheitssystem sowie die beruflichen Belastungen sind von besonderer Relevanz. Im Rahmen mehrerer Projekte werden die Verhaltensweisen von Ärzten, mögliche Einflussfaktoren und Auswirkungen, sowohl auf die eigene Gesundheit als auch die Patientenversorgung, systematisch untersucht. Weiter soll die Wahrnehmung des Themas und die Integration in Aus-, Weiter- und Fortbildung gefördert werden.

Abb. (S. 47): Projekt Ärztegesundheit: Umgang von Medizinern mit der eigenen Gesundheit - wenn der Arzt zum Patient wird.

Weitere Projekte

Impfen 60+: Gesundheitsökonomische Evaluation auf der Basis von Krankenkassenroutinedaten

(Dr. Antje Freytag, Prof. Dr. Horst Christian Vollmar) BMBF InfectControl 2016-2019

Evaluation eines E-Learning Kurses zum Motivierenden Interview

(Prof. Dr. Jochen Gensichen) WONCA Europe 2012-2016

Herausragende Leistungen

Die Forschungsprojekte des Institutes wurden mehrfach ausgezeichnet: Die SMOOTH-Studie erhielt den 2015 erstmals vergebenen Preis der Eugen-Münch-Stiftung. Beim MSD Gesundheitspreis 2016 gewann die Jena-Paradies-Studie einen zweiten Preis.

In September 2016, Professor Horst Christian Vollmar was appointed professor for Health Services Research at the Institute. After the departure of Professor Jochen Gensichen, who was the institute's founding director, Prof. Vollmar became acting director of the institute.

Research projects

SMOOTH - Sepsis survivors Monitoring and cOordination in Outpatient Health care

Survivors of sepsis face long-term sequelae that diminish health-related quality, as polyneuropathy, depression or posttraumatic symptoms. There are barely concepts or structures to face their care needs in primary care settings. The SMOOTH-study evaluates a primary care-based intervention in health-related quality of life, clinical outcomes, costs and other parameters.

An *in vivo* exposure program for patients with panic disorder and agoraphobia in primary care

The study aims to facilitate and optimize the primary care of patients with panic disorder with or without agoraphobia. Patients are treated with a guideline-based exposure program that combines behavioral therapy oriented methods with Case Management aspects using a medical assistant. The program is a practicable team approach for general practitioners, which is effective and time-efficient at once by utilizing the medical treatment possibilities of a general practice to a full extend.

Apricare - Adult Attachment and self-management in older patients with multimorbidity in primary care

This prospective longitudinal observational study examines the influence of adult attachment to self-management skills and behavior of patients with multiple chronic conditions in primary care. More than 200 patients with at least three chronic diseases (diabetes type II, hypertension, at least one other chronic disease) aged between 50-85 years from 8 GPs in Thuringia were examined for 3 years after recruitment.

RAI - Responsible Antibiotic Use via Information and Communication

This 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.

Further projects

Vaccination 60+: Health economic evaluation based on health insurance claims data

Evaluation of an e-learning course about motivational interviewing



Doctor's health

Physicians have specific conditions regarding their health and illness behavior. Particularly their medical knowledge, access to the health care system and the professional demands are of peculiar relevance. The behavior of physicians, potential factors of influence and impact on their own health as well as for their patients are researched in several systematic studies. Furthermore the perception of this topic shall be promoted.

Fig.: Project Doctor's health: Dealing with their own health issues – the physicians being the patients.

Outstanding achievements

The research projects of the institute have received several awards. The SMOOTH study received the Eugen Münch prize, which was awarded for the first time in 2015. At the MSD Health Award 2016, the Jena-Paradies study won a second prize.

Publications

- Brenk-Franz K, Strauss B, Tiesler F, Fleischhauer C, Ciechanowski P, Schneider N, Gensichen J. The influence of adult attachment on patient self-management in primary care - the need for a personalized approach and patient-centred care. *PLoS One* 2015; 10:e0136723.
- Freytag, A; Biermann, J; Ochs, A; Lux, G; Lehmann, T; Ziegler, J; Schulz, S; Wensing, M; Wasem, J; Gensichen, J. Impact of GP-Centered Health Care in Germany: A case-control study based on claims data. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113:791-8.
- Schmidt K, Worrack S, Von Korff M et al. SMOOTH Study Group. Effect of a primary care management intervention on mental health-related quality of life among survivors of sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315:2703-11
- Schulz S, Brenk-Franz K, Kratz A et al. MultiCare Study Group. Self-efficacy in multimorbid elderly patients with osteoarthritis in primary care - influence on pain-related disability. *Clin Rheumatol.* 2015; 34:1761-7.
- Schulz S, Einsle F, Schneider N, Wensing M, Gensichen J. Illness behaviour of general practitioners—a cross-sectional survey. *Occup Med.* 2016; doi:10.1093/ocmed/kqw135

komm. Direktor: PD Dr. Jürgen Kiefer
Adresse: Steubenstraße 2, 07743 Jena
Juergen.Kiefer@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/Medizingeschichte.html

Das Institut für Geschichte der Medizin hat sich auf medizin- und wissenschaftshistorische Forschungen insbesondere des 18. bis 20. Jahrhunderts konzentriert. Im Mittelpunkt stehen die Untersuchungen für Thüringen zum Gesundheits- und Medizinalwesen, zur universitären Ausbildung von Ärzten und zur Entwicklung der medizinischen Disziplinen. Die Geschichte der Medizinischen Fakultät Jena und die Aufklärungsmedizin werden besonders berücksichtigt. Eine weitere Forschungsaufgabe umfasst die Entwicklung des Krankenhauswesens und der Krankenversorgung vom Mittelalter bis zur Gegenwart sowie Arbeiten zur gesunden Lebensführung. Am Institut werden interessante Archivbestände, medizinhistorische Sachzeugen und einschlägige Kataloge und Datenbanken für die Forschung bereitgestellt und ständig erweitert.

Forschungsprojekte

Wissenschafts- und Institutionengeschichte im 18. und 19. Jahrhundert

(PD Dr. Jürgen Kiefer) 1996-2019

Das Projekt umfasst Untersuchungen der Wissenschaftsorganisation und -entwicklung, der Kommunikationsformen und sozialen Strukturen von Universitäten, Akademien und wissenschaftlichen Gesellschaften unter besonderer Berücksichtigung der Medizin.

Hospitalkultur, mittelalterliches und frühneuzeitliches Spital, Armenfürsorge und Krankenpflege

(PD Dr. Jürgen Kiefer) bis 2020

Es werden vorwiegend Studien zu den Strukturen des Spitals, die Geschichte der Armenfürsorge und Krankenpflege sowie alle Aspekte des Hospitalwesens durchgeführt.

Lebansweisungen, Krankheiten und Heilung in der Geschichte der Medizin

(PD Dr. Jürgen Kiefer) bis 2020

Das Projekt beinhaltet Studien zu den Krankheits- und Gesundheitstheorien sowie Lebens- und Heilungsweisungen (u. a. Diätetik in Antike und Aufklärung, Aufklärungsmedizin und Philanthropismus).

Klinischer Alltag im 20. Jahrhundert

(PD Dr. Jürgen Kiefer)

Gemeinsam mit dem Förderverein und der Stabsstelle Unternehmenskommunikation des Universitätsklinikums Jena werden Exponate und Bildzeugnisse aus der Geschichte vor allem des Jenaer Klinikums aufgearbeitet. Anlass ist der sukzessive Umzug vieler Kliniken aus den historischen Gebäuden in den Neubau des Klinikums in Lobeda ab 2016. Eine Dauerausstellung auf großformatigen Tafeln macht Ergebnisse dieser Aufarbeitung für die Besucher des Neubaukomplexes zugänglich.

Abb. (S. 49). Broncho-Elektroskop nach Prof. Wilhelm Brünings (1876 - 1958). Das starre Instrument besteht aus einem Handgriff mit Stromanschluss, einem verschieb- und schwenkbaren Beleuchtungsapparat sowie einer Halterung für austauschbare Beobachtungsrohre. Brünings hatte zwischen 1926 und 1930 den Lehrstuhl für HNO-Heilkunde an der Universität Jena inne und begleitete die Fertigstellung der damals im Bau befindlichen HNO-Klinik in der Lessingstraße.

Publikationen

- J. Kiefer: Der Jenaer Mediziner und Chemiker Georg Friedrich Christian Fuchs (1760-1813) und seine Erfurter Wissenschaftskontakte (Jenaer Medizinhistorische Abhandlungen 1), Jena 2015.
- J. Kiefer: Der Mediziner Marcus Elieser Bloch (1723-1799) und die moderne Fischkunde in der Wahrnehmung durch die Erfurter Akademie, in: Von Maimonides bis Einstein – Jüdische Gelehrte und Wissenschaftler in Europa, hrsg. von Ingrid Kästner und Jürgen Kiefer (= Europäische Wissenschaftsbeziehungen, hg. von D. v. Engelhardt, K. Reich u.a., Bd. 9), Aachen 2015, S. 99-114.
- J. Kiefer: „Jeder wichtige Theil des menschlichen Wissens kam zur Sprache.“ Forschungszentrum Akademie: Naturwissenschaften, Medizin und Mathematik um 1800, in: Auf Wieglebs Spuren. Beiträge über den Apotheker und Chemiker Johann Christian Wiegleb (1732-1800) und dessen Schüler, Bad Langensalza 2016, S. 123-143.
- J. Kiefer: Zum 250. Geburtstag des Mediziners August Friedrich Hecker (1763-1811), in: Jahrbuch 2013 der Akademie gemeinnütziger Wissenschaften, Erfurt 2015, 47-52.

The Institute of the History of Medicine at Jena University Hospital deals with medical and scientific historical research, in particular of the 18th to 20th Century. It focusses on the investigations of health and medicine, education at universities, training of physicians and the development of medical disciplines in Thuringia. Special consideration is given to the history of the Medical Faculty of Jena and the medical education.

Another research project investigates the development of hospitals and health care from the Middle Ages to present and findings on healthy lifestyle. At the institute, interesting archival holdings, exhibits, and catalogs and databases relevant to medical history are provided for research.

Research projects

History of sciences and institutions in the 18th and 19th century

The project includes studies of the scientific organization and scientific development, forms of communication and social structures of universities, academies and scientific societies with special reference to medicine.

Hospital culture, medieval and early modern hospital, poor relief and nursing

Mainly studies on the structure of the hospital, the history of poor relief and nursing, and all aspects of the hospital system are conducted.

Life instructions, disease and healing in the history of medicine

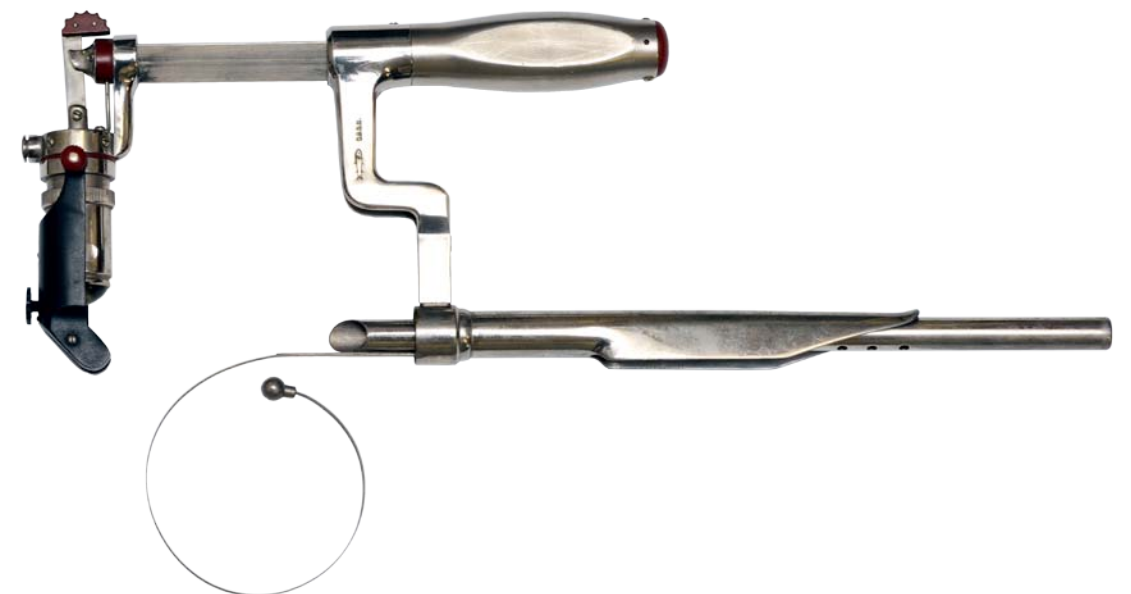
The project includes studies on the theories of disease and health as well as the living and healing instructions (Dietetics in ancient and Enlightenment age, medicine in the 18th century and philanthropy).

Every day life in a hospital of the 20th century

In cooperation with the supporting association and the corporate communication unit of the Jena University Hospital, exhibits and pictorial testimonies are classified and appraised. These objects illustrate the every day life in a hospital of the 20th century and were collected in those departments which are moving from the historical buildings in the city center into the new hospital complex in Lobeda from 2016 on. Results of the project are available to the visitors of the new building complex in a permanent exhibition on large-format panels.

Fig.: Broncho-electroscope according to Prof. Wilhelm Brünings (1876 - 1958). The rigid instrument consists of a handle with a power connection, a sliding and pivoting lighting unit as well as a holder for exchangeable observation tubes (here a spatula with extension tube attached to a watch spring). Appropriate additional instruments could be used through both tubes.

Brünings was an excellent ENT physician, a qualified teacher and brilliant designer of numerous instruments. Already teaching as a private lecturer in Jena from 1910 to 1916, he was professor for ENT medicine at Jena University between 1926 and 1930 when the ENT Clinic was raised.



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

Das Institut für Immunologie hat die Forschungsschwerpunkte Autoimmunität und Immunregulation. Wir betreiben sowohl Grundlagenforschung als auch klinisch orientierte Immunologie. Das Institut ist von der Deutschen Gesellschaft für Immunologie zur Weiterbildung zum Fachimmunologen ermächtigt. Im Forschungsschwerpunkt Autoimmunität untersuchen wir die Induktion, Chronifizierung und Modulation pathogener Immunantworten bei Arthritis und autoimmuner Enzephalitis. Hinsichtlich der Immunregulation untersuchen wir vor allem die Modulation von Immunantworten durch die sogenannten Th17 Zellen und den Rezeptor für Interleukin-33.

Forschungsprojekte

OSTEOIMMUNE: Interaktion zwischen Knochen und Immunsystem

(Prof. Dr. Thomas Kamradt) EU 2012-2016

Wir können G6PI-induzierte Arthritis bei Mäusen durch Depletion von regulatorischen T-Zellen von akut selbsteingrenzender zu chronisch destruktiver Arthritis wandeln. Mäuse mit chronischer Arthritis verfügen über funktional andere fibroblastartige Synovialzellen (FLS) als die mit akuter Arthritis. Wir untersuchen die molekularen Veränderungen in den FLS mit Transcriptom- und MicroRNA Expressionsanalysen. Aus den differentiell exprimierten Genen werden wir Kandidaten für eine therapeutische Intervention auswählen, deren Wirksamkeit *in vitro* und *in vivo* beurteilt wird.

Abb. (S. 51): Effekte von Januskinase- und Milztyrosinkinase-Inhibition auf fibroblastenartige Synoviozyten (FLS). A) Zytokin- und Matrixmetalloproteinaseproduktion (MMP) von FLS aus arthritischen Mäusen nach der Stimulation mit TNF α und rmlL-17A und der Behandlung mit Kinaseinhibitoren B) Repräsentative Bilder, die das Invasionspotential der FLS aus arthritischen Mäusen nach der Behandlung mit Kinaseinhibitoren zeigen.

Rekonstitution des Immunsystems nach Sepsis

(Prof. Dr. Thomas Kamradt) BMBF CSCC 2012-2015

Sepsis-Überlebende zeigen langfristig eine hohe Mortalität. Bis zu 50% der Patienten sterben innerhalb der ersten zwei Jahre nach Entlassung aus der Klinik. Die Ursachen dafür sind unbekannt. Ein charakteristisches Merkmal der Sepsis ist die Ausbildung einer massiven Immunsuppression nach einer anfänglichen Überaktivierung des Immunsystems. Wir wollen die Bedeutung dieser Immunsuppression für die Langzeitprognose der Sepsis-Überlebenden untersuchen und neue therapeutische Möglichkeiten aufzeigen.

Osteoimmunologische Interaktionen am Übergang von akuter zu chronischer Arthritis

(Prof. Dr. Thomas Kamradt) DFG (SPP 1468) 2013 - 2016

In diesem Projekt sollen die von den pathogenen T-Lymphozyten ausgehenden instruktiven Signale identifiziert; die für die Chronizität der Arthritis verantwortlichen molekularen Änderungen in den Effektorzellen charakterisiert; und Strategien gefunden werden, wie diese therapeutisch moduliert werden können.

Erstellen einer MOOC-Plattform für die Thüringer Hochschulen und Produktion von MOOCs

(Prof. Dr. Thomas Kamradt) TMBWK 2014-2015

Gemeinsam mit der FSU Jena, der Bauhaus Universität Weimar und der TU Ilmenau sollen digitale Studienformate (Lernvideos, Aufgaben, vertiefendes Lernmaterial) entwickelt werden. Diese sollen den Studierenden auf einer öffentlichen MOOC-Plattform der Thüringer Universitäten zur Verfügung gestellt werden.

Neuroimmunologie und Schmerz: Arthritismodulation durch das autonome Nervensystem

(Prof. Dr. Thomas Kamradt) BMBF 2015-2019

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. Im hier angestrebten Projekt soll an einem Mausmodell untersucht werden, ob der molekulare Dialog zwischen SNS einerseits und SF und Osteoklasten andererseits therapeutisch wirksam moduliert werden kann.

Herausragende Leistungen

Durch die Thüringer Aufbaubank wurde im Rahmen des Wettbewerbsverfahrens 2015 im Programm „Förderung der Forschung“ ein Seahorse XFe96 Analyzer zur Untersuchung des zellulären Metabolismus gefördert.

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.

Research projects

OSTEOIMMUNE: Unraveling the Interactions between the Immune System and Bone

We can deliberately switch G6PI-induced arthritis in mice from an acute self-limiting to a non-remitting destructive one, by depleting CD25 regulatory T cells. Mice with chronic arthritis are functionally different in their fibroblast-like synovial cells (FLS) as the ones with acute arthritis. We will examine the molecular changes in the FLS by transcriptom- and MicroRNA expression analysis. From among those genes we search candidates for therapeutic intervention. The efficacy will be assessed *in vitro* and *in vivo*.

Reconstitution of immunity in sepsis survivors

Long-term mortality of sepsis-survivors is high. Up to 50% of patients die within the first two years after discharge from the hospital. The cause of this dilemma is not identified. Sepsis is associated with a characteristic immunosuppression following an initial hyper-activation of the immune system. We intend to survey the impact of this immunosuppression on the long-term prognosis of sepsis-survivors and thereby identify new therapeutic approaches.

Osteoimmunological Interactions at the Switch from Acute to Chronic Arthritis

We aim at defining the instructive signals from pathogenic T-lymphocytes, identify and characterise the molecular alternations in the effector cells responsible for non-remitting destructive arthritis and find ways to modulate them.

Establishing an official MOOC-platform of Thuringia universities and production on MOOCs

An e-learning platform will be investigated by Institute of Immunology, FSU Jena, Bauhaus University Weimar and TU Ilmenau. Videos, lectures and additional material will be available at an official MOOC-platform of Thuringian universities.

Outstanding achievements

A Seahorse XFe96 Analyzer for investigation of cellular metabolism was funded by the Thüringer Aufbaubank in 2015.

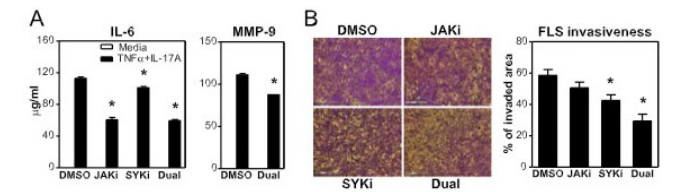


Fig: Effects of januskinase and splenic tyrosine kinase inhibition on fibroblast-like synoviocytes (FLS). A) Cytokine and matrix metalloproteinase production (MMP) of FLS from arthritic mice after stimulation with TNF α and rmlL-17A and treatment with kinase inhibitors B) Representative images showing the invasive potential of FLS from arthritic mice after treatment with kinase inhibitors.

Neuroimmunology and Pain: Arthritis modulation by the 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.

Publications

- Drube S, Kraft F, Dudeck J, Müller AL, Weber F, Göpfert C, Meininger I, Beyer M, Irmeler I, ..., Kamradt T. MK2/3 Are Pivotal for IL-33-Induced and Mast Cell-Dependent Leukocyte Recruitment and the Resulting Skin Inflammation. *J Immunol.* 2016; 197:3662-8.
- Wehmeyer C, Frank S, Beckmann D, Böttcher M, ..., Kamradt T, et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction. *Sci Transl Med.* 2016; 8:330ra35.
- Win SJ, Kühl AA, Sparwasser T, Hünig T, Kamradt T. In vivo activation of Treg cells with a CD28 superagonist prevents and ameliorates chronic destructive arthritis in mice. *Eur J Immunol.* 2016; 46:1193-202.
- Kulkarni U, Karsten CM, Kohler T, ..., Boettcher M, Kamradt T, et al. IL-10 mediates plasmacytosis-associated immunodeficiency by inhibiting complement-mediated neutrophil migration. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137:1487-1497.e6.
- Drube S, Weber F, Göpfert C, Loschinski R, Rothe M, Boelke F, Diamanti MA, Löhn T, Ruth J, ..., Kamradt T. TAK1 and IKK2, novel mediators of SCF-induced signaling and potential targets for c-Kit-driven diseases. *Oncotarget.* 2015; 6:28833-50.

Direktor: Prof. Dr. Herbert Witte
 Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena
 Herbert.Witte@med.uni-jena.de
 www.imsid.uniklinikum-jena.de

Das Institut besteht aus zwei Bereichen: Medizinische Informatik (Prof. Herbert Witte) und Medizinische Statistik und Epidemiologie (Prof. Peter Schlattmann). Es ist auch für die biometrische Beratung von Doktoranden und Forschungsgruppen der Fakultät verantwortlich und unterstützt das Zentrum für Klinische Studien inhaltlich und personell.

Das Institut ist verantwortlich für einen Querschnittsbereich im Studiengang Medizin, für Anwendungs- bzw. Nebenfachangebote in der Informatik und Mathematik sowie für weitere Lehraufgaben (Zahnmedizin, Ernährungswissenschaften, Molekulare Medizin).

Forschungsprojekte

Signal-adaptive, zeitvariante Analyse von Phaseneigenschaften und gerichteten Interaktionen von und zwischen EEG/MEG-Oszillationen

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

Die neuen Verfahren bestehen aus zwei Verarbeitungseinheiten. In der ersten Einheit wird das Signal adaptiv (d.h. in Abhängigkeit von den Signaleigenschaften) in Signalkomponenten zerlegt. Danach werden diese Komponenten mit spezifischen Analyseverfahren verarbeitet. Analysen der Phaseneigenschaften und der effektiven Konnektivität von und zwischen EEG/MEG-Oszillationen spielen dabei eine besondere Rolle. Diese Methodenentwicklungen eröffnen die Möglichkeit, signal-adaptive, frequenz-selektive Konnektivitätsanalysen des Gehirns durchzuführen.

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 (Abb.) und Imputationstechniken für fehlende Daten betreffen. Eine Anwendungsstudie zielt auf die Objektivierung des Therapieerfolgs der Lese-Rechtschreibstörung bei Kindern (vgl. S. 112) eine andere auf die Analyse der kortikalen Korrelate während Balanceaufgaben.

Abb. (S. 53): Ergebnis einer Modul-Verfolgung während einer Balanceaufgabe (beginnt bei 3 s) als Netzwerk- (A) und Alluvial-Diagramm-Darstellung (B).

Weitere Projekte

Therapeutisches Drug Monitoring von Piperacillin bei schwerer Sepsis bzw. Fieber in Neutropenie

(Prof. Dr. Peter Schlattmann), BMBF (CSCC) 2016-2018

(1,3)- β -D-Glucan-basierte vs. Kultur-basierter Diagnose von Candida-Infektionen in Sepsis-Patienten

(Prof. Dr. Peter Schlattmann), BMBF (CSCC) 2016-2018

DISCHARGE: Vergleich diagnostischer Bildgebungstechniken für Patienten mit anhaltendem Brustschmerz und koronarer Herzkrankheit

(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.

Auf hochdimensionale Daten skalierbare Analyse funktioneller Konnektivität im menschlichen Gehirn

(Dr. Lutz Leistritz) BMBF 2012-2015

Im Projekt werden Methoden zur Untersuchung von effektiver Konnektivität (gerichtete Interaktionen) entwickelt, die sich auf hochdimensionale Daten skalieren lassen. Die funktionelle Segmentierung auf der Grundlage von Interaktionen und die Community-Analyse sind zwei Beispiele dafür. Die Methodik wird in einer klinischen Pilotstudie angewendet, in der untersucht wird, inwieweit Effekte einer antiretroviralen Therapie bei Patienten mit HIV-assoziiertem kognitiver Beeinträchtigung mit Änderungen von Interaktionsnetzwerken korrelieren.

Integrierte humane Papillomvirus-DNA als individualisierter Biomarker für den Rezidivnachweis

(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 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.

The institute consists of two working groups: Medical Computer Sciences (head: Prof. Herbert Witte) and Medical Statistics and Epidemiology (head: Prof. Peter Schlattmann). The institute's staff is also responsible for biometric consultation and co-operates with the Centre for Clinical Studies (ZKS). We offer courses for students of human medicine, dentistry, computer sciences/mathematics, nutrition sciences, and molecular medicine.

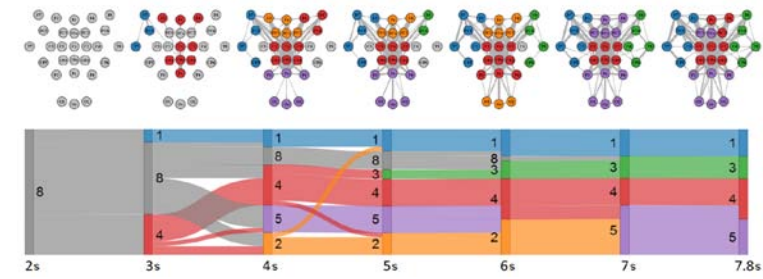


Fig.: Result of a module tracking analysis during a balance task (starts at 3 s) as network (A) and alluvial diagram (B) representation.

Research projects

Signal-adaptive, time-variant analysis of phase properties and directed interactions of EEG/MEG oscillations

The new methodological approaches are composed of two processing units. In the first unit, signals are adaptively (i.e. in dependency of signal properties) decomposed into signal-atoms or signal components. The resulting components are subsequently processed by a specific analysis method in the second unit. Analyses of phase properties and effective connectivity of and between EEG/MEG oscillations are of particular interest. These methodological developments lead to the possibility to perform signal-adaptive, frequency-selective brain connectivity analyses.

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 (Fig.) and imputation techniques (loss of data). One application study aims to objectify the therapeutic success in children with dyslexia (see p. 113) and another to the analysis of cortical correlates during a balance task.

DISCHARGE: Diagnostic Imaging Strategies for Patients with Stable Chest Pain and Intermediate Risk of Coronary Artery Disease

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 ICA (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.

Further projects

Therapeutic drug monitoring for piperacillin

(1,3)- β -D-glucan guided vs. culture-based diagnosis

Exploring large scale functional connectivity in the human brain: From bench to bedside

The project aims at developing a novel methodological approach that enables the identification of directed interactions in large scale systems. The functional segmentation on the basis of interactions and the community analysis are two selected examples. These approaches will be tested in a relevant biological model, i.e. involving changes in brain activity in antiretroviral naïve individuals with HIV-associated cognitive impairment who are starting an antiretroviral treatment.

Integrated human papillomavirus DNA as individualized biomarker for the recurrent detection

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 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.

Publications

- Schiecke K, Wacker M, Benninger F, Feucht M, Leistritz L, Witte H. Matching Pursuit-Based Time-Variant Bispectral Analysis and its Application to Biomedical Signals," IEEE Trans Biomed Eng. 2015; 62:1937-48.
- Leistritz L, Schiecke K, Astolfi L, Witte H, Time-Variant Modeling of Brain Processes. Proc IEEE. 2016; 104:262-281.
- Dewey M, Rief M, Martus P, ..., Schlattmann P, et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. BMJ. 2016; 355:i6420.
- Hochmuth F, Jochem M, Schlattmann P. Meta-analysis of aspirin use and risk of lung cancer shows notable results. Eur J Cancer Prev. 2016, 25:259-68.
- Schlattmann P, Verba M, Dewey M, Walther M. Mixture models in diagnostic meta-analyses--clustering summary receiver operating characteristic curves accounted for heterogeneity and correlation. J Clin Epidemiol. 2015; 68:61-72.

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

Die Forschungsaktivitäten des Institutes konzentrieren sich auf das Verständnis der komplexen Funktionen von Signalproteinen, die alle wesentlichen Funktionen von Zellen und Organismen steuern. Die Untersuchung der pathologischen Bedeutung von ausgewählten Signalproteinen und -reaktionen ist ein wichtiger Schwerpunkt in unseren Forschungsbereichen. Zellmodelle und Mausmodelle ermöglichen einen Einblick in die molekulare Pathologie bestimmter Krankheiten. Die Untersuchungsergebnisse tragen zur Entwicklung therapeutischer Konzepte gegen diese Erkrankungen bei.

Forschungsprojekte

Beeinflussung der Inflammation-Aktivierung in Endothelzellen durch metabolischen Stress

(Prof. Dr. Regine Heller) DFG (RTG 1715) 2015-2018

Daten unserer Gruppe zeigen, dass der Prozess der Autophagie für die Aufrechterhaltung der Endothelfunktion unter basalen Bedingungen und nach Wachstumsfaktorstimulierung essentiell ist. Das hier vorgestellte Projekt untersucht die Interaktion von Autophagie und Aktivierung des Inflammation unter Einfluss von metabolischem Stress. Nach unserer Hypothese wird die inflammatorische Reaktion durch Autophagie kontrolliert und kann bei Erhöhung von metabolischem Stress und/oder Erniedrigung der Autophagie-Aktivität zu Zellschädigung und Zelltod führen.

Die Rolle von Protein-Tyrosinphosphatasen für Sensitivität und Resistenz von CML-Zellen gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren

(Prof. Dr. Frank-D. Böhmer, Prof. Dr. Andreas Hochhaus - KIM II) José Carreras Stiftung 2014-2017

Die grundsätzlich erfolgreiche Behandlung der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) mit Tyrosinkinase-Inhibitoren ist bei verschiedenen Patienten unterschiedlich effizient. Der Status von Protein-Tyrosinphosphatasen (PTP) in den CML-Zellen spielt für Therapieerfolg oder Resistenz wahrscheinlich eine wichtige Rolle. Die Bedeutung bestimmter PTP und ihre Wirkmechanismen sollen in Untersuchungen an Patientenproben und in Zellmodellen aufgeklärt werden.

Der mTORC1-Signalweg als Schnittstelle zwischen Stoffwechsel und zellulärer Anpassungsfähigkeit

(Dr. Ignacio Rubio) DFG (RTG 1715) 2015-2018

mTORC1 ist ein zentraler Regulator des zellulären Stoffwechsels. Eine entartete, hohe mTORC1-Aktivität ist z.B. ein Merkmal von Diabetes und Krebs. In Zusammenarbeit mit der Kinderklinik untersuchen wir, inwiefern die für Tuberous Sclerosis (TSC)-Patienten charakteristisch erhöhte mTORC1-Aktivität die Adaptationsfähigkeit von Immunzellen bei Toleranz- oder Priming-Prozessen beeinflusst. Wir vermuten, dass erhöhte und nicht modulierbare mTORC1-Aktivität in TSC metabolische Veränderungen verhindert, die für die Plastizität von Immunzellen notwendig sind.

Toleranz oder Sensibilisierung: Molekulare Signaturen anhaltender Mikrogliaanpassung

(Prof. Dr. Reinhard Wetzker, Prof. Dr. Reinhard Bauer) DFG (RTG 1715) 2015-2018

Unsere Arbeitsgruppe identifizierte PI3K γ als wesentlichen Regulator inflammatorischer Reaktionen (Proliferation, Migration, Phagozytose, Zytokin-Freisetzung) in Mikrogliazellen nach infektiöser und ischämischer neuronaler Schädigung. Nun soll untersucht werden, inwieweit Mikroglia in der Lage ist, ein immunologisches Gedächtnis zu entwickeln, d.h. ob nach wiederholter inflammatorischer Stimulation dosisabhängig eine modifizierte Zellantwort auftritt. Zusätzlich soll eine mögliche Rolle von PI3K γ als Mediator mikroglialer Sensibilisierung bzw. Toleranzentwicklung untersucht werden.

Rezeptor-Protein-Tyrosinphosphatasen, welche 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 zwei RPTP identifiziert, welche die Aktivität der RTK FLT3 unterdrücken. Das Projekt untersucht, inwieweit diese RPTP die Onko-RTK FLT3 ITD *in vitro* und *in vivo* kontrollieren können.

Abb. (S. 55): Monozytose von FLT3^{ITD/ITD} Ptpcr (CD45) knockout Mäusen. Blutausstriche von B6 Wildtyp, Ptpcr knockout, FLT3 ITD und doppelt mutierten Mäusen. Die Kombination beider genetischen Läsionen führt zu einer ausgeprägten Monozytose.

Herausragende Leistungen

Als Nachwuchswissenschaftler des Institutes konnten Nderim Kryeziu und Odeta Meçe auf der Jahrestagung der DGAF 2015 und Ledia Vasjari auf dem Kongress der Signal Transduction Society 2016 in Weimar jeweils Posterpreise erringen.

The research activities in the Institute of Molecular Cell Biology are aimed to contribute to the understanding of the complex functioning of signaling proteins. Signaling proteins exhibit relay functions between the molecular components and the complex phenotype of organisms.

The exploration of the pathological relevance of signaling processes is an important focus of the institute. Cellular and mice models allow insights into the molecular pathology of selected diseases. The results of our studies contribute to the development of therapeutic concepts against these diseases.

Research projects

The impact of metabolic stress on inflammasome activation in endothelial cells

Data from our group show that autophagy is essentially involved in the maintenance of endothelial function under basal and growth factor-stimulated conditions. The current project investigates the interaction of autophagy and the activation of the inflammasome under metabolic stress conditions. We propose that the inflammatory response is counterbalanced by autophagy while either increasing metabolic stress or inhibiting autophagy may lead to cellular damage and cell death.

The role of protein-tyrosine phosphatases in CML

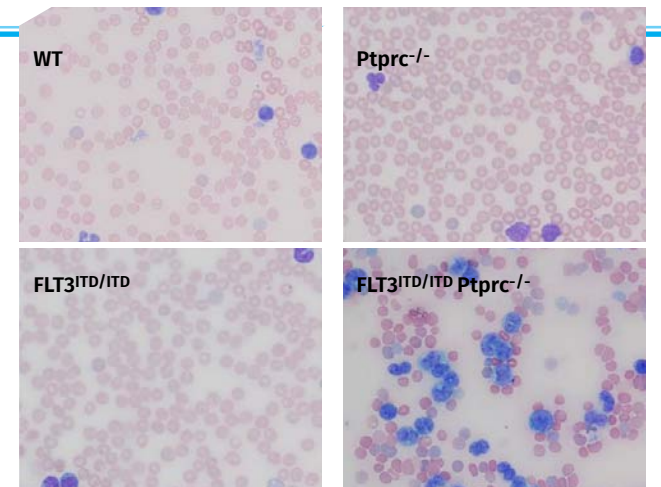
The generally successful therapy of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors is differentially effective in different patients. The status of protein-tyrosine phosphatases (PTPs) may play an important role for success of therapy or relative resistance. The importance of specific PTPs in this response, and the underlying mechanisms shall be uncovered by analyses of patient samples and investigations in cell models.

Role of the mTORC1 pathway in immune adaptation to genotoxic and inflammatory stress

mTORC1 is a major regulator of the metabolic and proliferative fate of cells. Aberrant mTORC1 activity, as found in Tuberous Sclerosis (TSC), is a hallmark of diabetes and cancer. In cooperation with the Children's Hospital we investigate to what extent aberrant mTORC1 activity compromises the ability of immune cells from TSC patients to adapt to particular inflammatory conditions of endotoxin tolerance and priming. Overwhelmingly high mTORC1 activity in TSC^{-/-} cells might impede metabolic changes required to adapt to the inflammatory challenges.

Tolerance or sensitization: Molecular signatures of enduring microglial adaptation

Recently, we identified PI3K γ as a key regulator of inflammatory reactions (proliferation, migration, phagocytosis, cytokine release) in microglial cells in response to neuronal injury due to infection and ischemia. The current approach intends to clarify if microglia is able to develop immunological memory, i.e., whether or not a modified cellular response occurs after repeated inflammatory challenges. A possible role of PI3K γ as a mediator of microglial sensitization and tolerance is studied.



Receptor protein-tyrosine phosphatases control activity of the oncoprotein FLT3 ITD

Antagonistically acting receptor tyrosine phosphatases (RTP) can impair activity of oncoproteins. Previous work identified two RTP counteracting the receptor tyrosine kinase FLT3. The aim of the study is the characterization of their role in regulating the oncoprotein FLT3 ITD.

Fig. (above): Monocytosis of FLT3^{ITD/ITD} Ptpcr (CD45) knockout mice. Peripheral blood smears of B6 wild type, Ptpcr knockout and FLT3 ITD double mutated mice. The combination of both genetic lesions leads to significant monocytosis.

Outstanding achievements

Poster prizes were awarded to Nderim Kryeziu and Odeta Meçe at the Annual Meeting of DGAF in 2015 and to und Ledia Vasjari at the Signal Transduction Society Congress in Weimar in 2016.

Publications

- Jayavelu AK, Müller JP, Bauer R, Böhmer SA, Lässig J, ..., Böhmer FD. NOX4-driven ROS formation mediates PTP inactivation and cell transformation in FLT3ITD-positive AML cells. *Leukemia*. 2016; 30:473-83.
- Pai GM, Zielinski A, Koalick D, Ludwig K, Wang Z-Q, Borgmann K, Pospiech H, Rubio I. TSC loss distorts DNA replication programme and sensitises cells to genotoxic stress. 2016; *Oncotarget*, 2016; doi: 10.18632/oncotarget.13378
- Schmidt C, Frahm C, Schneble N, Müller JP, Brodhun M, Franco I, Witte OW, Hirsch E, Wetzker R, Bauer R. Phosphoinositide 3-Kinase γ restrains neurotoxic effects of microglia after focal brain ischemia. *Mol Neurobiol*. 2016; 53:5468-79.
- Schneble N, Müller J, Kliche ST, 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*. 2016; doi: 10.1002/glia.23100.
- Njeru J, Melzer F, Wareth G, El-Adawy H, Henning K, Pletz MW, Heller R, Kariuki S, Fèvre E, Neubauer H; Human brucellosis in febrile patients seeking treatment at remote hospitals, Northeastern Kenya, 2014-2015. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22:2160-4.

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

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

Der Forschungsschwerpunkt liegt auf der Untersuchung der Funktion und Regulation heptahelikaler Rezeptoren.

Forschungsprojekte

Die Rolle des Gerüstproteins EBP50 im Vomeronasalorgan – von der Protein-Interaktion zur Physiologie der Pheromonwahrnehmung

(Prof. Dr. Eva Maria Neuhaus) DFG SPP1392 2013-2017

Bei den meisten Säugetieren erkennt das vomeronasale System eine Vielzahl von Liganden, durch die olfaktorisch getriebene, soziale und sexuelle Verhaltensweisen vermittelt werden. Bereits sehr niedrige Stimulus-Konzentrationen werden effizient durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren (V1R, V2R, FPR-RS) detektiert. In dem Projekt wird die Rolle von PDZ-Domänen enthaltenden Gerüstproteinen für die hohe Empfindlichkeit dieses Signalwegs untersucht. Solche Proteine spielen vermutlich eine wichtige Rolle für die molekulare Organisation der Signaltransduktionskaskade.

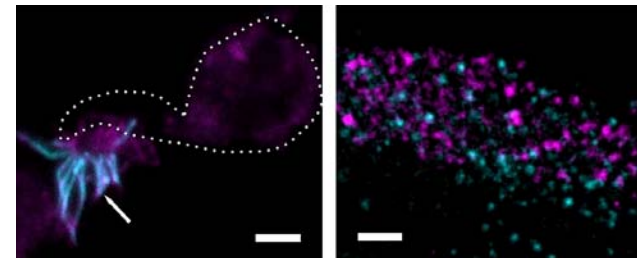


Abb. 1: Co-labeling of NHERF1 (cyan, a PDZ domain containing scaffolding protein) and Gai2 (magenta)

CXCL12-abhängige Entwicklung neuronaler Strukturen unter dem Einfluss von CXCR7

(Prof. Dr. Ralf Stumm) DFG 2016-2019

Chemotaktische Zytokine (Chemokine) steuern die Wanderung und Verankerung von Zellen im Organismus. Das Vorhaben konzentriert sich auf das Chemokin CXCL12 und seine Rezeptoren CXCR4 und CXCR7. Alle drei Moleküle sind lebensnotwendig und entscheidend an der Entwicklung des Nervensystems und des kardiovaskulären Systems sowie der Blutbildung beteiligt. Auch Krankheitsprozesse wie Krebs und Metastasierung werden von CXCL12 beeinflusst. Während CXCR4 als konventioneller Chemokinrezeptor fungiert, der CXCL12-Signale über heterotrimer G-Proteine ins Zellinnere leitet, reguliert CXCR7 die Verfügbarkeit von CXCL12 im Gewebe. Das Projekt erforscht, wie CXCR4 und CXCR7 bei der Vermittlung der CXCL12-Signale im sich entwickelnden Nervensystem interagieren. Es liefert grundlegende Erkenntnisse über die Funktionsweise atypischer Rezeptoren bei der Chemokin-geliteten Zellwanderung.

Abb. 2 (S. 57): Das konfokale Bild zeigt eine dreifach Immunfluoreszenz für den konventionellen Rezeptor CXCR4 (blau) und den atypischen Rezeptor CXCR7 (rot) in einem tangential ...

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 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.

Regulierte Endozytose und postendozytotischer Transport von Somatostatin-Rezeptoren

(Prof. Dr. Stefan Schulz) DFG 2015-2017

Die Überexpression der fünf Somatostatin-Rezeptoren (sst1-sst5) ist die molekulare Basis für die Verwendung stabiler Somatostatin-Analoga wie Octreotid in der Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore. Ziel des Projekts ist es, 1) die Mechanismen der Phosphorylierung und Internalisierung des sst3 Somatostatin-Rezeptors aufzuklären, 2) die pharmakologischen Zielstrukturen neuer Pan-Somatostatin-Analoga zu identifizieren und näher zu charakterisieren, 3) die Funktion der Internalisierung für das diagnostische und therapeutische Somatostatin-Rezeptor-Targeting zu bestimmen, und 4) die molekularen Mechanismen und funktionellen Konsequenzen der unterschiedlichen Dephosphorylierung des sst2 und sst5 Rezeptors vergleichend zu analysieren.

Regulation der Morphintoleranz durch alternatives Spleißen

(Prof. Dr. Stefan Schulz) DFG 2013-2016

Die Wirkungsabnahme bei wiederholter Morphingabe ist ein klassisches Beispiel der pharmakologischen Toleranz. Ziel des Projekts ist es, 1.) das Ausmaß der Opioidtoleranz in einer neuen TPD-MOR knockin Maus (Mutation aller C-terminalen Serin- und Threoninreste zu Alanin) zu bestimmen, 2.) den Beitrag der GRK5-vermittelten Signalübertragung an erwünschten und unerwünschten Morphinwirkungen in GRK5 knockout Mäusen zu charakterisieren, und 3.) die Regulation und die funktionellen Konsequenzen der μ -Opioid-Rezeptor-Dephosphorylierung durch PP1 γ aufzuklären. 4.) opioid-vermittelte cAMP Signale endogener μ -Opioid-Rezeptoren mit Hilfe eines Epac-basierten FRET-Sensors zu analysieren.

The Institute of Pharmacology and Toxicology Jena investigates function and regulation of heptahelical receptors and is involved with teaching students of medicine, molecular medicine, dentistry, pharmacy, clinical pharmacy and chemistry.

Research projects

Role of the scaffolding protein EBP50 in the vomeronasal organ

In most mammals, the vomeronasal system detects a variety of (semio) chemicals that mediate olfactory-driven social and sexual behaviors. Vomeronasal chemosensation depends on G protein-coupled receptors (V1R, V2R, FPR-rs) that operate at remarkably low stimulus concentrations, thus, indicating a highly sensitive and efficient signaling pathway. In the present proposal, we aim to identify and investigate PDZ domain-containing proteins as putative molecular organizers of signal transduction in vomeronasal neurons.

Fig1 (p. 56): Co-labeling of NHERF1 (cyan, a PDZ domain containing scaffolding protein) and Gai2 (magenta)

CXCL12-dependent development of neural structures under the influence of CXCR7

Chemotactic cytokines (chemokines) control migration and anchoring of cells in the organism. Here we concentrate CXCL12 and the cognate receptors CXCR4 und CXCR7. All three molecules exert vital functions and are critically involved in the development of the nervous system and cardiovascular system as well as hematopoiesis. They also contribute to disease processes like cancer and metastasis formation. While CXCR4 acts as conventional chemokine receptor transducing CXCL12 signals via heterotrimeric G proteins, CXCR7 regulates CXCL12 availability in tissues. We explore how CXCR4 and CXCR7 interact in the process of CXCL12 signal transduction in the developing nervous system. It provides fundamental insight into the functioning of atypical receptors in chemokine-guided cell migration.

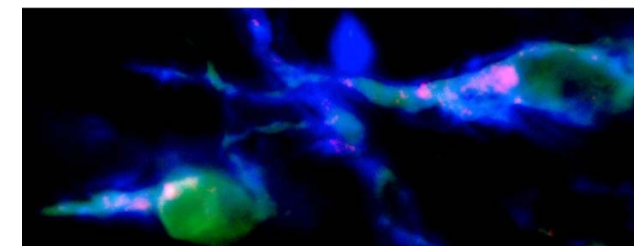


Fig. 2: The confocal image demonstrates a triple immunofluorescence for the conventional receptor CXCR4 (blue) and the atypical

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

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.

Regulated endocytosis and transport postendozytotischer of somatostatin receptors

The overexpression of five somatostatin receptors (sst1-sst5) is the molecular basis for the use of stable somatostatin analogues such as octreotide in the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. The aim of this project is 1) to elucidate the mechanisms of phosphorylation and internalization of the sst3 somatostatin receptor, 2) to identify the pharmacological targets of new pan-somatostatin analogues 3) to determine the role of the receptor internalisation during diagnostic and therapeutic somatostatin receptor targeting, and 4) to analyze the molecular mechanisms and functional consequences of different dephosphorylation of sst2 and sst5 receptors.

Regulation of morphine tolerance by alternative Splicing

The decreased analgesia after repeated morphine administration is a classic example of pharmacological tolerance. The aim of the project is 1) to determine the extent of opioid tolerance in a new TPD MOR knockin mouse (mutation of all C-terminal serine and threonine residues to alanine), 2) to characterize the contribution of GRK5-mediated signal transmission to desired and adverse effects of morphine in GRK5 knockout mice, 3) to elucidate the regulation and the functional consequences of μ -opioid receptor dephosphorylation by PP1 γ . 4.) to analyze opioid-mediated cAMP signals of endogenous μ -opioid receptors using an Epac-based FRET-sensor.

Publications

- Abe P, Molnár Z, Tzeng YS, Lai DM, Arnold SJ, Stumm R. Intermediate Progenitors Facilitate Intracortical Progression of Thalamocortical Axons and Interneurons through CXCL12 Chemokine Signaling. *J Neurosci*. 2015; 35:13053-13063.
- Henkel B, Droese DR, Ackels T, Oberland S, Spehr M, Neuhaus EM. Co-expression of anosmin in cilia of olfactory sensory neurons. *Chem. Senses*, 2015; 40:73-87.
- Kaemmerer D, Specht E, Sängler J, Wirtz RM, Sayeg M, Schulz S, Lupp A. Somatostatin receptor in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms: New diagnostic, prognostic and therapeutic markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:831-840.
- Lehmann A, Kliewer A, Günther T, Nagel F, Schulz S. Identification of phosphorylation sites regulating sst3 somatostatin receptor trafficking. *Mol Endocrinol*. 2016; 30:645-659.
- Mann A, Illing S, Miess E, Schulz S. Different Mechanisms of homologous and heterologous μ -opioids receptor phosphorylation. *Br J Pharmacol*. 2015; 172:311-316

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

In unserem Institut bieten wir den Patienten ein breites Spektrum an diagnostischen und therapeutischen Methoden unter Verwendung fortschrittlichster Bildgebungstechnik. Wir setzen auf modernste und schonende minimal-invasive Behandlungsmethoden wie z.B. Myom- und Prostataembolisationen oder Laserbehandlungen bei paVK.

Im Frühjahr 2015 wurde ein 9.4 T-Hochfeld-Kleintier MR-Tomograph der Bruker BioSpin MRI GmbH in Betrieb genommen und seit Januar 2016 ist im Notfallzentrum ein CT-Gerät „Revolution“ von GE Healthcare als erst drittes dieser Art in Deutschland für die exakte und schnelle Diagnostik im Einsatz.

Forschungsprojekte

CT-Prognoseabschätzung des neurologischen Outcome nach Reanimation bei Herz-Kreislaufstillstand

(Prof. Dr. Thomas E. Mayer) 2015-2017

Ziel des Projektes ist es, mit der „einfachen“ und altbewährten Methode der craniellen CT ein Instrument zu entwickeln, um der Lösung eines großen klinischen Problems bei reanimierten Patienten näher zu kommen. Das native CT soll eine sichere frühe Prognoseabschätzung des neurologischen Outcome ermöglichen. Dazu wird eine automatisierte Dichte- und Volumenmessung an wenigen spezifischen anatomischen Regionen durchgeführt und mit einer Altersgruppe, für die Normalwerte vorliegen, gematcht. Parallel werden prospektive MRTs bei intensivpflichtigen Patienten durchgeführt.

NanoBEL – Biologische Elimination komplexer diagnostischer Nanopartikel

(Prof. Dr. Ingrid Hilger) BMBF 2015-2018

NanoBEL befasst sich mit der Abschätzung von Langzeit-Effekten der Exposition magnetischer Nanopartikel (MNP, beispielsweise als Folge von regelmäßigen Bildgebungssitzungen), der Bedeutung von Degradations- und Eliminationsprozessen entlang des Lebenszyklus der MNP sowie der Auswirkung der MNP-Exposition im Zusammenhang mit Erkrankungen mit hoher sozioökonomischer Relevanz (Krebs, Entzündungen).

Histologie- und MRT-basierte dreidimensionale Eisenkartierung des menschlichen Gehirns

(Dr.-Ing. Andreas Deistung, Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach) Österreichische Nationalbank 2015-2017

Das Ziel des Gemeinschaftsprojektes zwischen der Fachhochschule Kärnten, der Medizinischen Universität Wien und dem Universitätsklinikum Jena besteht darin, mithilfe der MRT die Konzentration von Eisen sichtbar und auswertbar zu machen. Hochauflösende, eisenempfindliche MRT-Kopfaufnahmen (z. B. erstellt mittels quantitativer Suszeptibilitätskartierung) von Körperspendern und anschließende histologische Aufbereitung derselben Gehirne werden mit dem Ziel durchgeführt, einen dreidimensionalen Atlas eines vollständigen menschlichen Gehirns zu erstellen, welcher histologische Eisen- und Myelinfärbungen mit MRT-Bildern verbindet (siehe Abb. S. 8).

NoCanTher – Nanomedizin für die multimodale Therapie

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

Multimodale und minimal-invasive Behandlung von Tumoren mit Hilfe von multivalenten magnetischen Nanopartikeln. Ziel ist die langfristige Implementierung einer effizienten und schonenden Methode zur Krebstherapie durch den Aufbau und die Erprobung von multimodalen therapeutischen Agenten (zellkulturtechnische, mikroskopische, molekularbiologische, chromatographische, *in vivo* bildgebende Techniken, Tierversuche).

Abb. (S. 59) Das NoCanTher-Konsortium entwickelt und testet multivalente magnetische Nanopartikel für den Einsatz in einer kombinierten Therapie gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Neurotransmitter-Stoffwechsel und funktionelle Konnektivität im Gehirn von Schmerzpatienten bei multimodaler Schmerztherapie

(Dr.-Ing. Alexander Gussev) DFG 2016-2018

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

Weitere Projekte

Ultra-Mamma – Dynamische und polarimetrische UWB-Mikrowellenbildgebung zur Erkennung von Brustkrebs

(Prof. Dr. Ingrid Hilger) DFG 2014-2016

Techniken zur Segmentierung, Quantifizierung und Parametrisierung des zerebralen Gefäßsystems auf der Grundlage von MRT-Daten

(Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach) DFG 2011-2015

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

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

At our institute, patients are offered a broad spectrum of diagnostic and therapeutic methods by utilization of the most advanced techniques. We focus on modern minimal-invasive treatment methods such as the uterine fibroid and prostate embolization or the treatment of peripheral artery diseases with laser.

In spring 2015, a high-field 9.4 T MRI scanner from Bruker BioSpin MRI GmbH for small animals was commissioned. Since January 2016 the new CT “Revolution” of GE Healthcare is operating in our emergency center for exact and rapid diagnostic purposes. It is the third device of its kind in Germany.

Research projects

Prognosis of neurological outcome after resuscitation in cardiac arrest using CT

Approaching a solution of a major clinical problem in patients with reanimation, we want to develop the “simple” and old proven method of cranial CT into a reliable instrument for early prognostic assessment of the neurological outcome. For that, an automated density and volume measurement is performed on a few specific anatomical regions and is matched with an age group normal values are available for. In parallel, prospective MRIs are being carried out in intensive-care patients.

NanoBEL- Biological elimination of complex diagnostic nanoparticles

NanoBEL is focused on the risk assessment of the long-term effects of magnetic nanoparticle exposition particularly after repeated administrations, as well as the role of degradation and elimination in the life-cycle of the nanoparticles in diseases like cancer and inflammation. Innovative magnetic nanoparticle formulations with a high relevance for future diagnostic applications are taken into consideration, as well as the development and optimization of magnetic nanoparticles.

Histologically based 3D iron and myelin validation map and its comparison to MRI mapping

The aim of this cooperation project between the Universities Jena and Vienna and the Technical College Klagenfurt is the creation of a high-resolution, three-dimensional atlas of a complete human brain, which connects histological iron and myelin stains with MR images using e.g. quantitative susceptibility mapping (see fig. p. 9).

Further projects

UltraMAMMA – dynamic and polarimetric ultra wideband microwave sensing for medical imaging and detection of breast cancer

MRI techniques for segmentation, quantification, and parameterization of the cerebral vascular system

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

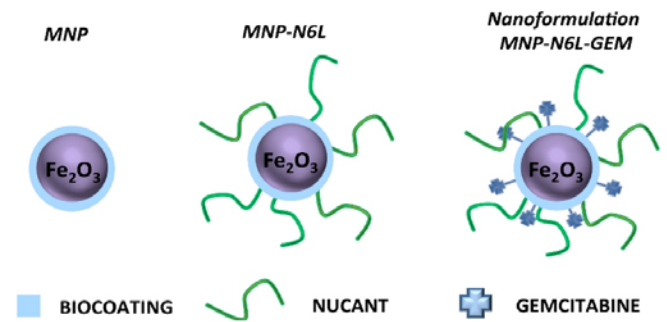


Fig.: The NoCanTher consortium aims to scale-up under GMP conditions and evaluate a nanoformulation based on magnetic nanoparticles for a combined therapy against pancreatic cancer.

NoCanTher – Nanomedicine for multimodal therapy

Nanoformulations as therapeutic approach against pancreatic and breast cancer are based on magnetic iron oxide nanoparticles multifunctionalized with a target peptide and an anticancer chemical drug, allowing for a synergistic therapeutic effect produced by the combination of intracellular drug delivery and magnetic hyperthermia. The project aims at translating one of these nanoformulations to early clinical development for pancreatic cancer.

Neurotransmitter turnover and functional connectivity in the brain under multimodal pain treatment

We investigate short term effects of an interdisciplinary, multimodal pain therapy 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 pain. Patients are examined before and after treatment by MR spectroscopy and resting state functional MRI.

Publications

- Cleve M, Gussev A, Reichenbach JR. In vivo detection of acute pain-induced changes of GABA+ and Glx in the human brain by using functional 1H MEGA-PRESS MR spectroscopy. *Neuroimage*. 2015; 105:67-75.
- Tansi FL, Rüger R, Böhm C, Kontermann RE, Teichgräber UK, Fahr A, Hilger I. Potential of activatable FAP-targeting immunoliposomes in intraoperative imaging of spontaneous metastases. *Biomaterials*. 2016; 88:70-82.
- Stapf M, Pömpner N, Teichgräber U, Hilger I. Heterogeneous response of different tumor cell lines to methotrexate-coupled nanoparticles in presence of hyperthermia. *Int J Nanomedicine*. 2016; 11:485.
- Teichgräber U, Aschenbach R, et al. The effectiveness of the paclitaxel-coated Luminor® balloon catheter versus an uncoated balloon catheter in superficial femoral and popliteal arteries in preventing vessel restenosis or reocclusion: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17:528.
- Kasel-Seibert M, Lehmann T, Aschenbach R, Guettler FV, Abubrig M, Grimm MO, Teichgräber U, Franiel T. Assessment of PI-RADS v2 for the Detection of Prostate Cancer. *Eur J Radiol*. 2016; 85:726-31.

Direktor: Prof. Dr. Christian A. Hübner
Adresse: Kollegengasse 10, 07743 Jena
Christian.Huebner@med.uni-jena.de
www.humangenetik.uniklinikum-jena.de

Das Institut beschäftigt sich mit der Aufklärung der Mechanismen und Ursachen ausgewählter erblicher Krankheiten, der Erforschung der Mechanismen der Krebsentstehung sowie der Rolle epigenetischer Faktoren während Entwicklung und Altern. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Untersuchung chromosomaler Aberrationen und der Interphasekernstruktur. Für unsere genetische Forschung und Diagnostik konnten wir 2015 einen neuen Hochleistungssequenzierer in Betrieb nehmen.

Forschungsprojekte

Automatisierte 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.

Die Rolle von epigenetischen Regulationsmechanismen bei altersassoziierten Veränderungen inhibitorischer kortikaler Interneurone

(Dr. Geraldine Zimmer) IZKF 2016-2018

Inhibitorische Interneurone der Großhirnrinde sind besonders anfällig für altersbedingte strukturelle und funktionelle Defekte und tragen dadurch zu altersassoziierten kognitiven Einschränkungen bei. Epigenetische Mechanismen der Genregulation sind essentiell für das neuronale Überleben und scheinen beim altersbedingten Verlust von Interneuronen eine entscheidende Rolle zu spielen. In diesem Projekt untersuchen wir den Einfluss von epigenetischen Faktoren auf die Regulation der Aktivität und das Überleben kortikaler Interneurone am Mausmodellsystem.

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

(PD Dr. Thomas Liehr) BMWi 2016-2019

Ziele des vorliegenden FuE-Vorhabens sind die Entwicklung neuer Verfahren zur Markierung von Nukleinsäuren und neuer 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 am Beispiel von Multifarben-FISH-Sonden erfolgen.

Herausragende Leistungen

PD Dr. Ingo Kurth wurde 2016 zum Heisenberg-Professor berufen. Zusammen mit Prof. Christian Hübner erhielt er den Thüringer Grundlagenforschungspreis 2016. Ein Verfahren zur Sepsis-Behandlung mit Schilddrüsenhormon-Derivaten wurde zum Europäischen Patent angemeldet.

Analyse der zellulären Seneszenz durch Androgenrezeptor-Antagonisten

(Prof. Dr. Aria Baniahmad) Astellas GmbH Europe 2016-2018

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 Therapieziel. Wir konnten einen neuen Mechanismus der Hemmung des Prostatakarzinoms identifizieren, indem Androgenrezeptor-Antagonisten zelluläre Seneszenz induzieren, welches das Tumorstadium hemmt. Dieses Projekt dient unter Nutzung von Kombinationsansätzen (Inhibitoren, knockdown, CRISPR/Cas) der Analyse der zellulären Signalwege, die zur Hemmung der Tumorzellproliferation und zur Induktion der zellulären Seneszenz führen.

Gestörte selektive Autophagie bei FAM134B-assoziiierter Neuropathie

(Prof. Dr. Christian Hübner) DFG 2011-2019

Wir konnten zeigen, dass Mutationen im FAM134B Gen Ursache einer schweren Polyneuropathie sein können. In der ersten Förderphase konnten wir zeigen, dass FAM134B im endoplasmatischen Retikulum (ER) lokalisiert, wo es als Rezeptor für LC3 den Abbau von ER über Autophagie (Retikulophagie) triggert. In der zweiten Förderphase wollen wir die molekularen Mechanismen weiter charakterisieren und auch die Funktionen der beiden Homologe FAM134A und FAM134C für Retikulophagie untersuchen.

Abb. (S. 61): Verglichen mit Kontrollen (A), zeigen alpha-interkalierende Zellen in einem Mausmodell für distal renale tubuläre Azidose einen Verlust intrazellulärer Vesikel und eine Akkumulation lysosomaler Einschlüsse (B). Die Anfärbung von p62 (grün) und Ubiquitin (rot) spricht für einen Autophagiedefekt (C). Maßstab A und B 500 nm, Maßstab in C 10 µm.

Weitere Projekte

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

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

Renale Chlorid-Kanäle und deren Bedeutung für die Blutdruckregulation

(Prof. Dr. Christian Hübner), Else-Kröner-Fresenius-Stiftung 2014-2018

The institute focuses at 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.

Research projects

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.

Epigenetic modulation of cortical interneuron survival by the DNA-methyltransferase 1 over life time

The selective vulnerability of cortical inhibitory interneurons contributes to the cognitive decline of the elderly. In this project, we investigate the role of epigenetic key players in modulating neuronal activity over life time underlying the age-associated decline in interneuron number and its consequences for brain function exploiting the mouse model system.

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 methods for the labeling of nucleic acids and the development of 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 of multicolor-FISH probes.

Analysis of cellular senescence by androgen receptor antagonists

The development of the normal prostate and prostate cancer is dependent on androgens and the androgen receptor. Prostate cancer is the leading cancer and second leading cause of death in men. The inhibition of the androgen receptor is a major goal in treatment. We identified that inhibition of the receptor by antagonists leads to the induction of cellular senescence, a cellular program that stops cell division. In this project combinatorial treatments with signaling inhibitors knockdown and CRISPR/Cas shall identify the novel antagonist-mediated induction of cellular senescence in tumor cells.

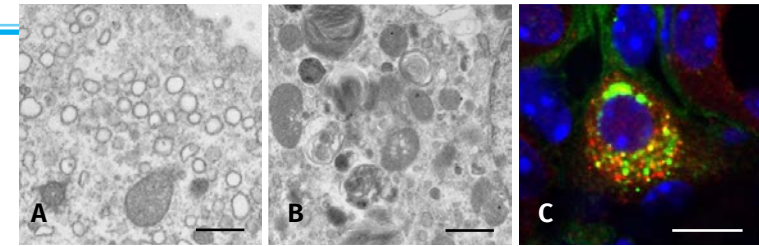


Fig.: Compared with wild-type (A), the ultrastructural architecture of alpha-intercalated cells in a mouse model for distal renal tubular acidosis (B) is characterized by lysosomal inclusions. The p62 (green) and ubiquitin (red) staining suggests a defect of autophagy (C). Scale bar A and B 500 nm, scale bar C 10 µm.

Impaired selective autophagy in FAM134B-associated neuropathy

We could show that mutations in FAM134B are associated with a severe polyneuropathy. In the first funding period we could show that FAM134B serves as a receptor for LC3, which mediates the selective autophagy of the endoplasmic reticulum. In the second funding period we will address the molecular mechanisms that regulate this process and will also study the role of the homologues FAM134A and FAM134C within this process.

Further projects

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

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

Outstanding achievements

Dr. Ingo Kurth was appointed Heisenberg professor in 2016. Together with Prof. Christian Hübner, he was awarded the Thüringer Grundlagenforschungspreis 2016. A European patent was filed for Thyroid Hormone Derivatives for Treatment of Sepsis.

Publications

- Khaminets A, Heinrich T, ... Kurth I, Hübner CA, Dikic I. Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature*. 2015; 522:354-8.
- Gerstmann K, Pensold D, Symmank J, Khundadze M, Hübner CA, Bolz J, Zimmer G. Thalamic afferents influence cortical progenitors via ephrin A5-EphA4 interactions. *Development*. 2015; 142:140-5.
- Esmaeili M, Jennek S, Ludwig S, Klitzsch A, Kraft F, Melle C, Baniahmad A. The tumor suppressor ING1b is a novel corepressor for the androgen receptor and induces cellular senescence in prostate cancer cells. *J Mol Cell Biol*. 2016; 8:207-20.
- Varga RE, Khundadze M, ... Kurth I, Beetz C, Hübner CA. In Vivo Evidence for Lysosome Depletion and Impaired Autophagic Clearance in Hereditary Spastic Paraplegia Type SPG11. *PLoS Genet*. 2015; 11:e1005454
- Reichwald K, Petzold A, Koch P, Downie BR, Hartmann N, et al. Insights into Sex Chromosome Evolution and Aging from the Genome of a Short-Lived Fish. *Cell*. 2015; 163:1527-3

Das Institut für Pathologie ist umfänglich in die Lehre der medizinischen und der biologisch-pharmazeutischen Fakultät eingebunden und war an der Weiterentwicklung des Studienganges „Molekulare Medizin“ und des Neigungs-orientierten Medizinstudiums (JENOS) sowie an der Implementierung des Studienganges „Medizinische Photonik“ beteiligt. Es hat die Forschungskoordination im UniversitätsTumorCentrum inne, leitet eigene Drittmittelprojekte, ist Partner in einer Reihe industrieförderter Studien und organisiert das jährliche Doktorandensymposium zur Krebsforschung in Dornburg.

komm. Direktorin: Prof. Dr. Gita Mall
Adresse: Ziegelmühlenweg 1, 07743 Jena
pathologie@med.uni-jena.de
www.pathologie.uniklinikum-jena.de

Forschungsprojekte

Netzwerk Virtuelle Leber

(PD Dr. Olaf Dirsch, Prof. Dr. Uta Dahmen) BMBF 2010-2015

Zentrales Anliegen des Virtual Liver - Netzwerkes ist die Entwicklung eines dynamischen multi-scale Modells der Leber, in das Daten der humanen Leberphysiologie, -morphologie und -funktion eingebunden werden sollen. Die durch die Projektleiter koordinierten (D4) bzw. mitbearbeiteten (D1, C1, C6) Projektteile beschäftigen sich mit der Regulation der Lebergröße, mit der Regulation des Blutflusses und der hepatischen Perfusion, mit der Funktion und Morphologie der Leberläppchen, sowie mit der Organisation und Funktion des sinusoidalen Systems im Rahmen der Leberregeneration.

NanoBEL: Elimination von Nanopartikeln aus biologischen Systemen

(PD Dr. Bernd Romeike, Prof. Dr. Iver Petersen) BMBF 2015-2018

Nanopartikel erlangen eine zunehmende Bedeutung im alltäglichen Leben. Allerdings ist das Schicksal von Nanopartikeln in biologischen Systemen bislang wenig erforscht. Insbesondere zur Elimination von Nanopartikeln ist bisher nur wenig bekannt. Ziel des Verbundprojektes ist es, die Elimination von Nanopartikeln aus biologischen Systemen zu untersuchen. Unser Teilprojekt besteht in der translationalen Visualisierung der Nanopartikel wobei wir traditionelle und moderne morphologische Techniken einbringen.

Schnelle Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung

(Prof. Dr. Iver Petersen) BMWi/AiF 2013-2016

Ziel des Projektes ist die Entwicklung einer schnellen Fluoreszenz *in situ* Hybridisierungs-Methode (Fast-FISH), die es erlaubt, diagnostisch belastbare FISH-Signale nach einer Hybridisierungszeit von nur ein bis zwei Stunden zu generieren. Darüber hinaus sollen neue innovative Multicolor-FISH-Sonden für die Diagnostik seltener Tumore entwickelt werden. Aufgabe des Institutes ist die Auswahl des Untersuchungsmaterials sowie die *in situ*-Validierung der neuen Techniken und Sonden.

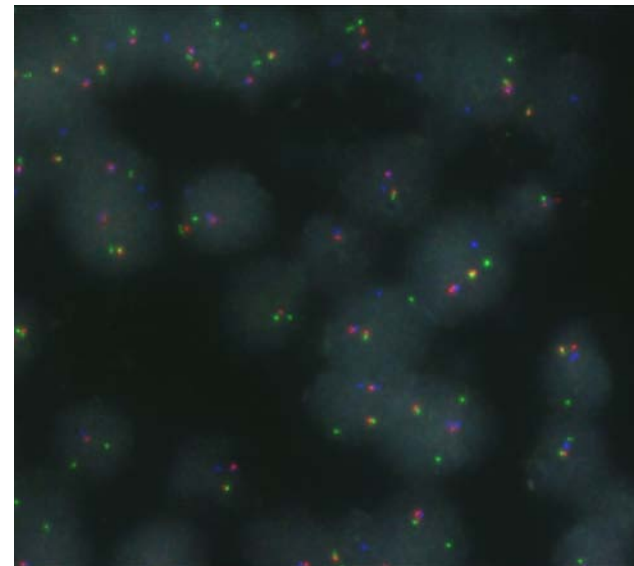


Abb.: Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH) zum Nachweis einer Gentranslokation mit Entstehung eines EWSR1-Fli1-Fusionsgenes beim Ewing Sarkom. Rote und grüne Signale zeigen Genabschnitte des EWSR1-Gens, blau das Fli-1-Gen. Die pinkfarbenen Signale zeigen die Fusion von rotem EWSR1-Bruchstück mit dem Fli1-Gen (Kombination aus rot + blau).

The Institute of Pathology was intensively involved in teaching at the medical and biological faculties: for instance in the improvement and implementation of the degree programs “Molecular Medicine” and “Medical Photonics” as well as of JENOS. The institute was partner in several integrated research projects, has successfully applied for externally funded research projects and takes part in several external funded studies. It is responsible for the research coordination in the University Tumor Centre and organizes the yearly Postgraduate Symposium on Cancer Research in Dornburg.

Research projects

Virtual Liver Network

The Virtual Liver Network was funded to develop a dynamic multi-scale model of the liver. Within this model data from human liver physiology, morphology and function should be integrated. We are coordinating the project (D4) exploring the regulation of liver size. Furthermore, we are involved in projects investigating the regulation of blood flow and hepatic perfusion (D1), analyzing on sinusoidal level the role of blood flow in liver lobule function and morphology (C1), and investigating the organization and function of the sinusoidal system and lobule in hepatic regeneration (C6).

NanoBEL: Elimination of nanoparticles in biological systems

Nanoparticles are gaining increasing importance in everyday life. However, the fate of nanoparticles in biological systems has so far been little investigated. In particular, only little is known about the elimination of nanoparticles. The objective of our collaborative project is to investigate the elimination of nanoparticles from biological systems. Our subproject consists of the translational visualization of the nanoparticles by introducing traditional and modern morphological techniques.

Fast-FISH: Fast fluorescence *in situ* hybridization

Aim of the project is the development of a fast *in situ* hybridization technology (Fast-FISH) which allows the generation of diagnostically relevant FISH signals in only one or two hours hybridization time. Furthermore, new and innovative multi-color FISH probes should be developed for the diagnosis of rare tumor entities. The task of the Institute was the selection of study material and the validation of new techniques and probes.

Fig. (p. 62): Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) for the detection of an EWSR1 gene translocation with the formation of an EWSR1-Fli1 fusion gene. Red and green are the hybridization signals for the EWSR1 gene, blue the Fli-1 gene. Pink signals represent the fusion of the EWSR1 gene part with the Fli1 gene (combination of red and blue).

Publications

- Franz M, Doll F, Grün K, Richter P, Köse N, Ziffels B, Schubert H, Figulla HR, Jung C, Gummert J, Renner A, Neri D, Berndt A. Targeted delivery of interleukin-10 to chronic cardiac allograft rejection using a human antibody specific to the extra domain A of fibronectin. *Int J Cardiol.* 2015; 195:311-22.
- Haase D, Otto S, Romeike B, Figulla HR, Poerner TC. Development and characterization of an ex vivo arterial long-term proliferation model for restenosis research. *ALTEX.* 2015; 32:307-17.
- Horn P, Metzger UB, Steidl R, Romeike B, Rauchfuß F, Sponholz C, Thomas-Rüddel D, Ludewig K, Birkenfeld AL, Settmacher U, Bauer M, Claus RA, von Loeffelholz C. Chemerin in peritoneal sepsis and its associations with glucose metabolism and prognosis: a translational cross-sectional study. *Crit Care.* 2016; 20:39.
- Salah FS, Ebbinghaus M, Muley VY, Zhou Z, Al-Saadi KR, Pacyna-Gengelbach M, O'Sullivan GA, Betz H, König R, Wang ZQ, Bräuer R, Petersen I. Tumor suppression in mice lacking GABARAP, an Atg8/LC3 family member implicated in autophagy, is associated with alterations in cytokine secretion and cell death. *Cell Death Dis.* 2016; 7:e2205.
- George J, Lim JS, ..., Petersen I, Chen Y, et. al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature.* 2015; 524:47-53.

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

Das Institut konnte mit einem Festsymposium im November 2015 sein 90jähriges Bestehen feiern.

Im Rahmen des Umzuges der Kliniken in den 2. Bauabschnitt werden alle Mitarbeiter schrittweise am neuen Standort tätig sein. Daraus werden Synergien geschaffen für eine effektive flexible Versorgungssituation.

Bei der Umsetzung der Studienreform engagierte sich unser Institut besonders in der Neuordnung des Lehrangebotes im Querschnittsbereich Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren und mit Angeboten in der Ambulant-orientierten Medizin und im interprofessionellen Lernen.

Forschungsprojekte

Vorteil Jena – Vorbeugen durch Teilhabe: Gesund mit Erfahrung

(Prof. Dr. Ulrich. Smolenski, Dr. Steffen Derlien) BMBF 2014-2018

Im Teilprojekt 6 „Gesund mit Erfahrung“ werden erfahrene Arbeitnehmer (55+) bezüglich eines gesundheitsorientierten Lebensstils geschult. Die Intervention soll die Selbstwirksamkeit hinsichtlich ihres Gesundheitsverhaltens erhöhen und sie als Mentoren dazu befähigen erworbenes Wissen und Erfahrungen an Kollegen weiterzugeben. Das Ziel ist die Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes, der Lebensqualität sowie die Stärkung der sozialen Teilhabe von Mitarbeitern über 55 Jahre.

KiSS mit einem standardisierten Symmetriescore bei Säuglingen zwischen 3 und 6 Monaten

(Dana Loudovici-Krug, Prof. Dr. Ulrich Smolenski) 2015

Das Ziel der Pilotstudie ist die multizentrische Überprüfung von Studienitems zur Beurteilung von manualmedizinischen Behandlungseffekten bei Säuglingen mit infantiler Asymmetrie. Sie dient der Vorbereitung einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie. Darüber hinaus wird eine Präzisierung des Symmetriescores sowie Validierung durchgeführt. Die Forschungsberatungsstelle Manuelle Medizin an unserem Institut übernimmt die wissenschaftliche Begleitung. Diese Pilotstudie ist die zweite Studie dieser Thematik. Der Symmetriescore wurde bereits auf Reliabilität hin überprüft.

ICF für Post-Polio-Syndrom

(Dr. Barbara Bocker, Constanze Schüler) 2013-2016

Die International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) ist eine Klassifikation der WHO, sie schätzt Funktionen und Strukturen des menschlichen Organismus, Tätigkeiten einer Person und Teilhabe an Lebensbereichen ein. Zur Entwicklung eines ICF Coresets für Patienten mit Postpolio-syndrom wird die Aussagerelevanz bereits entwickelter Verfahren und Assessments einzelner Symptome der Erkrankten nach entsprechendem Review anhand von 14 Signifikanzkriterien geprüft. Als relevant eingestuft wurden 85 der 425 gefundenen Veröffentlichungen, von denen 36 signifikante Aussagen trafen und die die Grundlage für das Festlegen der zu berücksichtigenden Items bildeten.

RehaGait: Mobiles Feedback-assistiertes Therapie-system zur Rehabilitation von Gangstörungen

(Dr. Steffen Derlien) BMWi AiF 2012-2015

Mit dem mobilen Therapiegerät „RehaGait“ ist erstmals ein ortsungebundenes Feedback-assistiertes Training zur Wiederherstellung alltagsrelevanter Gehfähigkeit unterschiedlicher Gangpathologien möglich. Ein neuartiges Sensorkonzept mit innovativen echtzeitfähigen Algorithmen zur schrittphasenbezogenen Quantifizierung eines pathologischen Gangmusters wurde entwickelt. Durch ein Text-to-Speech Feedback erhalten die Patienten auditive Korrekturen zur Bewegungsausführung.

Optische und textlbasierte Sensoren zur Detektion von Ermüdungs- und Stressparametern

(Dr. Steffen Derlien) BMBF 2015-2017

In ausgewählten Arbeitsszenarien werden unter Laborbedingungen Anforderungen an Sensorsysteme zur Erfassung von Stress abgeleitet. Im Vordergrund stehen die Praxistauglichkeit und die damit verbundene Entwicklung alternativer Lösungen zu den derzeit verwendeten körpernahen Sensoren. Die Entwicklung aus der Perspektive Mensch steht dabei im Hauptinteresse. Zukünftig soll die Stärkung der Gesundheitsfähigkeit durch das Selbst-Monitoring erreicht werden.

Abb. (S. 65): Darstellung des Belastungs-Beanspruchungs-Gefüges am Bildschirmarbeitsplatz und relevanter physiologischer Vitalparameter zur Stressdetektion.

Weitere Projekte

PAVK - Entwicklung eines gruppentherapeutischen Konzeptes

(Dr. Steffen Derlien) seit 2016

Entwicklung eines gruppentherapeutischen Nachsorgekonzept für chronische Schmerzpatienten

(Dr. Steffen Derlien) seit 2016

By a scientific meeting in November in 2015, we celebrated the 90th anniversary of our institute.

Accompanying the move-in of several departments into the new building complex, all employees of the institute will gradually be working at the new location which is creating synergies for an effective and flexible supply situation.

As to the implementation of the study reform, our institute was particularly committed to the reordering of the curriculum in the cross-section rehabilitation, physical medicine, naturopathy, and by offering courses within the outpatients medicine track and in an interprofessional context.

Research projects

Advantage Jena - Prevention by participation: Healthy with experience

Subproject 6 “Healthy with experience” trains experienced employees with regard to a health-oriented lifestyle. The intervention intends to increase the self-efficacy related to their health behavior and to enable them as mentors to transfer the acquired knowledge and experiences to their colleagues. The aim is to improve the subjective state of health, the quality of life and the social participation of employees over 55 years.

KiSS for children aged between three and six months

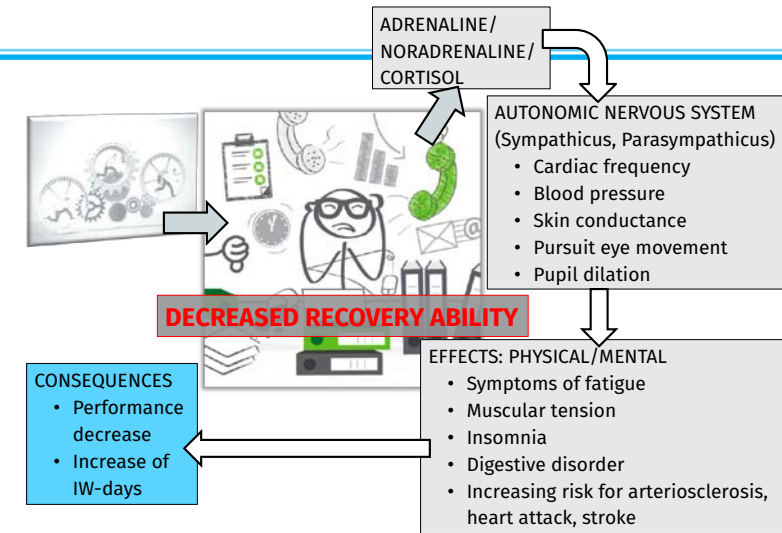
Preparing a randomized controlled double-blinded trial, this pilot study aims at the multicentric examination of study items needed to evaluate the manual treatment effects for babies with infantile asymmetry. Moreover, a clarification of the symmetry score and a validation is implemented. The research info center in Manual Medicine accomplished the scientific support for this pilot study which is the second trial of this topic. The symmetry score has already been tested for reliability.

ICF of Post Polio Syndrome

The aim is the preparation of core sets for patients with motor neuron diseases for the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). After a systematic literature review in Pub Med, two independent reviewers scored the significance of the published studies by 14 criteria including study design, outcome measures, follow up, data analysis and presentation. In 36 significant studies self-estimated life quality and emotion are the most frequent items. In contrast to this frequency, the studies with reference to mobility, emotion and activities of daily life are most significant.

RehaGait: a mobile feedback-assisted therapy system for rehabilitation of gait impairments

The mobile therapy device “RehaGait” submits for the first time a feedback-assisted-training in a non-artificial environment to retrain relevant gait abilities in ADL's. A novel sensor concept combining an innovative real-time stride-based algorithm is developed to quantify pathologic gait pattern. Text-to-speech feedback provides patients with therapeutically relevant information while training to adjust their performance.



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

The objective of the research project is to provide a catalogue of requirements for sensor development. Stress is detected by measuring vital signs by means of wearable sensors. However, these wearable sensors are not practicable at workplaces. Due to that, the research focus lies on alternative solutions for the application and implementation at workplaces. The overarching research issue refers to the human-machine-interaction.

Fig. (above): Stress and strain at PC workstation, and relevant physiological vital parameters for stress detection.

Further projects

PAD – Development of a group therapy concept

Development of a group therapy concept for chronic pain patients

Publications

- Werner C, Derlien S, Witte OW, Smolenski UC, Günther A. Multimodale Physiotherapie in Kombination mit der Lokalinjektion von Botulinumneurotoxin-A bei Patienten mit zervikaler Dys-tonie – Studienprotokoll einer prospektiven, monzentrischen Interventionstudie. Phys Med Rehab Kuror 2015; 25:148-52.
- Alt S, Alt B, Loudovici-Krug D, Knie R, Smolenski UC. Respirato-rische Verschieblichkeit der Nieren. Man Med, 2015; 53:338-344
- Derlien S, ..., Smolenski UC, et al. Outcomes einer stationären mul-timodalen Komplexbehandlung des Bewegungssystems. Ergeb-nisse der Pilotphase zur ANOA-Studie. Man Med. 2016; 54:53-8.
- Best N, Loppa A, Derlien S, Glöckner M, Bocker B. Vergleich der Kombinationstherapien: Laserbehandlung mit manueller The-rapie im Vergleich zu Ultraschall mit manueller Therapie bei Patienten mit Beeinträchtigung der LWS oder der Schulter. Phys Med Rehab Kuror 2015; 25:254–259.
- Roth A, Beckmann J, Smolenski UC, et al. S3 guideline. Part 2: Non-Traumatic Avascular Femoral Head Necrosis in Adults – Untreated Course and Conservative Treatment. Z Orthop Unfall 2015; 153: 488-497

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

Zu den seit langem von unserem Institut repräsentierten Forschungsthemen (Psychotherapieforschung, Gesundheitspsychologie, Psychodiagnostische Fragestellungen, Anwendung der Bindungstheorie im klinischen Bereich, Entwicklung und Evaluation psychologischer Kurzzeitinterventionen, Psychotherapieausbildung, Psychoonkologie, Prävention von Essstörungen, Versorgungsforschung im Bereich der Rückenschmerzen) ist als neues Thema die hochauflösende Analyse nonverbaler Verhaltens in kommunikativen Situationen einschließlich der Psychotherapie hinzugekommen.

Forschungsprojekte

REPAIR: Behandlung Posttraumatischer Belastungsstörung nach schwerer Sepsis

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

LoOP: Langzeiteffekte von Schulprogrammen zur Primärprävention von Essstörungen und Adipositas

(PD Dr. Uwe Berger, Dr. Katharina Wick) BMBF 2014-2017

Ziel der Studie ist es, die Entwicklung des Essverhaltens über die Zeitspanne der Pubertät hinaus in einer längsschnittlichen Studie zu beschreiben. Dabei sollen Risikofaktoren für die Entwicklung von Essstörungen und Adipositas erfasst und die Wirkung etablierter Schulprogramme zur Prävention dieser Erkrankungen untersucht werden. Basis dieser Studie sind Thüringer Schülerinnen, die bereits in einem BMBF-Projekt (2006-2009) zur Prävention von Essstörungen beteiligt waren.

IRESTRA-Teilprojekt: Timing nonverbaler emotionaler Expressionen

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

Im Rahmen des grundlagenorientierten Verbundprojektes IRESTRA (Irritationsfreies und emotionssensitives Trainingssystem) wird ein technisches System entwickelt, das Aufgaben aus dem Bereich der dezentralisierten Therapie v.a. bei älteren Menschen lösen kann. Hauptaugenmerk liegt dabei auf der optimalen „Kooperationsfähigkeit“ dieses Systems mit Patienten. In diesem Teilprojekt werden Patient-Therapeut-Interaktionen im Hinblick auf das nonverbale Timing von Therapeut und Patient untersucht.

Gesundheitsforschung: Vorbeugen durch Teilhabe

(PD Dr. Uwe Berger) BMBF 2014-2018

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.

Abb. (S. 67): Posterausstellung zum Thema „Dazugehören oder Ausgeschlossen sein“ im Teilprojekt Gemeinsam Lernen als Chance.

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

(Prof. Dr. Bernhard Strauß, Dr. Uwe Altmann) DFG 2016-2017

In der multizentrischen Videostudie soll der Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg bei sozialen Ängsten und dem Timing der nonverbalen Interaktionen von Patient und Psychotherapeut untersucht werden. Das Studienzentrum Jena fokussiert dabei auf manualisierte kognitiv-verhaltenstherapeutisch und psychodynamische Psychotherapien. Es wird angenommen, dass ein „gutes“ nonverbales Timing mit starker Symptomreduktion, Early Response und seltenen Therapieabbrüchen assoziiert ist.

Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Bernhard Strauß wurde 2016 in das Fachkollegium Psychologie der DFG wieder gewählt.

Die Wissenschaftler des Instituts engagieren sich in internationalen Kooperationen, z. B. durch DFG-Projekte zusammen mit der Brigham Young University Provo (USA) bzw. mit der University in Brisbane (Australien). Der DAAD fördert im Rahmen seines Hochschuldialogs Südeuropa eine Kooperation mit der Universität Palermo.

Die internationale Vernetzung des Institutes wird auch an der Vielzahl von Reiestipendien deutlich, die die Wissenschaftler für 2015 und 2016 einwerben konnten.

In addition to the traditional research issues of our institute (psychotherapy research, health psychology, psychological assessment, application of attachment theory in the clinical field, development and evaluation of psychological short term interventions, psychotherapy training, psycho-oncology, prevention of eating disorders, health service research related to back pain), as a new research topic highly resolved analyses of nonverbal behavior in communicative situations including psychotherapy emerged.

Research projects

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. Primary aim of the 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.

LoOP: Long-term effects of school based prevention programs related to eating behavior

The study aims to describe the development of eating behavior over the period of puberty in a longitudinal study. Risk factors for the development of eating disorders and obesity will be determined and the effects of established school-based programs for primary prevention will be investigated related to their long-term effects. Existing samples from Thuringian schools, already involved in a preceding project will provide the basis for the study.

IRESTRA-Sub-Project: Timing of Nonverbal and Emotional Expressions

The purpose of the joint project IRESTRA (Non-Irritating and Emotionally Sensitive Training System) is the development of a computer-based system designed to assist with decentralized therapies with a focus on elderly patients. One of the main aspects of this project is the system's ability to properly interact with patients. The sub-project 'Timing of Nonverbal and Emotional Expressions' seeks to investigate the timing of nonverbal cues in therapist-patient interactions by measuring the synchronisation of facial expressions and head movements in these dyadic interactions.

Outstanding achievements

Prof. Bernhard Strauß was re-elected as review board member for Psychology of the German Research Foundation. In 2015 and 2016, scientists of the institute started international cooperations with the universities of Provo (USA), Brisbane (Australia), and Palermo. They were awarded a multitude of travel grants for attending international congresses.



Fig.: A poster exhibition "Being part of or being excluded" enables school children to deal with that topic age-appropriately.

Health research: prevention through participation

The innovation network "VorteilJena" (prevention through participation in Jena) 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".

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 in Jena will focus on manualized cognitive-behavioral and psychodynamic psychotherapies. We hypothesize that "good" nonverbal timing is connected with a higher symptom reduction, early response and less early therapy terminations.

Publications

- Wintermann GB, Weidner K, Strauß B, Rosendahl J, Petrowski K. Predictors of posttraumatic stress and quality of life in family members of chronically critically ill patients after intensive care. *Ann Intensive Care*. 2016; 6:69.
- Manes S, Nodop S, Altmann U, Gawlytta R, ..., Strauss B. Social anxiety as a potential mediator of the association between attachment and depression. *J Affect Disord*. 2016; 205:264-268.
- Barkowski S, Schwartze D, Strauss B, Burlingame GM, Barth J, Rosendahl J. Efficacy of group psychotherapy for social anxiety disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anxiety Disord*. 2016; 39:44-64.
- Altmann U, Zimmermann A, Kirchmann HA, ..., Strauss B. Outpatient psychotherapy reduces health care costs: A study of 22,294 insureds over five years. *Front Psychiatry*. 2016; 7:98.
- Strauss BM, ..., Altmann U, ..., Zimmermann A, et al. Benefits and Challenges in Practice-Oriented Psychotherapy Research in Germany: The TK- and the QS-PSY-BAY projects of quality assurance in outpatient psychotherapy. *Psychother Res*. 2015; 25:32-51.

Unser Institut arbeitet im Auftrag von Polizei und Justiz des Freistaates Thüringen, in der Krankenversorgung, z.B. mit klinisch-toxikologischen Untersuchungen bei Vergiftungsverdacht, sowie für private Auftraggeber, z.B. bei der Vaterschaftsfeststellung.

In der Forschung bearbeiten wir rechtsmedizinisch relevante Fragestellungen aus der Molekularbiologie, Biomechanik, Entomologie und Toxikologie. Im November 2016 zog das Institut in den Forschungs- und Institutsneubau am Campus Lobeda.

Forschungsprojekte

Beweisichere Analysemethode zum Nachweis toxischer Alkaloide aus Futtergräsern in Pferden

(PD Dr. Frank T. Peters) CORVUS Stiftung 2015-2017

Ziel des Projektes ist die Entwicklung beweissicherer Analysemethoden für die qualitative und quantitative Bestimmung von Pflanzenalkaloiden, die von Weidepflanzen selbst oder von mit diesen in Symbiose lebenden Pilzen gebildet werden und potentiell toxisch für Weidetiere, insbesondere Pferde sind. Erfasst werden sollen Alkaloide der Gruppen Ergotalkaloide, Aminopyrrolizidinalkaloide, Indolditerpenoidalkaloide und Pyrrolpyrazinalkaloide. Der Nachweis soll im Blut/Serum, Urin und ggf. Haaren bzw. Fäzes erfolgen.

Messung maximaler Schlaggeschwindigkeiten

(Dr. Holger Muggenthaler) 2016-2017

Die Beurteilung von Verletzungen nach stumpfer Gewalteinwirkung gegen den Kopf mit einem Schlagwerkzeug ist häufig Gegenstand forensischer Begutachtung. Die Kontaktkraft und damit die Gefährlichkeit eines Schlages hängen u. a. von der Schlaggeschwindigkeit ab. In diesem Projekt wurden Versuche mit 50 Freiwilligen und 6 unterschiedlich langen und schweren Eisenrohren durchgeführt. Gemessen und ausgewertet wurden die maximalen Werkzeuggeschwindigkeiten.

Hunde- und katzenspezifische STR-Analyse für die forensische Fallarbeit

(Dr. Juliane Strien) 2014-2018

Ziel ist die Entwicklung jeweils einer Methode zur caninen und feline Individualtypisierung anhand von DNA-Längenpolymorphismen. Wir validieren bereits veröffentlichte autosomale Short-Tandem-Repeats sowie geschlechtstypische Marker in einer Multiplex-PCR und einer sich anschließenden Analyse durch Kapillarelektrophorese und entwickeln eine schnelle Methode zur Identifizierung von Hunden und Katzen. Diese kann für die forensische Individualtypisierung (z.B. nach Bissen) oder für Abstammungsuntersuchungen angewandt werden.

Direktorin: Prof. Dr. Gita Mall
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Info.Rechtsmedizin@med.uni-jena.de
www.remed.uniklinikum-jena.de

Sukzession forensisch relevanter Insekten auf Großsäugerkadavern im mitteleuropäischen Mischwald

(Dr. Senta Niederegger) DFG 2014-2017

Langfristige Todes- bzw. Liegezeitbestimmung von Leichen kann oft nur anhand der besiedelnden Insekten durchgeführt werden. Im Projekt wurden über 14000 Insekten und Spinnen von Schweinkadavern und Kontrollfallen in einem Buchen-Mischwald in Thüringen gesammelt und auf Art- bzw. Gattungsniveau bestimmt. Die so gewonnenen Daten können zur Klärung verschiedener forensischer Fragestellungen verwendet werden.

Computergestützte Artbestimmung von Fliegenlarven anhand von Muskelansätzen in der Oberhaut

(Dr. Senta Niederegger) 2016 - 2020

Die Artbestimmung bei forensisch relevanten Fliegenmaden kann durch Darstellung von Muskelansätzen auf der Oberhaut erfolgen. Für eine effiziente Erfassung werden computergestützte Anwendungen benötigt. In Zusammenarbeit mit dem Fachbereich Elektrotechnik und Informationstechnik der Ernst-Abbe-Hochschule Jena wurden Module entwickelt, die durch Bildanalyse die Generierung einer Wissensbasis erlauben. Bilder unbekannter Maden werden dann mit der Wissensbasis verglichen, um eine objektive Artbestimmung durchzuführen.

Abb. (S. 69): Drittes Larvenstadium einer *Calliphora vicina* Made

Weitere Projekte

Metabolismus von Arznei- und Giftstoffen durch Leichen besiedelnde Pilze

(PD Dr. Frank T. Peters) bis 2019

Our institute is working on behalf of the legal authorities in the Free State of Thuringia, in health care, e.g. by clinical-toxicological analyses in cases of suspected poisoning, as well as for private costumers, e.g. in paternity testing.

In research, we deal with forensic issues in molecular biology, biomechanics, entomology and toxicology. In November 2016, the institute moved to the new research and institute building at the Campus Lobeda.

Research projects

Development of evidence-proof analytical methods for detection of toxic pasture alkaloids in horses

The aim of the project is the development of reliable analytical methods for qualitative and quantitative determination of alkaloids formed by pasture plants themselves or symbiotic fungi which are potentially toxic to grazing animals, especially horses. The targeted alkaloids belong to the groups of the ergot alkaloids; aminopyrrolizidine alkaloids; indole diterpenoid alkaloids, pyrrolpyrazine alkaloids. Used matrices are blood/plasma, urine and probably hair and/or feces.

Measurement of impact velocities

Forensic expertise often deals with blunt forces against the head using a longish instrument. The contact force and the injury risk increase with increasing instrument velocity. Within this study, 50 volunteers performed experimental strikes with 6 instruments of varying length and mass. Instrument velocities were recorded using a motion capturing system. Statistical analysis was performed in order to identify influencing factors on maximum striking velocity.

Development of a dog-specific and cat-specific STR analysis

The aim of the project is to develop a method for canine and feline individual typing based on DNA length polymorphisms. We validate autosomal short tandem repeats (STR) already published (Wictum et al., 2013 & Menotti-Raymond et al. 2012) in a multiplex PCR and a subsequent analysis by capillary electrophoresis. Thus, we develop a rapid method of identifying dogs and cats. This can be used for forensic individual typing (e.g. after bite) or ancestry tests.

Further projects

Metabolisms of drugs and poisons by fungi colonizing cadavers



Succession of forensically important insects on large mammals in an European beech forest habitat

Long-term post mortem interval estimations on bodies can often only be performed based on colonizing insects. In the present study more than 14000 insects and spiders were collected from pig carcasses and control traps. Identification was performed to species or genera level. Yielded data can be used to discuss several forensic problems.

Computer-assisted species determination in fly larvae due to muscle attachment sites on the cuticula

Muscle attachment patterns have proven to be species specific in fly larvae. Extensive pattern collection needs to be computer-assisted. In cooperation with University of Applied Sciences Jena, modules for the generation of a knowledge base using image analysis tools were developed. Images of unknown larvae can be matched with the knowledge base of forensically important species for an objective determination.

Fig. (above): Third instar of a *Calliphora vicina* larva.

Publications

- Remane D, et al. Validation of a multi-analyte HPLC-DAD method for determination of uric acid, creatinine, homovanillic acid, niacinamide, hippuric acid, indole-3-acetic acid and 2-methylhippuric acid in human urine. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2015; 998-999:40-4.
- Schirmer F, Muggenthaler H, Hubig M, Schenkl S, Koch M, Blickhan R, Mall G. Biomechanical assessment of the injury risk of stomping. Int J Legal Med. 2016; 130:827-34.
- Niederegger S, Szpila K, Mall G. Muscle attachment site (MAS) patterns for species determination in five species of Sarcophaga (Diptera: Sarcophagidae). Parasitol Res. 2016 Jan;115(1):241-7.
- Martínez-Ramírez JA, Strien J, Walther G, Peters FT. Search for fungi-specific metabolites of four model drugs in postmortem blood as potential indicators of postmortem fungal metabolism. Forensic Sci Int. 2016; 262:173-8.
- Martínez-Ramírez JA, Walther G, Peters FT. Studies on drug metabolism by fungi colonizing decomposing human cadavers. Part II: biotransformation of five model drugs by fungi isolated from post-mortem material. Drug Test Anal. 2015; 7:265-79.

Direktor: PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Michael.Kiehntopf@med.uni-jena.de
www.ikcl.uniklinikum-jena.de

Forschungsschwerpunkte des Institutes sind (1) Identifizierung und Validierung von Sepsis-Biomarkern und Etablierung neuer diagnostischer Methoden z.B. TDM, (2) Untersuchung funktioneller Aspekte erblicher neurogenetischer Erkrankungen, (3) Einsatz zellulärer Marker bei akuter und chronischer Inflammation sowie (4) Aufbau und Betrieb von Biomaterialbanken für die translationale Forschung. Das Institut betreibt die nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifizierte Integrierte Biomaterialbank Jena, deren Ausbau zur zentralen Biobank der Medizinischen Fakultät und die Erweiterung des vollautomatisierten -80°C Probenlagers auf 1,5 Mio Proben 2016 begonnen wurde.

Forschungsprojekte

Analytische Qualitätssicherung von Biobankproben Teilprojekt: Metabolitanalytik

(PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf) BMBF 2015-2017

Die Verfügbarkeit hochqualitativer Bioproben ist für die translationale Forschung von großer Relevanz. Insbesondere präanalytische Prozessvariationen, können die Qualität von Bioproben und damit von Analysedaten erheblich beeinflussen. Die Qualitätsbewertung individueller Bioproben ist häufig nur indirekt aus der Konformität mit standardisierten Biobankprozessen ableitbar. Ziel des Projekts ist die Identifizierung und Validierung von Evidenz-basierten, endogenen, metabolischen Qualitätskontrollmarkern, die eine direkte QA/QC flüssiger Biomaterialien erlauben.

Semantische Textanalyse zur qualitätskontrollierten Extraktion klinischer Phänotyp-Information

(PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf) DFG 2016-2018

Zwischen der Einführung neuer klinischer Biomarker und der Vielzahl positiver Ergebnisse präklinischer Untersuchungen besteht ein großes Missverhältnis. Ursache ist häufig die nicht ausreichende Validierung wegen fehlender standardisierter Vergleichskollektive. Im Projekt sollen Methoden zur automatischen Sprachverarbeitung und maschinellen Extraktion von Phänotypdaten aus unstrukturierten klinischen Dokumenten entwickelt werden, um diese für ein intelligentes healthcare integrated biobanking (iHIB) von Vergleichskollektiven zur Biomarkervalidierung einzusetzen.

Analyse von Mausmodellen für die erblichen spastischen Spinalparalysen

(Dr. Christian Beetz, Dr. Amir Jahic) IZKF, DGKC 2015-2017

Die erblichen spastischen Spinalparalysen sind eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die durch eine progredient spastische Gangstörung gekennzeichnet sind. Wir haben Mausmodelle für mehrere genetisch definierte Subtypen generiert. Deren Analyse umfasst neben Phänotypisierung und Histologie, vor allem die Suche nach aberranten Strukturen/Prozessen auf subzellulärer Ebene. Ziel ist ein besseres Verständnis der zu Grunde liegenden Pathomechanismen sowie, perspektivisch, die Entwicklung geeigneter therapeutischer Strategien.

SMARTDOSE - Simultane Bestimmung mehrerer Antibiotika mittels LC-MS/MS

(PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf) BMBF CSCC 2015-2017

Eine angemessene Antibiotikadosierung ist Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie systemischer Infektionen. Eine Vielzahl von Befunden weist darauf hin, dass fixe Dosierungen zu einer inadäquaten und ineffizienten Antibiotikatherapie führen. Zur Unterstützung personalisierter Therapien wurde ein LC-MS/MS-basiertes Verfahren zur simultanen Quantifizierung mehrerer Antibiotika im Serum/Plasma entwickelt. Für spezielle Infektionen soll die Methode auch auf Gewebe/Atemgaskondensat adaptiert werden, um die Pharmakokinetik am Infektionsherd zu untersuchen.

Abb. (S. 71): Beispielchromatogramm für Antiinfektiva. Gezeigt sind die Peaks in einer Gesamtübersicht über die positive (A) und negative Ionisierung (B), inklusive Retentionszeiten in einem Beispielchromatogramm für 10 mg/l Antiinfektiva in Lithium-Heparin-Plasma.

Zirkadiane Rhythmik in Zusammensetzung und Funktion von Leukozytenpopulationen im peripheren Blut

(PD Dr. Oliver Frey) Industrieförderung 2013-2018

Zytokine spielen über eine zentralnervöse Modulation eine wesentliche Rolle bei der Schlafregulation. Die Regulation der Zytokinproduktion ist komplex: es bestehen wechselseitige Regulationsmechanismen zwischen Immunzellen und ZNS und es existiert eine circadiane Rhythmik der Zytokinproduktion. Im vorliegenden Projekt soll mittels durchflusszytometrischer Analysen die circadiane Rhythmik der Immunzellen und Zytokinproduktion bei gesunden Probanden charakterisiert werden.

Weitere Projekte

Integrierte Biobank Jena (IBB) – Biobank PROGRESS und CSCC Core Unit Biobank

(PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf) BMBF 2014-2020

InfectoGnostics-Biobank im Campusprojekt: Innovative Diagnostik für Pneumonien bei Immunsuppression

(PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf) BMBF 2015-2020

In research, we focus on (1) identification and validation of novel biomarkers in sepsis patients and implementation of novel diagnostic methods e.g. for TDM, (2) investigation of functional aspects of disease mechanisms of hereditary neurogenetic disorders, (3) application of cellular biomarkers in acute and chronic inflammation, and (4) set up and implementation of biomaterialbanks for translational research. We run the Integrated Biomaterialbank Jena, certified according to DIN EN ISO 9001:2008, which is expanded into a central biobank facility by increasing storage space as well as the existing automated -80°C storage capacity up to 1.5 Mio samples since 2016.

Research projects

Evidence based metabolomic markers for quality assessment of biomaterials in liquid biobanking

The availability of high qualitative biomaterials (BM) is an indispensable prerequisite for reproducible translational research. Process variations, particularly in the pre-analytical phase, have significant impact on BM quality and thus analytical results. Today, quality of individual BM is commonly estimated by certifying conformity of their sample history with standardized SOPs. This project aims to identify and validate endogenous metabolomic quality control markers suitable for direct quality assessment of individual biomaterials in liquid biobanking.

Semantic Text Analytics for Quality Controlled Extraction of Clinical Phenotype Information

There is an apparent discrepancy between a multitude of promising studies on novel biomarkers and the number of clinically validated applications. One major problem is the inadequate validation of potential biomarkers due to the unavailability of standardized validation cohorts. In this project methods for automatic extraction of phenotype data from unstructured clinical information using machine learning techniques will be developed and applied for real-time selection of samples for the set-up of well-defined validation cohorts (intelligent healthcare integrated biobanking, iHIB).

Modeling hereditary spastic paraplegias in mice

The hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a group of neurodegenerative conditions characterised by a progressively spastic gait. We generated murine models for several genetically defined HSP subtypes. Phenotyping and histological analyses are being complemented by the search for aberrant structures/processes at the subcellular level. We believe that this will lead to a better understanding of the pathomechanisms and, eventually, enable the development of therapeutic strategies.

Further projects

Biobank PROGRESS and CSCC Core Unit Biobank

InfectoGnostics Campusprojekt - Diagnostics for Pneumonia in Immunosuppression

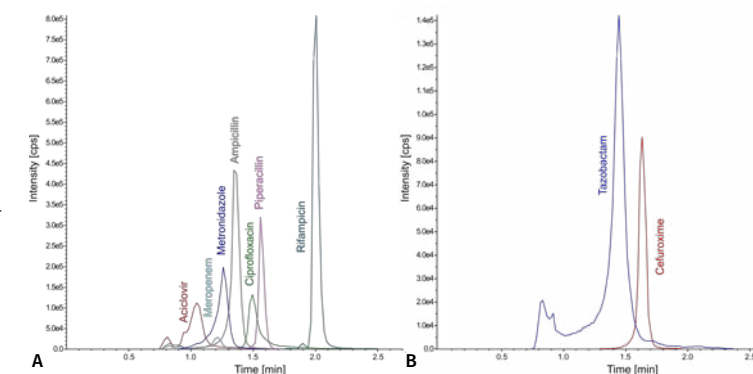


Fig.: Example chromatogram for antimicrobials. Peaks are shown in an overview of positive (A) and negative ionization (B), including retention times for 10 mg/l of antimicrobials in lithium heparin plasma.

SMARTDOSE - Simultaneous determination of multiple antibiotics by LC-MS/MS

Successful management of systemic infections requires appropriate dosage of antibiotics (AB). There is a growing body of evidence that fixed dosing regimens lead to inadequate and ineffective antibiotic treatment. To support personalized treatment, we developed a LC-MS/MS based method for simultaneous quantification of several AB in serum/plasma. Studies are under way to adapt and further develop this method for AB quantification in tissue samples as well as breath condensates to investigate AB pharmacokinetics at the site of action.

Circadian Rhythmic of the composition and function of leukocyte populations in the peripheral blood

Cytokines play a major role in sleep regulation via central-nervous modulation. The regulation of cytokine production in leukocytes itself is complex: there is a reciprocal regulation between immune cells and the CNS and a circadian regulation of cytokine production on a per cell level. In this project we characterize the circadian rhythms of immune cells and their cytokine production in healthy persons using flow cytometry.

Publications

- Neugebauer S, Giamarellos-Bourboulis EJ, ..., Bauer M, Kiehntopf M. Metabolite Profiles in Sepsis: Developing Prognostic Tools Based on the Type of Infection. Crit Care Med. 2016; 44:1649-62.
- Bloos F, Trips E, Nierhaus A, ..., Kiehntopf M, et. al. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2016; 176:1266-1276.
- Günther S, Elert-Dobkowska E, Soehn AS, ..., Beetz C. High Frequency of Pathogenic Rearrangements in SPG11 and Extensive Contribution of Mutational Hotspots and Founder Alleles. Hum Mutat. 2016; 37:703-709.
- Blaurock N, Schmerler D, Hünninger K, Kurzai O, Ludewig K, Baier M, Brunkhorst FM, Imhof D, Kiehntopf M. C-Terminal Alpha-1 Antitrypsin Peptide: A New Sepsis Biomarker with Immunomodulatory Function. Mediators Inflamm. 2016; 2016:6129437.
- Varga R-E, Khundadze M, Damme M, ..., Beetz C, Hübner CA. In Vivo Evidence for Lysosome Depletion and Impaired Autophagic Clearance in Hereditary Spastic Paraplegia Type SPG11. PLoS Genet. 2015; 11:e1005454.

Direktorin: Prof. Dr. Bettina Löffler
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Bettina.Loeffler@med.uni-jena.de
www.mibi.uniklinikum-jena.de

Das Institut ist mit der mikrobiologischen Diagnostik des UKJ sowie externer Krankenhäuser befasst. Darüber hinaus wurden die bestehenden Forschungsschwerpunkte zur Pathogenese von *Staphylococcus aureus* – Infektionen weiterentwickelt. Bezüglich des Konsiliarlabors für Chlamydieninfektionen wurde vom Robert-Koch-Institut erneut bis 2019 eine Genehmigung erteilt. Auch in der diagnostischen Forschung konnten wir neue Methoden zur schnellen Erregererkennung und Typisierung testen (z.B. IRIDICA-System, ABBOTT).

Forschungsprojekte

Innovative Diagnostik für Pneumonien bei Immunsuppression

(Prof. Dr. Bettina Löffler) BMBF 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. *S. aureus* verfügt über eine Vielzahl stammspezifischer Virulenzfaktoren, jedoch ist unbekannt, ob diese ein invasives Infektionsgeschehen begünstigen. Die Virulenz der *S. aureus*-Isolate soll genomisch und in funktionellen Assays untersucht werden. Die PathogenBiobank dient der Asservierung der verwendeten Erreger.

S. aureus Pathogenese: Die Rolle der verschiedenen Wirtszellen während des Übergangs der Sepsis zur chronischen Osteomyelitis

(Dr. Lorena Tuchscher de Hauschopp) BMBF CSCC 2016-2019

Die Analyse der intraosären *S. aureus*-Lokalisation, die Bakterien-Wirtszell-Kommunikation 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.

Abb. (S. 73): Elektronenmikroskopie markierter *S. aureus* Bakterien in A) infiziertem Gewebe und B) Kultur. Eisenpartikel sind gelb markiert. C): Fluoreszenzmikroskopie rhodaminmarkierter Eisenpartikel (rot) gebunden an *S. aureus* Bakterien (Syto 9, grün).

Point-of-Care-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.

Metabolische Kommunikation zwischen Wirt und *S. aureus* bei der chronischen Osteomyelitis

(Dr. Lorena Tuchscher de Hauschopp, Prof. Dr. Bettina Löffler) Leibniz research school 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“ (SCVs) zu wechseln. In diesem Projekt werden wir untersuchen, ob Veränderungen der Lipid Homöostase an diesem Prozess beteiligt sind.

Pathogenese des *S. aureus*: Von der Sepsis zur hämatogen ausgelösten chronischen 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 und molekularen Methoden vergleichen.

Weitere Projekte

In vivo Charakterisierung und Rolle von Adhäsinen in *S. aureus*-induzierter infektiöser Endokarditis und die Entwicklung diagnostischer Bildgebungsmarker

(Prof. Dr. Bettina Löffler, Prof. Dr. Cornelius Faber, Dr. Verena Hörr), DFG (TRR 34) 2014-2018

Konsiliarlabor für Chlamydien: Beteiligung an Surveillance-Systemen

(Dr. med. Michael Baier) RKI, Atemwegsnetzwerk 2015-2016

PCR/ESI-MS-basierte Therapieanpassung bei Sepsis

(Prof. Dr. Bettina Löffler) 2015-2016

FluObese – Influenzavirus-assoziierte Sepsis beim adipösen Patienten

(Dr. Stefanie Deinhardt-Emmer) BMBF (CSCC) 2016-2017

The institute supplies the JUH as well as external hospitals with microbiological diagnostics. Research focus on the pathogenesis of staphylococcal infections has been further developed. Regarding the consiliar laboratory for chlamydia infections, the Robert Koch Institute was granted an authorization again by 2019. In diagnostic research, too, we were able to test new methods for the rapid detection of pathogens and typing (eg IRIDICA system, ABBOTT).

Research projects

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. *S. aureus* has a multitude of strain-specific virulence factors, but it is unknown whether they favor invasive infections. The virulence of isolates is to be investigated genomically and in functional assays. The pathogen biobank serves to conserve the pathogens.

Staphylococcus 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.

Further projects

In vivo investigation of the role of adhesins in *Staphylococcus aureus*-induced infective endocarditis and development of a diagnostic imaging marker

Clinical laboratory for chlamydia: participation in surveillance systems

Use of PCR/Electrospray Ionization Mass Spectrometry for Rapid Identification and Antibiotic Treatment Adaptation in Patients suffering from Sepsis

Impact of obesity on influenza virus associated sepsis

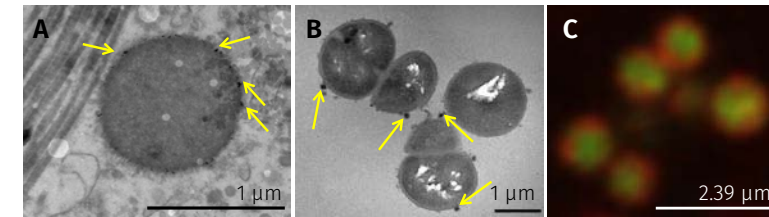


Fig.: Electron microscopy of *S. aureus* inside A) infected tissue and B) cell culture. Iron particles are marked with yellow arrows. C) Fluorescence microscopy of rhodamine-labeled iron particles (red) bound to *S. aureus*.

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 also switch to the small colony variants (SCVs) during the passage from the acute to the chronic infection. In this project, we will investigate alterations in lipid metabolic homeostasis of *S. aureus* to provide the necessary levels of adaptive protection within the host.

Staphylococcus 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 will 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.

Publications

- Kahl BC, Becker K, Löffler B. Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections. Clin Microbiol Rev. 2016; 29:401-27.
- Tuchscher L, Löffler B. Staphylococcus aureus dynamically adapts global regulators and virulence factor expression in the course from acute to chronic infection. Curr Genet. 2016; 62:15-7.
- Rödel J, Karrasch M, Edel B, Stoll S, Bohnert J, Löffler B, et al. Antibiotic treatment algorithm development based on a microarray nucleic acid assay for rapid bacterial identification and resistance determination from positive blood cultures. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016; 84:252-7.
- Tuchscher L, Bischoff M, Lattar SM, Noto Llana M, Pfortner H, Niemann S, Geraci J, et al. Sigma Factor SigB Is Crucial to Mediate Staphylococcus aureus Adaptation during Chronic Infections. PLoS pathog. 2015; 11:e1004870
- Tuchscher L, Kreis CA, Hoerr V, Flint L, Hachmeister M, Geraci J, et al. Staphylococcus aureus develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis. J Antimicrob Chemother. 2016; 71:438-48.

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Bauer
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
KAI-Office@med.uni-jena.de
www.kai.uniklinikum-jena.de

Anlässlich des Ausscheidens von Professor Konrad Reinhart kamen im März 2016 führende Vertreter nationaler und internationaler Gesundheitsorganisationen, Forscher und Vertreter von Unternehmen und Medien zu einem Leopoldina Symposium zum Thema Sepsis in Jena zusammen.

Untersuchungen zur Stresstoleranz in Teilprojekten des DFG-geförderten Graduiertenkollegs 1715 und der Forschergruppe 1738 sowie eine neu angeworbene Nachwuchsgruppe sind Schwerpunkte der translationalen Forschung der Klinik.

Forschungsprojekte

Postoperative Schmerztherapie: Qualitätsverbesserung und Versorgungsforschung- QUIPS, PAIN OUT

(Prof. Dr. Winfried Meißner) seit 2006 bzw. 2009

Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie sowie Versorgungsforschung – diesen Zielen dienen die Forschungsprojekte QUIPS und PAIN OUT. Daten zur Ergebnisqualität aus Patientensicht werden zusammen mit klinisch-demografischen Daten sowie Prozessdaten erfasst. Durch Online-Feedback und Benchmarking können Defizite erkannt und behoben werden. Mit über 500.000 Datensätzen und ca. 200 teilnehmenden Kliniken verfügen die Projekte über die größte Akutschmerzdatenbank der Welt.

CandiSep: (1,3)- β -D-Glucan-basierte Diagnose von invasiven Candida-Infektionen bei Sepsis-Patienten

(PD Dr. Frank Bloos) BMBF CSCC 2015-2018

Multizentrische randomisierte klinische Studie zum Einsatz von (1,3)- β -D-Glucan (BDG) für die Indikation einer antimykotischen Therapie versus Standard of Care bei Patienten mit Sepsis. Bei Patienten der Interventionsgruppe wird die empirische antimikrobielle Therapie bei erhöhtem BDG um ein Antimykotikum erweitert. In der Kontrollgruppe erfolgt die antimykotische Therapie entsprechend des mikrobiologischen Befundes. Primärer Endpunkt ist die 28-Tage-Sterblichkeit.

Nanomedizinische Strategien zur Modulation der Signaltransduktion maladaptiver Stressantworten

(Dr. Adrian T. Press) BMBF 2014-2018

Inhibitoren zentraler Signalwege der Zelle, wie der Protein-kinasen werden in Nanopartikeln für therapeutische Zwecke formuliert. Ziel ist die Entwicklung eines „Werkzeugkastens“ zum zielgerichteten Transport von Wirkstoffen in Gewebe zur lokalen Therapie. Die dadurch gleichzeitig erzielte Reduktion von Nebenwirkungen erlaubt die Verwendung neuer effizienter Wirkstoffe, die durch die Formulierung lokal deregulierte Signalwege beim Organversagen modulieren, um so zentrale Zellfunktionen wiederherzustellen.

Herausragende Leistungen

Wissenschaftler der Klinik sind mehrfach ausgezeichnet worden: 2015 erhielt Dr. Sina Coldewey den DGAI-Forschungspreis und die MEDUSA-Studiengruppe den Lohfert-Preis, der Roger-Bone-Preis 2016 ging an die SISPECT-Studiengruppe.

Der Einfluss von Häm und Hämabbauprodukten auf das akute Nierenversagen bei HUS

(Dr. Dr. Sina M. Coldewey) DFG FOR 1738 2015-2018

In dieser Studie wird der Einfluss von Hämolyse, Hämabbauprodukten und Hämoglobin- und Häm-neutralisierenden Proteinen sowie des Häm-abbauenden Enzyms Hämoxigenase 1 für das akute Nierenversagen beim hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) untersucht, um deren Bedeutung in der Pathogenese der durch Shiga-Toxin 2 propagierten Nierenschädigung beim HUS aufzuklären.

TaSep – Gezielte Beeinflussung von Endothelzellbarrieren in der Sepsis

(Prof. Dr. Markus H. Gräler, Dr. Dr. Sina M. Coldewey, Prof. Dr. Regine Heller) BMBF CSCC 2015-2018

Mikrovaskuläre Dysfunktion durch Störung der endothelialen Barrierefunktion führt zu verminderter Organperfusion und Organversagen. Die stabilisierende Wirkung des Signallipids Sphingosin-1-phosphat (S1P) und der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) wird in diesem Projekt auf deren molekularen Wirkmechanismus und mögliche zukünftige medizinische Anwendung hin untersucht. Ziel ist es, neue Wege der Sepsisbehandlung aufzuzeigen.

Abb. (S. 77): Expression von CD144 (rot), einem Adhäsionsprotein in Adhärenzverbindungen, vor und nach Behandlung humaner Endothelzellen mit dem Signallipid Sphingosin-1-phosphat (S1P). Die Zellkerne erscheinen blau.

Weitere Projekte

Durch Sphingolipide hervorgerufene Abwehrmechanismen des Wirts gegen Pathogene

(Prof. Dr. Markus H. Gräler) DFG JSMC 2016-2017

Die Funktion von Sphingosin-1-phosphat (S1P) vermittelten Signalen für den durch genotoxischen Stress induzierten Schutz vor septischem Schock

(Prof. Dr. Markus H. Gräler) DFG RTG 1715 2015-2018

A Sepsis Symposium under the auspices of Leopoldina on the occasion of the retirement of professor Konrad Reinhart brought together highly ranked representatives of national and international health care authorities, clinical scientists, representatives of companies, media and communication experts in March 2016. Investigations into stress tolerance in the DFG-funded RTG 1715 and the research unit 1738 as well as a newly acquired Junior Research Group reflect the backbone for translational research in the department of Anesthesiology.

Research projects

QUIPS and PAIN OUT: quality improvement in postoperative pain outcome

Joint objective of the research projects QUIPS and PAIN OUT is quality improvement in postoperative pain outcome and public health research. Data on patient reported outcomes, clinical-demographic parameters, as well as process data are collected in a database. With the aid of online-feedback and benchmarking, underperformances can be identified and remedied. Their more than 500,000 datasets and around 200 participants make QUIPS and PAIN OUT the world's largest database on acute pain.

CandiSep: (1,3)- β -D-glucan based diagnosis of invasive candida infection in patients with severe sepsis

Multicenter randomized clinical trial to compare standard of care versus (1,3)- β -D-glucan (BDG) as indication for antimycotic therapy in patients with sepsis. In the intervention group, empiric antimicrobial therapy is extended to antimycotics in case of an elevated BDG. The control group receives antimycotics according to microbiological findings. The primary endpoint is 28-day mortality.

Nanomedical strategies for modulating the signal transduction of maladaptive stress responses

Inhibitors of central cellular regulatory pathways such as protein kinases are encapsulated for their therapeutic use. The identification of novel fluorescent surface molecules and corresponding target structures allows to build a “tool-box” for the targeted transport of drugs in different tissues to offer new treatment options in organ failure. A simultaneous reduction of side effects due to the gained site-specific delivery allows the use of more efficient drugs and the modulation of essential pathways to restore critical cellular functions.

Impact of heme and heme degradation products on acute kidney injury with HUS

This study investigates the impact of hemolysis, heme degradation products, hemoglobin- and heme-neutralizing proteins and the heme-degrading enzyme heme oxygenase 1 for acute kidney injury in hemolytic-uremic syndrome (HUS) to define their role in the pathogenesis of Shiga toxin 2-mediated kidney injury in HUS.

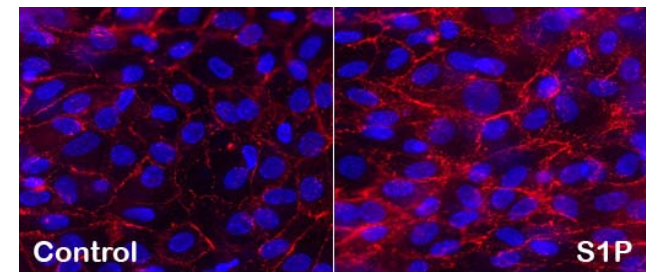


Fig.: Expression of CD144 (red), an adherens protein present in adherens junctions, before and after treatment of human endothelial cells with S1P. Cell nuclei appear blue.

TaSep –Targeting endothelial barriers in sepsis

Microvascular dysfunction due to disruption of the endothelial barrier leads to reduced organ perfusion and organ failure. The stabilizing properties of the signaling lipid sphingosine 1-phosphate (S1P) and the AMP-activated protein kinase are investigated in this project regarding their molecular mode of action and potential future medical application. The aim is to identify new options for sepsis treatment (figure above).

Further projects

Host defense mechanisms against pathogens mediated by sphingolipids

Sphingosine 1-phosphate (S1P) signaling in genotoxic stress-induced protection from septic shock

Outstanding achievements

In 2015, Dr. Sina Coldewey was awarded the DGAI Research Prize and the MEDUSA Study Group received the Lohfert Prize. The SISPECT Study Group was awarded the Roger Bone Prize in 2016.

Publications

- Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016; 176:1266-76.
- Coldewey SM, Benetti E, Collino M, Pfeilschifter J, Sponholz C, Bauer M, Huwiler A, Thiernemann C. Elevation of serum sphingosine-1-phosphate attenuates impaired cardiac function in experimental sepsis. *Sci Rep.* 2016; 6:27594.
- Hemdan NY, Weigel C, Reimann CM, Gräler MH. Modulating sphingosine 1-phosphate signaling with DOP or FTY720 alleviates vascular and immune defects in mouse sepsis. *Eur J Immunol.* 2016; 46:2767-77.
- Bauer M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kortgen A, et al. A Transcriptomic Biomarker to Quantify Systemic Inflammation in Sepsis - A Prospective Multicenter Phase II Diagnostic Study. *EBioMedicine.* 2016 ; 6:114-25.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ..., Bauer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315:801-810.

Direktor: Prof. Dr. med. Utz Settmacher
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
avg@med.uni-jena.de
www.avg.uniklinikum-jena.de

Im Zentrum unserer klinischen und experimentellen Projekte stehen die gesunde und die kranke Leber. Wir arbeiten an:

- Studien zu Lebertumoren sowie Leberresektion und -transplantation
- der Weiterentwicklung operativer Techniken und chirurgischer Modelle (z.B. roboterassistierte Chirurgie, ALPPS, LTX)
- Fragen zur Pathophysiologie der Regeneration (z.B. bei Cholestase)
- Gewebe- und Organersatzverfahren (z.B. NeoDuct, Liver Engineering)

Außerdem befassen wir uns mit medizindidaktischen Themen.

Forschungsprojekte

Modellierung der Pathogenese der perizentralen Leberverfettung

(Prof. Dr. Uta Dahmen, Dr. Jana Schleicher) DFG 2016-2018

Im Projekt werden die grundlegenden Mechanismen bei der Pathogenese der zonierten Leberverfettung modelliert. Mittels mathematischer Modelle wird die Bedeutung einer veränderten Sauerstoffversorgung in der verfetteten Leber untersucht. Durch Modellsimulationen sollen spezifische Angriffspunkte (Hypothesen) bezüglich einer reduzierten ROS Bildung bei Ischämie verfetteter Lebern postuliert werden.

Identifikation neuer Zielmoleküle zur Verringerung des Ischämie-Reperfusionsschadens in der Fettleber

(Dr. Sebastian Vlaic) IZKF 2015-2016

Um dem Mangel an Spenderorganen entgegenzuwirken, werden zunehmend auch steatotische Lebern mit nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD) zur Transplantation zugelassen. Da steatotische Lebern anfälliger für Ischämie-Reperfusionsschaden (IRI) sind, wollen wir im Hinblick auf die Pathogenese der NAFLD durch Modellierung genregulatorischer Module neue Zielmoleküle und Prozesse identifizieren, die die Schadensantwort steatotischer Lebern bei IRI nach Lebertransplantation beeinflussen.

NeoDuct – Biozellulose als Gallenwegersatzmaterial

(PD Dr. Falk Rauchfuß) 2015-2018

Die anatomische Rekonstruktion von Substanzdefekten des Gallengangs ist teilweise unmöglich. Gemeinsam mit der Firma JenPolymer Materials wurden Tubes aus Biocellulose als Gallengangs-Implantat entwickelt und *in vivo* getestet. Es zeigte sich nach Interposition eines BC-Röhrchens zwischen zwei Gallengangsenden eine vollständige Regeneration des Gallengangs nach zwölf Wochen. Das Interponat konnte danach aus dem Gang entfernt werden. Eine anatomische Restitutio ad integrum des Defektes war erfolgt.

Herausragende Leistungen

Die Innovation „NeoBileDuct – Biocellulose als Gallengangsimplantat“ erhielt eine Silbermedaille auf der Erfindermesse iENA 2015 und einen IQ Innovationspreis Mitteldeutschland 2016.

Konditionierung einer chronisch-cholestatisch geschädigten Leber

(Dr. Felix Dondorf) B. Braun-Stiftung 2016-2018

Zentrale Lebertumore gehen oft mit einer chronischen Schädigung des Leberparenchyms durch eine Cholestase einher. Zudem muss in kurativer Intention meist eine erweiterte Leberteileresektion durchgeführt werden, wobei das Parenchym präoperativ konditioniert werden muss. Ziel der Studie ist es, im Modell der Pfortaderligatur verschiedene hepatotrope Faktoren in der cholestatischen Leber im Hinblick auf die Regenerationsantwort des Leberparenchyms zu evaluieren.

Liver engineering

(Prof. Dr. Uta Dahmen) 2015-2018

Organmangel ist das größte Problem bei Behandlung des Leberversagens. „Liver engineering“ ist eine neuartige Strategie dem Mangel entgegenzuwirken. Zur Generierung eines transplantablen Organs wird aus explantierten Lebern, durch Entfernung aller zellulären Bestandteile (Dezellularisierung), ein Gerüst hergestellt, das nachfolgend mit organtypischen Zellen besiedelt wird (Repopulation). Wir haben ein schonendes Verfahren zur Dezellularisierung im Tiermodell etabliert, um bestmögliche Voraussetzungen zur Repopulation des Organgerüsts zu schaffen.

Abb. (S. 79): Zur Dezellularisierung wird die explantierte Leber mit 1% Triton X-100 für 1 h und anschließend mit 1% SDS bei einer Flussrate von 1 ml/min perfundiert. Nach etwa 3 h Perfusion wird das Organerüst mit PBS gespült (nach Mußbach et. al. Eur Surg Res, 2016).

Weitere Projekte

Effekt von NatriumThioSulfat auf den IRI der Fettleber sowie im Transplantationsmodell (Prof. Dr. Uta Dahmen, Prof. Dr. Michael Bauer) Industrieförderung 2016

Taurolidin bei toxischen Lebererkrankungen

(Dr. René Fahrner) 2015-2018

Lehrforschung und Medizindidaktik

(Prof. Dr. Uta Dahmen) seit 2014

Our clinical and experimental research focuses on the healthy and the diseased liver. We specialize on:

- studies regarding liver tumors as well as liver regeneration and transplantation
- refinement of microsurgical models (e.g. robotic assisted surgery, ALPPS, LTX)
- questions addressing the pathophysiology of regeneration (e.g. in cholestasis)
- methods for tissue and organ replacement (e.g. NeoDuct, liver engineering)

Furthermore, we deal with issues of medical education.

Research projects

Modeling the pathogenesis of pericentral steatosis

This project aims for modeling general mechanisms in the pathogenesis of zoned fat accumulation and uncover the role of the altered oxygen supply in steatotic livers. As a result we will propose specific hypotheses in respect to a reduced ROS burden during ischemia of steatotic livers. This ought to happen through an iterative cycle of modeling and experiments.

Novel target molecules to improve the response of the fatty liver to ischemia-reperfusion injury

To alleviate the shortage of donor organs marginal organs such as steatotic livers with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are used for transplantation. Since steatotic livers are more susceptible to ischemia-reperfusion injury (IRI), the project aims at identification of novel target molecules and processes that influence the response of steatotic livers to IRI in liver transplantation with respect to factors contributing to NAFLD pathogenesis by modeling of gene-regulatory modules.

NeoDuct – Biocellulose induces regeneration of the extrahepatic bile duct

Defects of the extrahepatic bile duct are a surgical challenge and difficult to handle. We developed biocellulose tubes (together with JenPolymer Materials) and tested them *in-vivo*. The interposed biocellulose tube induced a complete regeneration of the extrahepatic bile duct within twelve weeks after implantation. The tube could be removed completely and the bile duct defect was anatomically reconstructed.

Liver conditioning in chronic cholestatic liver injury

Central liver tumors often go along with a chronic cholestatic liver injury. In curative intent an extended liver resection is often necessary. Thus liver parenchyma should undergo a conditioning prior resection. Aim of this study is the evaluation of different hepatotropic factors in cholestatic liver tissue.

Herausragende Leistungen

“NeoBileDuct – Biocellulose as bile duct implant“ was awarded a iENA silver medal in 2015 and a IQ innovation prize in 2016.

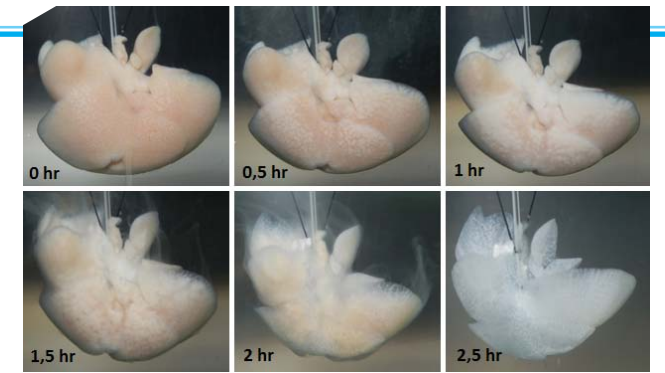


Fig.: For Decellularization the explanted liver is perfused with 1% Triton X-100 for 1 hr and subsequently 1% SDS at a flow rate of 1 ml/min. After approx. 3 hrs perfusion the scaffold is rinsed with PBS (from Mußbach et. al. Eur Surg Res, 2016).

Liver engineering

Organ shortage is a tremendous problem in treating liver failure. Liver engineering is an innovative strategy to cope with the rising demand. A functional scaffold from explanted organs is prepared by removing all cellular components (decellularization) and the reseeded (repopulation) of the organ scaffold to generate a functional organ *in vitro* for transplantation. We established a gentle decellularization protocol in an animal model to create the optimal prerequisites for the repopulation of the organ scaffold (Figure above).

Further projects

Effect of Sodium thiosulfate on IRI in fatty livers as well as in transplantation

Taurolidine in toxic liver injury

Educational research and Medicine Didactics

Publications

- Wei W, Zhang T, Zafarnia S, Schenk A, Xie C, Kan C, Dirsch O, Settmacher U, Dahmen U. Establishment of a rat model: Associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy. *Surgery*. 2016; 159:1299-307.
- Mußbach F, Settmacher U, Dirsch O, Xie C, Dahmen U. Bioengineered Livers: A New Tool for Drug Testing and a Promising Solution to Meet the Growing Demand for Donor Organs. *Eur Surg Res*. 2016; 57:224-239.
- Vartak N, Damle-Vartak A, Richter B, Dirsch O, Dahmen U, Hammad S, Hengstler JG. Cholestasis-induced adaptive remodeling of interlobular bile ducts. *Hepatology*. 2016; 63:951-64.
- Mußbach F, Ungefroren H, Günther B, Katenkamp K, Henklein P, Westermann M, Settmacher U, Lenk L, Sebens S, Müller JP, Böhrer FD, Kaufmann R. Proteinase-activated receptor 2 (PAR2) in hepatic stellate cells - evidence for a role in hepatocellular carcinoma growth *in vivo*. *Mol Cancer*. 2016; 15:54.
- Bauschke A, Altendorf-Hofmann A, Mothes H, Rauchfuß F, Settmacher U. Partial liver resection results in a significantly better long-term survival than locally ablative procedures even in elderly patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142:1099-108.

Direktor: Prof. Dr. Daniel Meller
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Daniel.Meller@med.uni-jena.de
www.augenklinik.uniklinikum-jena.de

Wir führen das vollständige Spektrum der ophthalmologischen Operationen durch, wofür modernste diagnostische Verfahren und spezielle ophthalmologische Laser zur Verfügung stehen. Schwerpunkte dabei sind Katarakt-, Glaskörper- und Netzhaut-Operationen. Forschungsschwerpunkt ist die funktionelle und molokulare Bildgebung der Retina, insbesondere die Untersuchung von Blutflussänderungen und der Sauerstoffsättigung sowie der Fluoreszenzlebensdauer (FLIO). Im September 2015 hat Professor Daniel Meller den Lehrstuhl für Augenheilkunde und die Leitung Klinik übernommen.

Forschungsprojekte

Untersuchung des retinalen Stoffwechsels Frühdiagnose bei neurodegenerativer Erkrankungen

(Dr. Martin Hammer) DFG 2013-2016

Die von uns betriebene Entwicklung der Fluoreszenzlebensdauer-Ophthalmoskopie (FLIO) liefert Daten zur spektralen und zeitlichen Charakteristik der Eigenfluoreszenz des Augenhintergrundes (FAF) und ermöglicht damit die genaue Charakterisierung der Mikroumgebung endogener Fluorophore. Das erlaubt die nichtinvasive Untersuchung der Redoxgleichgewichte der Koenzyme NAD(P)H und FAD sowie die Detektion partiell toxischer Stoffwechselprodukte. Ziel dieses Projektes ist es, den Zusammenhang zwischen FAF-Veränderungen und einer mitochondrialen Dysfunktion aufzuklären.

Abb. (S. 81): Fluoreszenz von NAD(P)H (blau) und Flavinen (grün) in einer humanen Müller Zelle. Färbung mit MitoSOX (rot) zeigt die Koinkidenz von NAD(P)H Fluoreszenz mit Mitochondrien. Fluoreszenz –Lebensdauer Messungen zeigen eine reversible Änderung der Bindung von mitochondrialem NAD(P)H an Proteine sowie ein erhöhtes mitochondriales Membranpotential unter oxidativem Stress.

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. In Kooperation mit der University of Alabama at Birmingham, der New York University, Vanderbilt University und dem Universitätsklinikum Würzburg wird die chemische Zusammensetzung der Drusen charakterisiert. Wir untersuchen dazu die Fluoreszenzlebensdauern sowie -spektren sowohl *in vivo* mit dem FLIO-Gerät als auch *in vitro* mittels 2-Photonenmikroskopie.

FLIO des Makulapigmentes bei Makulalöchern und fortgeschrittener AMD

(Lydia Sauer) IZKF 2015-2016

Das aus den Karotinoiden Lutein und Zeaxanthin bestehende Makulapigment ist an seinen sehr kurzen Fluoreszenzlebensdauern in der FLIO-Bildgebung identifizierbar. Wir konnten zeigen, dass das normalerweise in der Fovea centralis am höchsten konzentrierte Pigment bei Patienten mit Makulaforamina auf den Rand des Loches verlagert ist und bei erfolgreichem chirurgischem Verschluss des Foramens repositioniert wird. Weiterhin ermöglicht FLIO eine genauere Charakterisierung der Atrophie des retinalen Pigmentepithels (geographische Atrophie) im Spätstadium der altersbedingten Makuladegeneration (AMD).

FLIO der Retina sowie der Augenlinse bei diabetischer Retinopathie

(Johanna Schmidt) IZKF 2015-2017

Patienten mit diabetischer Retinopathie zeigen verlängerte Fluoreszenzlebensdauern der Netzhaut, aber kürzere in der Linse, insbesondere bei kurzen Wellenlängen. Dies weist auf die Akkumulation von Advanced Glycation Endproducts hin. Diese zeigen eine kurzweilige Fluoreszenzemission mit Lebensdauern, die länger als die des Lipofuzins (Hauptfluorophor am Augenhintergrund), aber kürzer als die der gesunden Linse sind. FLIO konnte Diabetiker und Kontrollen mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 71% unterscheiden.

Retinaler Blutfluss und Sauerstoffsättigung unter Aflibercept Therapie bei diabetischem Makulaödem

(Dr. Thoralf Rössler) Bayer AG 2016-2018

Der VEGF – Antikörper Aflibercept ist seit 2015 für die Behandlung des diabetischen Makulaödems zugelassen. Da aus früheren Untersuchungen unserer AG bekannt ist, dass die diabetische Retinopathie mit einer Beeinträchtigung der Blutflussregulation und der Sauerstoffversorgung der Netzhaut einher geht, soll in dieser IIT-Pilotstudie mit zehn Patienten untersucht werden, ob Aflibercept die Versorgungssituation der Netzhaut verbessert. Zusätzlich zu der allgemeinen ophthalmologischen Untersuchung der Patienten werden die Durchmesser und die Sauerstoffsättigung der retinalen Gefäße sowie deren Änderung unter neuronaler Stimulation durch Flimmerlicht gemessen.

We perform the complete range of ophthalmological surgery with special expertise in surgery of cataract, vitreous body and the retina. For these procedures, advanced diagnostics and special ophthalmologic lasers (argon laser, diode laser, Nd:YAG laser, Erbium-YAG-laser, CO₂ laser) are available.

Our focus of research is set on the functional and molecular imaging of the retina with measurement of blood flow changes, oxygen saturation, and fluorescence lifetimes (FLIO). Professor Daniel Meller took over the chair of ophthalmology in september 2015.

Research projects

Investigation of retinal metabolism for the early diagnosis of neurodegenerative diseases

Fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy (FLIO), a new diagnostic technique developed in our lab, gives information on retinal fluorophores as well as their micro-environment. This allows the non-invasive investigation of the redox equilibrium of NAD(P)H and FAD and the detection of potentially toxic metabolic byproducts. Goal of the project is the elucidation of the relation between changes of the fundus autofluorescence and mitochondrial dysfunction.

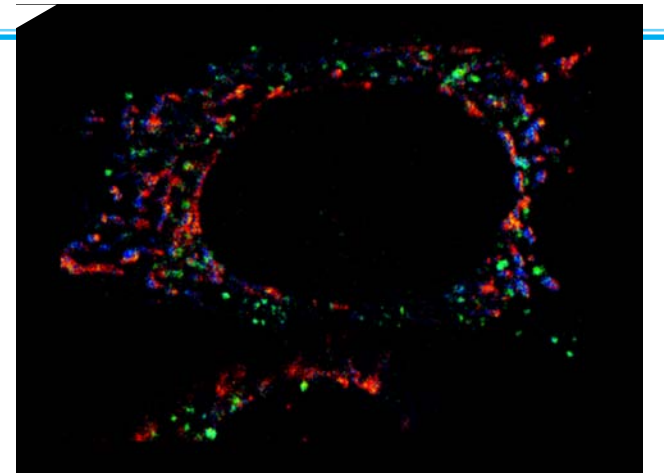
Fig. (top right): Fluorescence of NAD(P)H (blue) and flavines (green) in a human Müller cell. Staining with MitoSOX (red) indicates the coincidence of NAD(P)H fluorescence with mitochondria. Fluorescence lifetime measurements revealed a reversible change of binding of mitochondrial NAD(P)H to proteins along with an increased mitochondrial membrane potential under oxidative stress.

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.

FLIO of macular pigment in macular holes and advanced age-related macular degeneration

Macular pigment, consisting of lutein and zeaxanthin, can be identified in FLIO by its very short fluorescence lifetime. In patients with macular holes, we found the macular pigment displaced from the fovea centralis to the rim of the hole. It was re-positioned after successful surgery. Furthermore, FLIO provides a more detailed description of retinal pigment epithelium atrophy (geographic atrophy) in late stage age-related macular degeneration. FLIO was able to show a sparing of the central macula from the disease better than other imaging modalities. These investigations are continued in cooperation with Moran Eye Center, Salt Lake City.



Retinal blood flow and oxygen saturation under Aflibercept therapy in diabetic macular edema

The VEGF antibody Aflibercept is approved for the treatment of diabetic macular edema since 2015. We showed impaired retinal blood flow and oxygen supply regulation in patients with diabetic retinopathy. This pilot study with 10 patients shall investigate whether Aflibercept improves local blood flow regulation and oxygen supply. Patients were followed for one year and vessel diameters and hemoglobin oxygen saturation as well as their change under neuronal stimulation are measured.

FLIO at the retina and lens of patients with diabetic retinopathy

Compared to healthy age-matched controls, patients with diabetic retinopathy show extended fluorescence lifetimes of the retina but shorter lifetimes of the lens, most pronounced at short wavelengths. This is indicative for an accumulation of advanced glycation end products, which emit short wavelength fluorescence. Their lifetimes are longer than that of the major retinal fluorophore lipofuscin, but shorter than that of the healthy ocular lens. FLIO was able to separate patients and controls with a sensitivity of 90% and a specificity of 71%.

Publications

- Jentsch S, Schweitzer D, Schmidtke KU, Peters S, Dawczynski J, Bär KJ, Hammer M. Retinal fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy measures depend on the severity of Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93:e241-247.
- Sauer L, Schweitzer D, Ramm L, Augsten R, Hammer M, Peters S. Impact of Macular Pigment on Fundus Autofluorescence Lifetimes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56:4668-4679.
- Hammer M, Ramm L, Agci T, Augsten R. Venous retinal oxygen saturation is independent from nerve fibre layer thickness in glaucoma patients. *Acta Ophthalmologica* 2016; 94:E243-E244.
- Peters S, Griebisch M, Klemm M, Haeisen J, Hammer M. Hydrogen peroxide modulates energy metabolism and oxidative stress in cultures of permanent human Muller cells MIO-M1. *J Biophotonics.* Epub 2016 Nov 29.
- 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. *Acta Ophthalmol.* Epub 2016 Oct 24.

Als Einrichtung der Kinderchirurgischen Maximalversorgung decken wir nahezu alle Bereiche der Neonatal- und Kinderchirurgie ab. Es besteht eine ausgezeichnete Expertise in der laparoskopischen oder minimal invasiven Chirurgie einer Vielzahl von Erkrankungen im Kindesalter. Wir sind spezialisiert in der Chirurgie kindlicher Tumore, der Hypospadiachirurgie und der Behandlung anderer Formen des DSD, ebenso in der operativen Therapie von Erkrankungen und Fehlbildungen der Nieren, Blase und Harnröhre. Wir sind ein deutschlandweit anerkanntes Zentrum für die Behandlung von Mädchen mit Adreno – Genitalem Syndrom.

Unsere Forschungsaktivitäten konzentrieren sich einerseits auf die patientennahe Forschung und andererseits arbeiten wir an der Entwicklung neuer Therapien für angeborene Fehlbildungen.

Forschungsprojekte

Möglichkeiten der pränatalen Therapie der Gastroschisis am Hühnerembryo

(Stefanie Ommer) 2012-2017

Die pränatale pathologische Entwicklung der eventrierten Darmschlingen bei einer fetalen Gastroschisis beeinflusst entscheidend das postnatale Outcome. Eine positive Beeinflussung der abakteriellen Peritonitis kann einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Darmwandstruktur und so des Gesamtverlaufes leisten. Verschiedene antientzündliche Agentien werden dem Fruchtwasser von Küken in verschiedenen Dosierungen zugesetzt und der Effekt auf das Ausmaß der Darmwandschädigung histomorphometrisch beurteilt.

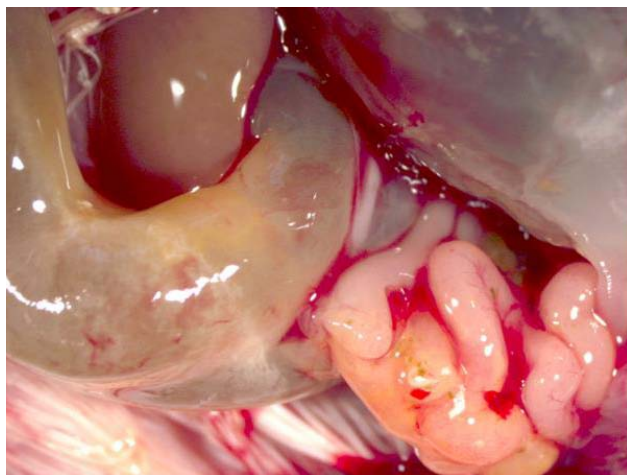


Abb.: Eventrierter Darm bei Gastroschisis mit steriler Peritonitis

Direktorin: Prof. Dr. Felicitas Eckoldt
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Felicitas.Eckoldt@med.uni-jena.de
www.kinderchirurgie.uniklinikum-jena.de

Konservative Therapie der Trichterbrust

(Prof. Felicitas Eckoldt-Wolke) 2014-2016

Die konservative Therapie der Trichterbrust mittels der Saugglocke nach E. Klobe stellt eine Möglichkeit zur Verbesserung der Trichtertiefe dar und erbringt ebenso einen positiven Einfluss auf die respiratorischen Daten, so diese im Ausgangsbefund beeinträchtigt waren. In einer Therapiekontrollstudie wurde prospektiv die Wirkung der Saugglockenbehandlung auf die Pathoanatomie, die Respiration und die Patientenzufriedenheit erhoben und ausgewertet.

Umgang mit Kindeswohlgefährdung und Aufbau tragfähiger Kooperationsstrukturen im Kinderschutz

(Prof. Dr. Felicitas Eckoldt) DFG 2014-2017

Das Kooperationsprojekt mit Soziologen der Universität Kassel und dem Jugendamt Saalfeld-Rudolstadt als Praxispartner zielt zunächst auf die Entwicklung professioneller Flexibilität und methodischen Fallverstehens im Kinderschutz. Die Problematik des Aufeinandertreffens verschiedener disziplinärer Perspektiven und Organisationswelten zwischen Medizin und Sozialer Arbeit soll thematisiert und geklärt werden. Damit soll eine Kultur der Fallarbeit und Fehlerdiskussion zur Bildung eines professionellen Habitus gefördert werden. Weitere Ziele sind die Verbesserung der interdisziplinären Kommunikationsstruktur und des Risikomanagements sowie die Entwicklung einer kooperativen Problematisierungskultur.

Herausragende Leistungen

Die an der Klinik angesiedelte Thüringer Ambulanz für Kinderschutz richtete im September 2016 die 4. Thüringer Kinderschutzkonferenz aus, an der über 200 Mediziner, Mitarbeiter von Jugendämtern und Jugendhilfeeinrichtungen sowie Vertreter von Justiz und Polizei teilnahmen.

Our department provides specialists in almost all fields in neonatal and pediatric surgery. There is advanced expertise in laparoscopic or minimal invasive surgery for conditions like appendicitis, varicocele, kryptorchism, heminephrectomy and others. We also are specialized in cancer surgery in children, such as nephroblastoma or neuroblastoma. We also have a great expertise in treating hypospadias and other forms of DSD, as well as renal disorders and bladder and urethral malformation. We are a center for surgery in CAH, with a nationwide reputation.

The activities in research are especially in patient dependent research and in the development of new therapeutic strategies in major malformations.



Quelle: iStock

Research projects

Prenatal Therapy of laparoschisis in chicken embryo

In fetal laparoschisis the pathologic development of the eventrated gut has a strong influence on postnatal outcome. Decreasing the effect of abacteric peritonitis may be a basic tool to protect the gut. Several antiinflammatoric agents were tested for their influence in chicken fetal laparoschisis.

Fig. (p. 82): Eventrated gut with abacteric peritonitis in laparoschisis.

Conservative therapy of funnel chest

The conservative Therapy of funnel chest with the suction cup by E. Klobe gives the possibility to improve funnel depth with a positive effect on respiratory data. The therapy control study collected data about pathoanatomical and respiratory findings as well as data about patient's satisfaction.

Handling of child maltreatment and establishing viable cooperative structures

The cooperation project with sociologists from the University of Kassel and the Youth Welfare Office Saalfeld-Rudolstadt as a practice partner, initially aims at the development of professional flexibility and case understanding in child protection. The problem of the clashing of different disciplinary perspectives in medicine and social work should be addressed and clarified. Thus a culture of casework and error discussion for the formation of a professional habitus is to be promoted. Other objectives include the improvement of the interdisciplinary communication structure and risk management as well as the development of a cooperative problematization culture.

Outstanding achievements

The Thuringian Center for Child Protection, which is located at the department, organized the 4th Thuringian Child Protection Conference in September 2016, attended by more than 200 physicians, employees of youth welfare offices and youth welfare institutions as well as representatives of the judiciary and the police.

Publications

- Esposito C, Escolino M, Bagnara V, Eckoldt-Wolke F, Baglaj M, Saxena A, Patkowski D, Schier F, Settimi A, Martelli H, Savanelli A. Risk of Malignancy and Need for Surgery in Pediatric Patients with Morris or Y-chromosome Turner Syndrome: A Multicenter Survey. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015; 28:333-6
- Eckoldt-Wolke F. Timing of Surgery for Feminizing Genitooplasty in Patients Suffering from Congenital Adrenal Hyperplasia. Endocr Dev. 2014; 27:203-9

Die Baumaßnahmen des Bettenneubaus der Orthopädischen Klinik des UKJ am Campus Eisenberg haben begonnen. Der Neubau garantiert die Kontinuität der studentischen Lehre am Krankenbett, der klinisch orientierten Forschung sowie der universitären klinische Versorgung.

Forschungsprojekte

Individuelle Implantatpositionierung in der Knieendoprothetik

(Prof. Dr. Georg Matziolis) 2015-2018

Klassischen Operationstechniken gemein ist eine zur mechanischen Achse senkrechte Resektion von Femur und Tibia. Neuere Alignmentstechniken individualisieren diesen Ansatz und positionieren Femur- und Tibiateil entsprechend einem präoperativen MRT. Keine bisherige Technik berücksichtigt jedoch sowohl die dreidimensionale Geometrie des Femurs als auch die Stabilität der Kapsel- bzw. Bandstrukturen. Unsere Arbeitsgruppe hat eine neue Operationstechnik entwickelt, die erstmals beides berücksichtigt, und wird diese im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie evaluieren.

Thermographie der Wunde nach Knieendoprothese

(Dr. Christoph Windisch) 2015-2016

Während der Wundheilung führt die physiologische Inflammation zu einer Zunahme der Weichteilperfusion. Dies spiegelt sich in einem charakteristischen Temperaturverlauf der Haut, der diagnostisch genutzt werden soll. Obwohl auch das lokale Operationstrauma die Weichteilperfusion beeinflusst, gibt es bislang keine Daten zur regionalen Temperaturverteilung nach Knieendoprothese. Diese Studie soll daher klären, ob es regionale Unterschiede im Temperaturverlauf gibt.

Ergebnisse nach septischer Kniegelenksarthrodese

(PD Dr. Eric Röhner) 2015

Zu den gängigen Behandlungsverfahren der periprothetischen Infektion zählen der ein- oder zweizeitige septische Knie-TEP Wechsel. Sollte nach mehrfachen septischen Knie TEP Wechseln die periprothetische Infektion nicht beherrschbar sein, wird von vielen Operateuren die Arthrodese des Kniegelenks als erfolversprechende Option angesehen. In dieser Studie soll überprüft werden, mit welcher Sicherheit die Implantation eines Arthrodesenagels zu einer Infektberuhigung oder -ausheilung führt und was Risikofaktoren für eine Infektpersistenz sind.

Herausragende Leistungen

Professor Georg Matziolis war einer der wissenschaftlichen Leiter des Jahreskongresses 2016 der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik in Berlin.

Eine Methode zur Optimierung der low-grade Infektdiagnostik wurde zum Europäischen Patent angemeldet.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Matziolis
Adresse: Klosterlausnitzer Str. 81, 07607 Eisenberg
Georgios.Matziolis@med.uni-jena.de
www.krankenhaus-eisenberg.de

Positionierung des Femurteils durch Spacer Block Technik beim unikondylären Kniegelenkersatz

(Tanja Müller) 2016-2017

Obwohl die Spacer Block Technik für die Implantation unikondylärer Prothesen zunehmend empfohlen wird, gibt es bislang keine Daten zur daraus resultierenden Position des Femurteils in der Frontal- und Sagittalebene. Diese sollen in dieser Studie ermittelt werden. Darüber hinaus sollen potentielle patienten- und operationsspezifische Einflussfaktoren auf die Positionierung des Femurteils in der Spacer Block Technik identifiziert werden.

Beckenposition während der Implantation einer Hüftendoprothese

(Dr. Steffen Brodt) 2015-2017

Die Stellung der Pfanne trägt wesentlich zum Erfolg einer Hüfttotalendoprothese bei. Bei der konventionellen Implantation der Prothese verlässt sich der Operateur auf die Lage des Beckens im Raum. Durch iatrogene Manipulation am Becken bei verschiedenen Operationsschritten wird die Lage des Beckens jedoch unter der Operation stetig verändert. Der Verlauf dieser Beckenkipfung soll mittels Akzelerometer nicht-invasiv untersucht und dem Operateur in Zukunft sichtbar gemacht werden.

Abb. (S. 85): Verlauf der Beckenkipfung während der Implantation einer Hüfttotalendoprothese in Rückenlage durch einen lateralen Zugang.

Weitere Projekte

Zementaugmentation von Nagelosteosynthesen am proximalen Femur

(Dr. Olaf Brinkmann) 2016-2019

Zusammenhang zwischen individueller Hüftkontaktkraft und Abrieb nach Hüftendoprothese

(Linda Krakow) 2015-2017

The building measures for the new hospital building including the orthopedic department of Jena University Hospital located at the campus Eisenberg have started. This building guarantees the continuity of student bedside teaching, clinical research and medical care on a university level.

Research projects

Individualized component positioning in total knee arthroplasty

Classic alignment techniques resect both, the femur and the tibia, perpendicularly to the mechanical axis. Upcoming techniques individualize this approach using a preoperative MRI but maintain a measured resection philosophy. Up to now no technique includes 3dimensional femur geometry as well as soft tissue tension to position the implants. Our workgroup has developed a new operation technique to overcome this and will evaluate this with a prospective, randomized study.

Wound thermography after total knee arthroplasty

During wound healing after surgery, physiological inflammation leads to an increase in soft-tissue perfusion. This is reflected by a characteristic temperature course in the skin after knee arthroplasty operations and is to be made use of diagnostically. Although local surgical trauma also influences soft-tissue perfusion, no data have been available on the regional temperature distribution after knee arthroplasty to date. The objective of the present study is to determine whether there are regional differences in the course of temperature.

Results of septic knee arthrodesis

Current treatment procedures for periprosthetic infection include one-stage or two-stage septic revision total knee arthroplasty (TKA). If the periprosthetic infection is no longer controllable after several septic revision TKAs, many surgeons regard knee joint arthrodesis as a promising option. The aim of this study is to ascertain the degree of certainty with which intramedullary nailing results in the suppression or cure of an infection and to identify risk factors for persistent infection.

Femoral component positioning using spacer block technique in unicompartmental knee arthroplasty

Although the spacer block technique is being recommended for the implantation of unicompartmental prostheses, there is still a lack of data concerning the resulting component positioning. These shall be investigated in this study. Additionally patient and operation specific factors that potentially influence the femoral positioning using the spacer block technique shall be identified.

Outstanding achievements

Professor Georg Matziolis co-chaired the German Endoprosthetics Congress in Berlin in 2016. A European patent was filed for a method to optimize low-grade infection diagnostics.

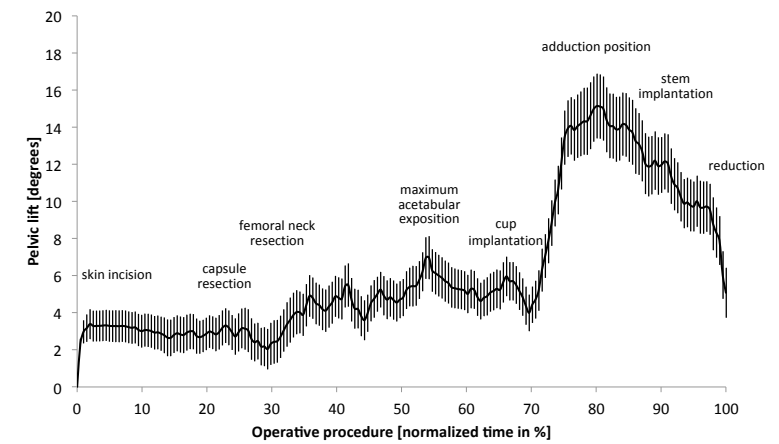


Fig.: Course of pelvic lift during implantation of a total hip arthroplasty in supine position through a lateral approach.

Pelvic position during implantation of a total hip arthroplasty

The position of the cup makes a major contribution to the success of total hip arthroplasty. In conventional implantation of the prosthesis, the surgeon relies on the spatial position of the pelvis. However, iatrogenic manipulation of the pelvis during different surgical steps constantly changes the position of the pelvis during the operation. The position of the pelvis is substantial for the correct placement of the cup. The objective of this study is to investigate the course of this pelvic lift (Fig.). In future the pelvic movement can be visualized to the surgeon.

Further projects

Cement augmentation of nail osteosyntheses at the proximal femur

Correlation between individual hip contact force and wear after total hip arthroplasty

Publications

- Brodt S, Jacob B, Windisch C, Seeger J, Matziolis G. Morbidly Obese Patients Undergoing Reduced Cup Anteversion Through a Direct Lateral Approach. J Bone Joint Surg Am. 2016; 98:729-34.
- Matziolis G, Brodt S, Windisch C, Roehner E. The reversed gap technique produces anatomical alignment with less midflexion instability in total knee arthroplasty: a prospective randomized trial. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016; 24:2430-5.
- Röhner E, Windisch C, Nuetzmann K, Rau M, Arnhold M, Matziolis G. Unsatisfactory outcome of arthrodesis performed after septic failure of revision total knee arthroplasty. R J Bone Joint Surg Am. 2015; 97:298-301.
- Windisch C, Brodt S, Roehner E, Matziolis G. Regional differences in temperature course after knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016; 24:2686-91.
- Windisch C, Brodt S, Roehner E, Matziolis G. The C-reactive protein level after total knee arthroplasty is gender specific. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016; 24:3163-3167.

Direktor: Prof. Dr. med. Torsten Doenst
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
ht@med.uni-jena.de
www.htchirurgie.uniklinikum-jena.de

Die Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie betreibt patientennahe klinische Forschung sowie intensive Grundlagenforschung. Forschungsschwerpunkte sind die Ursachen und die Entwicklung von Herzinsuffizienz. Ein neuer Aspekt in der klinischen Forschung ist die Entwicklung und Bewertung innovativer minimal-invasiver Verfahren (sternotomie-freie Herzchirurgie). Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses stellt ferner einen Hauptaugenmerk im Bereich der Forschung dar.

Forschungsprojekte

Der Einfluss des GLP-1 Rezeptors auf die Pumpfunktion und den myokardialen Substratstoffwechsel

(Prof. Dr. Torsten Doenst) Novartis Stiftung 2008-2017

Herzinsuffizienz ist sehr häufig mit dem Vorliegen einer Insulinresistenz verbunden. Ein möglicher Zusammenhang ist jedoch unklar. Glucagon like peptides (vor allem GLP-1) sind neue Peptide, die bei der Behandlung von DM jetzt zum klinischen Einsatz kommen. Sie verbessern die Ganzkörper-Insulinempfindlichkeit und weisen insulinähnliche Wirkungen auf. Der Einfluss von GLP-1 auf die kardiale Insulinempfindlichkeit, die mitochondriale Funktion und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz soll in dieser Studie an Ratten untersucht werden.

Insulinresistenz und Herzinsuffizienz – Molekulare Signalwege und Energiesubstratstoffwechsel

(Prof. Dr. Torsten Doenst) DFG seit 2009

Insulinresistenz (IR) ist ein Risikofaktor für Herzinsuffizienz (HF). Eine kardiale IR kann durch eine chronische IR entstehen. Wir konnten eine kardiale IR bereits vor dem Auftreten einer Herzinsuffizienz und einer Mitochondriendysfunktion nachweisen. Wir gehen davon aus, dass eine IR das Auftreten einer druckinduzierten Herzinsuffizienz beschleunigt. Wir postulieren, dass der Beginn der kardialen IR die HF durch Ausbildung einer mitochondrialen Dysfunktion verursacht und untersuchen die zugrundeliegenden Mechanismen. Die Ergebnisse werden neue Erkenntnisse zu den Pathomechanismen der Herzinsuffizienz liefern.

Mitochondrienfunktion als bestimmender Faktor des Schweregrades einer Sepsis

(Dr. Michael Schwarzer) BMBF (CSCC) 2014-2015

Sepsis, die systemische Reaktion auf eine Infektion, ist die Haupttodesursache für Intensivpatienten. Ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Sepsis ist eine mitochondriale Dysfunktion. Wir überprüfen im Rattenmodell mit niedriger und hoher intrinsischer Ausdauerleistung den Einfluss einer genetischen Prädisposition auf eine schwere Sepsis und mögliche zugrunde liegende mitochondriale Mechanismen.

Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Torsten Doenst und Dr. Michael Schwarzer gaben 2015 das Lehrbuch "The Scientist's Guide to Cardiac Metabolism" Academic Press, Boston 2015, ISBN: 978-0-12-802394-5 heraus.

Zytokin-Absorbtionsfilter bei herzchirurgischen Patienten mit infektiöser Endokarditis

(Dr. Mahmoud Diab) seit 2014

Infektiöse Endokarditis ist mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Ziel dieses Projektes ist es, die Mechanismen des durch infektiöse Endokarditis induzierten vasodilatativen Schocks bei herzchirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass zu untersuchen und die Wirksamkeit des Einsatzes eines Zytokin-Absorbionsfilters auf die Entwicklung eines Multiorganversagens bei herzchirurgischen Eingriffen an Patienten mit infektiöser Endokarditis zu bewerten.

Sternotomie-freie Herzchirurgie: Entwicklung und Bewertung neuer minimal-invasiver Verfahren

(Dr. Gloria Färber) seit 2014

Der traditionelle Weg zum Herzen ist die Sternotomie. Minimal-invasive Zugangsarten gewinnen aktuell immer mehr an Bedeutung. In unsere Klinik wird seit August 2014 ein neues minimal-invasives Verfahren unter Verwendung einer 5-7 cm rechtseitigen Mini-Thorakotomie routinemäßig durchgeführt mit dem Ziel der sternotomie-freien Herzchirurgie. Im Laufe dieses Projektes werden die Ergebnisse dieses Verfahrens im Vergleich zur Sternotomie untersucht in Hinblick auf OP-Dauer, Häufigkeit von Wundheilungsstörungen, Verweildauer der Patienten sowie das kosmetische Ergebnis.

Abb. (S. 87): Schematische Darstellung der minimalinvasiven Mitralklappen- und Trikuspidalklappenchirurgie (Zeichnung: J. Geiling)

Weitere Projekte

Einfluss von Implantationstechnik und „sizing“ Strategie auf die Hämodynamik nach Aortenklappenersatz (Dr. Mahmoud Diab) seit 2009

Jenaer Erfahrungen mit Multi-Organ-Transplantationen einschließlich Herz (Dr. Tim Sandhaus) seit 2006

The Department of Cardiothoracic Surgery conducts patient-oriented clinical research as well as intensive basic research. Major areas of interest are causes and development of heart failure. A new aspect in clinical research is the development and evaluation of innovative minimally invasive surgical techniques (sternotomy-free cardiac surgery). The promotion of young researchers is also a strong focus.

Research projects

Influence of GLP-1 receptor activation on cardiac function

Insulin resistance and heart failure are linked and insulin resistance is an independent risk factor for heart failure. However, the exact mechanism remains unclear. Glucagon Like Peptides (e.g. GLP-1) are newly developed peptides for clinical treatment of diabetes. They may improve whole body insulin sensitivity and show insulin like effects. We aim to assess the effect of GLP-1 on cardiac insulin sensitivity, mitochondrial function and the development of heart failure in rats.

Insulin Resistance and Heart Failure – Molecular Signaling Mechanisms and Energy Substrate Metabolism

Insulin resistance (IR) is a risk factor for heart failure (HF). Cardiac IR may develop as a consequence of chronic systemic IR. In heart failure development, cardiac IR occurs before the onset of mitochondrial dysfunction or contractile dysfunction. We hypothesize that IR accelerates the onset of pressure overload HF. We propose that the onset of cardiac IR triggers HF through the development of mitochondrial dysfunction. We assess contractile function *in* and *ex vivo*, substrate utilization rates and mitochondrial function. We will address the underlying signalling mechanisms *in vivo* and in cell culture.

Sepsis and intrinsic exercise capacity – mitochondrial function as predictor for sepsis susceptibility

Sepsis, the systemic inflammatory response to infection represents a major cause of morbidity and mortality in the critically ill. A major promoter in the pathogenesis of sepsis is impairment of mitochondrial function. Our model of high and low intrinsic exercise capacity does not only allow to assess the influence of genetic predisposition on sepsis susceptibility but also to address a potential underlying molecular mechanism. This allows further study for diagnostic or therapeutic exploitation.

Hemoabsorption in cardiac surgery patients with infective endocarditis

Infective endocarditis is associated with high mortality rates. This project aims to study the mechanisms of infective endocarditis-induced vasodilatory shock in patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) for valve surgery and to evaluate the efficacy a cytokine hemoabsorption filter device on the development of multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients with Infective endocarditis.



Sternotomy-free Cardiac Surgery: New minimally invasive surgical techniques

The standard access to the heart is through the sternum. Minimally invasive procedures currently gain more and more importance. Since August 2014, our department regularly performs a new minimally invasive procedure using a right sided 5-7cm mini-thoracotomy with the goal of establishing sternotomy-free cardiac surgery. This project aims to evaluate the outcome of this procedure compared to conventional sternotomy with regard to duration of surgery, occurrence of wound infections, hospital stay and cosmetic result.

Fig. (above): Schematic representation of minimally invasive mitral valve and tricuspid valve surgery (drawing: J. Geiling)

Further projects

Hemodynamics after aortic valve replacement

Multi-organ transplantation including heart in Jena

Outstanding achievements

In 2015, Prof. Torsten Doenst and Dr. Michael Schwarzer published their book "The Scientist's Guide to Cardiac Metabolism."

Publications

- Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, et al; STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016; 374:1511-20.
- Doenst T, Strüning C, Moschovas A, Gonzalez-Lopez D, Valchanov I, Kirov H, Diab M, Faerber G. Cardiac surgery 2014 reviewed. *Clin Res Cardiol*. 2015; 104:1006-20.
- Doenst T, Strüning C, Moschovas A, Gonzalez-Lopez D, Essa Y, Kirov H, Diab M, Faerber G. Cardiac Surgery 2015 reviewed. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105:801-14.
- Diab M, Guenther A, Sponholz C, Lehmann T, Faerber G, Matz A, Franz M, Witte OW, Pletz MW, Doenst T. Pre-operative stroke and neurological disability do not independently affect short- and long-term mortality in infective endocarditis patients. *Clin Res Cardiol*. 2016, 105:847-57.
- Nguyen TD, Shingu Y, Amorim PA, Schwarzer M, Doenst T. Triheptanoin Alleviates Ventricular Hypertrophy and Improves Myocardial Glucose Oxidation in Rats With Pressure Overload. *J Card Fail*. 2015; 21:906-15.

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. Das vorwiegend neuroonkologisch ausgerichtete Forschungslabor ermöglicht gleichzeitig die enge Verzahnung von klinischen und experimentellen Fragestellungen, insbesondere in Bezug auf neue Behandlungsoptionen bei primären und sekundären Hirntumoren.

Forschungsprojekte

Reprogrammierung meningealer Zellen

(Prof. Dr. Christian Ewald, Diana Freitag) Mehdorn-Stiftung 2015-2017

Die Pluripotenz von Zellen scheint neben entwicklungsbiologischen und regenerativen Funktionen auch für die Tumorentstehung von essentieller Bedeutung zu sein. So können bereits ausdifferenzierte Zellen unter bestimmten Bedingungen in ein pluripotentes Stadium umschalten. Uns ist es nicht nur gelungen, sowohl arachnoidale als auch durale Zellen zu kultivieren, sondern auch zu reprogrammieren. Ziel ist es, diese induzierten pluripotenten Zellen mit isolierten Meningeomstammzellen zu vergleichen, um die Bedeutung dieser Zellen auf die Meningeomgenese und Tumorbiologie zu klären.

Einfluss von Orlistat auf den Fettsäuremetabolismus primärer humaner Glioblastomzellen

(Prof. Dr. Christian Ewald, Dr. Susanne Grube) IZKF 2015-2026

Wir haben nachgewiesen, dass die Fettsäuresynthase (FASN), das Schlüsselenzym zur Synthese langkettiger Fettsäuren, im Glioblastom verstärkt exprimiert ist und seine Hemmung durch Orlistat zum Tod der Tumorzellen führt. Für verschiedene am Fettsäuremetabolismus beteiligte Enzyme, konnten wir Orlistat-abhängige Veränderungen in der mRNA-Expression zeigen. Diese beweisen, dass die Neusynthese von Fettsäuren als Signalmoleküle und Basis zellulärer Membranen durch regelmäßige niedrig dosierte Applikation von Orlistat erfolgreich unterbrochen werden kann.

HD-SCS-Stimulation – eine prospektiv randomisierte Crossover-Studie

(Dr. Rupert Reichart, Dr. Denise Feierabend) 2016-2018

Die epidurale Rückenmarkstimulation (spinal cord stimulation, SCS) ist eine etablierte Methode zur Behandlung persistierender neuropathischer Rücken- und/oder Beinschmerzen nach stattgehabter Wirbelsäulenoperation. Durch die Entwicklung eines neuen Stimulationsmusters mit hoher Ladungsdichte soll der Therapieeffekt optimiert werden. Diese prospektive, randomisierte Crossover-Studie vergleicht die neue Rückenmarkstimulation mit hoher Ladungsdichte mit konventioneller SCS bei Patienten mit failed back surgery syndrome.

Direktor: Prof. Dr. Rolf Kalff
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Neurochirurgie@med.uni-jena.de
www.neurochirurgie.uniklinikum-jena.de

Etablierung von *in vitro*- und *in vitro*-Xenograft-Meningeom-Modellen

(PD Dr. Jan Walter, Diana Freitag) 2015-2017

Für humane Meningeome existieren bei ungünstiger Lokalisation, Rezidivierung oder Malignisierung bisher kaum adjuvante Therapieoptionen. Daher ist es unser Ziel, reproduzierbare Methoden zu etablieren, welche es ermöglichen, humane Meningeome stabil zu generieren, das Tumorwachstum im Verlauf zu untersuchen und neue Behandlungsstrategien auszutesten. Dabei fokussieren wir uns auf die Entwicklung eines *in vitro* wie auch eines *in vivo* Xenograftmodells (human/murin), die mittels verschiedenster Analyseverfahren charakterisiert werden.

Abb. (S. 89): Stereotaktische Inokulation humaner Meningeom-Zellen in NOD.SCID Maushirn (links) und post-Implantations-MRT nach acht Wochen (rechts).

Densfraktur beim geriatrischen Patienten - biomechanischer Vergleich zweier Operationsmethoden

(PD Dr. Albrecht Waschke, Dr. Falko Schwarz) Deutsche Wirbelsäulenstiftung 2015-2017

Die Densfraktur zählt als häufigste Fraktur im Bereich der cervicalen Wirbelsäule. Eine geringe Knochendichte, insbesondere bei älteren Patienten, vermindert eine knöcherne Konsolidierung, sodass häufig Pseudarthrosen mit begleitenden Nackenschmerzen entstehen können. Anhand biomechanischer Versuche vergleichen wir die operative Versorgung nach Anderson & d'Alonzo mit der zementaugmentierten Zugschraube gegenüber der dorsalen Spondylodese nach Harms als Methoden unterschiedlicher Invasivität, um einen Therapiealgorithmus für den geriatrischen Patienten zu erstellen.

Herausragende Leistungen

Forschungsprojekte von Nachwuchswissenschaftlern der Klinik wurden mehrfach ausgezeichnet: Dipl.-Biol. Diana Freitag erhielt den Forschungspreis der Familie Mehdorn-Stiftung und Dr. Falko Schwarz erhielt den Forschungspreis der Deutschen Wirbelsäulen Stiftung und ein Forschungsstipendium der europäischen neurochirurgischen Fachgesellschaften EANS.

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 centred clinical research.

An affiliated, mainly neurooncologically orientated laboratory permits an intensive interlocking of clinical and experimental questions, especially with regard to possible new treatment targets of primary and secondary brain tumors.

Research projects

Reprogramming of meningeal cells

Besides developmental biological processes and regenerative functions, pluripotency might play an essential role in tumorigenesis. According to this, under specific conditions it is possible to switch back cells into a pluripotent state. We have successfully cultivated and reprogrammed human arachnoid and dural cells. The aim of this study is to compare these newly generated induced pluripotent cells (iPCs) with isolated meningioma stem cells and finally to find a context between meningiogenesis and tumor biology.

Influence of Orlistat on fatty acid metabolism in primary human glioblastoma cells

We showed that the fatty acid synthase (FASN), the key enzyme of de novo synthesis of long-chain fatty acids, is overexpressed in glioblastoma and its inhibition by Orlistat leads to tumor cell death. For various enzymes involved in fatty acid metabolism, we showed Orlistat-dependent changes of mRNA expression. These changes prove that the de novo synthesis of fatty acids that function as signaling molecules and components of cellular membranes can be successfully interrupted by chronic low-dose administration of Orlistat.

HD-SCS-Stimulation – a prospective randomized crossover-trial

Spinal cord stimulation (SCS) is an established procedure for treatment of persistent neuropathic back and/or leg pain after spinal surgery. The application of a new stimulation paradigm with high charge density (HD-SCS) should optimize the treatment effect. In this prospective, randomized crossover-study we compare HD-SCS and conventional SCS in patients with failed back surgery syndrome.

Outstanding achievements

Young researchers of the department were awarded research grants: Diana Freitag was honored by the foundation Familie Mehdorn-Stiftung and Dr Falko Schwarz received a grant of the German Spine Foundation and Observership of the European Association of Neurosurgical Societies EANS.

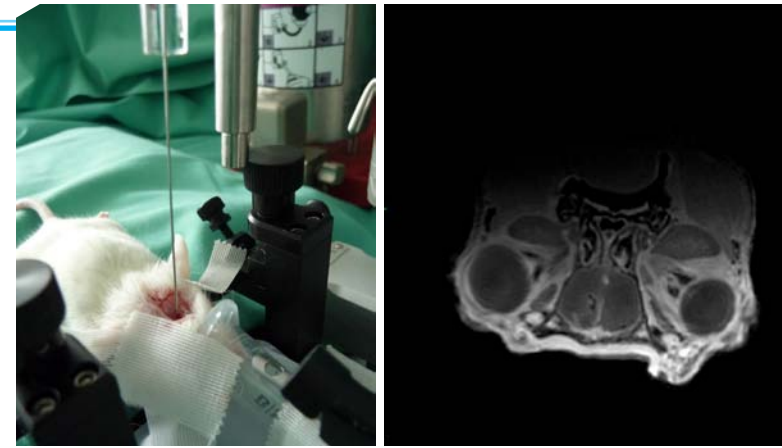


Fig.: Stereotactic inoculation of human meningioma cells in a NOD.SCID mouse brain (left), post-implantation MRI at 8 weeks (right).

In vitro and *in vivo* xenograft meningioma models

Currently there are no relevant adjuvant therapies existing for human meningiomas in eloquent or unfortunate location, tumor relapse or progress, or even malignant transformation. Therefore we intend to establish reproducible methods to generate human meningiomas, controlling the tumor growth and screening for new treatment possibilities. To achieve these goals we focused on the design of an *in vivo* and *in vitro* xenograft meningioma model (human/murine) monitored and characterized by various analysis methods (Fig. above).

Dens fractures in geriatric patients

The dens fracture is the most frequent cervical spine fracture. Low bone density, common in older patients, leads to a high rate of pseudarthrosis and resulting neck pain. Based on biomechanical testing, we compare the surgical treatment of Anderson-D'Alonzo and cement-augmented anterior odontoid screw fixation versus Harms-type dorsal spondylodesis to determine a therapeutic algorithm for the geriatric patient.

Publications

- Waschke A, Ullrich B, Kalff R, Schwarz F. Cement-augmented anterior odontoid screw fixation for osteoporotic type II odontoid fractures in elderly patients: prospective evaluation of 11 patients. Eur Spine J. 2016; 25:115-21.
- Lawson McLean AC, Lawson McLean A, Kalff R, Walter J. Google Search Queries About Neurosurgical Topics: Are They a Suitable Guide for Neurosurgeons? World Neurosurg. 2016; 90:179-85.
- Schwarz F, Dünisch P, Walter J, Sakr Y, Kalff R, Ewald C. Cranioplasty after decompressive craniectomy: is there a rationale for an initial artificial bone-substitute implant? A single-center experience after 631 procedures. J Neurosurg. 2016; 124:710-5.
- Sakr Y, Dünisch P, Santos C, Matthes L, Zeidan M, Reinhart K, Kalff R, Ewald C. Poor outcome is associated with less negative fluid balance in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with prophylactic vasopressor-induced hypertension. Ann Intensive Care. 2016; 6:25.
- Grube S, Göttig T, Freitag D, Ewald C, Kalff R, Walter J. Selection of suitable reference genes for expression analysis in human glioma using RT-qPCR. J Neurooncol. 2015; 123:35-42.

Direktor: Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum, MBA
 Adresse: 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. Wir erforschen neue Behandlungsmodalitäten und die molekularen Grundlagen von Tumoren zur Entwicklung neuer Früherkennungs- und Therapieverfahren im Sinne einer personalisierten Medizin. Zertifizierte wissenschaftliche Zentren für Endometriose, Myome, Fortpflanzungsmedizin, Brust- und gynäkologischen Krebs sind mit unserer gynäkologischen Molekularbiologie vernetzt.

Forschungsprojekte

Integrierte HPV DNA als individualisierter Biomarker für den Nachweis rezidivierender Präkanzerosen

(Prof. Dr. Matthias Dürst) BMBF 2016-2020

In dieser multizentrischen klinischen 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 Papillomvirus (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.

HPV DNA Integration als molekulare Diagnosemarker für Präkanzerosen/Karzinome am Gebärmutterhals

(Prof. Dr. Matthias Dürst) BMWi 2015-2017

Humane Papillomvirus (HPV) DNA Integration in das Wirtsgenom ist ein charakteristischer Schritt in der Zervixkarzinogenese. Durch eine spezifische Anreicherung viraler DNA gefolgt von Next-Generation-Sequencing können in einem Hochdurchsatz-Verfahren HPV Integrate in Zellabstrichen und Geweben erfasst werden. Die Sequenzinformation dient dann als Basis für eine Integrat-spezifische PCR (vcj-PCR). Kernziele des Projekts sind die Optimierung und Leistungsbewertung dieses Verfahrens.

Prognostische und prädiktive epigenetische Veränderungen des Ovarialkarzinoms

(Dr. Norman Häfner, Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum) DFG 2012-2015

Ovarialkarzinompatientinnen haben aufgrund fehlender Früherkennung und häufiger Therapieresistenz eine schlechte Prognose. Ziel ist die Identifizierung von prognostischen und prädiktiven Methylierungsmarkern. So kennzeichnet die Methylierung von RUNX3 oder CAMK2N1 Patientinnen mit schlechter Prognose nach Standardtherapie. Zukünftig könnte eine Stratifizierung von Patientinnen für Standard- oder Alternativtherapien anhand dieser Marker zu einem längeren Überleben führen.

Neue Metallkomplexe als Chemotherapeutika zur Überwindung der Platinresistenz

(Prof. Dr. Runnebaum, Dr. Norman Häfner) seit 2014

Platinresistenz ist ein Hauptgrund für die schlechte Prognose von Ovarialkarzinompatientinnen. Ziel des Kooperationsprojektes mit dem Institut für anorganische Chemie der FSU ist die Synthese, Charakterisierung und *in-vitro* Testung von Metallkomplexen mit veränderten Liganden und Metallionen, die auch gegen Cisplatin-resistente Zellen eine zytotoxische Wirkung haben. Erste Daten zeigen eine hohe Aktivität, die Überwindung der *in-vitro* Resistenz und Hinweise auf nicht-genotoxische Wirkungsweisen.

Abb. (S. 91): Nachweis von DNA-Schäden (Histon γ H2AX-Foci, grün) in unbehandelten Ovarialkarzinomzellen (a) oder Zellen die mit der jeweiligen IC50-Konzentration von Cisplatin (b) oder neuartigen zytotoxischen Metallkomplexen (c und d) inkubiert wurden.

Relevanz von ITIH5 in der Zervixkarzinogenese

(Dr. Claudia Backsch) Monika Kutzner Stiftung 2014-2016

In vorangegangenen Studien konnte eine signifikant schwächere mRNA-Expression des Gens *ITIH5* in Zervixkarzinomen gegenüber schwergradigen Vorstufen gezeigt werden. Erste Ergebnisse funktioneller Untersuchungen weisen auf eine potentielle Rolle von *ITIH5* als Tumorsuppressorgen hin, die durch *in vitro* knockout Studien, Methylierungsanalysen und im 3D-Tumorsphäroid-Modell weiter untermauert wurden. Des Weiteren erfolgte eine Evaluierung von *ITIH5* als molekularer Prognosemarker.

Weitere Projekte

P53 Autoantikörper – Entstehung und Nutzung als Biomarker (Dr. Norman Häfner, Dr. Kristin Nicolaus, Prof. Dr. Ingo Runnebaum) seit 2012

Korrelation der chromosomalen Aberration 3q26 und Promotermethylierung bei CIN2+ Patientinnen (Dr. Claudia Backsch, Prof. Dr. Matthias Dürst) IZKF 2016-2017

Schmerzen nach Operation wirksam vermeiden (Prof. Dr. Ingo Runnebaum, Prof. Dr. Winfried Meissner) seit 2016

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

This multicenter, clinical 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.

HPV DNA integration as molecular markers for cervical pre-cancers and cancers

Human papillomavirus (HPV)-DNA integration into the host genome is a characteristic step in cervical carcinogenesis. By enriching viral DNA followed by next generation sequencing, HPV integration sites can be detected in a high throughput fashion in cell scrapes and tissues. The sequence information then serves as basis for an integration specific PCR (vcj-PCR). The project aims at optimization and evaluation of this technology.

Prognostic and predictive epigenetic aberrations in epithelial ovarian cancer

Caused by missing screening programs and the occurring platin resistance the 5-year survival rate of ovarian cancer patients is around 35%, only. Pre-treatment markers with prognostic/predictive value may enable patient stratification for alternative treatments or shortened follow-up intervals. Aim of this project is to identify aberrantly methylated regions with such value and RUNX3 or CAMK2N1 hypermethylation was already established as prognostic marker for type II EOC.

Further projects

P53 autoantibodies – biological cause and use as biomarker

Correlation of chromosomal aberration 3q26 and promoter methylation in CIN2+ patients

Effective postoperative pain therapy

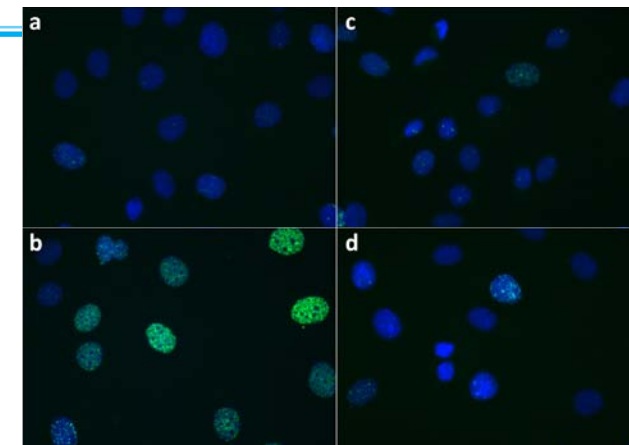


Fig.: Detection of DNA damage (histone γ H2AX-foci, green) in untreated (a), Cisplatin-treated (b) or ovarian carcinoma cells incubated with novel metal complexes (c, d).

New metal complexes as chemo therapeutics to target platin resistant cells

Platin resistance is a major reason for low 5-year survival rates of ovarian cancer. Aim of this cooperation project with the Institute of Anorganic Chemistry is the synthesis, characterization and *in-vitro* testing of metal complexes with varying ligands and metal ions showing cytotoxic activity against cisplatin resistant cells. First results prove a high *in-vitro* activity despite platin resistance and point to a non-genotoxic mode of action (Fig. above).

Relevance of ITIH5 in cervical carcinogenesis

Previous studies revealed a progressive down-regulation of the gene *ITIH5* in cervical cancers as compared to high-grade precancers. We had also shown that *ITIH5* exhibits features of a tumor suppressor gene, which was further supported by *in vitro* knockout experiments, methylation analyses and by a 3D-Tumorsphäroid model. Further, we evaluated the significance of *ITIH5* as a molecular prognostic marker.

Publications

- Häfner N, Steinbach D, Jansen L, Diebold H, Dürst M, Runnebaum IB. RUNX3 and CAMK2N1 hypermethylation as prognostic marker for epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2016; 138:217-28.
- Dürst M, Hoyer H, Altgassen C, Greinke C, Häfner N, Fishta A, Gajda M, ..., Runnebaum IB, Schneider A. Prognostic value of HPV-mRNA in sentinel lymph nodes of cervical cancer patients with pN0-status. *Oncotarget*. 2015; 6:23015-25.
- Hildebrandt J, Häfner N, Görls H, Kritsch D, ..., Dürst M, Runnebaum IB, et al. Platinum(ii) O,S complexes as potential metallodrugs against Cisplatin resistance. *Dalton Trans*. 2016; 45:18876-91.
- Coccolini F, Campanati L, Catena F, Ceni V, Ceresoli M, Jimenez Cruz J, ..., Runnebaum I, Ansaloni L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol*. 2015; 26:54-61.
- Hildebrandt J, Görls H, Häfner N, Ferraro G, Dürst M, Runnebaum IB, et al. Unusual mode of protein binding by a cytotoxic π -arene ruthenium(ii) piano-stool compound containing an O,S-chelating ligand. *Dalton Trans*. 2016; 45:12283-7.

Unsere Klinik bildet mit der Sektion Neonatologie der Kinderklinik ein Level-1-Perinatalzentrum mit jährlich 1500 Geburten, darunter etwa 400 Frühgeborene und kranke Neugeborene. In der Forschung werden klinische Fragestellungen zur Verbesserung der Versorgung von Risikoschwangeren bearbeitet und grundlagenwissenschaftliche Prozesse der Schwangerschaft untersucht. Schwerpunkte stellen die Funktion der Plazenta, die Ausreifung des vegetativen Nervensystems beim Ungeborenen und Mechanismen der fetalen Programmierung dar. 2015 übernahm Prof. Uwe Schneider die Professur für Pränatale Diagnostik und Fetale Physiologie und die Leitung des Bereiches Pränatale Diagnostik und Therapie.

Forschungsprojekte

Retosiban und Atosiban bei der Behandlung von Frauen bei spontaner vorzeitiger Wehentätigkeit

(Prof. Dr. Ekkehard Schleußner) GlaxoSmithKline 2016-2018

In einer Phase-II-Studie reduzierte der selektive Oxytocin-Rezeptor-Agonist Retosiban die Frühgeborenenrate. Im Vergleich zu Placebo verlängert Retosiban die Schwangerschaft im Mittel um 8,2 Tage. Zielsetzung dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie ist der Nachweis der Überlegenheit von Retosiban gegenüber Atosiban, einem zur kurzfristigen Anwendung indizierten Oxytocin-Vasopressin-Antagonisten bei vorzeitiger Wehentätigkeit in der 24. bis 33. Schwangerschaftswoche. Die Studie wird an 50 Prüfzentren in zehn Ländern durchgeführt (zwei Zentren in Deutschland, EudraCT-Nr. 2014-001826-13).

Wirkungen von Medikamenten zur Behandlung von Brustkrebs in der Schwangerschaft

(Prof. Dr. Udo Markert) Wilhelm Sander Stiftung 2015-2017

Es werden Plazenten von über 70 Patientinnen mit Brustkrebs in der Schwangerschaft mit denen von gesunden Schwangeren immunhistochemisch in Hinblick auf pathologische Veränderungen verglichen. Außerdem wird die toxische Wirkung gängiger Chemotherapeutika im Zellkulturmodell getestet und parallel dazu an humanem Plazentagewebe *ex vivo*. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, das häufig bei Brustkrebspatientinnen beobachtete niedrige Geburtsgewicht ihrer Kinder zu erklären und Empfehlungen für adäquate Behandlungen von Brustkrebs in der Schwangerschaft zu formulieren.

Embryonale nicht-kodierende RNAs in der menschlichen Plazenta und im mütterlichen Blutkreislauf

(Prof. Dr. Udo Markert) DFG 2016-2020

Die regulatorische Rolle nicht-kodierender RNAs (ncRNAs) in der Plazenta soll mittels RNA Sequenzierung in Kooperation mit Prof. Manja Marz, Institut für Bioinformatik der FSU, detailliert untersucht werden. Einen Schwerpunkt sollen dabei die längeren ncRNA bilden, 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.

Direktor: Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Ekkehard.Schleussner@med.uni-jena.de
www.geburtshilfe.uniklinikum-jena.de

Pentaerithryltetranitrat zur Sekundärprophylaxe der intrauterinen Wachstumsretardierung

(PD Dr. Tanja Groten, Prof. Ekkehard Schleußner) DFG 2016-2020

Diese prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, parallelgruppierte, interventionelle AMG-Studie (EudraCT-Nr. 2016-004396-51) untersucht den Nutzen und die Sicherheit einer Behandlung mit 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).

Abb. (S. 93): In einer Vorstudie konnte durch die Behandlung mit PETN die Reduktion von extremer Wachstumsretardierung, Frühgeburtlichkeit und kindlichem Tod erreicht werden.

Funktionelle Analyse schwangerschaftsassoziierter MicroRNA und deren Rolle bei Plazentationsstörungen

(Dr. Diana Maria Morales Prieto) DFG 2014-2019

Wir vermuten, dass die 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.

Weitere Projekte

Entwicklung eines kliniktauglichen Markers der fetalen neurovegetativen Reifung

(Prof. Dr. Uwe Schneider) DFG 2016-2018

Herausragende Leistungen

PD Dr. Tanja Groten wurde für Ihre Habilitation mit dem Credé-Preis der Gesellschaft für Perinatale Medizin ausgezeichnet.

Together with the neonatology section of the Pediatrics Department, the Obstetrics Department is certified as a level-1 perinatal center caring for 1500 deliveries per year, with about 400 premature and ill newborns. As to research, clinical questions to improve the supply of risk pregnancies are addressed. Projects in basic research aim at a better understanding of fundamental processes of pregnancy as placenta function, the maturation of the vegetative nervous system in the unborn child and mechanisms of fetal programming. In 2015, Prof. Uwe Schneider has been appointed Professor for Prenatal Diagnostics and Fetal Physiology. He is Head of the Section for Prenatal Diagnostics and Therapy.

Research projects

Efficacy and safety of retosiban versus atosiban therapy for women in spontaneous preterm labor

Results from a previous study show that retosiban may prolong pregnancy sufficiently to improve outcomes for the neonate. The purpose of this randomized, double-blind, multicenter, phase III study is to demonstrate that retosiban is more effective at prolonging pregnancy than atosiban, a currently approved tocolytic therapy. Approximately 330 patients will participate in this study worldwide.

Analyses on human placenta on desired and toxic effects of drugs for breast cancer treatment in pregnancy

Placentas from 70 patients with mamma carcinoma in pregnancy will be compared immunohistochemically with those from healthy pregnancies in regard to pathologic abnormalities. Additionally, toxic effects of common chemotherapeutics will be analyzed in cell culture models and on human placenta tissue *ex vivo*. The results will help to understand the pathomechanism of the frequently observed low birth weight in neonates of patients with mamma carcinoma and to propose recommendations for its appropriate treatment in pregnancy.

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. 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 via mikrovessicles and exosomes the maternal circulation. Their expression and potential functions will be analyzed.

Pentaerithryltetranitrate for secondary prophylaxis of intrauterine growth retardation

This prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-grouped study investigates the efficacy and safety of PETN treatment to reduce intrauterine growth retardation, the perinatal death and associated prematurity in women with pathological uterine perfusion in 19th to 22nd week of gestation (Fig. top right).



Fig.: In a preliminary study, treatment with PETN was able to achieve the reduction of extreme growth retardation, prematurity and childhood death.

Functional analysis of pregnancy-related miRNAs and their role in placental disorders

Pregnancy-related miRNAs (clusters C19MC and C14MC) seem to play an important role in human implantation and placental development by controlling trophoblast cell functions. Their expression levels in placenta pathologies are expected to differ from healthy placentas. We analyzed a set of pregnancy-related miRNAs in pathologic and normal placentas to study the physiological role of miRNAs in pregnancy and to contribute to defining miRNAs as potential biomarkers for pregnancy complications.

Further projects

A clinical marker of fetal autonomic maturation

Outstanding achievements

Dr. Tanja Groten was awarded the Credé Prize of the Society of Perinatal Medicine for her habilitation treatise.

Publications

- Rodger MA, Gris JC, de Vries JJ, ..., Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016; 388:2629-41.
- Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al.; ETHIG II group. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Ann Intern Med*. 2015; 162:601-9.
- Ospina-Prieto S, ..., Groten T, Schleussner E, Markert UR, Morales-Prieto DM. miR-141 is up-regulated in preeclamptic placentae and regulates trophoblast invasion and intercellular communication. *Transl Res*. 2016; 172:61-72.
- Seliger G, Stenzel A, Kowalski EM, Hoyer D, Nowack S, Seeger S, Schneider U. Evaluation of standardized, computerized Dawes/Redman heart-rate analysis based on different recording methods and in relation to fetal beat-to-beat heart rate variability. *J Perinat Med*. 2016; 44:785-792.
- Schmitz S, Groten T, Schleussner E, et al. Gestational diabetes mellitus: an evaluation of gynecologists' knowledge of guidelines and counseling behavior. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 294:1209-17

Direktor: Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Orlando.Guntinas@med.uni-jena.de
www.hno.uniklinikum-jena.de

Sehr wichtig für die Erweiterung der Forschungsschwerpunkte war der Antritt von Univ.-Prof. Dr. Christian Dobel als neuer Professor für Experimentelle Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde zum Wintersemester 2015/2016.

Ende 2016 zogen die Arbeitsgruppen Experimentelle Nervenregeneration (Leiter: PD Dr. Andrey Irintchev), MALDI Imaging (Leiter: Prof. Dr. Ferdinand von Eggeling) und Biomaterialien (Leiterin: PD Dr. Gerlind Schneider) gemeinsam in das neue Forschungslabor der Klinik im Neubau in Lobeda.

Forschungsprojekte

Der kortikale Tinnitus Netzwerk und wie sich seine Konnektivität durch laterale Inhibition mit „tailor-made notched music training“ ändert

(Prof. Dr. Christian Dobel) DFG 2016-2019

Der Großteil der Forschung zu den neuronalen Mechanismen des Tinnitus konzentriert sich auf die Rolle des auditorischen Kortex für diese Phantom-Wahrnehmung. Neuere Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass die kortikale Reorganisation bei Tinnitus auf einem weitverzweigten Netzwerk von kortikalen Quellen inkl. limbischer Strukturen beruht. Das Hauptziel des Projekts ist die Untersuchung der kortikalen Konnektivität und die Reorganisation involvierter Areale durch Musiktraining. Insgesamt soll dieses Projekt helfen, kortikale Fehlanpassungen zu verstehen.

MALDI-AMK – 3D MALDI-Imaging zur Analyse proteomischer Marker und klinischer Wirkstoffverteilung

(Prof. Dr. Ferdinand von Eggeling) BMBF 2011-2015

In dem Verbundprojekt wurde eine 3D-MALDI-Technik entwickelt und evaluiert, die es ermöglicht, das Protein-Spektrum eines gesamten Organs oder einer krankheitsbedingten Läsion räumlich aufgelöst zu erfassen und diese Daten zusammen mit anderen bildgebenden Techniken multimodal und in 3D darzustellen.

Abb. (S. 95) 3D-Modell eines mit MALDI Imaging analysierten Kopf-Hals-Tumors.

Expert-System zur Erkennung des kardiovaskulären Risikos und Therapieoptimierung bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom

(PD Dr. Gerlind Schneider) BMWi 2015-2018

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom hat eine deutlich höhere Prävalenz bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen. Ziel ist die Entwicklung eines Expertensystems zur Selektion therapiebedürftiger Patienten durch Messung des individuellen kardiovaskulären Risikos, basierend auf erweiterter Langzeitdiagnose mit neuartiger Sensorik. Die Ankopplung an Polygraphie-/Polysomnographiegeräte soll über Pulsoxymetrie mit kabellosem Ohrsensor und der Integration in ein Holter-EKG durch eine neuartige Doppelelektrode (EKG+Puls, O₂-Sättigung) realisiert werden.

IRESTRA – Irritationsfreies und emotionssensitives Trainingssystem

(Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius) BMBF 2015-2017

In IRESTRA wird ein interdisziplinäres Team aus Kognitionswissenschaftlern, Hirnforschern und Psychologen mit Bildverarbeitungsspezialisten und Optikentwicklern zusammenarbeiten, um die Grundlagen für ein Therapie- und Trainingsgerät, das die Emotionen des Probanden erkennt, zu erforschen.

Material- und Verfahrensentwicklung für die epithetische Versorgung von Weichteildefekten im Kopf-Hals-Bereich und für Hörgeräte

(PD Dr. Gerlind Schneider) BMWi 2014-2017

Ziel ist eine Verfahrensentwicklung zur Herstellung von Epithesen im Gesichtsbereich, Septumbuttons für Septumperforationen, Otoplastiken und Gehäusen für Im-Ohr-Hörgeräte. Prozessketten aus Datengenerierung, Datenaufarbeitung, virtuellen Modellen, realen Abformmodellen sowie direkter Fertigung mittels additiver Herstellungsverfahren sollen etabliert werden. Weitere Schwerpunkte sind die Entwicklung biokompatibler Materialien (bzw. Materialkombinationen) für additive Herstellungsverfahren und dehäsiver Oberflächenbeschichtungen gegen Biofilme.

Weitere Projekte

Innovative Methoden und Technologien für das räumliche Hören

(Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius), TMWWDG 2016-2019

Sonographie der mimischen Muskulatur und des nervus facialis

(Dr. Fabian Volk), MED-EL seit 2014

Elektrostimulation als diagnostisches und therapeutisches Werkzeug bei Fazialis-Paresen

(Dr. Fabian Volk), MED-EL seit 2015

Very important for the expansion of the research areas of the department was the setting of Professor Dobel as new professor for experimental otorhinolaryngology with the winter semester 2015/2016.

At the end of 2016 the research groups experimental nerve regeneration (Head: PD Dr. Andrey Irintchev), MALDI imaging (Head: Prof. Dr. Ferdinand von Eggeling) and biomaterials (Head: PD Dr. Gerlind Schneider) moved into the common new research laboratory in the new research building in Lobeda.

Research projects

Cortical tinnitus network and how its connectivity changes through lateral inhibition by tailor-made notched music training

Research regarding the neural underpinnings of tinnitus focuses on the role that the auditory cortex has for this phantom percept. Recent evidence suggests that the cortical reorganization underlying tinnitus involves a widespread network of several cortical sources including the limbic regions. The main goal of the proposed project is to investigate cortical connectivity underpinning tinnitus and its reorganization by music training. Overall this research will help us understand maladaptive cortical reorganization.

MALDI-AMK - 3D MALDI-Imaging for the analysis of proteomic markers and clinical drug allocation

In the joint research project a 3D MALDI technique was developed and evaluated that enables to determine spatially resolved the whole protein spectrum of a complete organ or an illness-caused lesion and to depict these data together with other imaging techniques in 3D.

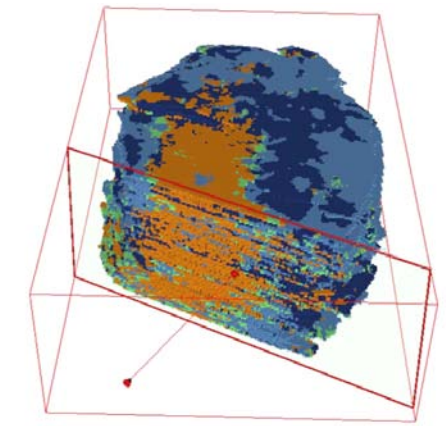
Fig. (top right): 3D model of a with MALDI imaging analyzed head and neck tumor.

Expert system for detection of the cardiovascular risk and improvement of therapy on patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Obstructive Sleep Apnea Syndrome has a higher prevalence in patients with cardiovascular diseases. Aim of the development of an expert system is the screening of patients requiring treatment due to their individual cardiovascular risk, based on enhanced long time diagnosis with novel sensor technology. The connection to polygraphic/polysomnographic recording has to be realized by pulse oximetry using wireless ear sensor and its integration in a Holter monitor by a novel double electrode (ECG+pulse, oxygen saturation).

IRESTRA – Irritation-free and emotion-sensitive training system

An interdisciplinary team of cognitive scientists, brain researchers and psychologists will develop in IRESTRA together with image analysis specialists and optic designers the fundamental basis for a therapy and training system detecting emotions of subjects.



Development of material and process for epithetic care of soft tissue defects in head and neck region and for hearing aids

Aim is the development of a process for production of epitheses for the face area, septum pads for septum perforations as well as earmolds and housings for in-the-ear hearing aids. Process chains consisting of data generation, data processing, virtual models, real impression models, as well as direct manufacturing using additive production methods are to be established. Other key areas are the development of biocompatible materials for additive production processes and adhesive surface coatings against biofilms.

Further projects

Innovative methods and technologies for spatial hearing

Sonography of mimic muscles and of the facial nerve

Electrostimulation as diagnostic and therapeutic tool for patients with facial palsy

Publications

- Guntinas-Lichius O, Geißler K, Komann M, Schlattmann P, Meisner W. Inter-Hospital Variability of Postoperative Pain after Tonsillectomy: Prospective Registry-Based Multicentre Cohort Study. PLoS One. 2016; 11:e0154155.
- Inhestern J, Oertel K, Stemmann V, Schmalenberg H, ..., Guntinas-Lichius O. Prognostic Role of Circulating Tumor Cells during Induction Chemotherapy Followed by Curative Surgery Combined with Postoperative Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Cancer. PLoS One. 2015;10:e0132901.
- Oetjen J, Veselkov K, Watrous J, ..., Guntinas-Lichius O, von Eggeling F, et al. Benchmark datasets for 3D MALDI- and DESI-imaging mass spectrometry. Gigascience. 2015; 4:20.
- Rosslau K, Herholz SC, Knief A, ..., Dobel C. (2016). Song perception by professional singers and actors: an MEG study. PLoS One. 2016; 11: e0147986.
- Schulz A, Büttner R, Toledo A, Baader SL, von Maltzahn J, Irintchev A, Bauer R, Morrison H. Neuron-specific deletion of the Nf2 tumor suppressor impairs functional nerve regeneration. PLoS One. 2016; 11:e0159718.

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Elsner
Adresse: Erfurter Straße 35, 07743 Jena
info@derma-jena.de
www.derma.uniklinikum-jena.de

Die Klinik für Hautkrankheiten vereint dermatologische Regel- und Maximalversorgung mit Aufgaben der Grundlagenforschung sowie der klinischen, patientenbezogenen Forschung. Verschiedene Arbeitsgruppen forschen an den Wechselwirkungen zwischen der Haut und (Bio-)Materialien, der Identifizierung neuer antimikrobieller und hautpflegender Substanzen sowie der Wirksamkeit von innovativen Technologien bei infektiösen Hautkrankheiten. Darüber hinaus gilt der Entwicklung neuer innovativer optischer Verfahren zur Diagnostik von Hautkrankheiten, insbesondere beim Hautkrebs, und der Prävention von beruflichen Hauterkrankungen besondere Aufmerksamkeit.

Forschungsprojekte

Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren - Kriterien zur Abgrenzung beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung

(Prof. Dr. Peter Elsner) DGuV 2012-2015

Im Forschungsvorhaben sollen anhand einer methodisch hochwertigen, bevölkerungsbasierten, multizentrischen Fall-Kontrollstudie mit zwei Fallgruppen (A: inzidente spontane Plattenepithelkarzinome; n=700; B: inzidente spontane Basalzellkarzinome; n=700) und einer Kontrollgruppe (kein inzidentes oder prävalentes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom; n=1000) Risikofaktoren für die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome unter besonderer Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher UV-Exposition ermittelt werden. Ziel ist die Erarbeitung und Evaluation von versicherungsrechtlich relevanten Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung.

Antimikrobielle Funktionalisierung von Keramik- und Glasoberflächen

(PD Dr. Uta-Christina Hipler) BMWi (AiF) 2014-2015

Im Projekt wurden Beschichtungen zur Erzeugung von permanenten antimikrobiellen Schichten auf unterschiedlichsten Substraten entwickelt zur Erschließung neuer Einsatzfelder für keramische Erzeugnisse und Glasmaterialien. Um die Effektivität verschiedener Beschichtungen gegen unterschiedliche Keime parallel testen zu können, wurde auf der Grundlage von Standardtestverfahren ein Screening-Test entwickelt, der verlässlich und kostengünstig die Beurteilung der antimikrobiellen Wirksamkeit von funktionalisierten Keramik- und Glasoberflächen ermöglicht.

Auftragsverhalten und Akzeptanz von Hautschutzpräparaten in einem Molkereibetrieb

(Dr. Sibylle Schliemann) BGN 2012-2015

In diesem Projekt wurde das Anwendungsverhalten von hautbelastend tätigen Beschäftigten eines Molkereibetriebes in Bezug auf Hautschutzmittel direkt vor Ort am Arbeitsplatz untersucht. Die Studie setzte dabei im Bereich der Primärprävention an. Mit neu entwickelten Tools wurden in einem Betrieb zwei verschiedene Hautschutzmittel verglichen und so Erkenntnisse zu deren Akzeptanz gewonnen.

Polyelektrolytschichten auf textilen Materialien als wiederbeladbare Speicher für kosmetische und pharmazeutische Wirkstoffe

(PD Dr. Uta-Christina Hipler) IGF 2015-2016

Das Ziel des Projektes ist die Erarbeitung wissenschaftlicher Grundlagen zur Herstellung textiler Materialien mit Depotwirkung, die je nach Beschichtung und Beladung sowohl im kosmetischen Bereich als auch als Medizinische Textilien, z.B. Wundauflagen, verwendet werden können. Die Veredelung von textilbasierten Trägern und Produkten mit unterschiedlichen Ausrüstungen, die neue oder verbesserte Gebrauchseigenschaften vermitteln, ist von großer wirtschaftlicher Bedeutung für die Textilindustrie, da auf diesem Weg hochpreisige Produkte mit guter Wertschöpfung generiert werden können.

Entwicklung eines 3D-Haut-Modells

(PD Dr. Uta-Christina Hipler) BMWi (AiF) 2014-2016

Das Anliegen dieses Projektes ist es, ein geeignetes 3D-Modell zur Identifizierung von mikrobiellen Pathogenitätsfaktoren und zur Evaluierung von Behandlungsmethoden zu entwickeln. Eine herabgesetzte Immunabwehr, Diabetes mellitus und andere Hauterkrankungen können Hautinfektionen mit Bakterien, Hefen und Dermatophyten begünstigen. Da die Behandlungskosten hoch und die Erfolgsaussichten nicht immer befriedigend sind, ist es von Interesse, bestehende Methoden auf ihre Anwendbarkeit zu testen und neu entwickelte Therapiemöglichkeiten zu evaluieren.

Abb. (S. 97): Etablierung eines humanen 3D-Hautmodells aus dermalen Kollagenmatrix mit Fibroblasten und einer ausdifferenzierten Epidermis mit Keratinozyten.

Herausragende Leistungen

Die Klinik richtet regelmäßig Fachtagungen und Weiterbildungen aus. Nebend dem jährlich im November stattfindenden Dermatoonkologischen Tag waren dies 2015 die Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie im September in Erfurt, das 12. Jenaer Mykologie-Symposium zum 30-jährigen Jubiläum des Labors der Klinik für Hautkrankheiten im Oktober und das Symposium „Haut und Umwelt“ im November in Weimar.

The Department of Dermatology at the Jena University Hospital combines dermatologic general and maximal medical care with the challenging task of 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 new innovative optical devices for the diagnosis of skin diseases, especially skin cancer, and the prevention of occupational skin diseases.

Research projects

Malignant skin tumors induced by UV irradiation - criteria for differentiating occupational and non-occupational causes

In this research project, a population-based, multicenter case-control study with two groups of cases (A: incident spontaneous squamous; n = 700; B: incident spontaneous basal cell carcinoma, n = 700) and a control group (n = 1000) is performed. Risk factors for the development of spontaneous squamous and basal cell carcinomas will be determined with special consideration of occupational and non-occupational exposure to UV radiation. The study aims at development and evaluation of legally relevant criteria for differentiating occupational and non-occupational causes.

Antimicrobial functionalization of ceramic and glass surfaces

The goal of this project is the development of permanent antimicrobial coatings on versatile substrates like ceramics and glass. For evaluation of the efficacy of the different coatings a screening test based on a standard test procedure will be developed which allows a reliable and cost efficient evaluation of the functionalized ceramic and glass surfaces.

Application properties and acceptance of skin care products in a creamery

In this project the application of skin protective preparations is studied in the work place environment, in this case a milk production factory. Using newly developed evaluation tools, two skin protectants are compared and insights on acceptance are gained.

Polyelectrolyte coatings on textile materials as rechargeable deposits for cosmetic and pharmaceutical components

The goal of this project is the formulation of textile materials with depot functions which are applicable in the cosmetic sector as well as medical textiles (e.g. wound dressings) in accordance with their coating and loading.

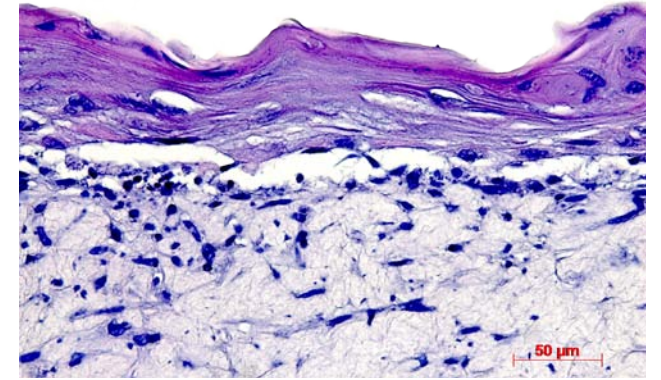


Fig.: Human 3D skin model established from a dermal collagen matrix with fibroblasts and a differentiated epidermis with keratinocytes.

Development of a 3D model for identification of microbial pathogenic factors and evaluation of treatment methods

The goal of this project is the development of a 3D model for identification of microbial pathogenic factors and evaluation of treatment options. Decreased immune competence, diabetes and other skin diseases can promote skin infections with bacteria, yeasts and dermatophytes. As treatment costs are high and success rates low, it is of interest to assess existing therapies for applicability and evaluate new treatment options.

Outstanding achievements

The department regularly organizes scientific meetings and symposia. In addition to the annual Dermato-oncology Day, the 13th Conference of the German Working Group on Occupational and Environmental Dermatology, the 12th Symposium on Mycology “30 years laboratory at the Department of Dermatology”, and the symposium “Skin and Environment” took place in 2015.

Publications

- Diepgen TL, Naldi L, Bruze M, Cazzaniga S, Schuttelaar ML, Elsner P, Goncalo M, Ofenloch R, Svensson Å. Prevalence of Contact Allergy to p-Phenylenediamine in the European General Population. *J Invest Dermatol.* 2016; 136:409-15
- Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Association between smoking and hand dermatitis--a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29:1280-4
- Wiegand C, Moritz S, Hessler N, Kralisch D, Wesarg F, Müller FA, Fischer D, Hipler UC. Antimicrobial functionalization of bacterial nanocellulose by loading with polihexanide and povidone-iodine. *J Mater Sci Mater Med.* 2015; 26:245
- Smesny S, Milleit B, Schaefer MR, Hipler UC, Milleit C, Wiegand C, et al. Effects of omega-3 PUFA on the vitamin E and glutathione antioxidant defense system in individuals at ultra-high risk of psychosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015; 101:15-21
- Wiegand C, Nikolajski M, Hipler UC, Heinze T. Nanoparticle Formulation of AEA and BAEA Cellulose Carbamates Increases Biocompatibility and Antimicrobial Activity. *Macromol Biosci.* 2015; 15:1242-51

Direktor: Prof. Dr. P. Christian Schulze
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Christian.Schulze@med.uni-jena.de
www.kim1.uniklinikum-jena.de

Professor Paul Christian Schulze übernahm 2015 den Lehrstuhl für Kardiologie und die Leitung der Klinik von Professor Hans-Reiner Figulla. Neben etablierten Themen wie der interventionellen Therapie struktureller Herzerkrankungen erweiterte er das Forschungsspektrum in der Grundlagenforschung, z.B. durch seine Arbeitsgruppe „Kardialer Metabolismus bei Herzinsuffizienz“ und den Ausbau des Schwerpunktes „kardiales und kardiovaskuläres Remodelling“. Im Studiengang JENOS engagiert sich die Klinik besonders in der Ausgestaltung der klinik-orientierten Linie und arbeitet gemeinsam mit Studierenden am Konzept einer „strukturierten Famulatur“.

Forschungsprojekte

Myokardialer Ceramidmetabolismus und Lipotoxizität bei Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. P. Christian Schulze) EKFS 2013-2018

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).

Vaskuläres Remodelling bei Pulmonaler Hypertonie

(PD Dr. Marcus Franz) Industrie 2016-2019

Das pulmonalvaskuläre Remodelling bei Pulmonaler Hypertonie ist mit einer fetalen Reorganisation der extrazellulären Matrix verbunden. Ziel des Forschungsprojektes ist die Identifizierung sowie Validierung neuartiger diagnostischer und prognostischer Biomarker und die daraus abgeleitete Evaluation molekularer Zielstrukturen für innovative Antikörperbasierte Therapiestrategien im Sinne eines targeted delivery diagnostischer (z.B. Radionuklide) oder therapeutischer (z.B. Zytokine) Substanzen.

Stentlose FFR-geführte Angioplastie mittels Medikament-beschichteter Ballons

(PD Dr. Tudor C. Poerner, Dr. Sylvia Otto) Industrie 2013-2016

Die Koronarangioplastie mit Medikament-beschichteten Ballons ermöglicht eine antiproliferative lokale Medikamentapplikation ohne die Nachteile eines permanenten intravaskulären Implantates. Wir haben dafür einen interventionellen Arbeitsalgorithmus entwickelt – die FFR-geführte Angioplastie mittels Medikament-beschichteter Ballons –, welcher in einer Investigator-initiierten Machbarkeitsstudie mit 46 konsekutiven Patienten erfolgreich getestet und publiziert wurde (OCTOPUS2-Studie: NCT02120859).

Beziehung zwischen $\alpha\beta\gamma\text{CD4}^+$ Tregs und COPD/Emphysem

(Martin Förster, Prof. Dr. Claus Kroegel) 2015-2020

Das Projekt basiert auf der Beobachtung, dass nur eine COPD mit aber nicht ohne Emphysem eine selektive Expansion von bronchoalveolären $\alpha\beta\gamma\text{CD4}^+$ T-Lymphozyten zeigt, die zu einem Subtyp regulatorischer T-Lymphozyten (Treg) gehören könnten. Eine funktionelle Störung dieser Zellen führt zu Autoimmunopathien. Die Hypothese, dass ein Emphysem auf einen Autoimmunprozess zurückgeht, könnte die systemische Manifestation der COPD erklären und als Grundlage für neue therapeutische Zugänge dienen.

Medizinische Forschung zur PERKAT Pumpkathertechnologie sowie Tierversuche

(Dr. Daniel Kretzschmar) BMBF 2013-2016

Die klinische Bedeutung der rechtsventrikulären Dysfunktion hat an Bedeutung gewonnen. Herzunterstützungssysteme für den temporären Einsatz sind ein anerkannter Therapiestandard. Die Aufgabe des Projektes war die Konzeption und Realisierung einer perkutan implantierbaren, katheterbasierten Pumpe zur temporären Rechtsherzunterstützung. Das PERKAT-System (PERkutane KATheterpumpentechnologie) basiert auf der klassischen IABP-Technik, ermöglicht ein Pumpvolumen von > 3 l/min, ist rasch implantierbar und weist einen geringen Außendiameter auf.

Abb. (S.99): Positionierung des PERKAT-Systems im Silikonherzmodell: Der Stentkörper ist in der Vena cava positioniert, während der Auslassschlauch die rechten Herzhöhlen umgeht und die Pigtailspitze im Pulmonalisstamm liegt.

Weitere Projekte

Skelettmuskelmetabolismus und -funktion von Patienten mit Herzinsuffizienz

(Dr. Tarek Bekfani, Prof. Dr. Christian Schulze) 2014-2016

Patientenalter, oxidativer Stress und Plastizität Fett-abgeleiteter Stammzellen (ALT-OX-PLAST)

(Prof. Dr. Maria Wartenberg) 2011-2015

Jenaer Aortenklappenregister

(PD Dr. Karsten Lenk, PD Dr. Marcus Franz) 2011-2015

Professor Paul Christian Schulze followed Professor Hans-Reiner Figulla as Chair of Cardiology and director of the department in September 2015. In addition to established research topics such as interventional therapy of structural heart diseases, he expanded the research spectrum in the basic science area, e.g. by his group “Cardiac metabolism in heart failure” and the consolidation of the focus “cardiovascular remodelling“. In the field of student’s education, the department offers a variety of novel seminars and courses. Together with students, a novel concept for a “structured clinical elective“ has been initiated.

Research projects

Myocardial ceramide metabolism and lipotoxicity in heart failure

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.

Vascular remodelling in Pulmonary Hypertension

Pulmonary vascular remodelling in Pulmonary Hypertension is associated with a fetal reorganisation of the extracellular matrix. Aim of the project is the identification and validation of novel biomarkers for diagnosis and prognosis estimation as well as the evaluation of promising molecular targets for innovative antibody based treatment strategies in terms of targeted delivery of diagnostic (e.g., radionuclides) or therapeutic (e.g., cytokines) agents directly to the site of disease.

FFR-guided coronary angioplasty using paclitaxel-coated balloons without stent implantation

Percutaneous coronary interventions (PCI) with drug-coated balloons (DCB) is a promising trade-off between angioplasty and drug-eluting stents. We have established a working algorithm using fractional flow reserve (FFR) guidance to enable DCB-only PCI of *de novo* lesions, which has been proved feasible and safe in this investigator-initiated clinical feasibility study with 46 consecutive patients (NCT02120859).

$\alpha\beta\gamma\text{CD4}^+$ Tregs and COPD/emphysema: Autoimmune pathogenesis as basis for systemic manifestation?

We observe that only COPD with but not without emphysema shows a selective expansion of bronchoalveolar $\alpha\beta\gamma\text{CD4}^+$ T-lymphocytes, that could belong to a subtype of regulatory T-lymphocytes (Treg). A functional disturbance of these cells leads to autoimmunopathies. The hypothesis that an emphysema can be traced back to an autoimmune process could explain the systemic manifestation of COPD and serve as a base for new therapeutic approaches.

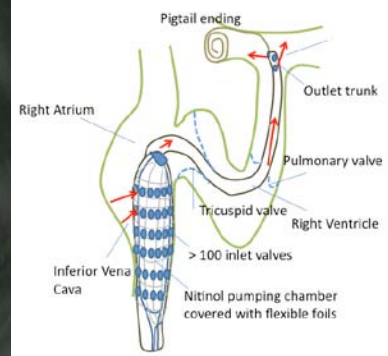


Fig.: Positioning of PERKAT in a silicon heart model: stent body lying in vena cava, outlet trunk bypasses right atrium and ventricle, while pigtail tip is in the pulmonary trunk.

Development und characterisation of a novel pulsatile right heart assist device-the PERKAT system

Acute right ventricular failure is a life-threatening condition with poor prognosis. Temporary mechanical right ventricular support is a reasonable treatment option. Therefore, we developed a novel percutaneously implantable device – the PERKAT system. PERKAT is based on the established IABP system, offers pump support of > 3 l/min and is implantable within a few minutes. Based on the successful evaluation, we recommend the system as a promising approach for treatment of patients in need of RV support.

Further projects

Skeletal muscle metabolism and function in heart failure

Profiling of stemness, oxidative stress and plasticity in adipose-derived stem cells of aging patients

Jenaer Aortic Valve Registry

Publications

- Vest AR, Kennel PJ, Maldonado D, ..., Schulze PC. Recovery of Serum Cholesterol Predicts Survival After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circ Heart Fail.* 2016; 9:e002881.
- Lee M, Akashi H, Kato TS, ..., Schulze PC. Vascular inflammation and abnormal aortic histomorphometry in patients after pulsatile- and continuous-flow left ventricular assist device placement. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35:1085-91.
- Franz M, Grün K, Betge S, Rohm I, Ndongson-Dongmo B, Bauer R, Schulze PC, et al. Lung tissue remodelling in MCT-induced pulmonary hypertension: a proposal for a novel scoring system and changes in extracellular matrix and fibrosis associated gene expression. *Oncotarget.* 2016; 7:81241-54
- Kretzschmar D, Schulze PC, Ferrari MW. Hemodynamic Performance of a novel Right Ventricular Assist Device (PERKAT®). *ASAIO J.* 2016 Nov 9. [Epub ahead of print]
- Poerner TC, Duderstadt C, Goebel B, Kretzschmar D, Figulla HR, Otto S. Fractional Flow Reserve-guided Coronary Angioplasty using Paclitaxel-Coated Balloons without Stent Implantation: Feasibility, Safety and 6-month Results by Angiography and Optical Coherence Tomography. *Clin Res Cardiol.* Epub 2016 Jul 5.

Direktor: Prof. Dr. Andreas Hochhaus
 Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
 onkologie@med.uni-jena.de
 www.kim2.uniklinikum-jena.de

In enger Anbindung an die Klinik bearbeiten unsere Laborgruppen translationale Projekte, deren Themen sich auf die molekularen Mechanismen der Signaltransduktion bei soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien konzentrieren. Insbesondere werden die Wirkprinzipien neuer Substanzklassen zur Behandlung von Leukämien und Lymphomen sowie die diagnostische Relevanz zirkulierender Tumorzellen bearbeitet. Unsere klinische Forschung umfasst Studien aller Phasen in der Hämatologie, Onkologie und Infektiologie; dabei steht die Anwendung innovativer Therapeutika im Rahmen multizentrischer Studien mit der Priorität selbstinitiiertem Projekte im Vordergrund.

Forschungsprojekte

Feldgesteuerte Wechselwirkung umhüllter superparamagnetischer Nanopartikel mit zellulären Barrieren

(Dr. Joachim Clement) DFG 2016-2017

Angesichts der zunehmenden Applikation magnetischer Hybridmaterialien in der Biomedizin spielt das Verständnis der Interaktion dieser Materialien mit Zellen eine zentrale Rolle. 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.

Target-FN: TDM von Piperacillin bei Patienten mit Fieber in Neutropenie nach Chemotherapie

(Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal) BMBF CSCC 2015-2018

Target-FN ist eine prospektive randomisierte klinische Studie zur Evaluation der Wertigkeit therapeutischen Drug Monitorings (TDM) bei Patienten mit febriler Neutropenie. Im Kontrollarm wird Piperacillin/Tazobactam in der Standarddosierung verabreicht während im Interventionsarm die Dosis des Antibiotikums an den Serumspiegel angepasst wird. Hiervon wird eine Steigerung der Wirksamkeit um mindestens 20% erwartet, was einer Verminderung von Reserveantibiotika in einem ähnlichen Maß entspräche und somit ein sinnvolles Antibiotic Stewardship ermöglicht.

Modell-basierte Optimierung und Individualisierung von Behandlungsstrategien in der Hämatologie

(Prof. Dr. Andreas Hochhaus) BMBF 2014-2017

Das Projekt soll die praktische Anwendbarkeit mathematischer Modelle zur Beschreibung normaler und leukämischer Blutbildung im Rahmen klinischer Entscheidungsprozesse zeigen. Hierbei handelt es sich um mathematische Modelle der drei Hauptentwicklungslinien hämatopoetischer Zellen (d.h. der Erythropoese, Granulopoese, Thrombopoese) und deren Regulation durch Wachstumsfaktoren, sowie um Modelle zur Beschreibung hämatopoetischer Stammzellen. Letztere wurden bereits zur Beschreibung der Entwicklung und des Behandlungsverlaufes klonaler Erkrankungen des blutbildenden Systems (z.B. CML) eingesetzt.

Rolle des Polaritätsregulators Scribble für Erhaltung und Zellpolarität hämatopoetischer Stammzellen

(Prof. Dr. Florian Heidel) DFG 2015-2018

Evolutionär konservierte Regulatoren von Stammzell-Eigenschaften sowie RNA- und DNA-bindende Proteine beeinflussen Zellpolarität und Zellteilung hämatopoetischer Stammzellen. In der vorliegenden Studie soll nun der Einfluss des „Scribble“ Polaritäts-Komplexes auf hämatopoetische Stammzellen untersucht werden. Die funktionelle Relevanz wird hierbei in einem konditionalen „knockout“ Mausmodell für den zentralen Baustein des Komplexes (Scribble) untersucht.

Klonales Vorstadium der chronischen myeloischen Leukämie

(PD Dr. Thomas Ernst) José Carreras-Stiftung 2013-2018

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt eine Molekularerkrankung 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 näher untersucht werden. Epigenetische Regulatorgene könnten wichtige Angriffspunkte für die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien zur Behandlung der CML darstellen.

Abbildung (S. 101): 2D-Darstellung (sog. „circos plot“) der klonalen Architektur bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien.

Herausragende Leistungen

Ausgezeichnet mit dem Habilitationpreis 2015 der FSU wurde PD Dr. Thomas Ernst für die Arbeit „Molekulargenetische Untersuchungen zur Pathogenese und Therapieresistenz bei myeloischen Leukämien“.

Main research topics of the Department of hematology and oncology are:

- the elucidation of the molecular mechanisms of cancer-related signaling pathways in leukemias/lymphomas and solid tumors,
- the pharmacokinetics of new classes of therapeutic biologics,
- the potential diagnostic impact of circulating tumor cells,
- the application of innovative therapeutics in multi-center studies.

Research projects

Magnetic field driven interaction of superparamagnetic nanoparticles with cellular barriers

The incremental use of magnetic hybrid materials for biomedical applications necessitates a deeper understanding of fundamental processes, especially of the dynamics of nanoparticle-cell interactions on a molecular level. The project will cover in more detail: (1) the role of the biological identity, which is dependent on the composition of the biological fluids; (2) the contacting of the magnetic hybrid materials with the cell surface; (3) the consequences of cell interaction for the application of the magnetic hybrid materials during pregnancy or during therapeutically interventions, e.g. cancer therapy.

TARGET-FN: TDM for personalized antibiotic treatment in patients with febrile neutropenia

Target-FN is a prospective, monocentric, randomized clinical trial assessing feasibility and efficacy of personalized application of piperacillin-tazobactam (PipTaz) by therapeutic drug-monitoring (TDM) in patients with hematological malignancies and febrile neutropenia. PipTaz is administered in conventional dosage to the control group and adjusted according to TDM results in the intervention group, respectively. The study aims to raise the response rate from 50% following standard therapy to 70%.

Model-based optimization and individualization of treatment strategies in haematology

This project aims at demonstrating that recently developed dynamic mathematical models of normal and leukaemic hematopoiesis can be used to practically impact clinical decision-making. The project is based on mathematical models of the 3 hematopoietic cell lineages and their regulation by growth factors as well as on models of hematopoietic stem cells. These models have successfully been applied to describe healthy and disturbed haematopoiesis including clonal cell expansion and, based hereon, onset and treatment of clonal diseases, e.g. CML.

Outstanding achievements

The FSU Habilitation Award 2015 went to Dr. Thomas Ernst for his thesis: “Molekulargenetische Untersuchungen von Pathogenese und treatment resistance of myeloid leukemias.”

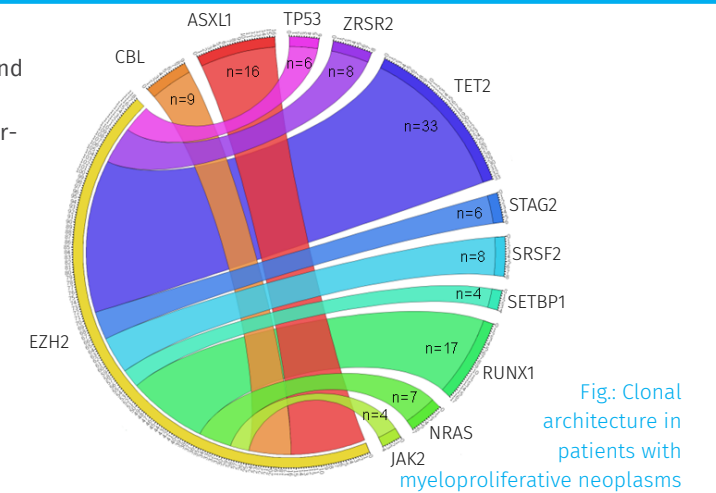


Fig: Clonal architecture in patients with myeloproliferative neoplasms

The Scribble-polarity-complex and its functional role in hematopoietic stem- & progenitor cells

Evolutionary conserved regulators of stem cell properties as well as RNA-/DNA-binding proteins have been shown to influence hematopoietic stem cell-polarity and -division. In the proposed study we aim to investigate the impact of “Scribble” polarity complex on hematopoietic stem cells. We will characterize the functional relevance using a conditional knockout mouse model for the central complex member Scribble.

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 (Fig. above).

Publications

- Hochhaus A, Rosti G, Cross NC, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. *Leukemia*. 2016; 30:57-64.
- von Lilienfeld-Toal M, ..., Kalkreuth J, et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients-Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer*. 2016; 67:200-212.
- Cross NC, White HE, Ernst T, ..., Hochhaus A, et al. Development and evaluation of a secondary reference panel for BCR-ABL1 quantification on the International Scale. *Leukemia* 2016 30:1844-52.
- Schnetzke U, Spies-Weissbart B, Yomade O, Fischer M, Rachow T, Schrenk K, Glaser A, von Lilienfeld-Toal M, Hochhaus A, Scholl S. Polymorphisms of Toll-like receptors (TLR2 and TLR4) are associated with the risk of infectious complications in acute myeloid leukemia. *Genes Immun*. 2015; 16:83-8.
- Theumer A, Gräfe C, Bähring F, ..., Hochhaus A, Clement JH. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles exert different cytotoxic effects on cells grown in monolayer cell culture versus as multicellular spheroids. *J. Magn. Magn. Mater*. 2015; 380:27-33.

Innere Medizin II: Palliativmedizin

Das multiprofessionelle Team der 2009 eröffneten Abteilung für Palliativmedizin widmet sich der Behandlung und Betreuung unheilbar kranker Patienten und ihrer 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: PD Dr. Ulrich Wedding,
apl. Prof. Dr. Winfried Meißner
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Palliativ@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/palliativmedizin.html

Forschungsprojekte

QUAPS - Qualitätssicherung in der Ambulanten Palliativversorgung

(Prof. Dr. Winfried Meißner, PD Dr. Ulrich Wedding) seit 2012

2007 wurde die Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung (SAPV) für Palliativpatienten gesetzlich festgeschrieben. Die Vorgabe nur allgemein gehaltener Ziele führte zu stark divergierenden Umsetzungen in Deutschland. Struktur- und Prozessparameter reichen für eine adäquate Qualitätsbeschreibung nicht aus und Ergebnisparameter aus Patientensicht sind unverzichtbar. Ziel von QUAPS ist es, ein valides, reliables und ergebnisorientiertes Werkzeug zur landesweiten Qualitätserfassung zu entwickeln.



Abb.: Das QUAPS-Projekt untersucht die Qualität und die Strukturen der ambulanten Palliativversorgung in Deutschland.

ESMO-Leitlinien für alte Patienten mit malignem Lymphom

(PD Dr. Ulrich Wedding) ESMO 2015-2017

Die European School of Medical Oncology (ESMO) hat ein Expertengremium einberufen, das aktuelle, evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit malignen Lymphomen erarbeitet und publiziert. Dies erfolgt in drei Schwerpunktkapiteln. Einer der Schwerpunkte ist die Behandlung alter Patienten mit malignem Lymphom. Ein erstes Treffen fand 2015 in Lugano statt. Die Publikation wird derzeit abgestimmt.

BRENDA-Studie

(PD Dr. Ulrich Wedding) DSHNHL 2012-2016

Die BRENDA-Studie der Deutschen Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) beschäftigt sich mit der Therapie älterer Patienten und damit der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bestehend aus Rituximab und Bendamustin. Einschlusskriterien sind ein Non-Hodgkin Lymphom Stadium I-IV, IPI = 1 - 5 und ein Mindestalter von 81 Jahren oder 61 Jahren mit Komorbiditäten (CIRS > 6). Die Therapie kann vollständig ambulant erfolgen, ein stationärer Aufenthalt ist nicht erforderlich, wenn der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt. Die Rekrutierung ist abgeschlossen, die Auswertung läuft derzeit. (NCT01686321)

Herausragende Leistungen

Gemeinsam mit Andreas Müller vom Universitätsklinikum Dresden hatten Prof. Dr. Winfried Meißner und PD Dr. Ulrich Wedding die Präsidentschaft beim 11. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin im September 2016 in Leipzig inne.

An der Erstellung der 2015 erschienen S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ waren Prof. Dr. Winfried Meißner als Koordinator der Arbeitsgruppe Tumorschmerz und PD Dr. Ulrich Wedding in der Arbeitsgruppe Versorgungsstrukturen maßgeblich beteiligt. AWMF-Registernummer: 128/001OL

Internal Medicine II: Palliative Care

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 bedside teaching at the palliative care ward, .

Research projects

QUAPS - Quality improvement in ambulatory palliative care

Specialized ambulatory palliative care (SAPV) was officially introduced by law in 2007. As statutory guidelines are worded in general terms only, implementation of SAPV in Germany is rather variable. Structure and process parameters are not sufficient for an adequate quality description, and outcome parameters from the patients' point of view are indispensable. Main objective of QUAPS is to develop and implement a valid, reliable and results-oriented tool for quality measurement across Germany.

Fig. (p. 102): The QUAPS project examines the quality and the structures of outpatient palliative care in Germany.

Outstanding achievements

Together with Andreas Müller from the Dresden University Hospital, Prof. Dr. Winfried Meißner and PD Dr. Ulrich Wedding chaired the 11th Congress of the German Society for Palliative Medicine in Leipzig, September 2016.

Prof. Dr. Winfried Meißner as coordinator of the cancer pain group and PD Dr. Ulrich Wedding in the working group on models of care and quality indicators essentially contributed in the preparation of the S3 Guideline "Palliative care for patients with incurable cancer" published in 2015.

ESMO-Guidelines for older patients with malignant lymphoma

The European School of Medical Oncology (ESMO) has convened an expert panel to develop and publish current, evidence-based recommendations for the treatment of patients with malignant lymphoma. This is done in three main chapters. One of the foci is the treatment of old patients with malignant lymphoma. A first meeting took place in Lugano in 2015. The publication is currently being voted on.

BRENDA-Trial

The BRENDA study deals with the therapy of elderly patients and thus the compatibility and efficacy of a combination therapy consisting of rituximab and bendamustine. Inclusion criteria are Non-Hodgkin's Lymphoma Stage I-IV, IPI = 1-5, and age older than 81 years or older than 61 years with comorbidities (CIRS > 6). The therapy can be carried out completely outpatient, an inpatient stay is not necessary, if the patient's general condition allows it. The recruitment has been completed, the evaluation is currently underway. (NCT01686321)

Publications

- Dorner L, Schwarzkopf D, Skupin H, Philipp S, Gugel K, Meissner W, Schuler S, Hartog C. Teaching medical students to talk about death and dying in the ICU: feasibility of a peer-tutored workshop. *Intensive Care Med* 2015; 41:162-3.
- Gaertner J; Wedding U, Alt-Epping B. Early specialized palliative care. A challenging gold standard. *Onkologie* 2015; 21:1182-1188.
- Goede V, Bahlo J, Chataline V, ..., Wedding U, Hallek M. Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group. *Leuk Lymphoma* 2016; 57:789-96.
- Pralong A, Bausewein C, Magnussen H, Radbruch L, Meissner W, et al. Wie helfen bei Atemnot, Tumorschmerz, Obstipation und Depression? *MMW* 2016; 158:35-39
- Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, ..., Meissner W, Morlion B. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline *Pain Medicine* 2016;0: 1-27

Innere Medizin III: Nephrologie, Rheumatologie, Endokrinologie

Direktor: Prof. Dr. med. Gunter Wolf, MHBA
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
gunter.wolf@med.uni-jena.de
www.kim3.uniklinikum-jena.de

Die Forschungsaktivitäten in der Klinik für Innere Medizin III sind vielseitig und umfassen sowohl Grundlagenforschung wie auch angewandte klinische Forschung am Patienten und Studien in den Bereichen Nephrologie, einschließlich experimenteller Nephrologie, Endokrinologie/Diabetologie und Rheumatologie/Osteologie. Weiterhin beteiligt sich die Klinik an Kursen für Schülerlabor und IZKF-Summerschool.

Forschungsprojekte

Die Bedeutung von MORG1 bei EMT-ähnlichen Veränderungen in der diabetischen Nephropathie

(Prof. Dr. Gunter Wolf) DFG 2012-2016

Die diabetische Nephropathie (DN) ist durch tubulointerstitielle Fibrose (TIF) gekennzeichnet, welche sowohl durch EMT (epithelial mesenchymal transition)-ähnliche Veränderungen als auch durch die hypoxia-inducible factors (HIFs) begünstigt wird. Die Regulation der HIFs erfolgt über deren proteasomalen Abbau, der durch prolyl hydroxylase domain (PHD)-Proteine induziert wird. Dabei agiert MAPK organizer 1 (MORG1) als Gerüstprotein für PHD3 und erhöht dessen Stabilität, was die Degradation von HIF fördert. Das Ziel des Projektes ist, die Bedeutung der MORG1-Heterozygotie in Typ 2 diabetischen Mäusen hinsichtlich EMT-ähnlicher Vorgänge und der TIF bei der DN zu untersuchen.

Inzidenz schwerer Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in Abhängigkeit von der Medikation

(Dr. Nicolle Müller) Deutsche Diabetes-Stiftung 2015-2016

Untersucht wurde die Entwicklung der Inzidenz von schweren Hypoglykämien von 2006 bis 2011 in Abhängigkeit von der antihyperglykämischen Medikation. Grundlage bildeten die Daten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK hochgerechnet auf die deutsche Wohnbevölkerung, 6,6 Mio. in 2006 und 7,9 Mio. in 2011. Trotz Veränderungen in der Verordnungshäufigkeit zugunsten von Medikamenten, die laut Hersteller mit einem geringeren Hypoglykämierisiko einhergehen, zeigte sich ein leichter Anstieg der Inzidenz schwerer Hypoglykämien.

Daten der GCKD Studie: Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Nierenerkrankung

(PD Dr. Martin Busch) BMBF seit 2013

Diabetes mellitus ist die führende Ursache der terminalen Nierenerkrankung. Die aktuelle antidiabetische Therapie wurde bei 1842 Diabetikern der German Chronic Kidney Disease (GCKD) Studienkohorte, die 5217 Patienten im Alter von 18-74 Jahren und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate zwischen 30 und 60 ml/min/1.73 m² oder einer Proteinurie von >0,5 g/d umfasst, untersucht. Die antidiabetische Therapie war sehr variabel, mit einem hohen Anteil von insulinbasierten Therapien (>50 %). Die metabolische Kontrolle war zufriedenstellend, wobei insulinbasierte Therapien mit höheren HbA1C-Werten assoziiert waren. Inwieweit Therapiemodalität und Behandlungsqualität einen Einfluss auf das kardiovaskuläre und renale Outcome haben, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Systemische Osteoporose bei Rheumatoider Arthritis

(Prof. Dr. Peter Oelzner) 2015-2017

In einer retrospektiven Analyse bei 727 Patienten mit rheumatoider Arthritis im Zeitraum von 1996 – 2010 konnte gezeigt werden, dass im Verlauf von 15 Jahren bei Erstvorstellung in unserem Klinikum eine hochsignifikante Abnahme der Prävalenz von Osteoporose und osteoporotischen Frakturen zu beobachten ist. Ursächlich kommen eine frühzeitigere Diagnostik, die Implementierung der DVO-Leitlinien und eine effektivere Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Betracht.

quickTLR - Erfassung von sepsis-assoziierten Substanzen im Blut von Patienten, basierend auf TLR-Rezeptoraktivierung

(Prof. Dr. Ralf Mrowka) BMBF 2012-2016

Sepsis gehört zu den Krankheitsbildern mit einer sehr hohen Mortalität. Schnelldiagnostik ist von hoher Bedeutung, da die Sterblichkeit etwa 8 % pro Stunde steigt. Das Vorhaben betrifft den Bereich der medizinischen Diagnostik von Blutmarkern. Innerhalb dieses Forschungsvorhabens wollen wir die grundlegenden biologischen und mikrofluidischen Technologien, für einen Sepsis-Schnelltest basierend auf der Detektion von Biomarkern erforschen.

Abb. (S. 105): Modifizierte Zellen erkennen Bakterien (*S. aureus*), indem sie eine Kernverschiebung eines Transkriptionsfaktors (p65, grün) 1 h nach Stimulation zeigen. Rot: Zellkernfärbung

Weitere Projekte

SysToxChip - Individualisierter mikrofluidischer Multiorgan-Chip für die Analyse von substanzinduzierter Toxizität (Prof. Dr. Ralf Mrowka), BMBF 2014-2017

FSP1-spezifischer SMAD2-Knockout bei der renalen Fibrose und partiellen epithelial-to-mesenchymal transition in STZ-induzierter diabetischer Nephropathie (Dr. Ivonne Löffler), 2012-2015

Herausragende Leistungen

Der Beitrag über die Prävalenz der Osteoporose bei Rheumatoider Arthritis erhielt einen Posterpreis auf dem Deutschen Rheumakongress 2016. Die Erfindung „Method for activating oct4 for induction of pluripotent stem cells“ wurde zum europäischen Patent angemeldet.

Internal Medicine III: Nephrology, Rheumatology, Endocrinology

The scientific activities of the department are diverse including basic science as well as clinical studies in the field of nephrology including experimental nephrology, endocrinology/diabetology and rheumatology/osteology.

The department was involved in the students lab and the IZKF summerschool.

Research projects

MORG1 in EMT-like changes in diabetic nephropathy

Diabetic nephropathy (DN) is characterized by tubulointerstitial fibrosis (TIF), which is promoted by EMT (epithelial-mesenchymal transition)-like changes and the hypoxia-inducible factors (HIFs). HIFs are regulated by proteasomal degradation, which is induced by prolyl hydroxylase domain (PHD)-proteins. MAPK organizer 1 (MORG1) acts as a scaffold protein for PHD3 and enhances its stability, so promoting HIF degradation. The aim of this project is to analyze the importance of MORG1-heterozygosity in type 2 diabetic mice, concerning EMT-like changes and TIF in DN.

Incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus depending on medication

The study examined the development of the incidence of severe hypoglycaemias from 2006 to 2011 depending on the antihyperglycaemic medication. This examination is based on routine health care data from the scientific institute of the AOK and were extrapolated to the German population: 6.6 million in 2006 and 7.9 million in 2011. Despite the increased prescription share of drugs with low risk of hypoglycaemia a slight increase in overall incidence of severe hypoglycaemia occurred.

Cross-sectional data from the GCKD cohort: Patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease

Diabetes mellitus is the leading cause of end-stage renal disease. The current antidiabetic treatment and correlates of metabolic control were analyzed in 1842 patients with diabetes mellitus of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study cohort which enrolled 5217 patients aged 18-74 years with an estimated glomerular filtration rate between 30-60 ml/min/1.73 m² or proteinuria >0.5 g/d. Metabolic control was overall satisfactory, but insulin use was associated with higher HbA1C levels. The extent to which therapy modality and treatment quality have an influence on the cardiovascular and renal outcome is the subject of ongoing research.

Systemic osteoporosis in rheumatoid arthritis

In a retrospective analysis of 727 patients with rheumatoid arthritis between 1996 and 2010 we observed a highly significant reduction in the prevalence of osteoporosis and osteoporotic fractures at the time of the first investigation in our department during 15 years. This trend may be caused by earlier diagnostics, implementation of DVO recommendations and a more effective therapy of rheumatoid arthritis.

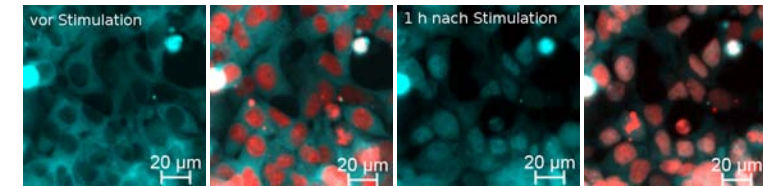


Fig.: Modified cells detect bacteria (*S. aureus*) by showing a nuclear shift of a transcription factor (p65, green) after 1h of stimulation. Red: Nuclear stain.

quickTLR – Detection of sepsis associated substances based on TLR Receptor activation

Sepsis is a leading cause of mortality in the industrialized world. Fast diagnostic tools are critical since mortality increases by 8 % every hour after the onset of hemodynamic symptoms. In this project we investigate the biology of TLR signaling on a microfluidic platform with the aim to evaluate its potential for a diagnostic tool.

Further projects

Individualized microfluidic multiorgan chip for the analysis of drug induced toxicity

Role of FSP1-specific SMAD2 knockout in renal fibrosis and partial epithelial-to-mesenchymal transition in murine STZ-induced diabetic nephropathy

Outstanding achievements

The contribution about the prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis received a poster prize at the German Rheumatology Congress 2016. The invention “Method for activating oct4 for induction of pluripotent stem cells“ has been filed for the European patent.

Publications

- Busch M, et al; GCKD Study Investigators. Glycaemic control and antidiabetic therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease - cross-sectional data from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. BMC Nephrol. 2016; 17:59
- Loeffler I, Wolf G. Morg1 heterozygous deficiency ameliorates hypoxia-induced acute renal injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2015; 308:F511-21
- Müller N, Kämmer K, Kloos C, Wolf G, Müller UA. Postprandial self-monitoring of urine glucose reflects glycaemic control in people with relatively well controlled Type 2 diabetes mellitus not treated with insulin: a retrospective cohort study. Diabet Med. 2015; 32:958.
- Pfeil A, Renz DM, Fröber R, Hansch A, Lehmann G, Sommerfeld J, Malich A, Wolf G, Böttcher J. Influence of angulation on metacarpal bone mineral density measurements using digital X-ray radiogrammetry. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2015; 10:587-92.
- Cheng X, Yoshida H, Raofi D, Saleh S, Alborzina H, Wenke F, Göhring A, Reuter S, et al. Ethyl 2-((4-Chlorophenyl)amino)thiazole-4-carboxylate and Derivatives Are Potent Inducers of Oct3/4. J Med Chem. 2015; 58:5742-50.

Innere Medizin IV: Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie

Entzündliche und infektiöse Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und der Leber stellen einen wesentlichen wissenschaftlichen Schwerpunkt unserer Klinik dar.

In klinischen und translationalen Studien untersuchen wir innovative Konzepte zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie inflammatorischer, infektiöser und neoplastischer Komplikationen, insbesondere bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder chronischen Lebererkrankungen.

Forschungsprojekte

Vergleich der Adenom-Detektionsrate bei Narrow Band Imaging und Weißlichtendoskopie

(PD Dr. Carsten Schmidt) Olympus 2015-2017

Verbesserte bildgebende Verfahren in der Endoskopie wurden mit dem Ziel eingeführt, die Adenom-Detektionsrate (ADR) während Vorsorge- und Überwachungskoloskopien zu erhöhen. Zum Vergleich der erzielten ADR durch Narrow Band Imaging (NBI) und HD-Weißlichtendoskopie (WLE) führen wir derzeit eine klinische Studie durch. In einer Zwischenanalyse von 295 Patienten konnten wir zeigen, dass die gesamte ADR 43% betrug und sich kein signifikanter Unterschied der ADR zwischen NBI und WLE, weder bei erfahrenen noch bei unerfahrenen Untersuchern zeigte.

Modulation der Differenzierung und Funktion von Peritonealmakrophagen zur Prophylaxe von Komplikationen der dekompenzierten Leberzirrhose

(Dr. Tony Bruns) DFG 2016-2018

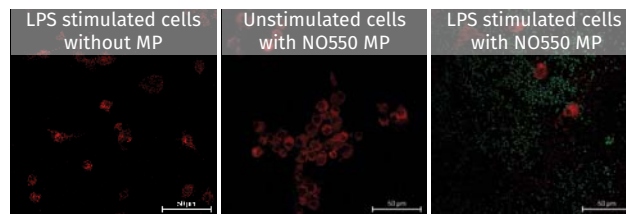
Im Rahmen der dekompenzierten Leberzirrhose kommt es zum gesteigerten Übertritt von Bakterien und bakteriellen Produkten aus dem Darm in die Peritonealhöhle. Peritonealmakrophagen stellen die Schlüsselpopulation der angeborenen Immunabwehr dar, um Mikroorganismen zu erkennen und Entzündungsprozesse zu regulieren. Ziel dieser Arbeiten ist es zu untersuchen, inwieweit Peritonealmakrophagen sowohl zu lokaler Immundefizienz und Peritonitis als auch zu systemischer Inflammation beitragen können.

Interaktion von Autophagie und Inflammationsaktivierung bei der septischen Leberdysfunktion

(Dr. med. Tony Bruns) IZKF/RTG 1715 2015-2018

Die Aktivierung von Inflammationskomplexen trägt zur Leberschädigung im Rahmen zahlreicher infektiöser und entzündlicher Prozesse bei. Ziel dieser Untersuchungen ist es, die Regulation der hepatischen und extrahepatischen Inflammationsaktivierung im Rahmen von Infektionen zu charakterisieren und zu untersuchen, ob über niedrig-dosierten genotoxischen Stress eine Aktivierung von Autophagie zur Kontrolle dieser inflammatorischen Prozesse zu erzielen ist. Diese Arbeiten dienen der Entwicklung neuer Strategien zur Verhinderung von infektionsassoziiertem Organversagen.

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Andreas.Stallmach@med.uni-jena.de
www.kim4.uniklinikum-jena.de



NO-sensitive Nano- und Mikropartikel zur Visualisierung entzündlicher Veränderungen im Intestinaltrakt

(Dr. Kathleen Sabine Lange) IZKF 2014-2015

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wichtiger Mediator bei entzündlichen Prozessen und triggert in hohen Konzentrationen chronische Entzündungen. Selektive Fluorophore wie NO550 ermöglichen die Visualisierung von NO. Zur Verbesserung der Biokompatibilität setzten wir polymere Mikro- und Nanopartikel als Träger ein. Die funktionellen NO550-Mikro- und Nanopartikel waren in der Lage, NO *in vitro* darzustellen und könnten eine funktionelle Bildgebung für CED Patienten etablieren.

Abb. 1 (oben): NO550 Mikropartikel stellen die Entzündungsreaktion muriner Mausemakrophagen nach Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS) dar.

Multimodale Musteranalysen zur Abbildung der Entzündung bei Patienten mit Colitis ulcerosa

(Prof. Dr. Andreas Stallmach) DFG 2016-2018

Für die individualisierte Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist eine Abschätzung der Entzündung im Dickdarm wichtig. Die Erfassung der entzündlichen Aktivität ist jedoch schwierig und beruht im Wesentlichen auf der subjektiven Einschätzung des Untersuchers. Mit dem Ziel einer objektiven Beschreibung der Krankheitsaktivität und Vorhersage einer klinischen Remission ermöglicht dieses Forschungsprojekt die Voraussetzungen für eine endoskopische Echtzeit-Bildgebung des Gastrointestinaltraktes mittels Raman-Analyse *in vivo* bei Patienten mit CED.

Abb. 2 (S. 107): Multikontrastaufnahme des murinen Kolons mit Zotten und Krypten. Hierbei ist das CARS-Signal in rot visualisiert, während TPEF und SHG in grün und blau dargestellt sind.

Herausragende Leistungen

Auf der Jahrestagung 2016 der Gesellschaft für Innere Medizin Thüringens (GIMEDT) wurde Dr. Martin Bürger mit einem Posterpreis ausgezeichnet.

PD Dr. Carsten Schmidt erhielt 2016 den Hermann Strauß-Abstraktpreis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).

Internal Medicine IV: Gastroenterology, Hepatology, Infectious Disease

Inflammatory and infectious diseases of the gastrointestinal tract and the liver represent a major scientific focus of our department. By means of clinical and translational studies, we investigate innovative approaches to diagnosis, prevention and treatment of inflammatory, infectious and neoplastic complications in patients with inflammatory bowel disease or chronic liver disease.

Research projects

Comparison of adenoma detection rates of Narrow band imaging and HD white light colonoscopy

Improved imaging modalities have been introduced to increase adenoma detection rate (ADR) during screening and surveillance colonoscopies. In this clinical study, we compare Narrow band imaging (NBI) to high definition white light colonoscopy (WLC). Interim analysis of 295 patients showed an overall ADR of 43% without any differences between NBI and WLC, neither in experienced nor in non-experienced endoscopists.

Modulation of Peritoneal Macrophage Differentiation and Function for Prophylaxis of Complications in Decompensated Cirrhosis

In decompensated liver cirrhosis, bacteria and bacterial products translocate from the gut to the peritoneal cavity. Peritoneal macrophages comprise a key population of innate immune cells which recognize microbial pathogens and regulate inflammation. This work aims at investigating how peritoneal macrophages contribute to peritoneal immune deficiency and peritonitis as well as to systemic inflammation.

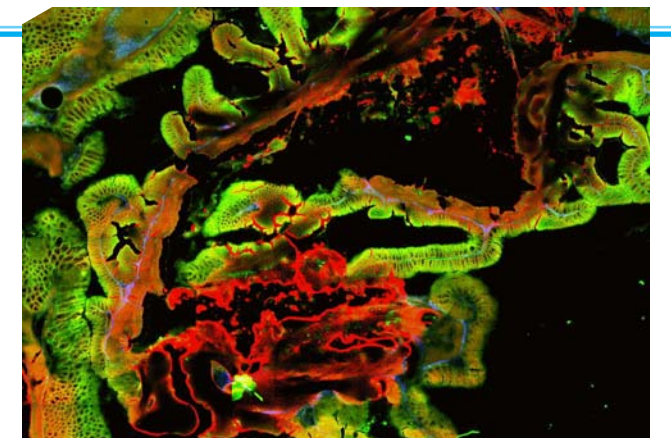
The interplay of autophagy and the inflammasome in septic liver failure

The activation of inflammasome complexes mediates liver damage in various inflammatory and infectious diseases. The aims of these investigations are to characterize the regulation of hepatic and extrahepatic inflammasome activation in the course of infections and to investigate whether genotoxic stress controls these inflammatory processes by activating autophagy. This work contributes to developing novel strategies to prevent organ failure in infections.

Molecular visualization of nitric oxide with nano- and microparticles

Nitric oxide (NO) is an important gasotransmitter in inflammation and triggers chronic inflammation. Fluorophores, such as NO550, enable visualization of NO at molecular levels. We used polymeric micro- and nanoparticles as carrier in order to improve biocompatibility. Functional NO550 micro- and nanoparticles were able to detect NO concentrations *in vitro* and may contribute to establish functional imaging in IBD patients.

Fig. 1 (p. 106): NO550-loaded microspheres detect the inflammatory response of murine macrophage-like RAW 264.7 cells.



Multimodal pattern analysis of inflammation in patients with ulcerative colitis

For the individualized treatment of patients with inflammatory bowel disease (IBD), an assessment of inflammation in the colon is an important step. However, detection of the inflammatory activity is a difficult task and based essentially on the doctors expertise. Aiming at an objective definition of disease activity and prediction of clinical remission, this research project is intended to be an initial step for application of endoscopic real-time Raman analysis or real-time imaging for IBD of the gastrointestinal tract *in vivo*.

Fig. 2 (above): Representative multi contrast imaging of murine colon with its villi and crypts. The CARS signal is depicted in red; TPEF and SHG are depicted in green and blue.

Outstanding achievements

In 2016, Dr. Martin Bürger was awarded the Poster prize of the Annual Meeting of the Thuringian Society of Internal Medicine (GIMEDT).

PD Dr. Carsten Schmidt received the Hermann Strauß Abstract Award of the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases in 2016.

Publications

- Stallmach A, Lange K, et al. Fecal Microbiota Transfer in Patients With Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111:441-3.
- Stallmach A, Langbein C, ..., Schmidt C. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease - a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44:1199-1212.
- Schmidt C, ..., Stallmach A, et al. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44:259-70.
- Bruns T, et al. CMV Infection of Human Sinusoidal Endothelium Regulates Hepatic T Cell Recruitment and Activation. *J Hepatol.* 2015; 63:38-49.
- Bruns T, Reuken PA, ..., Stallmach A. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection. *Liver Int.* 2016; 36:1133-42.

Die Klinik für Geriatrie ist eine internistische Klinik mit dem Schwerpunkt Akutgeriatrie und Frührehabilitation. Wir behandeln Patienten mit Erkrankungen aus dem gesamten internistischen Spektrum unter Berücksichtigung der besonderen Aspekte des höheren Lebensalters, der häufigen Multimorbidität und funktioneller Defizite.

Die Klinik gehört zu den Gründungseinrichtungen des Jenaer Centrums für gesundes Altern, das 2016 konstituiert wurde. Als Piloteinrichtung und eine von nunmehr 12 Kliniken des UKJ nehmen wir seit dem WS 2014/15 am Programm PJ plus teil.

Forschungsprojekte

Analyse der Impfdaten von 60-jährigen und Älteren aus Bayern und Thüringen

(Dr. Anja Kwetkat) 2011-2016

Primäres Ziel war die Erfassung des Nutzungsgrades der für Senioren empfohlenen Impfungen der > 60-jährigen Versicherten in Bayern und Thüringen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Multimorbidität. In beiden Bundesländern nahm die Nutzung der Tetanus- und Diphtherieimpfung mit steigendem Alter und zunehmender Multimorbidität ab. Durch unzureichenden Einsatz des Kombinationsimpfstoffs kam es in beiden Ländern zu Impflücken im Diphtherieschutz. Die Nutzung der Pneumokokkenimpfung erfolgte häufiger bei Multimorbiden und stieg in Bayern mit dem Alter. Die Influenzaimpfungen stiegen in beiden Bundesländern mit dem Alter und waren bei Multimorbiden höher. Aspekte der Hochaltrigkeit und Multimorbidität werden in Impfstudien oft unzureichend berücksichtigt. In dieser Arbeit wurden erstmals auch sehr alte Patienten nach Altersgruppen differenziert betrachtet. Die Daten bestätigen wesentliche Aussagen anderer Untersuchungen und unterstreichen erneut die unzureichende Nutzung der Impfungen als primär-präventive Maßnahme.

PRE-Delir-Studie: Prävalenz und Risikofaktoren des Delirs bei älteren Patienten im Universitätsklinikum

(Dr. Anja Kwetkat) 2013-2016

Die Studie erfasste die Stichtagsprävalenz des Delirs und relevante Risikofaktoren bei älteren Patienten am Uniklinikum Jena. Am Stichtag wurden 611 von 669 ≥ 60-jährigen Patienten untersucht (91,3%). Ein manifestes Delir lag bei 10,5% der Patienten vor, ein subsyndromales Delir (akute Symptomatik oder Aufmerksamkeitsstörung und mind. eine weitere Auffälligkeit im CAM bzw. CAM-ICU) bei 12,3%. Delirante bzw. subdelirante Patienten fanden sich in allen Abteilungen, besonders in den Neurofächern, der Geriatrie sowie auf den ITS. Von den Prädispositionsfaktoren scheinen Alter, eingeschränkte kognitive Leistung und neuropsychiatrische Vorerkrankungen den größten Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs zu haben. Bei den Auslösefaktoren korrelieren mit einem Delir besonders der Aufenthalt auf einer ITS, Polymedikation und Infektion, gefolgt von Stationswechseln und Operationen. Fachübergreifend lag bei ca. 23% ein manifestes oder subsyndromales Delir vor. Angesichts der schwerwiegenden Folgen sind effektive Strategien zur frühzeitigen Erkennung und Prävention des Delirs dringend erforderlich. DRKS-ID: DRKS00006545

Chefärztin: Dr. Anja Kwetkat
Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena
Anja.Kwetkat@med.uni-jena.de
www.geriatrie.uniklinikum-jena.de

PneumoCaRe: Naso- und oropharyngeale Besiedelung bei Pflegeheimbewohnern

(Dr. Anja Kwetkat) Robert Bosch Stiftung, Pfizer 2010-2015

Primäres Ziel war die Erfassung der Besiedelung des Naso- und Oropharynx von Pflegeheimbewohnern mit Streptococcus pneumoniae und deren Serotypisierung in Abhängigkeit von Multimorbidität und funktionellem Status der Bewohner. Es wurden Daten von 541 Bewohnern aus 22 thüringischen Pflegeeinrichtungen mit einem mittleren Alter von 84,5 Jahren analysiert. Die Prävalenz der Pneumokokken Besiedelung betrug 1,1 % (95%CI 0.4-2.5; 6/526). Die Wahrscheinlichkeit einer Pneumokokken-Besiedelung war höher für Männer (Odds Ratio OR 5,3), bei Mangelernährung (OR 4,6), bei Teilnehmern aus Mehrbettzimmern (OR 3,0) und bei Kontakt zu Schulkindern (OR 2,0). Diese erste Untersuchung zur Pneumokokken-Prävalenz bei Pflegeheimbewohnern in Deutschland zeigte eine deutlich niedrigere Prävalenz als erwartet, was die Analyse möglicher Einflussfaktoren beschränkte. Damit bleibt der Ursprung der Pneumokokken als Pathogen für Pneumonien bei Pflegeheimbewohnern unklar. DRKS-ID: DRKS00004833

Abb. (S. 109): Streptococcus pneumoniae in Kultur (links) und mikroskopische Darstellung (rechts).

Herausragende Leistungen

Dr. Anja Kwetkat wurde in das Amt des Sekretärs im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie bis Herbst 2016 wiedergewählt.

Die Vorstellung der PRE-Delir-Studie erhielt auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie 2015 in Frankfurt am Main den 1. Posterpreis.

The department of geriatric medicine is an internal department with focus on acute geriatric medicine and early geriatric rehabilitation. We treat patients with diseases of the entire spectrum of internal medicine, taking into account the specific aspects of age, multimorbidity and functional impairment. Our clinic is a founding member of the Jena Center for Healthy Aging, which was implemented in 2016. Starting as a pilot clinic in winter term 2014/15, we are one of 12 participating departments in the project PJ plus.

Research projects

Analysis of vaccination data of patients aged 60 years and older from Bavaria and Thuringia

A comparison of the vaccination status of the elderly in Bavaria and Thuringia was carried out adjusted for age, gender and multimorbidity. In both states the administration rates of tetanus and diphtheria vaccines were lower in individuals with higher comorbidity and age. Protection rates against diphtheria were incomplete as a result of inadequate use of combination vaccines. In both states the administration of pneumococcal vaccine was higher in subjects with more severe comorbidity. In Bavaria administration rates increased with age. Influenza vaccination rates increased in association with age and comorbidity in both states. Old age and multimorbidity are often insufficiently taken into consideration in studies on vaccination rates. In this study, very old patients were differentiated and considered according to age groups for the first time. The data from this study confirmed the relevant findings from other studies and emphasize the deficient implementation of standard vaccinations in primary prevention.

PRE-Delir-Studie: Prevalence and Risk Factors for Delirium at the Jena University Hospital

Primary outcome was the one day random prevalence of delirium and its risk factors in patients ≥ 60 years of age at the Jena University Hospital. In cooperation with the departments of neurology and of palliative care evaluated 611 of 669 eligible patients (91.3%) at the reporting date. 10.5% showed a manifest delirium and 12.3% a subsyndromal delirium (acute symptomatic or attention deficit and at least one further abnormality in CAM or CAM-ICU). Such patients were found in all departments, but more frequently at neurological/neurosurgical and geriatric wards, and ICU. Age, preexisting cognitive impairment and neuropsychiatric disorders were the most relevant predisposing factors for delirium. ICU stay, polymedication and infections, followed by change of ward and surgical procedures showed the highest correlation with delirium. Overall, we found a prevalence of 23% delirium in patients ≥ 60 years of age. Considering the severe consequences of delirium as mortality or institutionalization, we urgently need effective strategies for prevention and early detection of delirium in the elderly.

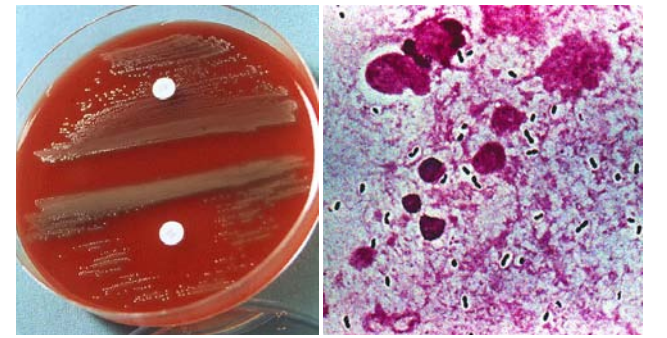


Fig.: Streptococcus pneumoniae. Culture (left), micrograph (right).

PneumoCaRe: Nasopharyngeal and Oropharyngeal Carriage in Nursing Home Residents

Primary objective was to determine serotype-specific nasopharyngeal and oropharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in nursing home residents, adjusted for multimorbidity and functional status. We analyzed data of 541 nursing home residents with a mean age of 84.5 years, living in 22 Thuringian nursing homes. Pneumococcal carriage rate was 1.1 % (95%CI 0.4-2.5; 6/526). Odds of carriage were higher in men (OR 5.3), in malnourished residents (OR 4.6), residents living in shared rooms (OR 3.0) or having contact with schoolchildren (OR 2.0). Given the observed carriage, the origin of S. pneumoniae as pathogen of pneumonia in nursing home residents remains unknown.

Outstanding achievements

Dr. Anja Kwetkat was re-elected for secretary of the board of the German Geriatric Society until 09/16.

The poster presentation of PRE-Delir-Studie was awarded the 1st prize at the German Geriatric Congress in Frankfurt in 2015.

Publications

- Kwetkat A, Lehmann T, Weinberger S, Schelling J. Analyse der Impfdaten von 60-jährigen und Älteren aus Bayern und Thüringen. Z Gerontol Geriat. 2016; 49:126.
- Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, Hartmann M. Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review. PLoS One 2016; 11(1): e0146381.
- Mothes AR, Lehmann T, Kwetkat A, Radosa MP, Runnebaum IB. Gynäkologische Deszensuschirurgie bei hochaltrigen Patientinnen: Eine Fallkontrollstudie zu Komorbidität und chirurgischen Komplikationen. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016; 76(08): 869-74.
- Kwetkat A, Heppner HJ, Wutzler P. Impfungen im Alter, in: Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. Hrsg.: Jung N, Mayet WJ, Mertens PR, Meyer J, Müller OA, M. Pfeifer M, Schellinger P, Weiss N, Wendtner CM. Elsevier, Urban & Fischer, Lieferung 44, 2016
- Kwetkat A, Hagel S, Forstner C, Pletz MW. Pneumonieprävention durch Pneumokokkenimpfung. Z Gerontol Geriatr. 2015; 48:614-8.

Direktor: Prof. Dr. James Beck
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Kinderklinik@med.uni-jena.de
www.kinderklinik.uniklinikum-jena.de

Besondere Schwerpunkte unserer Klinik mit Poliklinik und Tagesklinik stellen das Perinatalzentrum, das Kinderonkologie- und Blutstammzelltransplantations-Zentrum, das Epilepsiezentrum, die Kinderneurologie, das Diabetologie- und Endokrinologiezentrum sowie das Zentrum für Stoffwechselerkrankungen Thüringen dar. Das Mukoviszidosezentrum wurde 2016 in das europäische Clinical Trials Network ECFS-CTN aufgenommen. Der Umzug in den Neubau in Lobeda im Dezember 2016 fördert die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Geburtsmedizin und den kindermedizinischen Abteilungen.

Forschungsprojekte

RETRA ist wirksam gegen Ewing-Sarkom

(Prof. Dr. James Beck) DFG 2014-2015

Das Ewing-Sarkom ist einer der aggressivsten Krebse im Kindesalter, und insbesondere Ewing-Sarkome mit mutiertem p53 sprechen schlecht auf die Chemotherapie an. In dieser Arbeit wurde ein neuer antineoplastischer Wirkstoff namens RETRA in verschiedenen Ewing-Sarkom-Zellkulturmodellen mit intaktem oder mutiertem p53 getestet. RETRA erwies sich als wirksam gegen Ewing-Sarkom-Zellen vollständig unabhängig von ihrem p53-Status. Da RETRA keine Wirkung auf normale Zellen mit normalem p53 zeigt, könnte es auf Ewing-Sarkome wirken, ohne schwere Nebenwirkungen zu entfalten.

Rezidivnachweis nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation im Kindesalter durch Überwachung der WT1-Expression und des Chimärismus

(Prof. Dr. Bernd Gruhn) BMWi AiF 2012-2015

Wir stellen den Vergleich von zwei Markern der minimalen Resterkrankung nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation vor, die universell anwendbar sind: WT1-Expression und Chimärismus. Erhöhte WT1-Expressionen erreichten die höchste Sensitivität. Wenn die Dynamik beider Marker und jede erhöhte WT1-Expression in Betracht gezogen wurde, wurden eine Sensitivität von 81,5% und eine Spezifität von 83,7% erreicht. WT1-Expression und Chimärismus sollten gemeinsam bestimmt werden, um über immuntherapeutische Maßnahmen zur Verhinderung eines Rezidivs zu entscheiden.

Effekte des CFTR Modulators Ivacaftor auf die Inflammation im respiratorischen epithelialen Flüssigkeitsfilm

(PD Dr. Jochen G. Mainz) Vertex Corp. (IIT) 2013-2016

Größter Meilenstein der Therapie der Cystischen Fibrose (CF) ist die Entwicklung mutationsspezifischer Modulatoren des defektiven CFTR Kanals. Nachhaltigste Erfolge wurden bei der seltenen Mutation G551D erzielt. Bei G551D Patienten (Jena/Innsbruck) werden Effekte auf die Inflammation im epithelialen Flüssigkeitsfilm untersucht. Hierzu wurden bis zu alle 2 Tage nasale Lavagen gewonnen. Wir wiesen unter Therapie mit dem Abfall der Zytokine Interleukin 6 und 8 eine signifikante Reduktion der Inflammation im respiratorischen epithelialen Flüssigkeitsfilm nach.

Modellierung der hämatopoetischen Stammzellnische *in vitro*

(Prof. Dr. James Beck) José Carreras-Stiftung 2014-2016

Für die verbesserte Expansion von Blutstammzellen wurde in Kooperation mit der TU Ilmenau ein neues *Ex-vivo*-Kultursystem in Anlehnung an die natürliche Stammzellnische entwickelt. Nanotechnologisch hergestellte 3D-Strukturen im Mikrometerbereich, die Interaktion mit Stammzell-Helferzellen und die verminderte Sauerstoffkonzentration als Parameter zur Stammzell-expansion wurden in Experimenten untersucht und erste Hinweise für die physiologische Beschaffenheit einer stammzellengerechten *In-vitro*-Kultur erhalten.

Abb. (S. 111): 3D-Struktur basierend auf dem Querschnitt eines menschlichen Röhrenknochens zur *In-vitro*-Kultivierung von hämatopoetischen Stammzellen (links: ohne, rechts mit Zellen, die als helle, kugelförmige Gebilde in den Vertiefungen erschienen).

Nachbildung der Blutstammzellnische mit Hilfe von Polymer-Strukturierungsmethoden

(Prof. Dr. James Beck) BMBF 2016-2019

Die Blutstammzellen besitzen die Fähigkeit, alle Zellen der lymphoiden und myeloiden Linie generieren zu können und werden daher insbesondere bei der Behandlung maligner oder genetischer Erkrankungen des Blutsystems genutzt. Das Projekt ist die Fortführung der durch die José Carreras Leukämie-Stiftung geförderten Untersuchungen zur Stammzellnische mit dem Ziel der Weiterentwicklung einer erfolgreichen *Ex-vivo*-Kultivierung und Expansion von hämatopoetischen Stammzellen mithilfe nanotechnologisch hergestellter 3D-Strukturen.

Weitere Projekte

Wirkung der Sirtuin-Aktivatoren Resveratrol und SRT1720 auf die Chemotherapie von Ewing-Sarkomen

(Prof. Dr. James Beck) seit 2016

Heparanase-Polymorphismen und das sinusoidale Obstruktionssyndrom der Leber nach Stammzelltransplantation

(Prof. Dr. Bernd Gruhn) 2014-2015

Wilms-Tumor-Gen-Single-Nukleotid-Polymorphismus rs16754 als Therapieprognose bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

(Prof. Dr. Bernd Gruhn) 2014-2015

The Children's Hospital provides maximum medical care for children and teenagers. Specific priorities represent the perinatal center, the children's oncology and stem cell transplantation center, the epilepsy center, the children nephrology unit, the diabetology and endocrinology center and the center for metabolic diseases in Thuringia. In 2016, the Cystic Fibrosis Center became a member of the European CF Society's Clinical Trial Network. With the move into the new building complex in Lobeda in December 2016, interdisciplinary collaboration with obstetrics and pediatric departments is boosted.

Research projects

RETRA is effective against Ewing's sarcoma

Ewing's sarcoma is one of the most aggressive childhood cancers. In particular, Ewing's sarcoma with mutant p53 is very unresponsive to chemotherapy. Here, the novel anticancer agent RETRA was investigated for its effects in several Ewing's sarcoma cell line models with either healthy or mutant p53. Small-molecule RETRA was found to be effective against Ewing's sarcoma cells completely independent of their p53 status. Since RETRA has been reported to not affect normal cells with normal p53, it may be effective against Ewing's sarcoma without inflicting collateral damage on normal tissue.

Monitoring of WT1 expression and chimerism after hematopoietic stem cell transplantation

We present a comparison of two markers for the measurement of minimal residual disease after hematopoietic stem cell transplantation which are universally applicable: WT1 expression and chimerism status. Elevated WT1 expression levels reached the highest sensitivity. When the dynamics of both markers and any elevated WT1 expression were taken into account, a sensitivity of 81.5% and a specificity of 83.7% were obtained. WT1 expression and chimerism status should be mutually evaluated to decide about immunotherapeutic interventions aimed at preventing morphological relapse.

Effects of the CFTR modulator Ivacaftor on upper airway inflammation

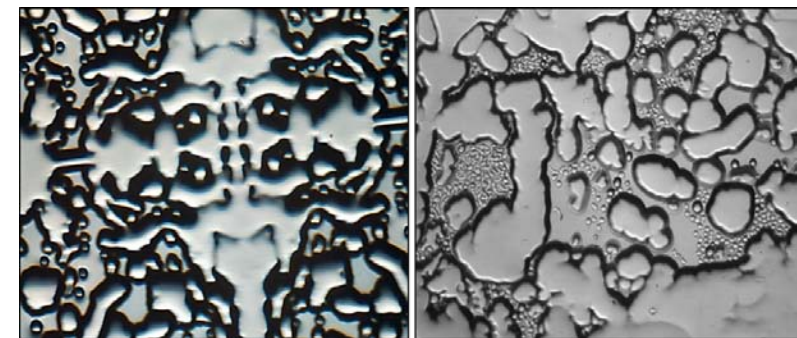
Development of mutation-specific CFTR-modulators is the milestone in Cystic fibrosis (CF) therapy. Until now it is most effective in CF patients with the rare mutation G551D. In patients carrying a G551D mutation from Jena and Innsbruck we assessed effects on inflammation in the epithelial lining fluid obtained up to every second day by serial nasal lavages. Cytokines like interleukin-1 β , 6, 8 and neutrophil elastase partly declined significantly during the new treatment.

Further projects

Resveratrol and SRT1720 in Ewing's sarcoma therapy

Heparanase polymorphisms and the sinusoidal obstruction syndrome

Wilms gene single nucleotide polymorphism rs16754



In vitro modulation of hematopoietic stem cell niche

To improve the expansion of blood stem cells we developed a new *ex vivo* culturing system based on the natural conditions within the bone marrow. In collaboration with TU of Ilmenau nanotechnologically produced 3D structures, the interaction with stem cell related cells and reduced oxygen concentrations were examined. In this process we found first evidence how to create a stem cell appropriate environment *in vitro*.

Fig.: 3D structure is based on a human long bone cross section for *in vitro* culture of hematopoietic stem cells. (left: without, right: containing cells, emerging as bright and spherical entities in the slots)

Reconstruction of the hematopoietic stem cell niche by polymer structuring methods

Hematopoietic stem cells are able to produce all cells of the lymphoid and myeloid line. Therefore, they are especially utilized for the treatment of blood system malignancies or genetic defects. This project continues the previous project aiming at the advancement of the successful *ex vivo* cultivation and expansion of the hematopoietic stem cells using nano-technologically produced 3D structures.

Publications

- Sonnemann J, Grauel D, Blümel L, Hentschel J, Marx C, Blumrich A, Focke K, Becker S, Wittig S, Schinkel S, Krämer OH, Beck JF. RETRA exerts anticancer activity in Ewing's sarcoma cells independent of their TP53 status. *Eur J Cancer* 2015; 51:841-851.
- Sonnemann J, Kahl M, Siranjeevi PM, Blumrich A, Blümel L, Becker S, Wittig S, Winkler R, Krämer OH, Beck JF. Reverse chemomodulatory effects of the SIRT1 activators resveratrol and SRT1720 in Ewing's sarcoma cells: resveratrol suppresses and SRT1720 enhances etoposide- and vincristine-induced anticancer activity. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142:17-26.
- Woehlecke C, Wittig S, Sanft J, Kreyenberg H, Gruhn B. Detection of relapse after hematopoietic stem cell transplantation in childhood by monitoring of WT1 expression and chimerism. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015; 141:1283-1290.
- Mainz JG, Schumacher U, Schädlich K, Hentschel J, ..., Beck JF, et al. Sino-nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0 %) in CF-patients with chronic rhinosinusitis - Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2016; 15:e57-e66.

Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Die Klinik gliedert sich in die drei vollstationären Bereiche Kinderpsychiatrie, Jugendpsychiatrie und Jugendpsychosomatik sowie in zwei tagesklinische Bereiche, die sich Kindern im Alter von vier bis neun Jahren bzw. Kindern älter als neun Jahre widmen.

komm. Direktorin: Dr. Christina Filz
Adresse: Am Steiger 6, 07743 Jena
Christina.Filz@med.uni-jena.de
www.kjp.uniklinikum-jena.de

Forschungsprojekte

Neurobiologische Therapieevaluation eines spezifischen Trainings bei der Lese-Rechtschreibstörung mittels EEG

(Dr. Carolin Ligges) DFG 2015-2017

Im Projekt erfolgt die neurobiologische Therapieevaluation eines spezifischen Trainings bei der Lese-Rechtschreibstörung (LRS). Hierzu 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 (vgl. S. 52). Die Studie zielt auf die Objektivierung des Therapieerfolgs der Lese-Rechtschreibstörung bei Kindern.



Abb. 1: Erhebung von EEG-Daten zur neurobiologischen Evaluation des LRS-Trainings: Welche Veränderungen sind im Lesernetzwerk durch das Training zu beobachten?

Veränderung des autonomen Nervensystems und der Stressreaktivität durch eine pränatale Glucocorticoidexposition – Langzeituntersuchung

(Dr. Carolin Ligges) EU 2012-2017

Ziel des Projektes im Rahmen des EU-Konsortiums Brainage (vgl. S. 114) 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 Kindern im Schuleintrittsalter, deren Mütter im Rahmen einer erfolgreichen Frühgeburtsbehandlung im III. Schwangerschaftsdrittel ein- oder mehrfach mit Betamethason behandelt worden sind.

Evaluation verschiedener Möglichkeiten altersgerechter Vorbereitung auf eine MRT-Untersuchung bei Kindern zwischen 3 und 7 Jahren

(Dr. Carolin Ligges) seit 2014

Kinder zwischen drei und sieben Jahren müssen häufig sediert werden, damit eine MRT-Untersuchung erfolgreich durchgeführt werden kann. In diesem Kooperationsprojekt mit der Kinderradiologie werden verschiedene Aufklärungsprozedere miteinander verglichen. Untersucht wird dabei die Häufigkeit von Messabbrüchen sowie die Datenqualität nach Aufklärung mittels Bilderbuch versus einer verlängerten Aufklärungssequenz mittels des Scanner-Modells „KittenScanner“ der Firma Phillips.

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.

Identifikation von Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit einer Leseförderung bei Drittklässler_innen mit Leseschwierigkeiten

(Dr. Carolin Ligges) TMWWDG 2016-2016

Im Rahmen des an der Universität Erfurt koordinierten Verbundes „Klang – Sprache – Schrift: Kognitive Grundlagen und pädagogische Anwendungen“ wird in diesem Projekt 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-Forschergruppe.

Abb. 2 (S. 113): Kinder bei der LRS-Therapie: Durch Vermittlung verschiedener Lese- und Rechtschreibstrategien und das konsequente Arbeiten mit lautreuer Wortmaterial durchlaufen die Kinder Schritt für Schritt den basalen Schriftspracherwerb. Zentrale Elemente sind dabei die Sicherung der Buchstaben-Laut-Zuordnung und der Aufbau silbierender Lese- und Rechtschreibstrategien.

Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy

The Department of Child and Adolescent Psychiatry consists of three inpatient units: child psychiatry, adolescent psychiatry, and adolescent psychosomatic medicine and two day-care units caring for children aged between four and nine and for children older than nine, respectively.

Research projects

New methods for analyzing high dimensional results of brain connectivity studies: Neurobiological evaluation of a dyslexia specific training with EEG

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 test battery before and after the training. New methods to analyze connectivity based on EEG data are developed (see p. 53). The study aims to objectify training success of dyslexia specific interventions.

Fig. 1 (p. 112): Acquisition of EEG-data for the neurobiological evaluation of the dyslexia specific training: which changes based on the training effects can be detected in the reading network.

Impact of Prenatal Stress on brain aging

As a part of the European collaboration projekt Brainage (see p. 115), the aim of this 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.

Evaluation of different ways to prepare children between three and seven years for MRI scanning

Children between three and seven years often need sedation to successfully undergo MRI scanning. In cooperation with pediatric radiology, the project compares different ways of informing and preparing children for MRI scanning. Dependent variables are the frequency of scanning abortion as well as data quality after scanning preparation by means of a storybook vs. prolonged preparation via mock scanner „KittenScanner“ (Phillips).

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 event related potentials. These neuronal correlates are further compared with the information processing patterns of children with social phobia.

Identification of factors influencing the effectiveness of reading programs in 3rd grade children with difficulties in reading

In this project we investigate 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 the basis for the application of a DFG research group.



Fig. 2: Children during a dyslexia training session: Children are led step by step through the basal acquisition of written language. Specific strategies for reading and spelling are imparted combinedly with consequent training of word material with an unambiguous soundstructure. Key elements are the automatization of letter-sound-assignment as well as reading and spelling strategies based on the syllable structure of the word.

Publications

- Gensthaler A, Khalaf S, Ligges M, Kaess M, Freitag CM, Schwenck C. Selective mutism and temperament: the silence and behavioral inhibition to the unfamiliar. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016; 25:1113-20
- Gensthaler A1, Maichrowitz V, Kaess M, Ligges M, Freitag CM, Schwenck C. Selective Mutism: The Fraternal Twin of Childhood Social Phobia. Psychopathology. 2016; 49:95-107
- *Pester B, *Ligges C, Leistritz L, Witte H, Schiecke K. Advanced Insights into Functional Brain Connectivity by Combining Tensor Decomposition and Partial Directed Coherence. 2015; 10:e0129293

Die Klinik für Neurologie verfügt neben Normalstation, Tagesklinik und Ambulanz über spezialisierte Arbeitsbereiche: Neurologische 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. Die Forschungsgruppen der Neurologie analysieren zerebrale Plastizität und alterungsabhängige Hirnerkrankungen.

Forschungsprojekte

IRESTRA – Irritationsfreies und emotionsensitives Trainingssystem

(Prof. Otto W. Witte) BMBF 2015-2018

In dem grundlagenorientierten Verbundprojekt stehen die Entwicklung eines Gerätes und seine Wechselwirkung mit dem Menschen unter Nutzung der hochauflösenden Erfassung von Gesichtsdynamik und weiteren dynamischen Interaktionssignalen im Fokus. Dazu werden Erkenntnisse der Kognitionsforschung und Psychologie angewandt. Für die Erfassung von Mimik und Gestik werden spezifische optische Bilderfassungssysteme benötigt, die bezüglich Auflösung und Messsicherheit unter Feldbedingungen weiterentwickelt werden.

OnWebDUALS - Ontologiebasierte Datenbank zur Erfassung der Amyotrophen Lateralsklerose

(PD Dr. Julian Großkreutz) BMBF 2015-2018

Projektziel ist die Entwicklung von Präventionsstrategien gegen die Amyotrophe Lateralsklerose, für die bisher keine wirksame Therapie existiert. Hierfür soll eine paneuropäische Datenbank entwickelt werden, mit der – auch durch Einbeziehung bereits bestehender europäischer Netzwerke - 3000 Patienten erfasst werden sollen. Mit Hilfe von Ontologie-basierten Methoden sollen Assoziationen zwischen Risikofaktoren und die Prognose beeinflussenden Faktoren, Genotyp, Phänotyp sowie der Überlebenszeit analysiert werden zu können.

Weitere Projekte

Interaktion zwischen GABA_A-Rezeptor-Funktion und Netzwerkaktivität im sich entwickelnden Hippokampus (Prof. Dr. Knut Holthoff, PD Dr. Knut Kirmse) DFG TRR 166 2015-2019

Der nukleäre Porenkomplex bei der Zellzyklus-abhängigen Neurodegeneration im alternden und erkrankten ZNS (Dr. Alexandra Kretz) IZKF 2016-2018

Pathomechanismen Antikörper-vermittelter Autoimmunität gegen AMPA Rezeptoren

(Prof. Dr. Christian Geis) DFG 2015-2018

Die Rolle der GABAergen Depolarisation für funktionelle Ausreifung des primären visuellen Kortex (Prof. Dr. Knut Holthoff, PD Dr. Knut Kirmse) DFG SPP 1665 2015-2019

Entwicklung eines kliniktauglichen Markers der fetalen neurovegetativen Reifung

(Prof. Dr. Dirk Hoyer) DFG 2015-2018

Direktor: Prof. Dr. Otto W. Witte
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Otto.Witte@med.uni-jena.de
www.neuro.uniklinikum-jena.de

BrainAGE bei Jugendlichen: Untersuchung der Prädiktoren für normale und abweichende Hirnreifung

(Dr. Katja Franke) DFG 2015-2018

Das Ziel des Projekts ist es, mithilfe des BrainAGE Biomarkers und einzigartiger, umfangreicher Stichproben (1) geschlechtsspezifische Referenzkurven für die strukturelle Hirnreifung bei Jugendlichen zu etablieren und unter Verwendung dieser Referenzkurven die Auswirkungen von (2) Veränderungen der Sexualhormone während der Adoleszenz, (3) Drogen (z.B. Alkohol, Cannabis), und (4) Stressbedingungen während der Schwangerschaft (z.B. Rauchen) auf die individuelle Hirnreifung zu erforschen und zu quantifizieren.

Die Leistungsfähigkeit in motorisch-kognitiven Doppelaufgaben: ein multidimensionaler Ansatz

(PD Dr. Peter Bublak) DFG SPP 1772 2015-2018

Die Ausführung einer Aufgabe gleichzeitig mit einer anderen erfordert typischerweise mehr Zeit und ist fehleranfälliger als wenn die Aufgabe singulär ausgeführt wird. Im Projekt untersuchen wir solche „Doppelaufgaben-Kosten“. Wir fragen, wie sich die Bearbeitung einer motorischen Aufgabe (Finger-Tapping) auf die visuelle Aufmerksamkeitsleistung (rasche Identifikation visueller Objekte) auswirkt. Auf Basis eines mathematischen Modells erfassen wir die davon betroffenen Aufmerksamkeitskomponenten – speziell Verarbeitungsgeschwindigkeit und visuelle Kurzzeitspeicherung – theoriebasiert und selektiv. Durch die Untersuchung geeigneter Patientengruppen (z.B. Patienten nach Kleinhirnschädigung) und den Einsatz funktioneller Bildgebungsmethoden können die dafür relevanten zerebralen Netzwerke identifiziert werden.

Untersuchungen zu humoraler Autoimmunität gegen die NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors

(Prof. Dr. Christian Geis) DFG TRR 166 2015-2019

Im Projekt wird der Pathomechanismus der Autoimmunreaktion, die durch spezifische Autoantikörper gegen den NMDA-Rezeptor im zentralen Nervensystem verursacht wird, mittels Kombination von höchstauflösender Fluoreszenzmikroskopie und elektrophysiologischen Methoden untersucht.

Abb. (S. 115): Nachweis der Bindung von spezifischen humanen Antikörpern von einem Patienten mit NMDA-Rezeptor Enzephalitis an die NR1 Untereinheit des NMDA-Rezeptors. Oben: Färbung im hochauflösenden dSTORM Modus, unten: gleicher Dendrit mit konventioneller Mikroskopie.

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

Irritation-free and emotion-sensitive training system

This project aims to develop a technical system with high resolution that records and interprets human body communication signals. Such a system is ideal for use by the elderly since it can optimally interact with humans due to its ability to recognize the emotional state of a person. A core prerequisite is an irritation-free recording of relevant information such as mimic, gestures and body language. That means that the study subject is not attached to the system with wires, is not exposed to unnatural lighting, and feels “unobserved”.

ONWebDUALS – Ontology-based Web Database for Understanding Amyotrophic Lateral Sclerosis

The project is developing prevention strategies against amyotrophic lateral sclerosis (ALS), for which no effective therapy exists to date. In this collaborative project, a pan-European database will be developed by means of documenting data from 3000 patients, including existing data in European networks. Using ontology-based methods, associations between risk factors and factors influencing prognosis, genotype, phenotype as well as survival time will be analyzed.

BrainAGE in adolescents - Study of predictors of normal and abnormal brain development

We combine a novel magnetic resonance imaging (MRI)-based biomarker with unique, well-defined samples to assess the effects of different risk factors (e.g. sex hormones, lifestyle, drug and alcohol abuse) on individual brain maturation to: (1) establish sex-specific reference curves for structural brain maturation in adolescents and utilize these curves to quantify the effects of (2) changes in sex hormones during adolescence, (3) substance use (e.g. alcohol, cannabis), and (4) stressful conditions during pregnancy (e.g. smoking) on structural brain maturation.

Human cognitive performance under multiple task requirements: a multidimensional approach

This interdisciplinary project deals with the motor-cognitive processing demands of dual tasking and postural control, the underlying brain mechanisms and potential training strategies to enhance dual task performance. A combination of fMRI, MEG, and EEG recordings will be conducted to reveal brain dynamics. This will provide insights into motor-dual tasking in different populations and patient groups.

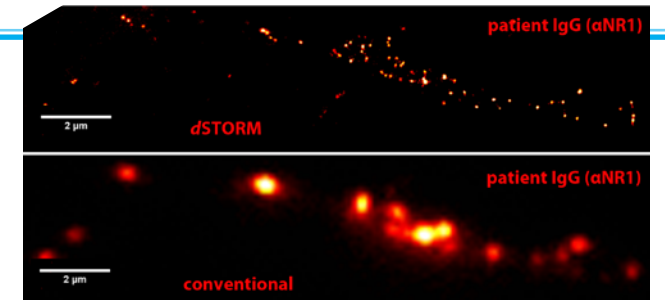


Fig.: Binding of specific human antibodies from a patient with NMDA receptor encephalitis to the NR1 subunit of the NMDA receptor. Upper image: Coloration in the high-resolution dSTORM mode, below: Same dendrites in conventional microscopy.

Investigating humoral autoimmunity against the NMDA-receptor NR1 subunit

The pathomechanism of the autoimmune reaction caused by specific autoantibodies against the NMDA receptor in the central nervous system is investigated in this project.

Further projects

Interaction of GABA_A-receptor function and network activity in the developing hippocampus

Role of nuclear pore complex dysfunction in cell cycle-related neurodegeneration of the aging and diseased CNS

Pathomechanisms of antibody-mediated autoimmunity against AMPA receptors

The importance of GABAergic depolarization for functional maturation of the primary visual cortex

Development of a clinical marker of fetal autonomic maturation

Publications

- Kirmse K, Kummer M, Kovalchuk Y, Witte OW, Garaschuk O, Holthoff K. GABA depolarizes immature neurons and inhibits network activity in the neonatal neocortex in vivo. *Nat Commun.* 2015; 6:7750.
- Filippi M, Agosta F, Grosskreutz J, et al. Neuroimaging Society in ALS (NISALS). Progress towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015; 14:786-8.
- Werner C, Pauli M, Doose S, Weishaupt A, Haselmann H, Grünwald B, Geis C. Human autoantibodies to amphiphysin induce defective presynaptic vesicle dynamics and composition. *Brain.* 2016; 139(Pt 2) 365-79.
- Kuramatsu J, Witte O, Günther A, et al. Anticoagulant Reversal, Blood Pressure Levels, and Anticoagulant Resumption in Patients With Anticoagulation-Related Intracerebral Hemorrhage. *JAMA.* 2015; 313:824-36.
- Franke K, Hagemann G, Schleussner E, Gaser C. Changes of individual BrainAGE during the course of the menstrual cycle. *Neuroimage.* 2015; 115:1-6.

Direktor: Professor Dr. Karl-Jürgen Bär
 Adresse: Philosophenweg 3, 07743 Jena
 Karl-Juergen.Baer@med.uni-jena.de
 www.psychiatrie.uniklinikum-jena.de

Die aktuellen Forschungsprojekte der Klinik untersuchen Ursachen, Verläufe und Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Neben den psychopathologisch und psychotherapeutisch orientierten Forschungsansätzen haben sich in den letzten Jahren insbesondere Forschungsstrategien durchgesetzt, die mit Hilfe bildgebender Verfahren das komplexe System menschlichen Denkens, Fühlens und Verhaltens zu erfassen versuchen. Nach der Emeritierung von Prof. Heinrich Sauer übernahm im September 2016 Prof. Karl-Jürgen Bär die Leitung der Klinik.

Forschungsprojekte

PURPOSE-Studie: Omega-3-Fettsäuren in der indizierten Prävention akut psychotischer Störungen

(PD Dr. Stefan Smesny) Stanley Medical Research Inst. 2016-2018

Die PURPOSE-Studie ist eine internationale, prospektiv randomisierte, multizentrische Studie zur Effektivität von mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren in 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.

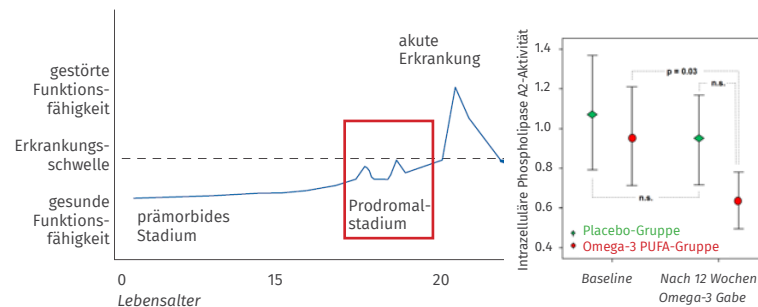


Abb.: Mehrjähriges Zeitfenster im Vorfeld einer akuten Psychose (l.), welches bei geeigneter Diagnostik und Therapie die Möglichkeit bietet, der akuten Manifestation und assoziierten Funktionseinschränkungen im Verlauf entgegenzuwirken. (r.) Einfluss von mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren (PUFA) auf wichtige Ab- und Umbauenzyme von Nervenzellmembranen.

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 asymptomatische kardiale Funktionsstörungen, Arrhythmierisiko, kognitive Defizite und strukturelle Hirnveränderungen untersucht.

Symptomspezifische Konnektivität des fronto-striatalen Systems bei Patienten mit Zwangsstörung

(Dr. Gerd Wagner) DFG 2012-2016

Die Zwangsstörung stellt eine schwere psychiatrische Erkrankung dar, die durch eine erhebliche Heterogenität der Symptome und des Therapieansprechens gekennzeichnet ist. Immer mehr Studien deuten darauf hin, dass sich bestimmte Subgruppen der Zwangserkrankung auch neurobiologisch unterscheiden lassen. Das Ziel des Projekts ist es, spezifische Veränderungen der funktionellen (mit fMRT und Dynamic Causal Modeling) und strukturellen Konnektivität (mit Diffusionstensorbildgebung) bei Zwangspatienten mit vorwiegend Wasch- bzw. Kontrollzwängen zu untersuchen.

Gestörte zerebrale Struktur-Funktions-Beziehungen des präfrontalen Systems bei der Schizophrenie

(PD Dr. Christoph Schultz) 2015-2017

Die präfrontale Dysfunktion bei der Schizophrenie ist für wesentliche Symptome der Schizophrenie wie Negativsymptome und kognitive Defizite verantwortlich. Die der präfrontalen Dysfunktion zugrunde liegenden Störungen der Hirnstruktur, Hirnfunktion und neurochemischen Alterationen werden in Kooperation mit den Arbeitsgruppen der Klinik untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei auf der Charakterisierung von pathologischen Struktur-Funktions-Beziehungen und der Identifikation von Subgruppen mit potentiell neuen diagnostischen und therapeutischen Aspekten.

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.

Weitere Projekte

Neuroanatomische Prädiktoren für Suizidalität bei Schizophrenie

(PD Dr. Christoph Schultz) 2015-2018

Current research of the Department is mainly focused on the investigation of causes, courses and treatment of psychiatric disorders. Beside the examination of psychopathology in and effects of psychotherapy on specific psychiatric disorders, our main focus was laid in the last years on the investigation of cognition, emotion and behavior in healthy subjects and patients by means of up to date neuroimaging methods. After the retirement of Prof. Heinrich Sauer in September 2016, Prof. Karl-Jürgen Bär took over the position of the head of the clinic.

Research projects

PURPOSE study: RCT in subjects at Ultra-high Risk for Psychosis with Omega-3 fatty acids in Europe

The PURPOSE study is an international multicenter randomized placebo controlled trial 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.

Fig. (p. 116): Prodromal phase of psychosis (l.) Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) supplementation on key enzymes of neuronal membrane synthesis/ breakdown metabolism (r).

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.

Symptom-specific functional and structural connectivity of fronto-striatal system in patients with OCD

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a severe psychiatric illness that is characterized by high symptom and treatment response heterogeneity. There is increasing evidence showing that the different symptom dimensions in OCD may be mediated by partially distinct neural systems. The project aims at investigating symptom-specific alterations in functional (using fMRI and Dynamic Causal Modeling) and structural connectivity (using diffusion tensor imaging) by focusing on OCD patients with mainly checking compulsions and patients with predominantly washing compulsions.

Further projects

Neuroanatomical predictors of suicidality in schizophrenia

Altered structure-function relationships of the prefrontal system in schizophrenia

The prefrontal dysfunction in schizophrenia is responsible for major symptoms such as negative symptoms and cognitive deficits. This project investigates the underlying brain structural, functional and neurochemical alterations. In particular, the relationship of structural and functional alterations of the prefrontal system will be characterized in order to identify subgroups of patients with potential implications for diagnosis and treatment.

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

- Bär, KJ, de la Cruz F, Schumann A, Koehler S, Sauer H, Critchley H, Wagner G. Functional connectivity and network analysis of midbrain and brainstem nuclei. *Neuroimage*. 2016; 134:53-63.
- Bär KJ, de la Cruz F, Berger S, Schultz CC, Wagner G. Structural and functional differences in the cingulate cortex relate to disease severity in anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci*. 2015; 40:269-79.
- Besteher B, Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Reichenbach JR, Schlösser R, Sauer H, Schultz CC. Pronounced prefrontal-temporal cortical thinning in schizophrenia: Neuroanatomical correlate of suicidal behavior? *Schizophr Res*. 2016; 176:151-7.
- Luders E, Cherbuin N, Gaser C. Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners. *Neuroimage*, 2016;134, 508-513.
- McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mosaheb N, Schölgerhofer M, Smesny S, et al. NEURAPRO: A Multi-Centre RCT of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids versus Placebo in Young People at Ultra-High Risk of Psychotic Disorders. *JAMA Psychiatry* 2016, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2902.

Direktorin: Prof. Dr. med. Andrea Wittig
Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena
strahlentherapie@med.uni-jena.de
www.strahlenklinik.uniklinik-jena.de

Bei der klinischen Versorgung von jährlich 1.200 ambulanten und stationären Patienten kommen kurative und palliative Therapiekonzepte zum Einsatz. Schwerpunkte dabei sind:

- Durchführung von Radio- und Radiochemotherapieprotokollen bei einer Vielzahl von Tumorentitäten einschließlich Antikörper (nur bei Kopf-Hals-Tumoren)
- Einsatz von Spezialbestrahlungstechniken wie intensitätsmodulierte Strahlentherapie [IMRT], Atem-getriggerte hypofraktionierte Radiotherapie bei peripheren Lungentumoren und Lebertumoren, stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie intracraniell bei gutartigen und bei malignen Hirn- und Schädelbasistumoren
- Ganzkörperbestrahlung vor Knochenmarktransplantation
- High-dose-Brachytherapie im Afterloadingverfahren für Brust- und Lebertumoren (interstitiell), bei gynäkologischen (intracavitär), Ösophagus- und Bronchialtumoren (intraluminal) und Weichgewebssarkomen.

Prof. Dr. Andrea Wittig übernahm 2017 die Professur für Strahlentherapie und die Leitung der Klinik in Nachfolge von Prof. Dr. med. Thomas G. Wendt.

Forschungsprojekte

Multizentrische Evaluation der IMRT-Qualitätssicherung in Mitteldeutschland

(PD Dr. Tilo Wiezorek, Dr. Henning Salz) Strahlenschutzseminar Thüringen, 2015-2016

Das multizentrische Projekt an neun Kliniken untersucht mit einem unabhängigen Messweitsystem die dosimetrische Qualitätssicherung in den einzelnen Kliniken, die dort eigenverantwortlich gemäß den nationalen und internationalen Richtlinien durchgeführt wird. Damit wird eine Evaluation des Niveaus der Qualitätssicherung in Mitteldeutschland angestrebt. Gleichzeitig dient es zur Absicherung für die Patientensicherheit in diesen Abteilungen.

Modulierung des Strahlerkopfverhaltens der Tomotherapie mittels Monte-Carlo-Simulation

(Simon Howitz MSc) 2015-2018

Monte-Carlo-Simulationen sind der Goldstandard, um Dosisdepositionen von ionisierender Strahlung mit einer sehr hohen Genauigkeit zu berechnen. Dieses Monte-Carlo-Projekt beschäftigt sich mit der Implementierung der helikalen intensitätsmodulierten Tomotherapie im Monte Carlo EGSnrc User Code. Ein gut kommissioniertes Modell soll offene Fragen in der Dosimetrie beantworten und die Unsicherheiten in der Qualitätssicherung weiter senken.

Abb. (S. 119): Erste Dosisberechnungen für einen Prostataplan im EGSnrc Monte Carlo Code (links), gegenüber dem vom TomoTherapy-Planungssystem errechneten (rechts).

Weitere Projekte

Dosimetrische Validierung des Planungssystems Tomotherapie und des unabhängigen Dosisberechnungstools Mobius3D

(Dr. Henning Salz, Tobias Teichmann MSc)

Untersuchungen zur Repositionierungsgenauigkeit bei Prostatapatienten mit Goldmarkern am Tomotherapieplanungs-System mit IGRT

(Dipl.-Ing. Michael Schwedas, Dr. Sonia Drozd)

Verbesserung der Konformierung des Zielvolumens und der Schonung gesunden Gewebes bei der Bestrahlung von Lebermetastasen mittels 4D-CT

(Dr. Nasrin Abbasi-Senger, Dr. Kirsten Weibert)

Analysen zirkulierender epithelialer Tumorzellen im peripheren venösen Blut bei Patientinnen mit primär nicht metastasiertem Mammakarzinom unter adjuvanter Radiotherapie

(Dr. Matthias Mäurer)

Dosimetrischer Vergleich verschiedener Behandlungstechniken und Strahlenarten zur Therapie des Pankreas-Karzinoms (Multizentrische Studie)

(PD Dr. Tilo Wiezorek, BSc Tim Brachwitz)

Herausragende Leistungen

Die Klinik war im Januar 2016 Gastgeber der Wissenschaftlichen Tagung der Regionalsektion Mitteldeutschland der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik unter Leitung von Prof. Dr. Ulrich Wolf (Leipzig) und PD Dr. Tilo Wiezorek (Jena) und organisierte die Wissenschaftliche Tagung des Arbeitskreises „Tomotherapie“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik im November 2016, die von Dr. Kai Schubert (Heidelberg) und PD Dr. Tilo Wiezorek geleitet wurde.

Curative and palliative therapy concepts are used in the clinical care of 1,200 outpatient and inpatient patients annually. These focus on:

- Simultaneous chemoradiation protocols for many tumor entities including antibody therapy.
- Special irradiation techniques including intensity modulated radiotherapy (IMRT), hypofractionated breath gated radiotherapy for peripheral lung tumors and liver tumors, stereotactically guided fractionated radiotherapy and radiosurgery for benign and malignant brain tumors and base of skull tumors,
- total body irradiation before bone marrow transplant,
- high-dose remote brachytherapy for breast and liver tumors (interstitial), gynaecological tumors (intracavitary) and esophageal and bronchogenic tumors (intraluminal) and soft tissue sarcoma.

Professor Thomas G. Wendt, the long-term director of the department, retired in April 2016. In 2017, Professor Andrea Wittig succeeded him as professor for radiotherapy and head of the department.

Research projects

Multicenter evaluation of the IMRT quality assurance in middle Germany

Using an additional independent measuring system, this project investigates the dosimetrical quality assurance in the participating nine hospitals, which is carried out self-responsibly in accordance with national and international guidelines. Thus the project aims at an evaluation of the quality assurance level in middle Germany. At the same time, it serves to ensure patient safety in these departments.

Further projects

Dosimetric validation of the planning system Tomotherapy and the independent calculation tool Mobius3D

Investigations of the reproducibility of prostate patients with gold markers on the Tomotherapy System with IGRT

Improvement of the conformation of the target volume and of the sparing of healthy tissue for the irradiation of liver metastases with 4D-CT

Genetic analysis of circulating epithelial tumor cells (CETC) in peripheral venous blood in patients with primary non-metastatic breast cancer during adjuvant radiotherapy

A dosimetric comparison of different treatment techniques and radiation qualities for therapy of pancreatic cancer (Multi centre study)

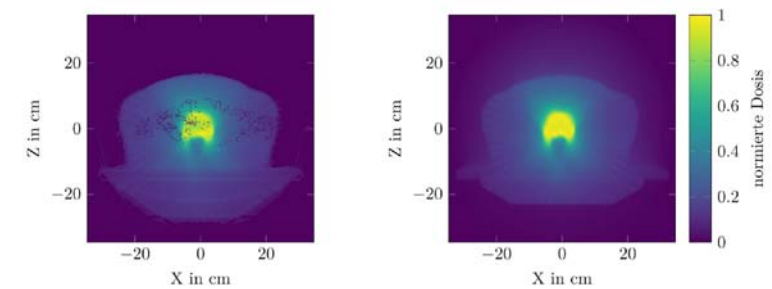


Fig: First dose calculations in EGSnrc Monte Carlo Code (left) for a prostate plan compared to the TomoTherapy planning system calculation (right).

Monte-Carlo Modeling of the radiation transport in the collimation head of the Tomotherapy System

Monte Carlo simulations are the gold standard for calculating the energy dose deposited by ionizing radiation with a high accuracy. This project deals with the implementation of the helical intensity modulated TomoTherapy model in the Monte Carlo EGSnrc user code. A well commissioned radiation head model will solve unresolved issues in clinical dosimetry and reduce the uncertainty in quality assurance.

Outstanding achievements

In April 2016, the department hosted the regional scientific meeting of the German Medical Physics Society and organized the meeting of the tomotherapy group in the German Society of Medical Physics in November 2016.

Publications

- Salz H, Bohrisch B, Howitz S, Banz N, Weibert K, Wiezorek T, Wendt TG. Intensity-modulated Total Body Irradiation (TBI) with TomoDirect™. *Radiat Oncol.* 2015; 10:58.
- Drozd S, Schwedas M, Salz H, Foller S, Wendt, TG. Prostate cancer treated with image-guided helical TomoTherapy (R) and image-guided LINAC-IMRT Correlation between high-dose bladder volume, margin reduction, and genitourinary toxicity *Strahlenther Onkol.* 2016; 192:223-31.
- Steiniger B, Berger R, Eilzer S, ... Wiezorek T. Patient-related quality assurance with different combinations of treatment planning systems, techniques, and machines. *Strahlenther Onkol.* Epub 2016 Nov 3, doi: 10.1007/s00066-016-1064-y.
- Buschmann M, Seppenwoolde Y, Wiezorek T, Weibert K, Georg D. Advanced optimization methods for whole pelvic and local prostate external beam therapy. *Phys Med.* 2016 ;32:465-73.

Klinik für Nuklearmedizin

Im Fokus der wissenschaftlichen Arbeit unserer Klinik stehen die Weiterentwicklung der multimodalen Bildgebung, insbesondere die nuklearmedizinisch-sonographische Hybridbildgebung, Untersuchungen zur Wertigkeit des Positronenstrahlers Iod-124 bei der Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen und Techniken der early-dynamic PET und der PET-Angiographie. Für die Entwicklung und Herstellung neuer Radiodiagnostika und -therapeutika kooperiert die Klinik mit dem Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität Jena. Im Berichtszeitraum wurde die PSMA-Radioligandentherapie (RLT) etabliert.

Forschungsprojekte

Iod-124-Niedrigdosis-PET/CT in der Diagnostik gutartiger Schilddrüsenerkrankungen

(PD Dr. Martin Freesmeyer) 2011-2018

Die herkömmliche Schilddrüsenszintigraphie ist im räumlichen Auflösungsvermögen und der Genauigkeit der Uptake-Bestimmung limitiert. Die PET/CT-Bildgebung bietet auf Grund der überlegenen Ortsauflösung, der höheren Empfindlichkeit, der besseren Quantifizierbarkeit und der vorhandenen Kombination mit einem CT die Möglichkeit des Zugewinns relevanter diagnostischer Informationen. Ziel ist die Untersuchung des Stellenwertes der Niedrigdosis-PET/CT unter Verwendung minimaler Mengen Iod-124 bei Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen.

Sensornavigierte Echtzeit-Fusion nuklearmedizinischer Schnittbilder mit Ultraschall

(PD Dr. Martin Freesmeyer) Industrieförderung 2014-2018

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 und umzusetzen.

Weitere Projekte

Neuer Tracer für die Leberdiagnostik

(Julia Greiser, Dr. Tobias Niksch) 2012-2020

Klinischer Stellenwert der F-18-Tyrosin-PET/CT bei der Diagnostik gliomatöser Hirntumore

(Dr. Robert Drescher) 2016-2017

Einzelzellcharakterisierung durch mRNA von zirkulierenden epithelialen Tumorzellen und deren Beeinflussung durch die nuklearmedizinische Therapie

(Dr. Thomas Winkens) 2012-2019

Herausragende Leistungen

Anja Sophie Gabler erhielt den Förderpreis der Thüringischen Gesellschaft für Radiologie und Nuklearmedizin. Ein Verfahren zur Quellenbestimmung von Strahlungsereignissen zerfallender Radionuklide wurde 2015 zum weltweiten Patent angemeldet.

Direktor: PD Dr. Martin Freesmeyer

Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena

nuklearmedizin@med.uni-jena.de

www.nuklearmedizin.uniklinikum-jena.de

Frühdynamische PET/CT für PET-Angiographie großer Arterien und Differenzierung von Lebertumoren

(Dr. Robert Drescher) 2014-2016

Mittels frühdynamischer (early dynamic) PET/CT sind Messungen des Tracerflusses in Gefäßen, Organen und krankhaften Prozessen möglich. Als PET-Angiographie eignet sie sich zur Darstellung großer arterieller Gefäße, wobei im Gegensatz zu etablierten Methoden (CT, MR, US) keine Kontraindikationen wie Allergien, Niereninsuffizienz oder Metallimplantate bestehen. Hinsichtlich der Detektion hypervaskularisierter Leberläsionen können mit der früh-dynamischen PET/CT mit den etablierten Verfahren gleichwertige Ergebnisse erzielt werden.

3D-Sonographie in die Schilddrüsendiagnostik: Etablierung und Validierung

(Dr. Thomas Winkens) 2014-2016

Die Sonographie der Schilddrüse ist von großer Bedeutung bei der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Neuerdings stehen verschiedene 3D-Ultraschallverfahren zu Verfügung. Anhand klinischer Daten vergleichen wir bildgebende Verfahren (Standard-US, verschiedene 3D-US-Verfahren) in ihrer Genauigkeit bei der Volumenbestimmung.

Präklinisches *in-ovo* Bildgebungsmodell für embryonierte Eier großer Laufvögel

(PD Dr. Martin Freesmeyer) 2016-2020

Die Verwendung embryonierter Hühnereier zur Vermeidung von Tierversuchen ist in der präklinischen Forschung etabliert, erfordert aber bei nuklearmedizinischen Applikationen eine dedizierte Infrastruktur (Kleintierbildgebung). Die Übertragung des Modells auf größere Objekte ermöglicht die *in-ovo*-Bildgebung an vorhandenen humanmedizinischen PET/CT-Scannern. Die Eignung embryonierter Eier von Strauß, Nandu und Emu soll untersucht werden, wobei z.B. Techniken zur Präparation der Kalkschale, Gefäßpunktion, Vitalitätsüberwachung entwickelt, Medikation und Parameter für die PET/CT optimiert werden sollen.

Abb. (S. 121): *In-ovo*-Imaging am embryonierten Straußenei. 3D-VRT-Rekonstruktion einer kontrastmittel-unterstützten F-18-FDG-PET/CT. Darstellung des Skelett- und des Gefäßsystems sowie des Glucosemetabolismus.

Nuclear Medicine

Multimodal imaging, its application and further development are the ongoing focus of our scientific work, especially the development and validation of hybrid concepts in nuclear medicine and sonography. Furthermore, we focus on the evaluation of positron-emitting Iodine-124 for thyroid disease diagnosis. Techniques of early-dynamic PET and PET Angiography developed by clinical staff are refined. Regarding the development of new PET tracers and therapeutic radiopharmaceuticals, the clinic cooperates with the Institute for Inorganic and Analytical Chemistry at Jena University. In the reporting period, PSMA radio-ligand therapy was established.

Research projects

Iodine-124-low-dose-PET/CT in the diagnosis of benign thyroid diseases

Conventional thyroid scintigraphy is limited in spatial resolution and accuracy of uptake assessment. PET/CT imaging can gain additional relevant diagnostic information due to superior spatial resolution, higher sensitivity, better quantification, and the existing combination with a computed tomograph. We examine the importance of low-dose-PET/CT using minimal amounts of Iodine-124 in patients with benign thyroid disorders.

Sensor-navigated real-time fusion of nuclear medicine 3D-tomographic images with ultrasound

Real-time fusion of nuclear medicine images with ultrasound images can facilitate 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 routine work.

Early dynamic PET/CT for PET angiography of large arteries and for differentiation of liver tumors

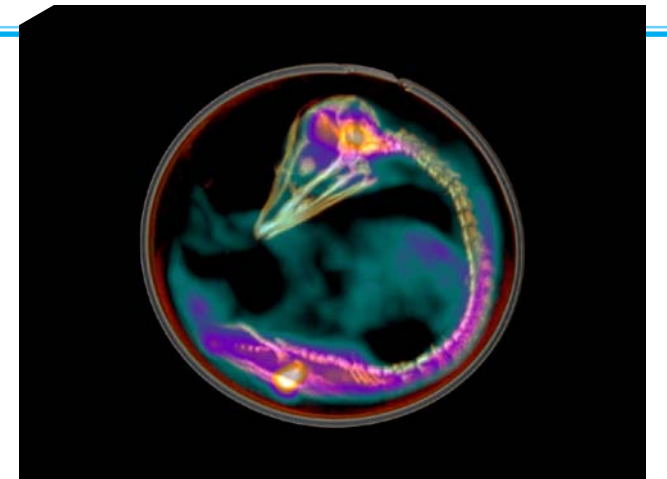
Early-dynamic PET/CT enables the measurement of tracer flow in blood vessels, organs, and pathologic tissues. As PET angiography it can visualize abdominal and pelvic arteries without the contraindications like allergies, impaired renal function or metallic implants of established modalities (CT, MR, US). In the detection of hypervascularized liver lesions, the results are comparable to established imaging modalities.

3D sonography in thyroid diagnostics: Introduction and validation

Ultrasonography of the thyroid gland is of great importance in diagnosis and treatment of thyroid diseases. Recently, various 3D ultrasound methods became available. We develop multimodal compatible thyroid phantoms to compare the accuracy of various imaging methods (CT, MRI, conventionell US, 3D-US method) for volume determination.

Outstanding achievements

Anja Sophie Gabler was awarded the 2016 TGRN research prize. A worldwide patent has been filed for a special method for localizing and measuring decaying radionuclides.



Transfer of a preclinical *in-ovo* imaging model from chick embryos to eggs of large ratite birds

Chick embryos are established research models in preclinical research and help to avoid studies in larger animals, but its use for molecular imaging requires a dedicated infrastructure (small animal imaging devices). A transfer of the method to larger objects facilitates the use of widely available human PET/CT scanners. The project aims to establish the feasibility of ostrich, rhea and emu eggs for imaging, to evaluate methods of eggshell dissection, vascular access, monitoring, medication, and to optimize PET/CT parameters.

Fig. (above): *In-ovo*-image of an embryonated ostrich egg. Contrast enhanced F-18-FDG-PET/CT. 3D-VRT-reconstruction.

Further projects

Novel tracers for liver imaging

Accuracy and clinical importance of F-18-Tyrosine-PET/CT in the diagnosis of gliomatous brain tumors

Single Cell Characterization by mRNA of circulating epithelial tumor cells during radionuclide therapies

Publications

- Freesmeyer M, Elsner P, Goetze S, Kaatz M, Winkens T. Positron emission tomography/ultrasound fusion technique in patients with malignant melanoma. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015; 59:320-5.
- Freesmeyer M, Winkens T, Darr A. Diagnosis of Small Papillary Thyroid Cancer Via Sensor-Navigated ¹²⁴Iodine PET/Ultrasound (¹²⁴I-PET/US) Fusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:13-14.
- Drescher R, Freesmeyer M. F-18 fluorodeoxyglucose PET angiography of the abdominal arteries: evaluation of image quality and comparison with contrast-enhanced CT. *Ann Nucl Med.* 2015, 29:198-205.
- Greiser J, Hagemann T, Niksch T, Traber P, Kupfer S, Gräfe S, Görls H, Weigand W, Freesmeyer M. Synthesis and Characterization of GallII, InIII and LuIII Complexes of a Set of dtpa Bis-Amide Ligands. *Eur J Inorg Chem,* 2015; 4125-37.
- Gabler AS, Kühnel C, Winkens T, Freesmeyer M. Assessment of minimum ¹²⁴I activity required in uptake measurements before radioiodine therapy for benign thyroid diseases. *J Nucl Med,* 2016; 57:1201-6.

Die Klinik ist Teil des DKG-zertifizierten Onkologischen Zentrums sowie des Prostatakarzinomzentrums. Alle modernen Operations- und Behandlungsverfahren einschließlich minimal invasiver Techniken sowie die Nierentransplantation werden angeboten. Seit 2011 werden regelmäßig Da Vinci Prostatektomien aber auch andere Roboter-assistierte laparoskopische Operationen an Prostata, Niere und Harnblase einschließlich komplexer intrakorporaler Harnableitungen durchgeführt. Im Bereich der Lehre fokussieren wir uns auf häufige Urologische Krankheitsbilder und nehmen an der Studienreform sowie dem Projekt PJ Plus teil. Die Urologische Klinik leitet drei große, teils multinationale klinische Studien.

Forschungsprojekte

TITAN RCC - Abgestufter immuntherapeutischer Behandlungsansatz mit Nivolumab beim metastasierten oder fortgeschrittenen Nierenkrebs

(Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm) Bristol-Myers Squibb 2016-2020

TITAN RCC ist eine offene Phase-2-Studie einer Nivolumab Monotherapie mit zusätzlichen Nivolumab/Ipilimumab „Boost“ Zyklen bei Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem (2. Linie), fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko nach IMDC. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Objektive Ansprechrate. Sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben, behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität. Explorative Endpunkte sind die Immunogenität der Nivo Monotherapie bzw. Nivo/Ipi Kombination.

Diagnostische Methylierungssignaturen beim Harnblasenkarzinom

(Dr. Daniel Steinbach) 2015-2016

Für das Harnblasenkarzinom (BCa) gibt es viele bekannte Methylierungssignaturen. Jedoch konnten keine Marker mit ausreichendem Vorhersagewert etabliert werden. Für das Zervixkarzinom wurde von der UKJ-Ausgründung Oncgnostics GmbH ein diagnostischer Kit auf Basis der DNA-Methylierung entwickelt und vermarktet. Wir testeten diesen für das BCa. Die Tumoren konnten mit einer Spezifität von 96,7% und einer Sensitivität von 47,5% im Urin und 55% in Gewebe detektiert werden.

PSA-basierte Früherkennung des Prostatakarzinoms nach TUR-Prostata: Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit

(Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm) 2014-2016

Es gibt nur wenig Informationen über den Wert der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit nach TUR-Prostata. Ziel war es zu untersuchen, ob diese Größe ein geeigneter Marker für die Detektion eines Prostatakarzinoms nach TUR-Prostata ist. Es wurden 240 Patienten im Alter zwischen 55 und 80 Jahren mit einer benignen Histologie nach TUR-P in ausgewählt. Mindestens 3 postoperative PSA Werte nach der initialen Operation mussten verfügbar sein. Die Auswertung der Daten erfolgt derzeit.

Direktor: Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
 Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
 Nora.Hesse@med.uni-jena.de
 www.urologie.uniklinikum-jena.de

Detektion von Harnblasenkarzinomen durch die Messung von flüchtigen Gaskomponenten im Urin mittels einer sensorischen elektronischen Nase

(Dr. Daniel Steinbach) 2014-2017

In Kooperation mit der EAH Jena wird die „Elektronische Nase“, ein sensorisches Messsystem zur Detektion von Molekülen, hinsichtlich der Anwendbarkeit zur Detektion von Harnblasenkarzinomen in der Gasphase über Urin untersucht. Die Pilotstudie mit 15 Tumor- und 21 Kontrollpatienten ergab eine Sensitivität und Spezifität von 75% und 86%. In einer Evaluierungsstudie wird der Einfluss von Messparametern untersucht sowie eine Validierung der Vorhersagewerte anhand von über 150 Patienten durchgeführt.

Biomarker für die Progression des nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase durch genomweite Exom und 5'UTR Mutationsanalysen

(Dr. Daniel Steinbach) 2015-2019

Für eine individuelle Therapieentscheidung bezüglich des Harnblasenerhalts bei Patienten mit oberflächlichen Urothelkarzinom sollen prognostische Marker identifiziert werden. Weiter steht die Aufklärung der Mechanismen die zur Progression des Urothelkarzinoms führen im Mittelpunkt. Durch genomweite Tiefensequenzierung von nicht-muskelinvasiven Tumoren und korrespondierenden muskelinvasiven Progressumoren werden spezifische Mutationen detektiert und die Funktion der betroffenen Gene untersucht.

Abb. (S. 13): Die molekularen Mechanismen und Mutationen, die zu einer Progression des häufig rezidivierenden nicht-muskelinvasiven (oberflächlichen) Harnblasenkarzinoms führen, sind kaum aufgeklärt, könnten aber für die Therapieentscheidung enorm wichtig sein.

Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm leitete Symposien des Arbeitskreises Onkologie der Akademie der Deutschen Urologen im Juni 2015 in Weimar und im April 2016 in Leipzig.

The department provides highly specialized medical care for patients with genito-urinary tract diseases including renal transplantation in a multidisciplinary university hospital setting. The broad spectrum of treatments and operative techniques includes minimal invasive procedures as robot-assisted laparoscopy for kidney, prostate and bladder diseases. Besides a large number of Da Vinci prostatectomies we also perform highly complex procedures such as intracorporeal urinary diversion. The department is acknowledged as a Prostate Cancer Center by the German Cancer Society and certified according to DIN EN ISO 9001. Our department leads three major, multi-national clinical trials e.g. regarding immune-checkpoint inhibitors in bladder and kidney cancer.

Research projects

TITAN RCC

TITAN RCC is a phase 2, open-label study of nivolumab monotherapy with additional nivolumab/ipilimumab “boost” cycles in previously untreated and pretreated (2nd line), advanced or metastatic renal cell carcinoma subjects with intermediate and high risk disease according to IMDC. The primary endpoint is objective response rate. Secondary endpoints include overall survival, treatment emergent AEs and quality of life. Exploratory endpoints include immunogenicity of nivo mono and nivo/ipi combination therapy. EudraCT: 2016-002307-26.

Diagnostic methylation signatures in bladder carcinoma

Many methylation signatures are known for the urinary bladder carcinoma. However, no markers with sufficient predictive value could be established. The Oncgnostics GmbH Jena (spin-off of JUH) developed and marketed a diagnostic kit based on DNA methylation for cervical cancer. We tested the kit for BCa. Tumors were detected with a specificity of 96.7% and a sensitivity of 47.5% and 55% in urine and tissue, respectively.

PSA-based early detection of prostate cancer after TUR-P: The value of PSA-velocity

There is little information about PSA, PSA-derivates and PSA velocity cut-offs for early detection of prostate cancer in patients after TUR-P. Investigating whether PSAV is an adequate marker for CaP detection, we analyze data of 240 patients between 55 and 80 years who underwent TUR-P with benign histology and at least three postoperative PSA-values available.

Detection of urinary bladder carcinomas by measuring volatile gas components in urine

In cooperation with EAH Jena, the “Electronic Nose”, a sensory measuring system which detects molecules in gas phase, is tested for detecting bladder cancer in urine samples. A pilot study with 15 tumor patients and 21 controls revealed a sensitivity and specificity of 75% and 86%, respectively. In an evaluation study, we analyze the influence of measurement parameters and validate the predictive value on more than 150 patients.

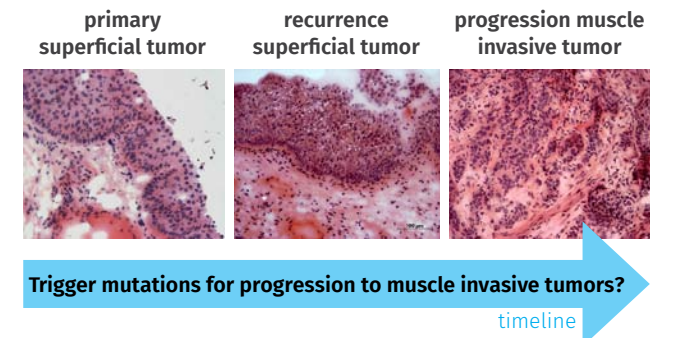


Fig: The molecular mechanisms and mutations that lead to progression of the frequently recurrent non-muscle invasive (superficial) bladder carcinoma are not really understood. However, it could be very important for therapy decision.

Progression related genes for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer by genome-wide exome and UTR mutation analysis

For individual therapy decision regarding to bladder preservation in bladder cancer patients, prognostic molecular markers are to be identified. Furthermore, the elucidation of the mechanisms leading to progression of urothelial carcinoma is the focus (figure). Genome-wide Next-Generation-Sequencing of non-muscle invasive tumors and corresponding muscle invasive tumors was used to detect specific mutations. The function of the mutated genes will be investigated.

Outstanding achievements

Professor Marc-Oliver Grimm chaired symposia on uro-oncology in Weimar in June 2015 and in Leipzig in April 2016.

Publications

- Thomas JA, Tubaro A, Barber N, ..., Grimm MO, et al. A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. Eur Urol. 2016; 69:94-102.
- Bachmann A, Tubaro A, Barber N, ..., Grimm MO, et al. A European multicenter randomized noninferiority trial comparing 180 W GreenLight XPS laser vaporization and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 12-month results of the GOLIATH study. J Urol. 2015; 193:570-8.
- von Rundstedt FC, Scovell JM, Agrawal S, Zaneveld J, Link RE. Utility of patient-specific silicone renal models for planning and rehearsal of complex tumour resections prior to robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. BJU Int. 2016; doi: 10.1111/bju.13712
- Kasel-Seibert M, Lehmann T, Aschenbach R, Guettler FV, Abubrig M, Grimm MO, Teichgraber U, Franiel T. Assessment of PI-RADS v2 for the Detection of Prostate Cancer. Eur J Radiol. 2016; 85:726-31.
- Oettel-Heuchel H, Grimm MO. Therapiemonitoring und Nebenwirkungsmanagement bei PD-1/PD-L1-Immuncheckpoint-Inhibition. Urologe. 2016; 55:677-90.

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
 Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
 Stefan.Schultze-Mosgau@med.uni-jena.de
 www.mkg.uniklinikum-jena.de

Forschungsprojekte

Untersuchung von MMP-2 und -9 im Speichel zur Erkennung des oralen Plattenepithelkarzinoms

(Dr. Dr. André Peisker) 2015-2016

Die Erkennung des oralen Plattenepithelkarzinoms basiert aktuell auf klinischen Untersuchungen und histopathologischen Auswertungen von Schleimhautproben. Die Matrix-Metalloproteasen 2 und 9 (MMP-2, MMP-9) können die Tumorausbreitung und die periphere Metastasierung fördern. Die Messung von MMP 2 und 9 in der Speichelflüssigkeit stellt daher aufgrund des direkten Kontaktes des Speichels mit dem Mundhöhlenkarzinom eine attraktive Alternative dar. Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom und gesunde Probanden wurden in diese prospektive Untersuchung eingeschlossen. Die Messung der MMP-2 und -9 Konzentrationen im Speichel könnte ein nützliches diagnostisches Hilfsmittel in der Erkennung des oralen Plattenepithelkarzinoms werden.

Fibroblasten-basierter VEGF-Transfer zur Modulation der Neoangiogenese

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau) DFG 2011-2015

Wundheilung ist ein essentieller physiologischer Prozess mit dem Ziel der vollständigen Wiederherstellung von funktionell gleichwertigem Gewebe. Dazu ist die adäquate Ernährung des betreffenden Gewebes mittels Perfusion oder Diffusion erforderlich. Die Induktion der Angiogenese mittels Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) zeigt bereits in vielen präklinischen Studien Erfolge durch verbesserte Revaskularisation in diversen Geweben. Unter Nutzung des hypoxie-induzierten pRTP-VEGF165 Plasmids, eingeschleust in Fibroblasten, wurde die kontrollierte Freisetzung von VEGF erreicht. Es zeigte sich im Versuchszeitraum von 14 Tagen eine signifikant höhere VEGF-Expression sowie eine vermehrte Blutgefäßausbildung.

Der Keratinisierungsgrad als prognostischer Faktor beim oralen Plattenepithelkarzinom (oPLE-Ca)

(Dr. Dr. Susanne Wolfer) 2013-2016

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden 151 erstdiagnostizierte Patienten mit oPLE-Ca auf das Outcome untersucht und dabei histopathologische Prognosefaktoren bzgl. dem Überleben und der Rezidivhäufigkeit mit besonderer Berücksichtigung des Keratinisierungsgrades identifiziert. Neben dem Resektionsabstand und dem extrakapsulären Wachstum kann auch der Keratinisierungsgrad als unabhängiger Prognosefaktor angesehen werden.

Knochenbiomarker zur Risikoabschätzung von Medikamenten-assoziierten Kiefernekrosen

(Dr. Dr. André Peisker) 2015-2017

Neben der erwünschten Wirkung von Bisphosphonaten und Denosumab stellt die Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (MRONJ) eine bedeutende Komplikation dar. Das Ziel der Studie war es, den Nutzen der serologischen Bestimmung der vier Biomarker, C-terminalen Telopeptid des Typ 1 Kollagen (s-CTX), Osteocalcin (s-OC), Parathormon (s-PTH) und die knochenspezifische alkalische Phosphatase (s-BAP), als Hilfsmittel zur Risikoabschätzung für eine MRONJ vor oralchirurgischen Eingriffen zu untersuchen.

Abb. (S. 125): Boxplots der medianen Absorbanzwerte von MMP-9 in der OSCC- und in der Kontrollgruppe. MMP-9 im Speichel war bei OSCC Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (p=0.008).

Qualität der postoperativen Schmerzbehandlung nach operativer Versorgung von Gesichtsfrakturen

(Dr. Dr. André Peisker) 2015-2017

Eine erfolgreiche Schmerzbehandlung ist ein wesentlicher Bestandteil der perioperativen Behandlung von operierten Patienten. Der postoperative Schmerz nach operativer Versorgung von Gesichtsfrakturen und seine optimale Therapie sind nur unzureichend untersucht. Im Rahmen einer Kohortenstudie bewerteten 95 Erwachsene ihren Schmerz am ersten postoperativen Tag nach operativer Versorgung von Gesichtsfrakturen mittels eines Fragebogens zur Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie (QUIPS).

Weitere Projekte

Veränderungen des PTEN/AKT/mTOR-Signaltransduktionsweges in Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle

(Dr. Dr. Susanne Wolfer) 2013-2018

Das orale Plattenepithelkarzinom – retrospektive 10-Jahres-Analyse von 399 Patienten

(Dr. Dr. Susanne Wolfer) 2015-2017

Einfluss des BMI auf Komplikationen nach operativer Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms

(Dr. Dr. Susanne Wolfer) 2015-2017

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

Salivary MMP 2 and 9 in the Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma

Detection of Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is currently based on clinical oral examination combined with histopathological evaluation of a biopsy sample. Metalloproteinases 2 and 9 (MMP 2/ 9) can promote spreading of cancer cells and their distal metastasis and are easy to measure in saliva. OSCC patients and healthy controls were included in this prospective study. Elevation of salivary levels of MMP 2 and 9 may be a useful adjunctive diagnostic tool for detection of OSCC.

VEGF-Transfer based on Gene-Modified Fibroblasts to modulate Neoangiogenesis

Wound healing is an essential physiological process with the aim of complete functional recovery. The securing of adequate nutrition of the relevant tissue through perfusion or diffusion is required in order to achieve this aim. Using the hypoxia-inducible vascular endothelial growth factor (VEGF)-expressing plasmid, pRTP801-VEGF165, transfected into fibroblasts, controlled release of the proangiogenic growth factor VEGF was achieved. Results showed a significantly higher level of VEGF protein expression as well as blood vessel growth in the test group throughout the investigational period of 14 days.

Degree of keratinization as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma (OSCC)

The purpose of this retrospective study with 151 primary diagnosed OSCC patients was to review the outcome and to identify histopathological prognostic factors affecting recurrence and survival also with focus on degree of keratinization. Beside resection margin and extracapsular spread degree of keratinization seemed to be an important prognostic factor for recurrence and survival in OSCC. Degree of keratinization should be considered for decision in treatment and prognosis for OSCC.

Further projects

Molecular pathological changes in PTEN signal transduction in oral squamous cell carcinoma (OSCC)

Oral squamous cell carcinoma – a 10-year-review with 399 consecutive patients

Influence of preoperative Body-Mass-Index to complications after surgical treatment of OSCC

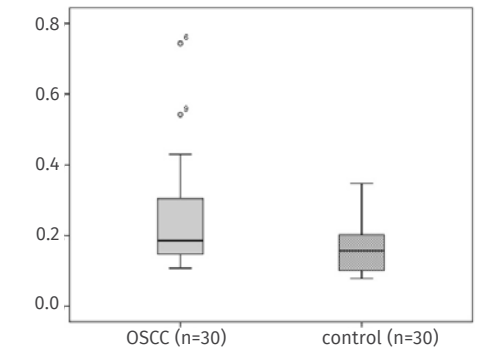


Fig.: Salivary MMP-9 was significantly increased in the OSCC patients compared to the control group (p=0.008).

Markers for the risk assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw

Despite the benefits related to the use of bisphosphonates and denosumab, medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a serious complication. This study investigated the utility of four biochemical markers including serum c-terminal telopeptide cross-link of type I collagen (s-CTX), serum osteocalcin (s-OC), serum parathormon (s-PTH) and serum bone-specific alkaline phosphatase (s-BAP) as useful clinical tools to help assess the risk for MRONJ prior to invasive oral surgery.

Quality of postoperative pain management after maxillofacial fracture repair

Effective pain management is an essential component in the perioperative care of surgical patients. However, postoperative pain after maxillofacial fracture repair and its optimal therapy has not been described in detail. In a prospective cohort study, 95 adults rated their pain on the first postoperative day using the questionnaire of the QUIPS project.

Publications

- Peisker A, Raschke GF, Guentsch A, Luepke P, Roshanghias K, Schultze-Mosgau S. Evaluation of a post-treatment follow-up program in patients with oral squamous cell carcinoma. Clin Oral Invest. Epub 2016 Feb 29. doi: 10.1007/s00784-016-1764-9.
- Peisker A, Raschke GF, Guentsch A, Roshanghias K, Eichmann F, Schultze-Mosgau S. Longterm quality of life after oncologic surgery and microvascular free flap reconstruction in patients with oral squamous cell carcinoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016; 21:e420-4.
- Raschke GF, Meissner W, Peisker A, Djedovic G, Rieger U, Guentsch A, Porwit D, Dammeier MG, Schultze-Mosgau S. Cranio-maxillofacial reconstruction with microvascular radialis flaps-parameters and correlations of postoperative pain management. Clin Oral Invest. Epub 2016 Apr 2. doi: 10.1007/s00784-016-1809-0
- Raschke GF, Peisker A, Rieger U, Djedovic G, Guentsch A, Schaefer O, Venth E, Dammeier MG, Meissner W. Quality of postoperative pain management after midfacial fracture repair--an outcome-oriented study. Clin Oral Invest. 2015; 19:619-25.
- Eggers C, Müller J, Schultze-Mosgau S. VEGF transfer based on gene-modified fibroblasts using a hypoxia-induced vector to modulate neoangiogenesis in ischaemic regions of myocutaneous transplants. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015; 44:267-76.

Im Jahr 2016 wurde die Sektion Alterszahnmedizin in unserer Poliklinik etabliert. Geplant sind translationale Forschungsprojekte, u. a. zur Inflammation und zum Knochenmetabolismus. Aus Anlass „50 Jahre Lehrstuhl für Konservierende Zahnheilkunde“ hat die Poliklinik 2016 ein wissenschaftliches Symposium mit über 120 Teilnehmern auf den Dornburger Schlössern veranstaltet. Das Programm basierte neben Workshops auf Vorträgen zu wissenschaftlichen Themen, u. a. zur Rolle von Stammzellen in der Zahnmedizin.

Forschungsprojekte

PDT – Biomaterial: Photodynamisch aktive Biomaterialien für die Therapie parodontaler Läsionen

(Prof. Bernd W. Sigusch) Industrie 2015-2016

Es wurde ein Biomaterial entwickelt, welches erstmals neben sehr guten osteointegrativen Eigenschaften auch über eine steuerbare antibakterielle Komponente verfügt. Durch Kopplung einer photoaktiven Substanz an das Biomaterialgerüst lässt sich nach Bestrahlung mit Laserlicht eine antimikrobielle Wirkung induzieren. In einer mehrstufigen Tiermodellstudie wurden sowohl die Implantations- und die Infektionsmethode mit verschiedenen Bakterienstämmen, als auch die wirksamste Bestrahlungstechnik sowie die sich anschließende mikrobielle Diagnostikmethode etabliert.

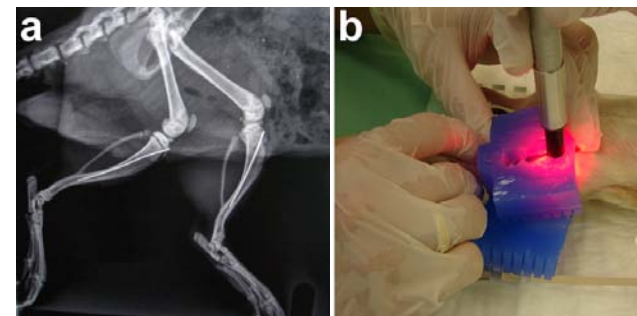


Abb. 1: a) Biomaterialapplikation in Rattentibia – beidseitig, nach vorangegangener Inokulation des Markraums mit parodontopathogenen Bakterien b) schablonengeführte Bestrahlung des Biomaterials mit Licht ($\lambda = 652 \text{ nm}$) zur Induzierung des antibakteriellen photodynamischen Effekts

MARC – Patient Simulator: Energieübertragung bei lichtinduzierter Polymerisation von Füllungsmaterial

(Prof. Bernd W. Sigusch) 2014-2016

Eine ausreichend hohe Übertragung von Lichtenergie direkt in das lichterhärtende Füllungsmaterial ist eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Füllungstherapie und sichert letztlich eine hohe Qualität der konservierenden zahnmedizinischen Behandlung. Mit dem in der Einrichtung etablierten Patientensimulationssystem (MARC) können anhand verschiedener klinischer Situationen bei der Füllungstherapie Handhabungsfehler bei der Lichtpolymerisation u. a. auch in Bezug auf die genutzten Lichterhärtungsgeräte analysiert bzw. für die Therapie optimiert werden.

Direktor: Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch
Adresse: An der alten Post 4, 07743 Jena
Bernd.W.Sigusch@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/KZH.html

CPP-ACP Zahncreme: In-vitro-Untersuchung der anti-erosiven Eigenschaften

(Prof. Bernd W. Sigusch) 2015-2016

In dieser *In-vitro*-Studie wurden die anti-erosiven Eigenschaften von CPP-ACP (Casein Phosphopeptid – Amorphes Calciumphosphat) haltigen Produkten GC Tooth Mousse™ und GC MI Paste Plus™ mit etablierten Fluorid-Zahncremes Elmex™ Kariesschutz und Sensodyne™ Pronamel™ verglichen. Schmelz- und Dentinproben extrahierter Zähne wurden während eines künstlichen Demineralisationsprozesses mit den obengenannten Zahncremes behandelt. Anschließend wurden Dünnschliffe der Proben zur polarisationsmikroskopischen Beurteilung angefertigt. Die getesteten CPP-ACP Produkte wiesen einen geringeren anti-erosiven Effekt als Fluorid-Zahncremes auf.

Abb. 2 (S. 127): Der erosive Defekt in der CPP-ACP-Probe (a) ist deutlich ausgeprägter als in der Fluorid-Probe (b)

Mikrostrukturierte Oberflächengestaltung dentaler Kompositmaterialien beeinflusst Biofilmbildung

(Prof. Bernd W. Sigusch) 2014-2015

Die bakterielle Biofilmbildung auf dentalen Biomaterialien kann eine Ursache für die Entstehung von entzündlichen Erkrankungen wie Parodontitis oder Sekundärkaries sein. Die gezielte Beeinflussung der bakteriellen Adhärenzmechanismen z. B. durch das Etablieren von Mikro- und Nanostrukturen auf Materialoberflächen ist ein vielversprechender Ansatz die Biofilmbildung im therapeutischen Sinne zu modulieren.

Abb. 3 (S. 127): Mikrobielle Besiedlung auf Komposit: a) glatte Kontroll-Oberfläche; b) Würfel-Struktur; c) lineare trapezförmige Struktur; d) flache Pyramiden

Lipotoxische Veränderungen bei Adipositas und ihre Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel

(Dr. Ulrike Schulze-Späte) IZKF 2016-2018

In den letzten Jahren ist es zu einer Zunahme von Übergewicht und Adipositas gekommen. Eine bei Adipositas vorkommende Hyperlipidämie kann zu einer Beeinträchtigung der Knochenhomöostase führen. Das Ziel der Studie ist, die Auswirkung erhöhter Fettsäurespiegel auf den systemischen Knochenstoffwechsel und den lokalen bakteriell-induzierten parodontalen Knochenverlust zu untersuchen. Es werden zugrundeliegende Mechanismen analysiert und neue therapeutische Strategien zur Vermeidung von Knochenverlust getestet.

In 2016, the Section of Geriodontics was established within our Department. Its translational research projects focus on inflammation and bone metabolism.

The 50th anniversary of the Department of Conservative Dentistry and Periodontology was celebrated on September 16th 2016 at the castle of Dornburg. Over 120 invited guests attended the event. During the scientific main program the invited lecturers talked about new concepts in caries treatment and the potential use of stem cells in dentistry.

Research projects

Photodynamic active biomaterials for the cure of periodontal bone lesions – an animal study

The aim of the project was to design a new polymeric biomaterial with antimicrobial activity for the cure of periodontal bone lesions. The antimicrobial effect is realized by an incorporated, photodynamic active dye that can be activated by irradiation with red light. The material was applied in animals (sheep, rats) in order to study osseointegration and to verify the antimicrobial activity after light irradiation.

Fig 1 (p. 126): a) Biomaterial implant in rat tibia after inoculation of medullary cavity with periodontal pathogenic bacteria, b) Positioning of laser applicator ($\lambda = 652 \text{ nm}$) activating the antibacterial photodynamic effect.

Using the MARC Patient Simulator for performance-based measurements of the curing technique

The efficiency of light application plays a crucial role in curing dental composites. With the help of the MARC Patient Simulator the curing performance can be evaluated, allowing the operator to realize handling mistakes and to adjust the application technique. Also, the performance and efficiency of the curing light can be checked.

In vitro evaluation of anti-erosive properties of CPP-ACP toothpaste

The aim of this *in vitro* study was to determine the effect of the CPP-ACP/ACFP (casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate) –containing products GC Tooth Mousse™ and GC MI Paste Plus™ (GC) on demineralization of human enamel and root dentin in comparison to Elmex™ Caries Protection (GABA) and Sensodyne™ Pronamel™ (GlaxoSmithKline) using polarized light microscopy. Under the given experimental conditions, toothpastes containing CPP-ACP were less effective regarding prevention of enamel and dentin demineralization than fluoride toothpastes.

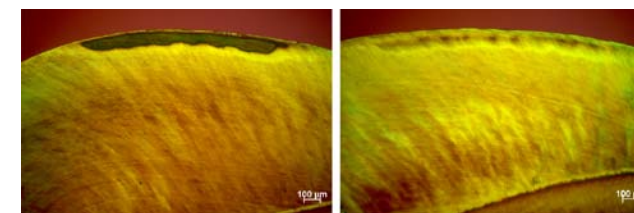
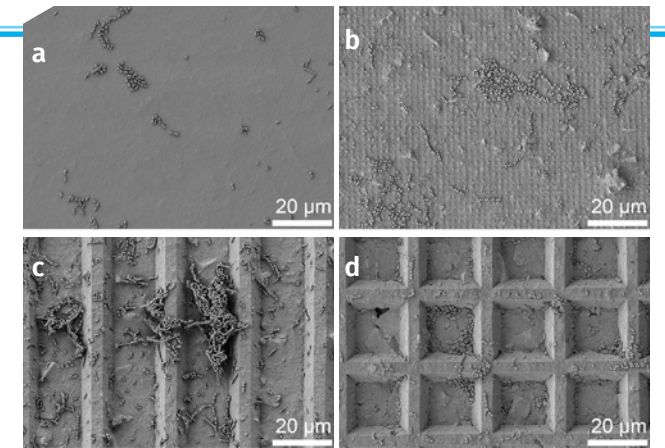


Fig. 2: Polarization microscopy: erosion in CPP-ACP sample (left) is clearly more developed than in fluoridated sample (right).



Influencing bacterial adhesion by applying distinct pattern to the surface of dental composites

Bacterial adhesion on biomaterials can cause infections leading to caries and periodontitis. To control biofilms certain surface patterns in the micro and nano scale range can negatively affect bacterial adhesion. The results might help to design biomaterials with anti-adhesive surfaces.

Fig. 3 (above): Microbial colonization on dental composite: a) flat control sample; b) cube structure; c) linear trapezoid structure; d) flat pyramids.

Bone metabolism and Lipotoxicity in Obesity

Over the past years, the rate of overweight and obesity has increased. Obesity is associated with abnormal lipid metabolism and impaired bone homeostasis. This study addresses the mechanisms underlying bone loss in obesity. We will analyze fundamental molecular pathways regulating bone homeostasis in obesity and define how these are modulated in response to periodontal bacterial infection. Our studies will test novel therapeutic strategies that may ultimately lead to the identification of targets for new innovative therapeutic interventions counteracting bone loss.

Publications

- Konerding KL, Heyder M, Kranz S, Guellmar A, Voelpel A, ..., Sigusch BW. Study of energy transfer by different light curing units into a class III restoration as a function of tilt angle and distance, using a MARC Patient Simulator (PS). *Dent Mater.* 2016; 32:676-86.
- Alsahli A, Kieffhaber K, Gold T, ..., Schulze-Späte U. Palmitic acid reduces circulating markers of bone formation and impairs osteoblast mineralization activity. *Calcif Tissue Int.* 2016; 98:511-9.
- Frenzel N, Maenz S, Sanz Beltrán V, Völpel A, Heyder M, Sigusch BW, Lüdecke C, Jandt KD. Template assisted surface microstructuring of flowable dental composites and its effect on microbial adhesion properties. *Dent Mater.* 2016; 32:476-87.
- Reise M, Gottschaldt M, Matz C, Völpel A, Jandt KD, Schubert US, Sigusch BW. Antibacterial effect of silver(I)carbohydrate complexes on oral pathogenic keystone species in vitro. *BMC Oral Health.* 2016; 16:42.
- Kranz S, Huebsch M, Guellmar A, Voelpel A, Tonndorf-Martini S, Sigusch BW. Antibacterial photodynamic treatment of periodontopathogenic bacteria with indocyanine green and near-infrared laser light enhanced by Trolox(TM). *Lasers Surg Med.* 2015; 47:350-60.

komm. Direktor: PD Dr. Michael Wolf
Adresse: An der Alten Post 4, 07743 Jena
Kathrin.Junge@med.uni-jena.de
www.kfo.uniklinikum-jena.de

Im April 2016 übernahm PD Dr. Michael Wolf kommissarisch die Leitung der Poliklinik und begann die interdisziplinär ausgerichtete Neustrukturierung von Forschung und Lehre in der Abteilung. So wurden in den studentischen Kursen der Kieferorthopädie klinische Praktika eingeführt.

Forschungsprojekte

Rolle des Phosphat-/Pyrophosphatstoffwechsels bei Wurzelresorptionen

(PD Dr. Michael Wolf) DGKFO, NIH 2015-2016

In dem Kooperationsprojekt mit dem Universitätsklinikum Bonn und den National Institutes of Health sollen im Mausmodell Erkenntnisse über die maßgebende Rolle des Phosphat-/Pyrophosphatstoffwechsels auf die Zementregeneration und auf die Entstehung und Heilung von Wurzelresorptionen bei der kieferorthopädischen Zahnbewegung übertragen werden und es soll evaluiert werden, ob sich auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse mögliche therapeutisch relevante Informationen zur Prävention und Heilung von Wurzelresorptionen im Rahmen der Zahnbewegung ableiten lassen.

Rolle von T-Zellen für das alveoläre Knochenremodelling

(PD Dr. Michael Wolf) DGKFO, 2015-2018

Aufbauend auf den bisherigen Erkenntnissen zur Relevanz von T-Zellen und deren regulatorischer Bedeutung bei der Vermittlung des anabolen PTH-Effekts zur parodontalen Regeneration scheinen die Beeinflussung von Wurzelresorptionen, deren Reparatur sowie die Regulation von Remodellingprozessen im Alveolarknochen als denkbar. Aus diesem Grund ist es das Ziel der Untersuchung, anhand eines etablierten Mausmodells die physiologische Relevanz der Funktion von T-Zellen bei der Zahnbewegung und deren Rolle bei der Vermittlung des PTH-Effekts im Rahmen der kieferorthopädischen Zahnbewegung zu analysieren.

Abb. (S. 129): Mikro-CT-Scan der experimentellen Zahnbewegung im Mausmodell (Erkennbare intraorale Zugmechanik zwischen Inzisiven und Molaren), welche in Zusammenarbeit mit dem National Institute of Health (NIH/NICDR) speziell zur Analyse der kieferorthopädischen Zahnbewegung und des zusammenhängenden Alveolarknochenremodelings entwickelt wurde.

Untersuchung eines neuen Bracketadhäsivs zur Optimierung der Bracketadhäsion

(PD. Dr. Michel Wolf, Dr. Isabel Brauner, Dr. Yvonne Wagner) Industrieförderung 2016 - 2018

Im Rahmen der festsitzenden kieferorthopädischen Behandlung werden Brackets mit der Säure-Ätz-Technik auf den Zahn aufgebracht; ein neues Bracketadhäsiv soll die Bracketadhäsion im Rahmen der kieferorthopädischen Behandlung verbessern. Dies soll unter anderem durch Abscherversuche verifiziert werden.

Veränderung des Keimpektrums nach Einsatz von festsitzenden kieferorthopädischen Apparaturen

(PD Dr. Michael Wolf, Dr. Elisabeth Reichardt) 2016-2017

Während der kieferorthopädischen Behandlung Jugendlicher entwickelt sich bei 90 % der Patienten initial eine Gingivitis. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass kieferorthopädische Apparaturen eine Adhäsion von Bakterien begünstigen. Das Ziel unserer Pilotstudie ist es, in Kooperation der Mikrobiologie des UKJ bei Probanden mit festsitzender kieferorthopädischer Apparatur die Veränderung der Prävalenz aerober Bakterien und deren Einfluss auf die gingivale Gesundheit in Bezug auf die intraorale Region zu untersuchen.

Untersuchungen zum Schlafverhalten von Kindern mit skelettalen Dysgnathien

(Dr. Isabel Brauner) 2016-2018

Die obstruktive Schlafapnoe hat im Kindesalter eine hohe Prävalenz von 2-4 %. In Kooperation mit der Neonatologie ist es das Ziel der Untersuchung, anatomische Besonderheiten im Gesichtsschädelaufbau bei Kindern und Jugendlichen mit Schlafstörungen zu identifizieren. Zudem sollen kieferorthopädische Behandlungsgeräte, die die kraniofaziale Morphologie bei Kindern und Jugendlichen beeinflussen können, hinsichtlich eines positiven Effekts auf die obstruktive Schlafapnoe untersucht werden. Es soll geprüft werden, ob ehemalige Frühgeborene ein erhöhtes Risiko bei der Entwicklung von Schlafstörungen aufweisen.

Herausragende Leistungen

PD Dr. Michael Wolf ist 2015 in den Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Zahnheilkunde aufgenommen worden.

Er wurde 2015 mit dem International Hatton-Award und 2015 mit einem Reisestipendium der International Association for Dental Research ausgezeichnet und erhielt den Arnold Biber Preis der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie 2015. Seine Beiträge auf den Jahreskongressen der Europäischen Gesellschaft für Kieferorthopädie wurden 2015 und 2016 mit Posterpreisen gewürdigt.

In April 2016, PD Dr. Michael Wolf was appointed acting director of the orthodontics department. Focussing on interdisciplinary aspects, he initiated the reorganisation of teaching and research. Clinical internships, for instance, have been implemented in the clinical student's courses.

Research projects

The role of phosphor/pyrophosphate mechanisms in root resorption

In cooperation with the University Hospital of Bonn and the National Institutes of Health new aspects of the phosphor/pyrophosphate mechanisms concerning tooth cement regeneration, development and healing of root resorption associated with orthodontic tooth movement should be analyzed in a mouse model. Based on new findings, therapeutically relevant information for prevention and healing of tooth root resorption might be drawn.

The role of T-cells and possible T-cell-mediated anabolic effects on alveolar bone remodeling

Based on previous findings which have shown the relevance of T-cells and their regulatory importance to the mediation of anabolic PTH effects on periodontal regeneration, an influence of T-cells on root resorption, its repair and the regulation of remodeling processes in the alveolar bone seem to be possible. The aim of the study is to analyze the physiological relevance of the function of T-cells in tooth movement and their role in mediation of PTH-effects in orthodontic tooth movement by means of an established mouse model.

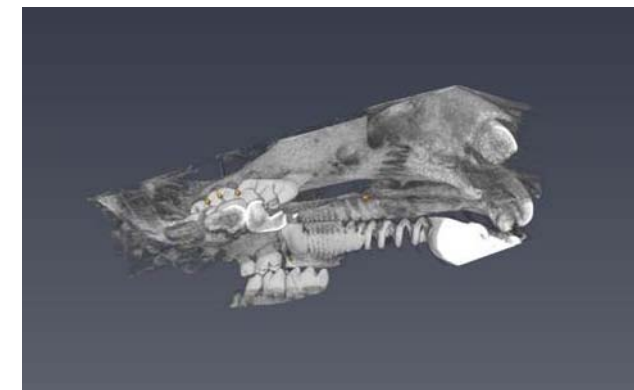


Fig.: Micro-CT scan of the experimental tooth movement in mice (intra oral coil spring inserted between upper incisors and first molar). The presented experimental model was designed by the orthodontic department to analyze the capacity of orthodontic tooth movement and to gain further insights in bone remodeling related to orthodontic tooth movement.

Analysis of a new bracket adhesive that might improve bracket-tooth adhesion in orthodontic treatment

During treatment with fixed orthodontic appliances brackets are bonded on teeth by using acids and adhesives. A new adhesive claims to optimize these procedures resulting in a better adhesion between tooth and bracket. The present study aims to verify that hypothesis with debonding experiments.

Possible changes in the bacterial spectrum after initial insertion of fixed orthodontic appliances

During the orthodontic treatment 90 % of young adults show symptoms of gingivitis. Different studies have shown that orthodontic appliances encourage the adhesion of bacteria. The aim of our pilot study is to evaluate changes of aerobic bacteria in orthodontically treated patients and their influence on periodontal tissues.

Analysis of the sleeping behavior of children with skeletal malocclusions

Childhood obstructive sleep apnea has a prevalence of 2 to 4 %. In a cooperation with the department of neonatology the aim of the present study is to identify anatomical characteristics in facial skull of children and adolescents with sleeping disorders. We want to investigate whether orthodontic appliances, that influence craniofacial morphology, can positively affect obstructive sleep apnea in children and adolescents. In addition, we want to examine whether former premature babies show a higher risk of suffering from sleeping disorders.

Outstanding achievements

PD Dr. Michael Wolf was elected a member of the board of the basic research group within the German Orthodontics Association.

In 2015, he was awarded a travel grant and the International IADR Hatton Award by the International Association for Dental Research. He won the Arnold Bieber Prize of the German Association of Orthodontics in 2015 and posterprizes of the European Orthodontic Society in 2015 and 2016.

Publications

- Wolf M, Schulte U, Küpper K, Bourauel C, Keilig L, Papageorgiou SN, Dirk C, Kirschneck C, Daratsianos N, Jäger A. Post-treatment changes in permanent retention. J Orofac Orthop. 2016;77:446-53.
- Wolf M, Lossdörfer S, Marciniak J, Kirschneck C, Römer P, Craveiro R, Deschner J, Jäger A. CD8⁺ T cells mediate the regenerative PTH effect in hPDL cells via Wnt10b signaling. Innate Immun. 2016; 22:674-81.
- Kley P, Frentzen M, Küpper K, Braun A, Kecsmar S, Jäger A, Wolf M. Thermotransduction and heat stress in dental structures during orthodontic debonding Effectiveness of various cooling strategies. Orofac Orthop. 2016; 77:185-193.

Präventive Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde

Im Rahmen des Zahnmedizinstudiums wurden neue Lehrangebote eingeführt. Die Lehrinhalte für Gebissanierungen in Allgemeinanästhesie werden seit Sommersemester 2016 als qualifizierter Unterricht am Krankenbett (QUaK) vermittelt. Zudem konnten interdisziplinäre Lehrveranstaltungen und Betreuungskonzepte in der Krankenversorgung zusammen mit der Poliklinik für Kieferorthopädie etabliert werden.

komm. Direktorin: Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien
Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena
Roswitha.Heinrich-Weltzien@med.uni-jena.de
www.kiza.uniklinikum-jena.de

Forschungsprojekte

Validierung eines Mundhygienefähigkeitstests für pflegebedürftige geriatrische Patienten

(Dr. Ina M. Schüler) 2016-2018

Mundgesundheit und -hygiene sind bei pflegebedürftigen geriatrischen Patienten schlechter als in der Normalbevölkerung vergleichbaren Alters. Für die Entscheidung, unter welchen Voraussetzungen ein Patient nicht mehr in der Lage ist, selbständig die Mundhygiene durchzuführen und deshalb auf Pflege durch Dritte angewiesen ist, gibt es keine genauen Parameter. Ziel der Studie ist der Nachweis, ob mit dem Geldzähltest nach Nikolaus in Verbindung mit dem Nackengriff die Mundhygienefähigkeit von pflegebedürftigen geriatrischen Patienten zuverlässig eingeschätzt werden kann.

Effekt von qualifiziertem strukturiertem Feedback auf den Erwerb klinisch-praktischer Kompetenzen von Studierenden im klinischen Kurs Zahnheilkunde

(Dr. Ina M. Schüler) 2015-2017

Obwohl die positiven Effekte von Feedback auf den Wissens- und Kompetenzerwerb nachgewiesen und eine Reihe von Instrumenten validiert wurden, findet es in der Zahnmedizin noch wenig Anwendung. Die kontrollierte prospektive Cross Over Studie soll nachweisen, ob strukturiertes Feedback einen positiven Effekt auf den Erwerb klinisch-praktischer Kompetenzen von Studierenden im klinischen Kurs Zahnheilkunde hat. Ebenso wird der subjektive Nutzen des Feedbacks für den Studierenden analysiert.

Hebammenbefragung zur Mundgesundheit in Schwangerschaft, Säuglings- und Kleinkindalter

(Dr. Yvonne Wagner) Deutsche Gesellschaft für Präventivzahnmedizin 2014-2016

Diese erste bundesweite Umfrage zum Wissensstand der Hebammen in Bezug auf die Mundgesundheit für schwangere Frauen, Säuglinge und Kleinkinder wurde als Online-Befragung in Zusammenarbeit mit Hebammen des Deutschen Hebammenverbandes e.V., der Ernst-Abbe-Fachhochschule und dem Geburtshaus Jena e.V. durchgeführt. Um das Bewusstsein zur Mundgesundheit und das Wissen über Präventionsempfehlungen zu verbessern, sind einheitliche Richtlinien für alle Gesundheitsberufe in der Bundesrepublik Deutschland zu entwickeln.

Mundgesundheit und Ernährungsstatus von Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen

(Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien) 2014-2017

Ziel der Studie ist die Erfassung von Strukturstörungen der Zahnhartsubstanz, Kariesbefall, Parodontalerkrankungen, dento-fazialen Anomalien und des Ernährungsstatus bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen unter Berücksichtigung möglicher mütterlicher und kindlicher Risikofaktoren einer Frühgeburt in Form einer prospektive Fall-Kontroll-Studie mit randomisierter Patientenauswahl.

Abb. (S. 131): Untersuchung der Mundgesundheit von Frühgeborenen.

Mundgesundheit stationärer Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie

(Dr. Ina M. Schüler) 2014-2016

Ziel dieser Untersuchung ist es, die Mundgesundheit, Mundhygiene und mundgesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu erfassen und zu analysieren. Die Hypothese, dass stationäre Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie durch professionelle Anleitung und Hands-On-Training von individuell angepassten bedarfsgerechten Mundhygienemaßnahmen ihre Mundhygiene verbessern können, soll bewiesen werden.

Herausragende Leistungen

Wissenschaftliche Arbeiten der Poliklinik wurden mehrfach mit dem Oral-B Preis für Kinderzahnheilkunde und Prävention ausgezeichnet: 2015 erhielten Dr. Yvonne Wagner und Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien einen zweiten Preis, und Dr. Ina M. Schüler wurde 2016 mit einem ersten Preis geehrt.

Preventive Dentistry and Pediatric Dentistry

New teaching formats were introduced within the dentistry courses. The course contents for dental restorations in general anesthesia have been taught as a qualified bedside teaching (QUaK) since the summer term 2016. In addition, interdisciplinary teaching events and care concepts were established together with the department of orthodontics.



Research projects

Validation of testing the ability to perform oral hygiene in care dependent geriatric patients

Oral health and oral hygiene of care dependent geriatric patients is worse compared to the normal population of the same age. The rare no exact parameters on which the decision could be based on whether a patient is capable to perform oral hygiene sufficiently by himself/herself or does the patient need oral care from nurses or caregivers. The aim of this study is to prove, if a simple test – the Timed Test for Money Counting in combination with gripping the neck – can evaluate the ability of care dependent geriatric patients to perform oral hygiene sufficiently.

Effect of qualified structured feedback on the acquisition of clinical skills in dentistry students

Despite the proven positive effects of feedback enhancing accumulation of knowledge and competencies in the individual learning process and the validation of several feedback instruments, it is rarely used in dental education. This controlled prospective cross over study is aimed to prove, if structured qualified feedback given during clinical courses has a positive effect on acquisition of competencies in dental students. Furthermore, the subjective benefit of feedback in dental students is analyzed.

Midwives' oral health recommendations for pregnant women, infants and young children

First nationwide survey to assess the midwives knowledge about oral health and preventive recommendations for pregnant women, infants and young children in Germany. The online-survey was conducted in cooperation with midwives of the German Association of Midwives, a university of applied sciences and a maternity ward To increase oral awareness and to improve the oral health knowledge among midwives and all other health-care professionals, uniform guidelines should be developed in Germany.

Outstanding achievements

Scientific projects of the department have been honoured in the Oral-B Award for pediatric dentistry and prevention. Dr. Yvonne Wagner and Prof. Dr. Roswitha Heinrich Weltzien received a second prize in 2015. Dr. Ina M. Schueler was awarded a first prize in 2016.

Oral health and nutritional status of preterm born children compared to full term born children

This prospective case-controlled study with randomized selection of patients aimed to assess enamel developmental defects, caries experience, periodontal status, dento-facial anomalies and nutritional status of preterm born children compared to children with normal birth weight and to analyze the influence of mother- and child related factors regarding preterm birth.

Fig. (above): Examination of oral health and dental status of preterm born children

Oral health in patients with mental disorders hospitalized at Children's Psychiatric Clinic

The aim of this study is to evaluate and to improve the oral health and oral hygiene as well as oral health related quality of life in patients hospitalized in children's psychiatric clinic. The hypothesis that patients hospitalized in children's psychiatric clinic can improve their oral hygiene after professional advice and hands-on-training of individually adapted measures and methods will be tested.

Publications

- Grund K, Goddon I, Schüler IM, Lehmann T, Heinrich-Weltzien R. Clinical Consequences of untreated dental caries in German 5- and 8-year olds. BMC Oral Health 2015; 15:140-8.
- Dziwak M, Heinrich-Weltzien R, Limberger K, Iffland S, Gottstein I, Lehmann T, Schüler IM. Dental health and odontogenic infections among 6- to 16-year-old German students with special health care needs (SHCN). Clin Oral Invest 2016. Epub Nov 5. DOI: 10.1007/s00784-016-1988-8
- Guentsch A, Stier C, Raschke GF, Peisker A, Fahmy MD, Kuepper H, Schüler IM. Oral health and dental anxiety in a German practice-based sample. Clin Oral Invest 2016. Epub Sep 5. DOI: 10.1007/s00784-016-1951-8
- Wagner Y, Heinrich-Weltzien R. Evaluation of a regional German interdisciplinary German oral health programme for children from birth to 5 years of age. Clin Oral Invest 2016. Epub Mar 16 DOI: 10.1007/s00784-016-1781-8
- Wagner Y, Heinrich-Weltzien R. Evaluation of an interdisciplinary preventive programme for early childhood caries: Findings of a regional German birth cohort study. Clin Oral Invest. 2016; 20:1943-52

Die Poliklinik vereint die zahnärztliche Regel- und Maximalversorgung mit Aufgaben der Forschung und Lehre. 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.

Forschungsprojekte

Evaluierung des antimikrobiellen Effektes von Cervitec® Gel gegenüber ausgewählten oralen Keimen

(Dr. Christine Küpper) Industrie 2016-2017

Der antimikrobielle Effekt gegenüber ausgewählten oralen Keimen von Cervitec® Gel soll gegenüber anderen chlorhexidinhaltigen Gelen Chlorhexamed®, Corsodyl®, Durimplant®, PlakOut® und Gum Paroex® evaluiert werden. Dabei soll der Wirksamkeit des freien Basenanteils an Chlorhexidin im Agar-Hemmhoftest nachgegangen werden.

Ein neues Material zur Gingivaretraktion

(Prof. Dr. Harald Küpper, Prof. Dr. Arndt Güntsch) BMWi 2014-2016

Die Barrierefunktion von Epithelien ist für die Abgrenzung von Körperkompartimenten entscheidend. Sie wird für die immunologisch bedeutsame Klasse der Makromoleküle mit zeitlich und räumlich hochauflösenden fluoreszenzoptischen Methoden untersucht. Mittels einer von uns neu entwickelten Tracing-/Imagingmethode werden Vorkommen und Eigenschaften solcher Durchtrittseignisse für verschiedene Makromoleküle charakterisiert und Zielstrukturen und -moleküle dieser Permeationswege untersucht.

CAD/CAM in der Studentenausbildung

(Prof. Dr. Harald Küpper, Dr. Eberhard Hofmeister) seit 2012

Mit der neuesten CEREC-Software können unsere Studierenden die eigenen Präparationen überprüfen und gegebenenfalls korrigieren. In der klinischen Ausbildung besteht die Möglichkeit, mit der Omnicam direkt intraoral zu scannen, mit diesen Daten prothetische Restaurationen zu konstruieren und mit dem inLab MC XL direkt vollkeramisch zu fertigen. 2017 wird das Spektrum auf neueste Zirkoniumoxid-Rohlinge erweitert, um optimale mechanische Festigkeit mit Biokompatibilität und höchst ansprechender Ästhetik zu vereinen.

Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Harald Küpper wurde zum Fellow der „International Academy for Dental-Facial Esthetics“ (IADFE) nominiert.

Direktor: Prof. Dr. Harald Küpper
Adresse: An der Alten Post 4, 07743 Jena
Harald.Kuepper@med.uni-jena.de
www.prothetik.uniklinikum-jena.de

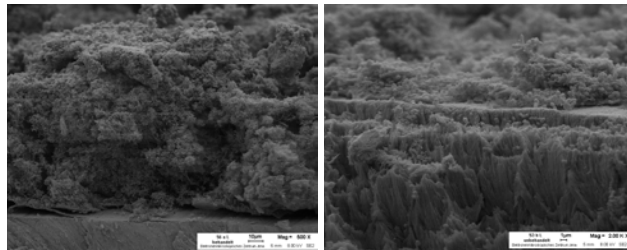


Abb. 1: *S. sobrinus* auf und in humanem Zahnschmelz durch Cervitec-Lack behandelt (links), unbehandelt im Zahnschmelz (rechts).

Didaktische Veranschaulichung eines Lackschutzes des Zahnschmelzes vor einer mikrobiellen Invasion

(Dr. Christine Küpper) Industrie 2014-2015

Der erweiterten ökologischen Plaquehypothese – Wechselwirkung von Spezialisten (kariogene Keime) und Generalisten (physiologische Plaqueflora) in der Plaque – gilt nach wie vor das Interesse der Forschungsvorhaben aus kariespräventiver Sicht. Erste Modelluntersuchungen zur Invasion von Generalisten und Spezialisten in den Zahnschmelz konnten erfolgreich abgeschlossen werden. Kariespräventiva wurden im Kariesmodell in Hauptversuchsreihen geprüft. Derzeit wird das Modell optimiert (Abb. 1, oben).

Digitale Totalprothese mit Baltic Denture System

(Prof. Dr. Harald Küpper, Dr. Eberhard Hofmeister) seit 2015

Digitale Verfahren können bei sinnvoller Nutzung den Workflow zwischen Zahnmedizin und Zahntechnik in der Patientenbehandlung vereinfachen. Gemeinsam mit der Firma Merz testen wir derzeit scanfähige Abformmaterialien für eine avisierte Studie, um die herkömmlichen Verfahren zur Herstellung von Totalprothesen zu revolutionieren. Durch vorgefertigte Keys können in nur zwei Sitzungen Totalprothesen in hoher Qualität wirtschaftlich und effizient hergestellt werden.

Abb. 2 (S. 133): Durch vorgefertigte Keys können in nur zwei Sitzungen Totalprothesen in hoher werkstoffkundlicher Qualität wirtschaftlich und effizient hergestellt werden.

Weitere Projekte

Statische Histomorphometrie von strukturellen Knochenparametern nach Implantation verschiedener BMPs

(Prof. Dr. Harald Küpper) bis 2017

Antimikrobieller Effekt verschiedener Mundspüllösungen gegenüber ausgewählten oralen Keimen

(Dr. Christine Küpper) bis 2017

Antimikrobieller Effekt der Lacke Cervitec® Plus und Cervitec® F in vitro gegen ausgewählte orale Keime

(Prof. Dr. Harald Küpper, Dr. Nicolle Reinhöfer) bis 2017

The polyclinic provides basic, intermediate and maximum dental care while carrying out research and teaching students. Current topics include:

- implementation of new teaching and examination methods, adopted from the national competency based catalogue of learning targets (NKLZ),
- three-dimensional detection of hard- and soft-tissue structures to deliver individually shaped and highly-functional dental prostheses,
- mechanical, chemical and biological analyses of dental biomaterials.

Research projects

Evaluation of the antimicrobial effect against selected oral germs

The antimicrobial effect against selected oral germs of Cervitec® Gel is to be evaluated against other chlorhexidine containing gels Chlorhexamed®, Corsodyl®, Durimplant®, PlakOut® and Gum Paroex®. The efficacy of the free base portion of chlorhexidine in the agar-inhibition test is to be investigated.

Development of a new material for gingiva retraction

How a restoration fits is mainly determined by the impression as interface between dental practice and dental lab. Critical steps are the prearrangement of the prepared tooth, the management of soft tissue and the three-dimensional representation of the preparation margin. Aim of a scientific project was the development of a new material for gingival retraction that covers all these issues.

CAD/CAM in student education

With the latest CEREC software, our students can check their own preparations and correct them if necessary. In clinical training, it is possible to scan intraorally directly with the Omnicam, to use these data to construct prosthetic restorations and to produce them directly with the inLab MC XL in full ceramics. In 2017, the spectrum is extended to the newest zirconium oxide blanks in order to combine optimum mechanical strength with biocompatibility and highly attractive aesthetics.

Further projects

Static histomorphometry of structural bone parameters after implantation of different BMPs

Antimicrobial effect of several mouthwashes in vitro against selected oral germs

Antimicrobial effect of the varnishes Cervitec® Plus and Cervitec® F in vitro against selected oral germs

Outstanding achievements

Prof. Dr. Harald Küpper was nominated for Fellowship in the International Academy for Dental-Facial Esthetics.



Fig. 2: Due to prefabricated keys, total prostheses can be produced in high quality, economically and efficiently in only two sessions.

Efficacy of Cervitec against microbial penetration into human dental enamel in vitro

In a prior study on caries, modeling without and after infiltration (ICON) on human enamel *in vitro* showed the immediate short-term protection of porous tooth structure by hampering the penetration of cariogenic bacteria into enamel, and they correspond with non- or pre-clinical and clinical studies, which found infiltration efficacious for arresting carious lesions *in vitro*, *ex vivo* or *in situ* and *in vivo*. In the following study efficacy of Cervitec could be shown.

Fig. 1 (p. 132): *S. sobrinus* on and in human dental enamel treated by Cervitec varnish (left), untreated in the enamel (right).

Digital denture according to Baltic Denture System

Digital procedures can simplify the workflow between dental medicine and dental technology in patient treatment. Together with the Merz company, we are currently testing scan-able impression materials for a targeted study to revolutionize the traditional procedures of manufacturing dentures. Due to prefabricated keys, total prostheses can be produced in high quality, economically and efficiently (Fig. 2, above) in only two sessions.

Publications

- Güntsch A, Stier C, Raschke GF, Peisker A, Fahmy MD, Küpper H, Schueler I. Oral health and dental anxiety in a German practice-based sample. Clin Oral Investig. Epub 2016 Sep 5. DOI: 10.1007/s00784-016-1951-8
- Kneist S, Nietzsche S, Küpper H, Raser G, Willershausen B, Callaway A. Penetration of *Streptococcus sobrinus* and *Streptococcus sanguinis* into dental enamel. Anaerobe. 2015; 35(Pt A):54-9.
- Kneist S, Borutta A, Sigusch BW, Nietzsche S, Küpper H, Kostrzewa M, Callaway A. First-time isolation of *Candida dubliniensis* from plaque and carious dentine of primary teeth. Eur Arch Paediatr Dent. 2015; 16:365-70.
- Skwara S, Schmidt M, Küpper C, Gehse R. Zirkoniumdioxid als Basis für moderne CAD/CAM-gefertigte Keramikrestaurationen. ZWR 2015; 124:76-83.
- Rzanny A, Lengert M, Göbel R, Schmidt M, Küpper H. Dentale Kunststoffe und deren Verfärbungsneigung. ZWR 2015; 124:514-20.

Leiter: Prof. Dr. Stefan H. Heinemann
Adresse: Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena
stefan.h.heinemann@uni-jena.de
www.biophysik.uni-jena.de

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“.

Forschungsprojekte

Regulation spannungsgesteuerter Kaliumkanäle durch HHDPs

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann) DFG FOR 1738 2012-2018

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, Fe^{2+} , 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

Lokale Erzeugung von UV/VIS-Licht durch NIR-Beleuchtung von gezielt platzierten Nanopartikeln

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann) DFG 2015-2018

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 2012-2021

Schwefelwasserstoff (H_2S) spielt im kardiovaskulären System und im Gehirn eine bedeutende Rolle als Stress-Mediator. Im Projekt soll untersucht werden, wie degenerative und regenerative Prozesse durch H_2S 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 H_2S -vermittelte Regulation beeinflussen. www.grk1715.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 (Abb.), 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 Methionin-sulfoxid-Reduktasen, welche an Methioninen oxidierte Proteine „reparieren“ können. www.promoage.de

Abb. (S. 135): Stimulierte Aktionspotenziale von DRG-Neuronen aus Wildtyp-Mäusen (links) und $Na_V1.8$ -Knockout-Mäusen (rechts) vor (schwarz) und nach Exposition mit blauem Licht (150 s, blau).

Modulation der 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

Herausragende Leistungen

Die DFG bewilligte den Fortsetzungsantrag der DFG-Forschungsgruppe „Häm und Hämabbauprodukte“ (FOR 1738), welche damit für drei weitere Jahre gefördert wird (2015-2018). Unter der Leitung von Prof. Stefan H. Heinemann richtete die Forschungsgruppe am 26./27. Mai 2016 das internationale „3rd Jena HHDP Symposium“ aus.

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 neuronal electrical signaling and muscle contraction. Here we study the molecular mechanisms of heme and its degradation products (HHDPs; especially carbon monoxide, Fe^{2+} , and bilirubin oxidation end products) affecting two subtypes of K_V channels (EAG and A-type channels). We investigate how HHDPs interfere with these ion channels on a functional and structural level, applying electrophysiological and biochemical methods.

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 the detection and manipulation of membrane processes and will pave the way for routine biomedical applications.

Molecular responses to the stress signal hydrogen sulphide

Hydrogen sulphide (H_2S) 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 H_2S 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 H_2S -mediated regulation.

Further projects

Novel cardioprotective mechanisms of long-chain n-3 PUFA

Outstanding achievements

The DFG granted continued funding for the Research Unit “Heme and Heme Degradation Products” (FOR 1738) for another 3-year period (2015-2018). Headed by Prof. Stefan H. Heinemann, the Research Unit organized the international “3rd Jena HHDP Symposium”, which was held from May 26-27, 2016.

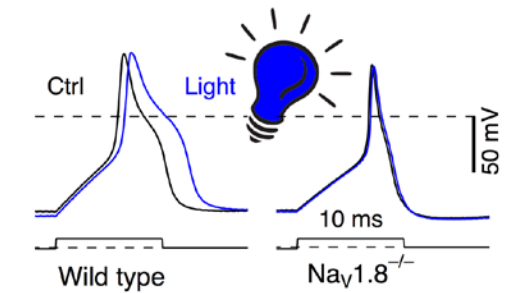


Fig. Stimulated action potentials of DRG neurons before (black) and after 150 s illumination with blue light (blue) from wild-type (left) and $Na_V1.8$ -deficient mice (right).

Impact of methionine oxidation on rapid electrical signaling

Oxidative stress may lead to aberration in neuronal electrical signaling, especially in aged organisms (Fig.). In this project we will gain insight into how methionine oxidation in proteins and aging 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.

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

- Tian Y, Aursnes M, Hansen TV, Tungen JE, Galpin JD, Leisle L, Ahern CA, Xu R, Heinemann SH, Hoshi T. Atomic determinants of BK channel activation by polyunsaturated fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113:13905-13910.
- Schink M, Leipold E, Schirmeyer J, Schönherr R, Hoshi T, Heinemann SH. Reactive species modify $Na_V1.8$ channels and affect action potentials in murine dorsal root ganglion neurons. *Pflugers Arch*. 2016; 468:99-110.
- Leipold E, Hanson-Kahn A, Frick M, Gong P, Bernstein JA, Voigt M, Katona I, Goral RO, Altmüller J, Nürnberg P, Weis J, Hübner CA, Heinemann SH, Kurth I. Cold-aggravated pain in humans caused by a hyperactive $Na_V1.9$ channel mutant. *Nat Commun*. 2015; 6:10049.
- Swain SM, Sahoo N, Dennhardt S, Schönherr R, Heinemann SH. Ca^{2+} /calmodulin regulates $Kv\beta1.1$ -mediated inactivation of voltage-gated K^+ channels. *Sci Rep*. 2015; 5:15509.
- Goral RO, Leipold E, Nematian-Ardestani E, Heinemann SH. Heterologous expression of $Na_V1.9$ chimeras in various cell systems. *Pflugers Arch*. 2015; 467:2423-2435.

Leiter: Prof. Dr. Michael Börsch
Adresse: Nonnenplan 2-4, 07743 Jena
Michael.Boersch@med.uni-jena.de
www.single-molecule-microscopy.uniklinikum-jena.de

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 Neurotensin-Rezeptor 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. Mit Superresolution-Mikroskopie wird seit 2016 die stress-abhängige Morphologie von Mitochondrien in humanen Zellen untersucht.

Forschungsprojekte

Lipiddoppelschichten zur konfokalen Einzelmolekül-FLIM-FRET Analyse von Membranrezeptoren

(Prof. Dr. Michael Börsch) DFG TRR166 2015-2019

Der G-Protein gekoppelte Neurotensin Rezeptor 1 (NTSR-1) wird in Bakterien exprimiert, aufgereinigt und mit zwei Fluoreszenzfarbstoffen für Einzelmolekül-Förster Resonanz Energietransfer (smFRET) Untersuchungen markiert. Nach Einbau in Liposomen werden NTSR-1 oder HCN2 Ionenkanäle durch Fusion in eine planare Lipiddoppelschicht (BLM) eingebaut. Dynamische Konformationsänderungen werden in Mikrofluidik-Strukturen mit einstellbaren Potentialen konfokal-zeitaufgelöst oder mittels Weitfeld-smFRET-Mikroskopie untersucht. Diffusion von Membranproteinen in der BLM wird durch ein Annexin-V Netzwerk unterdrückt.

Reaktionsmechanismus einer einzelnen F_0F_1 -ATP Synthase in freitragenden Lipiddoppelschichten

(Prof. Dr. Michael Börsch) DFG 2011-2016

F_0F_1 -ATP Synthasen werden durch die Protonen-motorische Kraft, PMF, angetrieben, die aus der pH-Differenz und dem elektrischen Potential über der Membran besteht. Wir kombinieren unsere konfokale Einzelmolekül-FRET Methode mit der „black-lipid-membrane patch clamp“-Technik, die die Diffusion von Membranproteinen auf 10 nm begrenzt. Wir untersuchen so die PMF-kontrollierte Rotation in einzelnen F_0F_1 -ATP Synthasen auf Zeitskalen von Nanosekunden bis Minuten für ATP Hydrolyse und Synthese.

ABEL Trap zum ultrasensitiven Nachweis löslicher Marker und Wirkstoffe gegen Autoimmunkrankheiten

(Prof. Michael Börsch, Prof. Jens Limpert) TMBWK 2015-2016

In diesem ACP Explore Projekt wurde eine elektrokinetische Falle für die quantitative Untersuchung einzelner Fluoreszenz-markierter Biomoleküle sowie für chemisch-getriebene Nanomotoren aufgebaut („Anti-Brownian Electrokinetic trap“, ABEL trap Einzelmolekülfalle). Das Einzelmolekül bzw. ein Nanopartikel wird in Lösung in einer mikrofluidischen Struktur über eine schnelle optische Rückkopplung an seiner Position in allen drei Raumrichtungen festgehalten. Spektroskopische (Fluoreszenz-Lebensdauer, molekulare Intensität, Spektrum, FRET, zeitaufgelöste Polarisation) und dynamische Parameter (Diffusion, Elektromobilität bzw. elektrische Ladung) sind somit für jedes Einzelmolekül oder Nanoteilchen messbar.

Optisches Superresolution-Mikroskop für 20 nm Lokalisierungsgenauigkeit

(Prof. Dr. Michael Börsch) TMBWK seit 2013

Die AG betreibt ein modulares Fluoreszenz-Mikroskop, das eine Strukturierte Beleuchtungseinheit (SIM) für optische Hochauflösung 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). Es wird für morphologische Untersuchungen der Mitochondrien humaner Zellen eingesetzt. Zur Analyse von Strukturänderungen als Antwort auf chemisch-induzierten Stress werden F_0F_1 -ATP Synthasen oder Cytochrome C Oxidasen spezifisch mit Farbstoffen markiert.

Abb. (S. 137): Nach Zugabe von Valinomycin (rechts), einem Antibiotikum und Ionophor für Kaliumionen, werden die ursprünglich langgestreckten Mitochondrien (links) zunächst alle kugelförmig. Nach wenigen Minuten kann die Zelle jedoch die ursprünglichen Formen wieder herstellen.

Herausragende Leistungen

Eine „Methode für die optische Mikroskopie“ wurde 2016 zum europäischen Patent angemeldet.

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 neurotensin receptor 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). In 2016 we started superresolution microscopy of stress-related morphology changes in mitochondria of human cells.

Research projects

Black-lipid-membrane platform for confocal single-molecule FLIM-FRET analysis of membrane receptors

The G-protein coupled 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 HCN2 ion channels will be fused with a planar black-lipid-membrane (BLM). Dynamic conformational changes are studied using time-resolved confocal as well as widefield smFRET microscopy in microfluidic chips with adjustable membrane potentials. Diffusion of membrane proteins in the BLM is suppressed by an Annexin-V network for extended observation times.

Controlling the rotary mechanism of a single F_0F_1 -ATP synthase in a suspended black lipid membrane

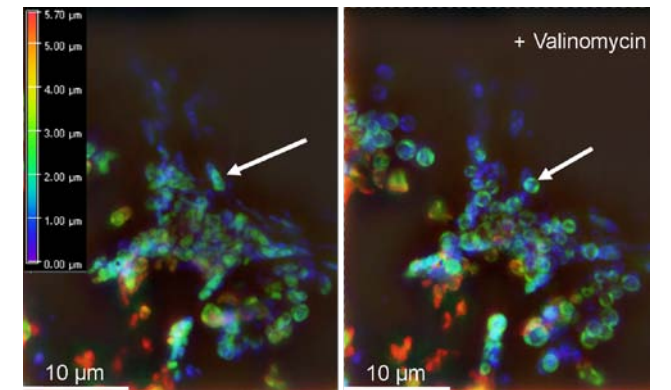
F_0F_1 -ATP Synthasen are driven by the proton motive force (PMF) comprising the pH difference and the electric potential across the membrane. We combine our confocal single-molecule FRET approach with the “black-lipid-membrane patch clamp” technique which limits diffusion of membrane proteins to 10 nm. We study the PMF-controlled rotation in single F_0F_1 -ATP synthases on time scales from nanoseconds to minutes for ATP hydrolysis and synthesis.

ABEL trap for ultrasensitive detection of soluble markers and drugs for autoimmune diseases

In this ACP explore project an electrokinetic trap was built for quantitative analysis of single fluorescence labeled biomolecules as well as chemically driven nanomotors. A single molecule or a nanoparticle is held in place in solution using a microfluidic device and a fast optical feedback system. Spectroscopic parameters (fluorescence lifetime, molecular intensity, spectra, FRET, time-resolved polarization) and dynamic parameters (diffusion, electromobility or charge, respectively) are accessible for each individual molecule or nanoparticle.

Outstanding achievements

A new “Method For Optical Microscopy” was filed for European patent in 2016.



Optical superresolution microscope with 20 nm localization precision

The research group runs a modular fluorescence microscope, which combines structured illumination (SIM) 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. For this purpose, F_0F_1 -ATP synthases or cytochrome C oxidases are labeled specifically with fluorescent proteins.

Fig. (above): Following addition of valinomycin, an antibiotic and K^+ ionophore, mitochondria change their shape from the elongated form (left) to a round-shaped form. After a few minutes, the natural shape of the mitochondria is restored. Relative height positions of the mitochondria within the cell are false color-coded in the figure.

Publications

- Geiss AF, Khandelwal R, Baurecht D, Bliem C, Reiner-Rozman C, Boersch M, Ullmann GM, Loew LM, Naumann RLC. pH and Potential Transients of the bc(1) Complex Co-Reconstituted in Proteo-Lipobeads with the Reaction Center from *Rb. sphaeroides*. *J. Phys. Chem. Epub Dec 19 2016*, DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b11116
- Dienerowitz M, Ilchenko M, Su B, ..., Heitkamp T, Börsch M. Optimized green fluorescent protein fused to F_0F_1 -ATP synthase for single-molecule FRET using a fast anti-Brownian electrokinetic trap. *Proc. SPIE 2016*. 9714, 971402.
- Heitkamp T, Deckers-Hebestreit G, Börsch M. Observing single F_0F_1 -ATP synthase at work using an improved fluorescent protein mNeonGreen as FRET donor. *Proc. SPIE 2016*. 9714, 97140B.
- Starke I, Johnson KM, Petersen J, Gräber G, Pipari AW, Glick GD, Börsch M. Binding of the immunomodulatory drug Bz-423 to mitochondrial F_0F_1 -ATP synthase in living cells by FRET acceptor photobleaching. *Proc. SPIE 2016*. 9712, 97120P.
- Börsch M. Unraveling the rotary motors in F_0F_1 -ATP synthase by time-resolved single-molecule FRET. in: *Advanced Time-Related Single Photon Counting Applications*. 2015. Springer Series in Chemical Physics 111:309-338, DOI: 10.1007/978-3-319-14929-5_9.

Arbeitsgruppe Host Septomics

Die Arbeitsgruppe erforscht die Mechanismen der angeborenen Immunantwort des Wirtes auf mikrobiell-assoziierte Infektionen. Ein Schwerpunkt liegt auf akuten und chronischen Infektionen der Atemwege und der Lunge. Verschiedene Aspekte des komplexen Zusammenspiels zwischen Erregern, Mikrobiom und Immunzellen werden mit dem Ziel charakterisiert, neue klinische Parameter zur Diagnose bzw. Verlaufsbeobachtung pulmonaler Entzündungsreaktionen sowie neuer therapeutischer Strategien zu identifizieren.

Forschungsprojekte

Glykoproteomische und funktionelle Analyse von Monozyten zur Früherkennung einer Immunsuppression

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

Monozyten reagieren auf Pathogene mit einer inflammatorischen Antwort, die in eine Immunsuppression bzw. Toleranz auf erneute Erregerkontakte übergeht. Diese Suppression ist mit erhöhtem Risiko für Sekundärinfektionen sowie erhöhter Sterblichkeit nach Sepsis assoziiert. Durch Bestimmung der transkriptionellen Aktivität und Änderungen der Glykoproteinexpression haben wir Veränderungen identifiziert, die zur Früherkennung von immunsupprimierten Patienten und für therapeutische Zwecke verwendet werden können.

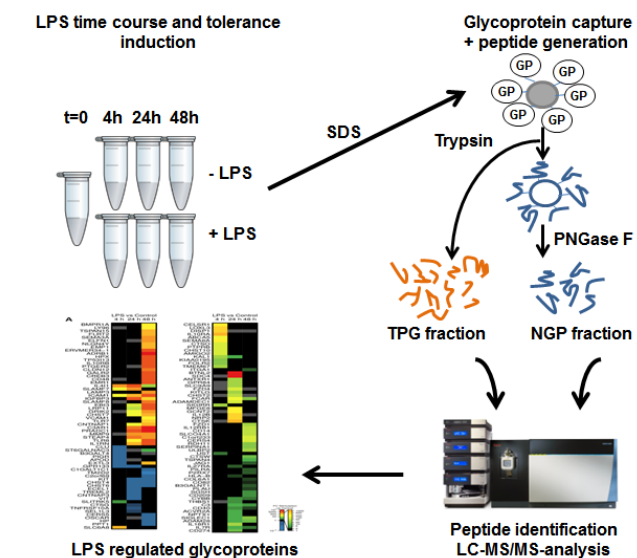


Abb.: Massenspektrometrische Analyse komplexer Proteingemische nach gezielter Anreicherung von Glykoproteinen mittels Hydrazide Chemie. Peptide werden proteolytisch generiert (Trypsin) oder mittels PNGase F enzymatisch freigesetzt. Die Peptidgemische werden über HPLC aufgetrennt und in der MS-Analyse detektiert bzw. fragmentiert (MS2). Statistische Analysen der Peptid/Proteinintensitäten können Veränderungen in der Proteinabundanz zwischen Proben unterschiedlicher Gruppen aufzeigen (Darstellung als Heat Map, unten links).

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

Immunmodulatorisches Potenzial von Vitamin A und Vitamin D

(Prof. Dr. Hortense Slevogt) DFG TRR 124 2013-2017

Vitamin A und D sind essentielle Nährstoffe und verfügen über ein hohes immunmodulatorisches Potential bei Infektionen. Mittels RNA-Sequenzierung konnten wir zeigen, dass in Abhängigkeit vom Stimulus, beide Vitamine die pathogen-induzierte transkriptionelle Antwort einer Vielzahl immunrelevanter Gene regulieren können. Unsere Ergebnisse untermauern das Potenzial beider Vitamine als therapeutische Option für entzündungshemmende Behandlungen und zeigen die Wichtigkeit des Vitamin-Monitorings bei kritisch kranken Patienten.

Plasmabiomarker zur Früherkennung von Sepsis

(Prof. Dr. Hortense Slevogt) BMBF 2013-2016

Das Projekt „Entwicklung der Hochdurchsatzproteomics und der integrierten MultiOMICS zur Suche nach Biomarkern für Sepsis“ – eine Zusammenarbeit mit dem ZIK FunGene (Greifswald) – dient der Identifizierung von Protein-Biomarkern im Plasma von Sepsispatienten. Durch gezielte Anreicherung, Identifikation und Quantifizierung glykosylierter Proteine konnte eine Sepsis-spezifisch, differentiell exprimierte Glykoproteinsignatur detektiert werden, die derzeit in einer weiteren Patientenkohorte verifiziert wird.

Die Bedeutung von CEACAM-Rezeptoren als neue immun-modulatorische *Candida albicans* Rezeptoren

(Prof. Dr. med. Hortense Slevogt) BMBF CSCC 2014-2016

Als Teil des integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC) wurde in diesem Projekt die Rolle von CEACAM-Rezeptoren für die intestinale 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

Die Publikation von Javaheri et al. (2016), an der Forscher der AG Host Septomics mitgewirkt haben, wurde von der „Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.“ (DGHM) als „Paper of the Month“ ausgezeichnet.

Host Septomics Group

The research group investigates the mechanisms of the innate immune response of the host to microbial-associated infections. One focus is on acute and chronic infections of the respiratory tract and the lung. Various aspects of the complex interaction between pathogens, microbiome and immune cells are characterized with the aim of identifying new clinical parameters for the diagnosis and follow-up of pulmonary inflammatory responses as well as new therapeutic strategies.

Research projects

Glycoproteomic and functional analysis of monocytes for early detecting immunosuppression in sepsis

Monocytes respond to pathogens with an inflammatory response, which passes into an immunosuppression or tolerance to new pathogen contacts. This suppression is associated with an increased risk of secondary infections and increased mortality after sepsis. By determining the transcriptional activity and changes in glycoprotein expression, we have identified changes that can be used for the early detection of immunosuppressed patients and for therapeutic purposes.

Fig. (p. 138): Analysis of complex protein mixtures by mass spectrometry after glycoprotein enrichment via hydrazide chemistry. Glycoproteins are degraded by trypsin proteolysis and PNGase F enzymatic release. The peptide mixtures are separated by reversed phase chromatography and detected or fragmented by MS-analysis (MS2). Statistical analysis depicts changes in protein abundance between samples from different groups (Heat map, bottom left).

Immunomodulatory potential of vitamins A and D

Vitamin A and vitamin D are essential nutrients and have a high immunomodulatory potential in infections. Using RNA sequencing, we were able to show that, depending on the stimulus, both vitamins can regulate the pathogen-induced transcriptional response of a variety of immunorelevant genes. Our results underline the potential of the two vitamins as a therapeutic option for anti-inflammatory treatments and demonstrate the importance of vitamin monitoring in critically ill patients.

Plasma biomarker for early sepsis diagnosis

The project “Development of high-throughput proteomics and the integrated MultiOMICS for the search for biomarkers for sepsis” – a collaboration with the ZIK FunGene (Greifswald) – is used to identify protein biomarkers in the plasma of sepsis patients. By targeted enrichment, identification and quantification of glycosylated proteins a sepsis-specific differentially expressed glycoprotein signature could be detected, which is currently being verified in a further patient population.

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

As part of the Center for Sepsis Control & Care (CSCC) this project concentrated 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 trans-epithelial electrical resistance of intestinal epithelial C2BBE1 cells.

Outstanding achievements

The publication by Javaheri et al. (2016), in which researchers from the AG Host Septomics participated, was founded by the “German Society for Hygiene and Microbiology” (DGHM) as “Paper of the Month”.

Publications

- Heinrich A, Heyl KA, Klaile E, Müller MM, Klassert TE, Wiessner A, Fischer K, ..., Slevogt H: Moraxella catarrhalis induces CEACAM3-Syk-CARD9-dependent activation of human granulocytes. Cell Microbiol. 2016; 18:1570-1582.
- Javaheri A, Kruse T, Moonens K, ..., Klaile E, Slevogt H, et al. Helicobacter pylori adhesin HopQ engages in a virulence-enhancing interaction with human CEACAMs. Nat. Microbiol. 2016; 2:16189.
- Heinrich A, ..., Slevogt H: Moraxella catarrhalis decreases antiviral innate immune responses by down-regulation of TLR3 via inhibition of p53 in human bronchial epithelial cells. FASEB J. 2016; 30:2426-34.
- Heyl KA, Karsten CM, Slevogt H: Galectin-3 binds highly galactosylated IgG1 and is crucial for the IgG1 complex mediated inhibition of C5aReceptor induced immune responses. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016; 479:86-90.
- Gutbier B, Fischer K, Doehn J-M, von Lachner C, Herr C, Klaile E, Frischmann U, ..., Slevogt H: Moraxella catarrhalis induces an immune response in the murine lung which is independent of human CEACAM5 expression and long-term smoke exposure. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015; 309:L250-61.

Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen

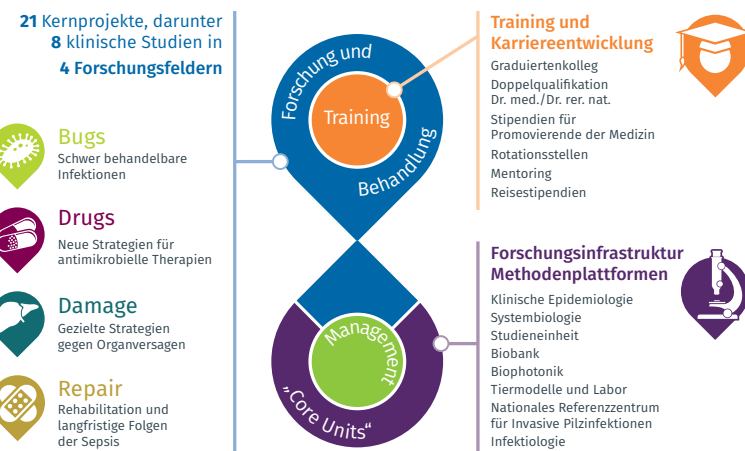
Sprecher: Prof. Dr. Michael Bauer
 Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
 cscs@med.uni-jena.de
 www.cscs.uniklinikum-jena.de

Das CSCC widmet sich als integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum der Erforschung von Sepsis und deren Folgeerkrankungen, wobei alle Aspekte der Erkrankung, von der Risikobewertung und Prävention über die Akutbehandlung bis hin zur Nachsorge betrachtet werden.

Die übergreifenden Ziele des CSCC sind

- (1) die Reduktion der sepsisbezogenen Krankheitslast durch verbesserte Diagnostik und Behandlung,
- (2) die Entwicklung attraktiver Karriereoptionen in der klinischen Forschung und
- (3) die Etablierung eines optimalen Umfelds für klinische Forschung.

Die Jahre 2015 und 2016 waren vom Abschluss der ersten und dem Beginn der zweiten Förderphase durch das BMBF geprägt sowie damit verbundener Umgestaltung zentraler Strukturen. Das CSCC startete im August 2015 mit 21 Kernprojekten, davon acht klinische Studien und acht Methodenplattformen, in die zweite Förderphase. Bis Ende 2016 wurden insgesamt 44 Projekte initiiert.



Aktuelle Forschungsfelder

Mit Beginn der zweiten Förderphase wurde die wissenschaftliche Ausrichtung gemäß aktuellen medizinischen Fragestellungen und entsprechend der Ergebnisse der vergangenen fünf Jahre angepasst. Vier Forschungsfelder widmen sich vorrangigen Problemen in der Sepsisforschung:

Schwer behandelbare Infektionen sind Thema bei „Bugs“. Die Aufmerksamkeit richtet sich dabei insbesondere auf systemische Infektionen, die aus Biofilmen entstehen und für herkömmliche Antibiotikatherapie schwer zugänglich sind, sowie auf multiresistente Bakterien und Pilze, denen mit gebräuchlichen Therapien ebenfalls schwer beizukommen ist.

Neue Strategien für antimikrobielle Therapien werden im Bereich „Drugs“ entwickelt. Fokus liegt auf optimierter Antibiotika-Therapie durch Therapeutisches Drug-Monitoring sowie verbesserter Diagnose invasiver Candida-Infektionen bei Risikopatienten.

Gezielte Strategien gegen Organversagen werden im Forschungsfeld „Damage“ gesucht. Das langfristige Ziel ist es, in die dem septischen Organversagen zugrundeliegende Pathophysiologie zell- und gewebespezifisch einzugreifen und medikamentös beeinflussbare Zielstrukturen zu identifizieren.

Trotz der hohen klinischen Relevanz sind die biologischen Mechanismen, auf denen Folgeerkrankungen nach überlebter Sepsis basieren, kaum verstanden; auch Behandlungsoptionen fehlen. Die Belastung ist jedoch für ehemalige Patienten, ihre Angehörigen und auch für das Gesundheitswesen enorm. Das Forschungsfeld „Repair“ widmet sich der Rehabilitation und Erforschung lang- und mittelfristiger Folgen der Sepsis.

Abb. (S. 141): Die SmartDyeLivery GmbH wurde als innovativstes Jung-Unternehmen beim „Innovationspreis Thüringen 2015“ ausgezeichnet. Das Start-up arbeitet in Kooperation mit CSCC-Forschern an hochspezifischen Nanopartikeln mit einem zellspezifischen Wirkstofftransport. Eine erste Anwendung soll die Therapie gegen das Versagen der Leber bei einer Sepsis sein.

Nachhaltige Forschungsinfrastruktur

Als wesentlicher Kern der nachhaltigen Entwicklung wurden acht zentrale Methodenplattformen eingerichtet, die als strukturelle Basis des Forschungszentrums integrative Funktion haben und Querschnittsaufgaben wahrnehmen. Sie arbeiten eng mit verwandten UKJ-Einrichtungen zusammen, z.B. dem Zentrum für klinische Studien und der Integrierten Biobank Jena. Die CSCC-Biobank, das Studienzentrum und zentrale Forschungslabore für Tiermodelle und Biophotonik bündeln methodische Kompetenz und erleichtern den Zugang zu Schlüsseltechnologien und Infrastruktur für alle CSCC-Mitglieder.

Gezielte Nachwuchsförderung

Das CSCC fördert den wissenschaftlichen Nachwuchs, insbesondere im klinischen Bereich. MD-Stipendien ermöglichen talentierten und ehrgeizigen Studenten die geförderte Durchführung von ersten Projekten in der Sepsisforschung. Promovierende der Naturwissenschaften und der Medizin nehmen im integrierten Graduiertenkolleg des CSCC gemeinsam an Lehrveranstaltungen teil, translationale Aspekte der Sepsisforschung werden ausdrücklich hervorgehoben. Im CSCC profitieren klinische Forscherinnen und Forscher von geschützter Zeit für Wissenschaft, die zum Teil in der Facharzt Ausbildung angerechnet werden kann. Mit Mentoring und Reisestipendien wird der wissenschaftliche Nachwuchs dabei unterstützt, ein eigenständiges Forschungsprofil zu etablieren und sich in der internationalen Forschungslandschaft zu vernetzen.

Herausragende Leistungen

Den Erfolg der ersten CSCC-Förderphase markierten Auszeichnungen für große klinische CSCC Studien: Die Studie Medusa erhielt im September 2015 den Lohfert-Preis, die Smooth-Studie wurde im November 2015 mit dem Eugen-Münch-Preis ausgezeichnet. Die Mitarbeit von CSCC-Forschern am Update der Sepsis-Definitionen und klinischen Kriterien verdeutlicht deren internationales Renommee auf dem Gebiet.

Center for Sepsis Control and Care

The CSCC is a BMBF-funded Integrated Research and Treatment Center that addresses sepsis research covering all aspects of the disease and its sequelae. Topics include risk assessment, prevention, and acute care as well as long-term sequelae and rehabilitation.

The CSCC strives to

- (1) reduce the burden of sepsis by improving diagnostics and treatment,
- (2) develop attractive career prospects in clinical research, and
- (3) establish an optimal environment for clinical research.

The years 2015 and 2016 were dominated by the end of the first and the start of the second funding period and pertaining reorganization of central structures. The CSCC started its second phase in August 2015 with 21 core projects – eight thereof clinical studies – and eight Core Units providing research infrastructure. By the end of 2016, a total of 44 projects has been initiated.



Fig: SmartDyeLivery GmbH was awarded the „Innovationspreis Thüringen 2015“ as the most innovative young company. In cooperation with CSCC researchers, the start-up develops highly specific nanoparticles for cell-specific drug transport. A first application is the therapy against the failure of the liver in sepsis. © K. Bartholomé/FSU

Redefined research areas

With the start of the second funding period, the scientific agenda was adjusted according to current medical need and to the results obtained during the past five years. Four research areas address urgent issues in sepsis research:

Difficult-to-treat infections are in the topics of „bugs“. The focus is placed in particular on systemic infections arising from biofilms that are poorly accessible for standard antibiotic regimens and on multi-resistant bacteria and fungi, not covered by the commonly used empiric antibiotic treatment.

Novel strategies for antimicrobial therapies are developed in „drugs“. The central approach is to optimize antimicrobial treatment using Therapeutic Drug-Monitoring and improved diagnosis of invasive Candida infections in patients at risk.

Targeted strategies to counter organ failure are developed in „damage“. The ultimate goal is to identify and explore potential novel „drugable“ targets, such as signaling or barrier failure, to cell- and tissue-specifically interfere with the underlying pathophysiology.

Despite the high clinical relevance, biological mechanisms causing characteristic disease symptoms in sepsis survivors in the long-term outcome are poorly understood and treatment options are missing. The burden of disease for patients and their relatives is, however, enormous and pressure on public health is increasing. Research area „repair“ addresses current knowledge gaps and medical needs regarding mid- and long-term sepsis sequelae.

Outstanding achievements

The success of the first CSCC funding phase was underscored by awards to large clinical studies: Medusa received the Lohfert award in September 2015; the Smooth study was awarded the Eugen Münch Prize in November 2015. The contribution of CSCC scientist to the updated sepsis definitions and clinical criteria illustrate their international reputation in the field.

Sustainable research infrastructure

As hub of sustainable development, the CSCC established eight central methodological platforms, so-called Core Units. They provide the structural basis of the research center by fulfilling integrative function and taking cross-sectional tasks; Core Units closely interact with the relevant JUH structures, e.g., the Center for Clinical Studies and the Integrated Biobank Jena. The CSCC Biobank, the Site Management Unit, as well as central research laboratories for animal models and biophotonics bundle methodological competence and facilitate access to key technologies and infrastructure for all CSCC members.

Specific training and career development

A key aim of the CSCC is the promotion of young scientists, in particular clinician scientists. MD scholarships support gifted and ambitious students in performing first sepsis-related research projects. PhD and MD students are trained together in lectures and methods courses in the integrated CSCC Research Training Group; particular emphasis is placed on translational aspects of sepsis research. Clinician scientists in the CSCC profit from protected time for research as part of their clinical specialization. Mentoring and travel grants support young professionals during their first steps to establish an independent research profile and to integrate in the international scientific community.

Publications on sepsis definition

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ..., Bauer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA. 2016; 315:801–810.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA. 2016; 315:762–74.

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

In einem klinikumsweiten Konsiliardienst und einer Spezialambulanz betreuen wir Patienten mit verschiedenen Infektionen nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Neben den klassischen Krankenhaushygienischen Aufgaben arbeiten wir an einer stetigen Verbesserung klinischer Prozessabläufe, um die Rate an im Krankenhaus erworbenen Infektionen noch weiter zu reduzieren und so die Patientensicherheit zu erhöhen. Unser Forschungsschwerpunkt sind neue Strategien gegen Infektionen durch multi-resistente Erreger. Im Jahr 2015 begann die zweite Förderperiode der BMBF Forschergruppe „Klinische Infektiologie“ (S. 12). Das BSL-2 Forschungslabor des Zentrums zog 2016 in das neue Forschungs- und Instituts-Gebäude um.

Forschungsprojekte

Nanopartikel-basierte inhalative Antibiotika-Formulierungen zur Behandlung von Infektionen bei CF

(Prof. Dr. Mathias Pletz) DFG 2014-2017

In der Kooperation zwischen dem ZIMK und dem Institut für Pharmazie wird eine Optimierung der inhalativen Antibiotikatherapie bei Cystischer Fibrose (CF) durch nanopartikeläre Anwendung untersucht. Die inhalative Antibiotikatherapie wird hier vor allem durch Mukusplagues und bakterielle Biofilme erschwert. Ziel des Projektes ist es, biokompatible und vollständig abbaubare organische Polymere als Vehikel für die Antibiotika zu formulieren, die diese Barrieren überwinden können.

Beratungsprogramm zur Behandlung von Patienten mit Staphylokokken-Bakteriämie in Thüringen

(Prof. Dr. Mathias Pletz) BMBF (CSCC) 2012-2015

Die Bakteriämie durch Staphylococcus aureus (SAB) ist durch eine Letalität von 20-30% trotz Antibiotikatherapie gekennzeichnet, die durch ein infektiologisches Konsil nachweislich reduziert wird. SUPPORT ist eine kontrollierte, Cluster-randomisierte, multizentrische Studie in 19 Thüringer Krankenhäusern, die erstmalig zeigen soll, dass Telefonkonsile durch einen klinischen Infektiologen die Letalität dieser Infektion signifikant reduzieren können. Innerhalb von drei Jahren sollen dafür 500 Patienten mit SAB eingeschlossen werden.

Therapeutisches Drug Monitoring für Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit schwerer Sepsis

(Dr. Stefan Hagel) BMBF (CSCC) 2015-2018

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 randomisierten Studie zeigen, dass eine individualisierte Dosierung basierend auf einem therapeutischen Drug Monitoring das Outcome von Intensivpatienten mit Infektionen verbessern kann. Damit soll die erforderliche Evidenz für klinische Leitlinien geschaffen werden.

InfectoGnostics: Genetischer Nachweis von ESBL aus Blut und Blutkultur

(Dr. Oliwia Makarewicz) BMBF 2015-2020

Es soll eine schnelle molekulare Methode entwickelt werden für den Nachweis von β -Laktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBL), die kommerziell erhältliche Testsysteme derzeit nicht erfassen (TEM und SHV). Dabei soll ein neuartiger Algorithmus auf mRNA-Basis zur Anwendung kommen. In enger Zusammenarbeit mit Alere Technologies soll das Verfahren mittelfristig in ein Point-of-Care System überführt werden.

Abb. (S. 143): Prinzip des mRNA basierten Nachweises von Beta-Laktamasen.

Weitere Projekte

InfectControl2020: Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation

(Prof. Dr. Mathias Pletz) BMBF 2015-2018

Früherkennung beatmungsassoziierter Pneumonie: Aufbau einer Patientenkohorte mit Exhalat-Probenbank

(Prof. Dr. Mathias Pletz) BMBF 2015-2018

InfectControl2020: Molekulare Serologie zur schnellen Bestimmung der Impftiter bei Migranten und anderen Patientengruppen

(Prof. Dr. Mathias Pletz) BMBF 2016-2019

Herausragende Leistungen

Prof. Pletz wurde in das DFG Fachkollegium 205-13 Pneumologie, Klinische Infektiologie gewählt und in den wissenschaftlichen Beirat des Robert Koch Institutes und in den erweiterten Vorstand des Forschungscampus Infectognostics berufen.

In Kooperation mit der Schott AG entwickelten Wissenschaftler des Zentrums ein „Medizinisches Glaselement“, das zum Patent angemeldet wurde.

Die Nachwuchswissenschaftler Mareike Klinger-Strobel und Christian Brandt wurden mit mehreren Reisestipendien bzw. einem Posterpreis zum Tag der Nachwuchswissenschaftler ausgezeichnet.

Providing a clinic-wide consultative service and a specialized outpatient service, we care for patients with various infectious diseases according to the state-of-the-art in science. In addition to the classical hospital hygienic tasks, we also work on a continuous improvement of clinical processes to further reduce the rate of hospital-acquired infections and improve patient safety.

Our research focusses on new strategies against infections caused by multi-resistant pathogens. The second funding period of the Research Group “Clinical Infectious Diseases” started in 2015 (p. 13). In 2016, the BSL-2 Research Lab moved into the new established Research and Institute Building.

Research projects

Nanoparticle based inhaled antibiotic formulas for treatment of CF associated biofilms and infections

This project between Infectious Diseases and Clinical Pharmacy aims to optimize inhaled antibiotic treatment of patients with Cystic Fibrosis (CF) by administration of nanoparticle encapsulated antibiotics. Currently, the inhaled antibiotic therapy is limited by mucus plagues and biofilm formation. We aim to develop organic and fully-degradable nanospheres that enable inhaled antibiotics to overcome these two barriers.

Counseling program for improving outcomes of patients with staphylococcal bacteraemia in Thuringia

Staphylococcus aureus bacteraemia (SAB) exhibits a high case-fatality rate of 20-30% despite antibiotic treatment. SUPPORT is a controlled cluster-randomized multi-center trial. With this trial, we aim to demonstrate, that state-wide unsolicited ID counseling improves the outcome of patients with SAB. Within 3 years, we will include 500 patients with SAB of which 250 will receive unsolicited ID specialist counseling and 250 will receive standard of care.

Therapeutic drug monitoring for piperacillin/tazobactam in patients with severe sepsis

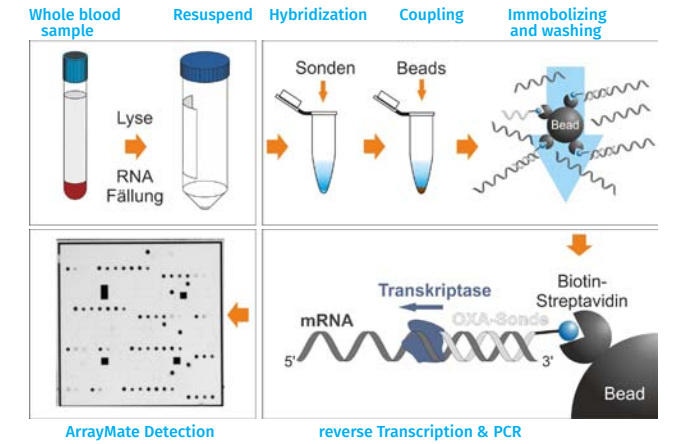
Evidence indicates that antibiotic dosing in critically ill patients is inadequate with fixed-dose regimens resulting frequently in subtherapeutic blood levels and increased treatment failure. TARGET aims to show first time by a randomized controlled trial that an individualized dosing based on therapeutic drug monitoring can improve the outcome of patients with severe sepsis. TARGET aims to generate the required evidence for clinical guidelines.

Further projects

Rational use of antibiotics by information and communication

Early detection of Ventilator Associated Pneumonia: Patient cohort with exhalate sample bank

Molecular serology for the rapid determination of vaccine titers in migrants and other patient groups



Infctognostics: Molecular detection of ESBL in blood and blood culture

We aim to develop a fast identification approach for the currently not commercially covered ESBL-subtypes TEM and SHV. The identification will be performed directly from human blood samples and target mRNA. The results will allow a transfer to a Point-of-Care approach. This strategy is realized in close collaboration with Alere Technologies.

Fig. (above): Principle of mRNA-based detection of beta-lactamases.

Outstanding achievements

Prof. Pletz was elected into the Review Board of the German Research Council and appointed for the scientific advisory board of the Robert Koch Institute. Together with Schott AG, a patent for a “Medical glass element” has been filed. Young researchers of the Center, Mareike Klinger-Strobel and Christian Brandt were awarded travel grants and a poster prize, resp.

Publications

- Stein C, Makarewicz O, Bohnert JA, Pfeifer Y, Kesselmeier M, Hagel S, Pletz MW. Three Dimensional Checkerboard Synergy Analysis of Colistin, Meropenem, Tigecycline against Multidrug-Resistant Clinical Klebsiella pneumonia Isolates. PLoS One. 2015; 10:e0126479.
- Pletz MW, ... Forstner C; CAPNETZ Study Group. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplexurinaryantigen detection assay. Vaccine. 2016;34:2342-8.
- Hagel S, Reischke J, Kesselmeier M, Winning J, Gastmeier P, Brunkhorst FM, Scherag A, Pletz MW. Quantifying the Hawthorne Effect in Hand Hygiene Compliance Through Comparing Direct Observation With Automated Hand Hygiene Monitoring. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015, 36:957-62.
- Klinger-Strobel M, Suesse H, Fischer D, Pletz MW, Makarewicz O. A Novel Computerized Cell Count Algorithm for Biofilm Analysis. PLoS One. 2016; 11:e0154937
- Brandt C, Zander E, Pfeifer Y, Braun SD, Ehrlich R, Makarewicz O, Pletz MW. Development of a rapid diagnostic assay based on magnetic bead purification of OXA- β -lactamase mRNA. Future Microbiol. 2016; 11:617-29.

Zentrum für Notfallmedizin

Im Zentrum für Notfallmedizin wurde der erste Lehrstuhl für Notfallmedizin an einer deutschen Universität etabliert, den seit April 2015 Prof. Wilhelm Behringer von der Medizinischen Universität Wien innehat. Dem Zentrum für Notfallmedizin obliegt die organisatorische Verantwortung für die Forschung, Lehre und Krankenversorgung der innerklinischen und präklinischen Notfallmedizin.

Forschungsprojekte

Thoraxschmerzregister für Patienten der Notfallaufnahme

(Prof. Dr. Wilhelm Behringer) seit 2016

Der Thoraxschmerz ist das zweithäufigste Symptom bei Patienten in der Notaufnahme. Die Differentialdiagnosen sind vielfältig und reichen von unkritischen muskuloskelettalen Erkrankungen bis zu lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Aortenaneurysma. Die Inzidenz der einzelnen Erkrankungen bei Notfallpatienten mit Thoraxschmerz in Deutschland ist nicht bekannt. Das Ziel des Registers ist, alle Patienten mit Thoraxschmerz zu erfassen und an Hand eines evidenzbasierten Algorithmus bezüglich aller lebensbedrohlichen Erkrankungen zu diagnostizieren und dabei verschiedene diagnostische Maßnahmen und Risikoscores zu validieren.

Outcomeanalyse von Thoraxschmerz-Patienten und Veränderung des hs-cTnI-Wertes im Normbereich

(Prof. Dr. Wilhelm Behringer) seit 2015

Eine der möglichen Verdachtsdiagnosen bei Thoraxschmerz ist das akute Koronarsyndrom (ACS). Nach den internationalen Richtlinien kann nach zwei negativen Bestimmungen des Troponin-Wertes eine Myokardnekrose ausgeschlossen werden und bei Beschwerdefreiheit der Patient entlassen werden. Die Studie untersucht, ob eine Änderung des Troponin-Wertes größer als die Varianz des Testes, aber innerhalb des Normbereiches, einen Vorhersagewert für das Outcome darstellt.

Versorgungsforschung in der Akutmedizin: Aufbau eines Nationalen Notaufnahmeregisters

(Prof. Dr. Wilhelm Behringer) BMBF 2015-2017

Mit dem Verbundforschungsprojekt „Aktionsbündnis Informations- und Kommunikations-Technologie in Intensiv- und Notfallmedizin“ (AKTIN) soll eine einheitliche Datendokumentation für Notaufnahmen etabliert werden. Basis des Projektes ist das von der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. entwickelte Notaufnahmeprotokoll. Das UKJ liefert als eine von 15 Modellkliniken Daten für das zu entwickelnde Notaufnahmeregister.

Herausragende Leistungen

Prof. Wilhelm Behringer hatte bei den Jahreskongressen der Europäischen Gesellschaft für Notfallmedizin 2015 in Turin und 2016 in Wien die wissenschaftliche Leitung inne. Am 2016 bei Elsevier erschienenen Buch „FAQ klinische Notfallmedizin“ arbeiteten 15 Ärztinnen und Ärzte des Zentrums mit.

Direktor: Prof. Dr. Wilhelm Behringer
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Wilhelm.Behringer@med.uni-jena.de
www.notfallmedizin-jena.de

Durchschnittliche Behandlungszeit eines Patienten in einer deutschen Notfallaufnahme

(Prof. Dr. Wilhelm Behringer) seit 2015

Die notwendige Anzahl an Vollzeitäquivalenten in einer Notfallaufnahme ergibt sich aus der Zahl der Patienten multipliziert mit der Behandlungszeit pro Patient, und das Produkt dividiert durch die Nettoarbeitszeit pro Vollzeitäquivalent. Die Zahl der Patienten ist verfügbar, doch für die durchschnittliche Behandlungsdauer pro Patient gibt die Literatur nur wenig Information, welche sich auf den angloamerikanischen Raum beschränkt. Ziel dieser prospektiven Studie ist die Evaluierung des ärztlichen Zeitaufwandes pro Patienten in einer zentralen Notfallaufnahme eines deutschen Universitätsklinikums.

Nationales Atemwegsregister in der Notfallmedizin

(PD Dr. Christian Hohenstein, Dr. Steffen Herdtle) 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.

Abb. (S. 145): Lebensrettende Intubation eines Notfallpatienten.

Weitere Projekte

Schlaganfallerkennung und Zeitmanagement in der Präklinik (Dr. Steffen Herdtle) seit 2016

Messung der Patientenzufriedenheit in der Notfallaufnahme (Prof. Dr. Wilhelm Behringer) seit 2015

Prävalenz von Somatisierungsstörungen innerhalb der syrischen und irakischen Flüchtlingspopulation in Deutschland 2016 (Dr. Bernward auf dem Kampe) 2016

Berufsgruppenübergreifende Analyse von Patientenübergaben zwischen präklinischem und klinischem Personal (Prof. Dr. Wilhelm Behringer) seit 2015

Analyse der vom Notarzt zu Hause belassenen Patienten: Einflussfaktoren und Outcome (Prof. Dr. Wilhelm Behringer) seit 2016

Center of Emergency Medicine

In April 2015, the first Chair of Emergency Medicine at a German University was established. The Chair was appointed to Prof. Wilhelm Behringer from the Medical University of Vienna. The Center of Emergency Medicine takes responsibility for research, teaching and patient care for in-hospital and pre-hospital Emergency Medicine.

Research projects

A prospective registry of consecutive Emergency Department patients with chest pain

Acute chest pain is one of the principal reasons for emergency department (ED) visits among adults. The various differential diagnoses include non-life threatening conditions and life-threatening conditions. The incidence of the various conditions causing chest pain in German ED patients is not known. The aim of the registry is to evaluate the incidence of the various differential diagnosis of chest pain, and to validate the various diagnostic approaches and various risk scores used in chest pain patients.

Outcome of chest pain patients with a change in serial Troponin concentration within the normal range

Chest pain is a common symptom in the Emergency Department, and one of the differential diagnosis is the acute coronary syndrome (ACS). According to international guidelines, two serial negative Troponin measurements exclude myocardial necrosis, and allow to discharge the patients, if symptom-free. The aim of the study is to investigate, if a change in Troponin concentration greater than the test variability, but within the normal range, is a predictor for outcome.

Health Services Research in Emergency Medicine: National Emergency Department Registry

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 the German Interdisciplinary Association of Critical Care and Emergency Medicine. The University of Jena is one of the 15 institutions, which will develop and pilot the national Emergency Department registry.

Further projects

Identification of strokes and time management in the prehospital setting

Measuring patient satisfaction in the Emergency Department

Prevalence of inadequate somatization among refugees from Syria and Iraq in Germany 2016

Interprofessional analysis of patient handover between prehospital and in-hospital staff

Patients left at home by the emergency physician



National German Emergency Airway Registry

Emergency airwaymanagement plays a crucial role in critically ill patients. Data about it are rare. A newly designed website www.intubationsregister.de allows EMS and emergency departments in Germany to gather data via individual logins for structured analysis and benchmarking. Indication, success rates, complication, practical approach and medication are of particular interest.

Fig. (above) Life-saving intubation of an emergency patient.

Prospective evaluation of the patient process time in a German Emergency Department

The number of staff needed in an Emergency Department in terms of fulltime equivalents can be calculated by multiplying the number of patients by the process time per patient, dividing the product by the net-working time per full time equivalent. While the number of patients is easily available, the process time per patient is unknown or restricted to Anglo-American literature. The aim of this study is to evaluate the process time per patient for emergency physicians in a German Emergency Department.

Outstanding achievements

Prof. Wilhelm Behringer was scientific chair of the Annual congresses of the European Society of Emergency Medicine in 2015 and 2016. 15 physicians of the Center contributed to the textbook "FAQ emergency medicine" edited by Elsevier in 2016.

Publications

- Wolff AT, Hohenstein C. Gastric perforation after mouth-to-mouth ventilation: a case report. Eur J Anaesthesiol. 2015;32:138-9
- Hohenstein C, Fleischmann T, Rupp P, Hempel D, Wilk S, Winning J. German critical incident reporting system database of prehospital emergency medicine: Analysis of reported communication and medication errors between 2005-2015. World J Emerg Med. 2016; 7:90-6.
- Bayer O, Schwarzkopf D, Stumme C, Stacke A, Hartog CS, Hohenstein C, Kabisch B, Reichel J, Reinhart K, Winning J. An Early Warning Scoring System to Identify Septic Patients in the Prehospital Setting: The PRESEP Score. Acad Emerg Med. 2015; 22:868-71.
- Hohenstein C, Fleischmann T: CIRIS in der präklinischen Notfallmedizin. In: Neumayr, Baubin, Schinnerl (Hrsg.) Risikomanagement in der präklinischen Notfallmedizin, Springer Verlag 1. Auflage (2016) ISBN 978-3-662-48071-7

Direktor: Prof. Dr. Michael Hartmann, MBA, MPH
 Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
 Apotheke@med.uni-jena.de
 www.apotheke.uniklinikum-jena.de

Die Klinikumsapotheke versorgt 2.784 Krankenhausbetten, davon 1.460 in externen Häusern, mit Arzneimitteln und berät bei pharmazeutischen und ökonomischen Fragen zur Arzneimitteltherapie durch klinische Pharmazeuten auf den Stationen. Sie besitzt eine Herstellungserlaubnis für Klinische Prüfmuster nach dem Arzneimittelgesetz und bereitet alle Zytostatikazubereitungen 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-Qaly Studien für neue therapeutische Optionen und medizinische Konzepte durch.

Forschungsprojekte

Verweildauerverlängerung und Kosten durch nosokomiale Infektionen

(Habibollah Arefian) BMBF CSCC 2010-2015

Anhand der Daten aus der Prä-Interventionsphase der prospektiven Kohortenstudie ALERTS untersuchten wir die durch nosokomiale Infektionen verursachte Verweildauerverlängerung und die damit verbundenen Kosten am UKJ. Die Verweildauerverlängerung wurde mit Hilfe eines Multi-State Modells geschätzt. Die Verweildauer verlängerte sich auf der Normalstation um 8.45±0.80 Tage und um 8.09 ± 0.91 Tage für Patienten, die sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Normalstation behandelt wurden. Pro infizierten Patient fielen zusätzliche Kosten in Höhe von 5.823-11.840 € an.

Ökonomische Evaluation von Maßnahmen zur Prävention nosokomialer Infektionen

(Habibollah Arefian) BMBF CSCC 2015-2016

In einem systematischen Review untersuchten wir gesundheitsökonomische Evaluationen von Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung nosokomialer Infektionen und deren Studienqualität. Der Median des Verhältnisses von Einsparungen zu den Kosten einer Maßnahme lag bei 7,0 \$ (IQR 4,2 - 30,9). Die Kosten und die Einsparungen beliefen sich im Median auf 1,114\$ (174 - 6234) und 12,519\$ (6,273-65,309) pro Monat. Bei den meisten Studien wurde ein Einspareffekt festgestellt, die Qualität der ausgewählten Studien war jedoch oft nicht gut.

COST-TARGET-FN - TDM für die personalisierte antibiotische Therapie mit Piperacillin/ Tazobactam

(Prof. Dr. Michael Hartmann) 2016-2019

Im Rahmen der Co-Studie COST-TARGET-FN erfolgt eine gesundheitsökonomische Evaluation des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) für die personalisierte antibiotische Therapie mit Piperacillin/ Tazobactam bei Patienten mit neutropenischen Fieber. Grundlage ist das Patienten- und Kontrollkollektiv nach myelosuppressiver zytostatischer Chemotherapie der Target-FN Studie. Es sollen sowohl die inkrementellen Kosten als auch die inkrementelle Effektivität (durch TARGET-FN geliefert) berechnet werden. Dafür wird ein Multi-State Modell entwickelt, um die zeitabhängige Änderung der Verweildauer durch neutropenisches Fieber zu bestimmen.

Ökonomische Folgen von Wundinfektionen bei herzchirurgischen Patienten

(Habibollah Arefian) BMBF CSCC 2016-2017

Wir untersuchen zusätzliche Kosten und Verweildauerverlängerung durch Wundinfektionen nach Koronararterien-Bypass-Chirurgie (CABG) am UKJ. Insgesamt wurden 983 Patienten eingeschlossen. Die Verweildauer verlängerte sich aufgrund der Wundinfektion um 9,3 ± 2,6 Tage. Die durchschnittlichen Kosten (CI 95%) der erforderlichen Antibiotikatherapie betragen 727 € (346 - 1108). 29 Patienten benötigten zusätzlich eine V.A.C. Therapie in Höhe von 11.605 €. Die Wundinfektionen nach CABG sind somit mit einer signifikanten Verlängerung der Verweildauer und höheren Ausgaben verbunden.

Abb. (S. 147): Der Plot der erwarteten Verweildauer zeigt, dass eine Wundinfektion aufgetreten ist (durchgezogene Linie) bzw. noch nicht aufgetreten ist (gestrichelte Linie) basierend auf einer Zeitachse (x) bis zu 60 Tagen nach Krankenhausaufnahme.

Krankenhausbezogenen Kosten von Sepsis: Ein systematisches Review

(Habibollah Arefian) 2015-2016

In diesem systematischen Review wurde untersucht, welche Kosten für die Sepsis bisher publiziert wurden und wie die Qualität der ökonomischen Evaluationen in peer-reviewed Zeitschriften einzuschätzen ist. Es wurden Originalartikel ausgewählt, die Kosten- und Kosten-Nutzen-Analysen, eine definierte Sepsis und eine Kostenberechnungsmethode beschrieben haben. Die Qualität der ökonomischen Evaluationen wurde anhand der Drummond-10-Punkte Checkliste zur Bewertung ökonomischer Evaluationen überprüft. Insgesamt erfüllten 37 Studien unsere Einschlusskriterien. Unser Ergebnis deutet darauf hin, dass die Kosten im Median pro Patient 32.421 US\$ (IQR 20.745 - 40.835) betragen und die Kosten pro Patient auf der Intensivstation im Median bei 27.461 US\$ (IQR 16.007-31.251) liegen. Im Allgemeinen war die Qualität der publizierten Studien schlecht, wobei die Schätzungen der krankenhausbezogenen Sepsiskosten in Abhängigkeit von der Methode der Kostenberechnung, der Art der Sepsis und der untersuchten Bevölkerung erheblich variierten.

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-Qaly studies of new therapeutic interventions and concepts of medical care.

Research projects

Extra Length of Stay and Costs Due to Healthcare-Associated Infections

We examined extra hospital length-of-stay (LOS) and associated per diem costs attributable to healthcare-associated infections (HAIs) at JUH. Data for analysis were acquired in the first pre-interventional phase of a prospective cohort study (ALERTS). Extra LOS was estimated by multistate modeling, and associated extra costs were based on average per diem costs. The associated mean extra LOS (±SE) for patients who remained in general units was 8.45±0.80 days, and 8.09 ± 0.91 days for patients treated in both general and intensive-care units. Additional costs attributable to HAIs were 5,823-11,840 € per infected patient.

Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review

We systematically reviewed studies to provide a cost-benefit estimation for Hospital acquired infections (HAIs) prevention and to examine the quality of economic studies. The median savings-to-cost ratio was \$7.0 (IQR 4.2-30.9). The median cost and the median saving were \$1,114 (174-6234) and \$12,519 (6,273-65,309) per month. Most of the articles calculated a savings-to-cost ratio >1 and a positive save-cost difference. The quality of selected studies was low.

COST-TARGET-FN – TDM for personalized antibiotic treatment with piperacillin/tazobactam

The co-study COST-TARGET-FN will determine the cost-effectiveness/costs-benefit of therapeutic drug monitoring for personalized antibiotic treatment with piperacillin/tazobactam in patients with febrile neutropenia. The basis is the patient and control group with fever in neutropenia after myelosuppressive cytostatic chemotherapy. Incremental costs and Incremental effectiveness of TDM-guided piperacillin/tazobactam therapy will be evaluated in this study. In this study a multi-state model will be developed that can be used to account for the time dependent nature of neutropenic fever.

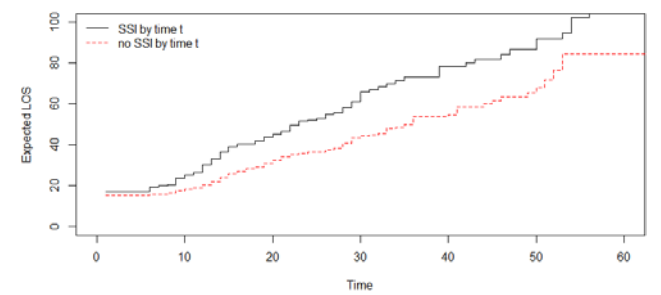


Fig.: Plot of the expected length of stay (LOS) showing that the surgical site infection has occurred (solid line) and not yet occurred (dashed line) and based on the time on the x-axis up to 60 days after admission.

Economic Burden of Surgical Site Infections in Patients undergoing Cardiac Surgery

We determine 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. 96 patients had a superficial incisional SSI, 20 patients had a deep incisional SSI and for 10 patients an Organ/Space SSI was diagnosed. The mean prolongation of LOS due to SSI (± SE) was estimated to be 9.3 ± 2.6 days. The mean (CI 95%) antibiotics cost were € 727 (346 - 1,108). 29 patients with SSI received V.A.C. therapy which overall costs were €11,605. The SSIs following CABG are associated with significant increases in LOS and hospitalization costs.

Hospital-related cost of sepsis: A systematic review

This study systematically reviewed research on the costs of sepsis and evaluated the quality of economic evaluations studies. Overall, 37 studies met our eligibility criteria. The median of the mean hospital-wide cost of sepsis per patient was \$32,421 (IQR \$20,745-\$40,835), and the median of the mean ICU cost of sepsis per patient was \$27,461 (IQR \$16,007-\$31,251). Overall, the quality of economic studies was low.

Publications

- Arefian H, Hagel S, Heublein S, Rissner F, Scherag A, Brunkhorst FM, Baldessarini RJ, Hartmann M. Extra length of stay and costs because of health care-associated infections at a German university hospital. *Am J Infect Control.* 2016; 44:160-6.
- Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, Hartmann M. Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review. *PLoS one.* 2016; 11(1):e0146381.
- Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, et al. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. *J Infect.* doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.006. Epub 2016 Nov 21.
- Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113:159-66.
- Gundermann C, Eigendorff E, Hartmann M. Ressourcenallokation in der Onkologie. *Der Onkologe* 2015; 8:677-683.

Das Zentrum für Klinische Studien (ZKS) wurde 2008 als wissenschaftliche Einrichtung und Infrastruktur für klinische Forschung des Universitätsklinikums Jena gegründet. 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. zu Studienmethodik, regulatorischer Einordnung sowie Mitarbeit bei Förderanträgen
- Budget-, Ablauf- und Ressourcenplanung, Unterstützung bei der Einwerbung von Finanzmitteln
- Unterstützung bei der studienspezifischen Vertragsgestaltung
- Projektmanagement, Antragstellung bei Behörden und Ethikkommissionen
- Medical Writing (z.B. Studienprotokolle, Berichte)
- Klinisches Monitoring
- Biometrie, webbasierte Randomisierung
- Datenbankerstellung und -validierung, Datenmanagement
- Safety Management und Reporting
- IT-Support
- Qualitätsmanagement
- Fortbildungen für Prüfer und weiteres Studienpersonal

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 Dokumentation und mit der Arbeitsgruppe Klinische Epidemiologie des CSCC.

Das ZKS Jena richtet regelmäßig Fortbildungen für Ärzte, Wissenschaftler und Assistenzpersonal zu regulatorischen, organisatorischen und methodischen Grundlagen klinischer Studien aus. Seit 2016 gehört dazu auch ein 4,5 stündiger MPG-Aufbaukurs gemäß den Anforderungen der Bundesärztekammer. Seit Sommersemester 2015 beteiligt sich das ZKS Jena an der Lehre im Rahmen der Linie Forschungsorientierte Medizin (FoM).

Seit November 2014 ist das ZKS Jena assoziiertes Mitglied im Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk). 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
Adresse: Salvador-Allende-Platz 27, 07747 Jena
www.zks.uniklinikum-jena.de zks@med.uni-jena.de

Ausgewählte Forschungsprojekte

PETN: Pentaerithryltetranitrat zur Sekundärprophylaxe der intrauterinen Wachstumsretardierung (Dr. Tanja Groten) DFG

HPV-INT-CX: Integrierte humane Papillomavirus DNA als individualisierter Biomarker für den Nachweis rezidivierender Präkanzerosen bei der postoperativen Nachsorge (Prof. Dr. Matthias Dürst) BMBF

DasaHIT: Dasatinib-Therapiepause für bessere Verträglichkeit (Prof. Dr. Andreas Hochhaus)

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 (Dr. Stefan Hagel) BMBF (CSCC)

Target-FN: Therapeutisches Drug Monitoring von Piperacillin bei Patienten mit Fieber in Neutropenie nach myelosuppressiver zytostatischer Chemotherapie (Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal) BMBF (CSCC)

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) BMBF (CSCC)

MSC: Mitteldeutsche Sepsis Kohorte (Prof. Dr. Konrad Reinhart/Prof. Dr. André Scherag), BMBF (CSCC)

TITAN RCC: Einarmige-Phase-II-Studie zur individualisierten Immuntherapie mit Nivolumab bei Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm) AIO-Studien-gGmbH

EFFPAC: Randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Paclitaxel-beschichteten Luminor® Ballonkathetern gegenüber unbeschichteten Ballonkathetern zur Verhinderung von Gefäßrestenose oder Reokklusion in der Oberschenkelarterie (Prof. Dr. Ulf Teichgräber) iVascular S.L.U.

CytoSorb Registry: Internationale Registrierung der Verwendung der CytoSorb®-Adsorber bei Intensivpatienten (Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst), CytoSorbents

AlertsNet: Inzidenz von Blutstrominfektionen, Antibiotikaresistenzen, Blutkulturanforderungen und die Praxis der Blutkulturdiagnostik in Thüringen – ein prospektives populationsbasiertes Register (Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst), BMBF (CSCC)

The Center for Clinical Studies (ZKS Jena) was established in 2008 as a scientific service unit, providing necessary infrastructure for clinical research at Jena University Hospital. Its paramount role is the support of investigator-initiated trials from the first idea through the final publication. Concerning planning, conduct and evaluation of clinical trials core tasks of the ZKS Jena are

- consultation on study methodology, regulatory compliance and generation of grant applications;
- planning of study resources and processes; support in extramural fundraising;
- study-specific assistance with contract formulation;
- project management and submission of applications to authorities and institutional review boards;
- medical writing (e.g. trial protocols, study reports);
- clinical monitoring;
- biometrics, web-based randomization;
- database generation and validation, data management;
- safety management and reporting;
- IT support;
- quality management;
- continued education and training for investigators and study staff.

The ZKS Jena cooperates with all departments and institutes of Jena University Hospital, as well as with external national and international customers from medical universities, public research institutions and industrial researchers. In the area of biometrics we have close cooperation with the Institute of Medical Statistics, Informatics and Documentation and with the study group Clinical Epidemiology of the Center for Sepsis Control and Care (CSCC).

The Center regularly conducts training seminars for physicians, scientists and assistance staff addressing regulatory, organizational and methodological principals of clinical trials. Since 2016 we also offer advanced training on legislation of medical devices (Medical Device Act) in compliance with the requirements of the German Medical Association. Since 2015 ZKS Jena participates in teaching activities in the framework of the study discipline Research-oriented Medicine.

Since November 2014 ZKS Jena is an associated member of the Network of the Coordinating Centres for Clinical Trials (KKS-Network). The network represents a cluster of university-based research facilities committed to the conduct of clinical studies in accordance with highest international standards. The KKS network also serves as an information platform for the dissemination of advanced knowledge in the area of clinical investigations and is dedicated to the endeavor of continuously improving the quality of patient-focused clinical research by exchange of expertise and synergy generation.

Selected projects

PETN: Pentaerithryltetranitrate for the secondary prevention of intrauterine growth retardation

HPV-INT-CX: Integrated human papillomavirus DNA as an individualized biomarker for the detection of recurrent precancerous lesions in postoperative follow-up

DasaHIT: Dasatinib Holiday for Improved Tolerability

Target: Prospective, randomized, multicenter clinical trial measuring the effect of therapeutic drug monitoring of piperacillin on organ function and the survival of patients with severe sepsis or septic shock

Target-FN: Therapeutic drug monitoring for personalized antibiotic treatment with piperacillin-tazobactam in patients with febrile neutropenia

Candisep: Prospective randomized study of (1,3)- β -D-glucan guided diagnosis of invasive Candida infection versus culture-based diagnosis in patients with severe sepsis or septic shock and high risk of invasive *Candida* infections

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

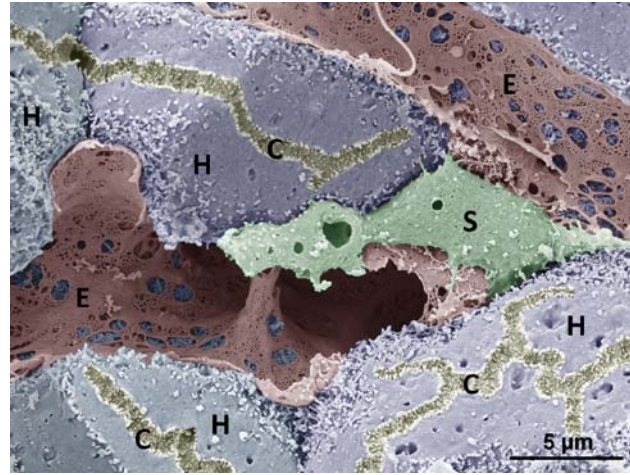
EFFPAC: Multicenter Randomized Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Paclitaxel-coated Luminor® Balloon Catheter versus Uncoated Balloon Catheter in the Superficial Femoral and Popliteal Arteries to Prevent Vessel Restenosis or Reocclusion

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

Komm. Leiter: PD Dr. Martin Westermann
 Adresse: Ziegmühlweg 1, 07743 Jena
www.emz.uniklinikum-jena.de
Martin.Westermann@med.uni-jena.de

Das Elektronenmikroskopische Zentrum (EMZ) ist Kooperationspartner für alle Einrichtungen des Universitätsklinikums mit elektronenmikroskopischen Fragestellungen, z.B. in der medizinischen Zellbiologie, Tumorforschung, Sepsisforschung, Morphologie, Zahnheilkunde und Nanotechnologie. Die Elektronenmikroskopie bietet die einzigartige Möglichkeit, morphologische Befunde bei 100.000-facher Vergrößerung zu erzielen und Strukturen in Nanometergröße darzustellen. Die am EMZ 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 diese Methoden gibt es keine Alternativen, die ähnliche Vergrößerungen und Details liefern. Daher kooperierte das EMZ 2015 und 2016 mit 28 Einrichtungen des UKJ als Partner für elektronenmikroskopische Untersuchungen in über 35 Forschungsprojekten. Daraus entstanden 44 Publikationen mit wissenschaftlicher Beteiligung des EMZ.



Abb. 1: Am EMZ wurde die neue Methode des Hochdruck-Einfrierens etabliert, mit der Proben für die Elektronenmikroskopie schnell und lebensnah kryofixiert werden können.

Ausgewählte Projekte

Ultrastrukturelle Veränderungen der Gallenkanälchen im Verlauf der Sepsis

Partner: Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, CSCC

Abb. 2 (oben): Ultrastruktur und Verlauf der Gallenkanälchen (C) in der Leber der Maus (Raster-EM). Leberzellen (H), Endothelzellen der Sinusoide (E), Hepatische Sternzelle (S). Vergrößerung 4000x.

Genetik und Funktion von Ionentransportern

Partner: Institut für Humangenetik

Abb. 3 (p. 151): Degradation der Mitochondrien (rot) in Typ-I-Fibrozyten des Ligamentum spirale im Innenohr nach knockout von NCBE (Maus). NCBE steuert die zelluläre Gesamtaufnahme von Bicarbonat und reguliert damit den intrazellulären pH-Wert. Zum Vergleich: Mitochondrien im Wildtyp (grün). Vergrößerung 13.000x.

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: Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

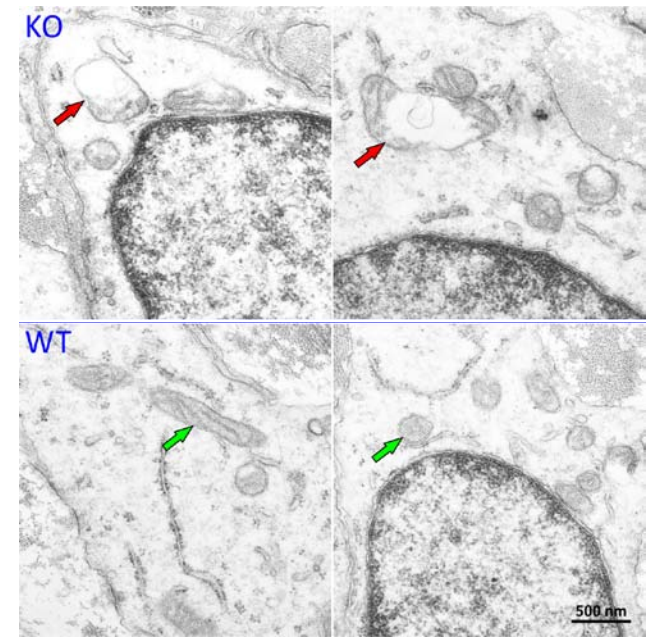
- Pathogen-Wirt-Interaktion während der Infektion mit *Candida albicans* und die Entwicklung zur Sepsis
- Makromolekulare Komplexe des angeborenen Immunsystems während neonataler Sepsis (NeoSep II)

Partner: Klinik für Innere Medizin I – Kardiologie

- Skelettmuskel-Stoffwechsel und Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

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 biotechnology. Electron microscopy provides the unique opportunity of morphological findings at magnifications of 100,000x and reveals cellular structures of nanometres in size.

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.



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. Therefore the EMZ supported in 2015 and 2016 more than 28 institutes and clinics of the Jena University Hospital in more than 35 studies. This work led to 44 peer-reviewed scientific publications with EMZ cooperation.

Fig 1 (p. 150): The new method of high-pressure freezing has been established at the EMZ. With this method, samples for electron microscopy can be cryofixed quickly and in a true to life state.

Selected projects

Ultrastructural changes in the bile canaliculi in the course of sepsis

Fig. 2 (p. 150): SEM image of the ultra structure of the bile canaliculi (C) in the liver (mouse). Hepatocytes (H), sinusoidal endothelium (E), hepatic stellate cell (S). Magnification 4000x.

Genetics and function of ion transporters

Fig. 3 (top right): Disruptions of mitochondria (red) in type I fibrocytes of the spiral ligament of the inner ear as result of the lack of the sodium-driven chloride bicarbonate exchanger NCBE (Slc4a10 KO mouse). NCBE drives the cellular net uptake of bicarbonate, thereby modulating intracellular pH. For comparison wild-type mitochondria are shown (green). Magnification 13.000x.

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: Anesthesiology and Intensive Care

- 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: Internal Medicine I – Cardiology

- Skeletal Muscle Metabolism and Dysfunction in Heart Failure

Publications

- Khaminets A, Heinrich T, Mari M, Grumati P, Huebner AK, Akutsu M, Liebmann L, Stolz A, Nietzsche S, et al. Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature*. 2015; 522:354-358.
- Rennert K, Steinborn S, Groger M, Ungerbock B, Jank AM, Ehgartner J, Nietzsche S, et al. A microfluidically perfused three dimensional human liver model. *Biomaterials*. 2015; 71:119-131.
- Hillmann F, Novohradská S, Mattern DJ, Forberger T, Heinekamp T, Westermann M, et al. Virulence determinants of the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* protect against soil amoeba predation. *Environ Microbiol*. 2015; 17:2858-2869.
- Pande S, Shitut S, Freund L, Westermann M, et al. Metabolic cross-feeding via intercellular nanotubes among bacteria. *Nature Communications* 2015; 6:6238.
- Mußbach F, Ungefroren H, Günther B, Katenkamp K, Henklein P, Westermann M, et al. Proteinase-activated receptor 2 (PAR2) in hepatic stellate cells - evidence for a role in hepatocellular carcinoma growth in vivo. *Mol Cancer*. 2016; 15(1):54.

Leitung: PD Dr. Carsten Klingner
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena
Carsten.Klingner@med.uni-jena.de
www.neuro.uniklinikum-jena.de/Biomag.html

Schwerpunkt der Arbeit im Biomagnetischen Zentrum an der Klinik für Neurologie ist die Analyse elektromagnetischer Felder, die von zerebralen Neuronen aber auch von Herzmuskelzellen erzeugt werden. Sie dient der Erforschung neurophysiologischer, kognitiver sowie neurovegetativer Prozesse bzw. kardiologischer Fragestellungen. 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 betreibt mit seinem Kernteam vier Untersuchungslabore: ein 306-kanal Ganzkopf-MEG, ein 168-kanal Vektor-MKG, ein 16-kanal MicroSQUID sowie ein EEG-Labor.

Arbeitsgruppen

Systemanalyse

(Prof. Dr. Dirk Hoyer)

Die Ermittlung des fetalen neurovegetativen Tonus aufgrund magnetokardiografischer Messungen ist eine einzigartige Methodik, um fetale Entwicklungsstörungen zu erkennen. Diese können akute pränatale Konsequenzen haben oder durch „fetale Programmierung“ zu irreversiblen Störungen im späteren postnatalen Alter führen. Untersucht werden Veränderungen nach Glucocorticoidexposition und bei fetaler Wachstumsrestriktion.

Projekt: Entwicklung eines kliniktauglichen Markers der fetalen neurovegetativen Reifung (DFG, 2015-2019)

Lärmschwerhörigkeit

(Dr. Ralph Huonker)

Schwerpunkt ist die Beurteilung von Veränderungen in der zentralen Verarbeitung und des Stresslevels bei der Bewertung spezifischer akustischer Reize infolge einer bestehenden berufsbedingten Lärmschwerhörigkeit. Dazu wurde ein Untersuchungsdesign entwickelt und etabliert, das neben zentralen Parametern mittels MEG und EEG auch vegetative Parameter, z.B. Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffpartialdruck im Blut und Kortisol zur Beurteilung von Stress erhebt. In der aktuellen Phase wurden Industriearbeiter mit einer anerkannten berufsbedingten Lärmschwerhörigkeit sowie gleichaltrige Hörgesunde untersucht.

Projekte: Entwicklungsprojekte zu arbeitsbedingten Gesundheits- und Unfallgefahren, Lärmpräventionsprojekt (BGN, 2014-2018)

Neuroimaging

(PD Dr. Carsten Klingner, Dr. Stefan Brodoehl)

Die AG untersucht die Funktionsweise des menschlichen Gehirns mit Methoden der funktionellen Bildgebung. Dabei werden insbesondere die vielfältigen Interaktionen innerhalb des sensiblen Systems betrachtet. Die gewonnenen Daten sollen dazu beitragen, gezielte Therapiemöglichkeiten für verschiedenste neurologische Erkrankungen (Schlaganfall, chronische Schmerzen u.v.a.) abzuleiten.

Abb. (S. 153): Analyse von sensomotorischen Adaptationsvorgängen. Funktionelle Lokalisation (L) und Resultate der Konnektivitätsanalyse (r) im motorischen und somatosensorischen System von Patienten mit einer peripheren Fazialisparese.

Sepsis

(Dr. Theresa Götz Dr. Albrecht Günther)

Zu den kognitiven Langzeitfolgen nach Überleben einer Sepsis ist bislang wenig bekannt, insbesondere zum Verlauf. Neurophysiologische Folgen werden im MEG quantifiziert, um diese anhand charakteristischer Parameter besser identifizieren zu können und damit zu evidenz-basierten Therapie-Richtlinien neurologischer Dysfunktionen nach einer Sepsis beizutragen.

Projekt: Neurologische Folgen von Sepsis (BMBF CSCC, 2013-2015)

Kooperationen

Universität und Universitätsklinikum Jena

Institute für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation; Physiologie I; Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Biologische und Klinische Psychologie; Festkörperphysik; Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Innere Medizin I und IV; Anästhesie und Intensivmedizin, CSCC

Regional

Ernst-Abbe-Hochschule Jena; Moritz Klinik Bad Klosterlausnitz, BMDSys, Jena; JenaSQUID GmbH & Co KG

National

TU Ilmenau, MPI für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig, Institut für Psychologie, Universität Oldenburg

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 method is used to investigate neurophysiological, cognitive, neurovegetative and cardiological problems. The Center also develops and improves methodical approaches and research models as well as teaching Bachelor and Master students on topics related to biomagnetism and computational neuroscience. The Biomagnetic Center has the following four research work rooms: a 306-channel all-head MEG lab, a 168-channel vector MKG lab, a 16-channel MicroSQUID as well as an EEG laboratory.

Working groups

System Analysis

Fetal magnetocardiographic recordings provide a unique methodology for assessing the fetal autonomic tone and identifying fetal developmental disturbances. They may have consequences with respect to acute fetal problems as well as to diseases in later postnatal age due to “fetal programming” mechanisms. We investigate disturbances due to glucocorticoid treatment and growth restriction.

Project: Development of a clinic suitable marker of fetal autonomic maturation

Noise-induced hearing loss

We focus on the assessment of changes in central processing and stress level in the evaluation of specific acoustic stimuli for an occupational noise-induced hearing impairment. For this purpose, a specific study design was developed and established which, in addition to measuring central parameters by means of MEG and EEG, also measures vegetative parameters, e.g. heart rate, respiratory rate, oxygen partial pressure in the blood and cortisol for the assessment of stress. In the current phase, industrial workers suffering an occupational noise-induced hearing impairment were examined together with age-matched controls with normal hearing.

Projects: Development projects on work-related health and safety accident hazards, noise prevention project

Cooperations

Jena University and University Hospital

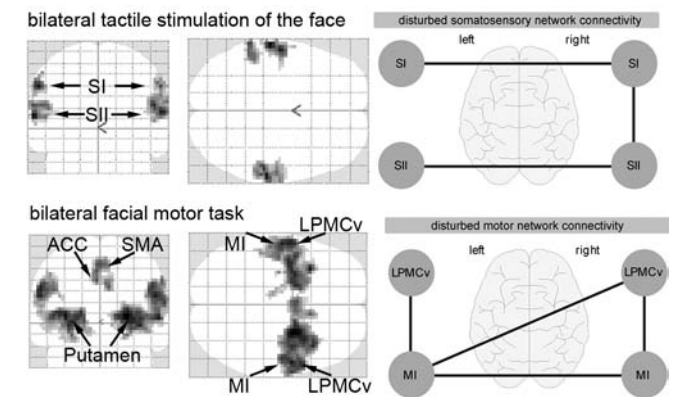
Institutes of Medical Statistics, Computer Science and Documentation; Physiology I; Diagnostic and Interventional Radiology; Biological and Clinical Psychology; Solid State Physics; Departments of Gynecology and Obstetrics; Internal Medicine I and IV; Anaesthesiology and Intensive Care, CSCC

Regional

University of Applied Sciences Jena; Moritz Klinik Bad Klosterlausnitz, BMDSys, Jena; JenaSQUID GmbH & Co KG

National

TU Ilmenau, MPI for Human Cognitive and Brain Sciences Leipzig, Institute of Psychology, Oldenburg University



Neuroimaging

The group examines the function of the human brain using functional imaging methods. In particular, the various interactions within the central nervous system are examined. The data obtained should help to derive targeted therapeutic options for various neurological diseases such as stroke and chronic pain.

Fig. (above): Analysis of sensory-motor adaptation. Functional localizer (L) and results of the connectivity analysis (r) in the motor- and somatosensory network of patients suffering from a facial palsy.

Sepsis

The research group studies cognitive long-term consequences of sepsis as little is known about post sepsis sequelae. Neurophysiological consequences are quantified by means of MEG measurements. This contributes to knowledge on the neurological sequelae of sepsis by identification of characteristic parameters and, thus, to evidence-based guidelines for therapy of neurophysiological dysfunctions after recovery from sepsis.

Project: Neurological sequelae of sepsis

Publications

- Klingner CM, Brodoehl S, Huonker R, Götz T, Baumann L, Witte OW. Parallel processing of somatosensory information: Evidence from dynamic causal modeling of MEG data. *Neuroimage*. 2015; 118:193-8.
- Götz T, Baumbach P, Reuken P, Huonker R, ..., Brunkhorst FM, Witte OW, Klingner C, Günther A. The loss of neural synchrony in the post septic brain. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127:2200-7
- Hanke D, Huonker R, Weiss T, Witte OW, Götz T. Modality-independent reduction mechanisms of primary sensory evoked fields in a one-back task. *Neuroimage*. 2016; 124(Pt A):918-22.
- Kurth F, Gaser C, Luders E. A 12-step user guide for analyzing voxel-wise gray matter asymmetries in statistical parametric mapping (SPM). *Nat Protoc*. 2015; 10:293-304.
- Klingner CM, Brodoehl S, Huonker R, Witte OW. The Processing of Somatosensory Information Shifts from an Early Parallel into a Serial Processing Mode: A combined fMRI/MEG Study. *Front Syst Neurosci*. 2016; 10:103

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.

Leiter: Günter Ditze
 Adresse: Teichgraben 8, 07743 Jena
www.uniklinikum-jena.de/Zentralwerkstatt.html
Guenter.Ditze@med.uni-jena.de

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

- Weiterführende Arbeiten zum Thema „schnelle Umschaltung zwischen verschiedenen Lösungskonzentrationen“ Entwicklung einer Schleifvorrichtung und einer Reinigungstechnologie für einen 30-Kanal Lösungssapplikator aus Silizium und Glas (Institut für Physiologie II)



- In Zusammenarbeit mit der Klinik für Nuklearmedizin wurde ein Phantom zur sequentiellen bzw. simultanen nuklearmedizinischen Ultraschall-Fusionsbildgebung realisiert. Damit kann die Fusionierungsgenauigkeit neuer handgeführter nuklearmedizinischer Bildgebungsverfahren mit Ultraschall reproduzierbar überprüft werden. (Klinik für Nuklearmedizin), [Abb. 1 \(oben\)](#)

- Aufbau eines Lungenfunktionsmodells für das physiologische Praktikum (Institut für Physiologie II)
- Entwicklung und Herstellung einer Blaulichthandlampe für die Beobachtung des Gelverlaufs während der Elektrophorese (Institut für Physiologie II)
- Entwicklung und Herstellung einer Füllvorrichtung für Glaskapillaren mit einem Durchmesser <250 nm (Institut für Physiologie II)
- Entwicklung von Zubehör zur automatisierten und parallelisierten Mikrochromatographie für das Projekt „Chalmys“ und Prototypen und Werkzeuge für das Projekt „Mikroreaktoren“ für Mediumwechsel, Zellkultur und Sample-Preparation (Institut für Biochemie I)
- Entwicklung und Herstellung einer Inkubationskammer mit Temperatur- und Feuchtigkeitsregulierung für die 2-Photonenmikroskopie (Biomolekulare Photonik)
- Entwicklung und Herstellung von Strahleinhausungselementen für die Lasersicherheit (Biomolekulare Photonik)
- Entwicklung und Bau einer verstellbaren Lasereinheit mit Markerhalterungen auf einem Fahrradhelm für die Untersuchung von Bewegungen der Halswirbelsäule von Patienten mit Schleudertrauma (HNO/FB Motorik) [Abb. 2 \(S. 155\)](#)
- Entwicklung und Herstellung eines „Abel-Trap-Verstärkers“ für die Erzeugung eines elektrischen Feldes in einer elektrokinetischen Falle zum Festhalten einzelner Moleküle (Mikroskopie Methodik)
- Herstellung eines Käfigsystems für ein Thermographieüberwachungssystem (Experimentelle Anästhesiologie)
- Herstellung von Vorrichtungen zur Untersuchung der Verbundfestigkeit verschiedener Kombinationen von Glasfaserstiften (ER DentinPost Coated, X-Post, Panavia Post, FRC Postec Plus, FiberMaster TopHead-NTI Kahla) und verschiedenen dualhärtenden Befestigungskompositen (Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie)
- Aufbau eines Geräuschanalysetools für Herzunterstützungssystem (VAD) (Kardiologie)
- Entwicklung und Herstellung eines Modells zur Simulation des Verschlusses von Koronarostien (Herzchirurgie) [Abb. 3 \(S. 155\)](#)
- Entwicklung und Herstellung eines Paarungskäfigs für Mäuse mit zeitgesteuerter Öffnung in der Käfigtrennwand (Serviceeinheit Kleinnager)

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.

In the electronics department, two work places for electronics engineering and one for microscopy are located.

We work with 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

- continuing works of the issue “fast switching of different fluid concentrations“, development of a grinding machine and cleaning technology for 30-channel fluid applicator made of a combination of silicium and glass (Institute of Physiology II)
- construction of measuring phantom for sequential simultaneous nuclear medical ultrasonic fusion imaging for reproducible fusion accuracy. (Nuclear medicine/ Medical physics) [Fig. 1 \(p. 154\)](#)
- construction of a pulmonary function model for the students' practical course (Institute of Physiology II)
- development and construction of a blue light portable lamp for observation of gel progression (Institute of Physiology II)
- development and construction of an inflating device for glass capillary tubes with a diameter smaller than 250 nm (Institute of Physiology II)
- development of accessories for automated and parallelized microchromatography in the project “Chalmys“ and prototypes and tools for the project „microreactors“ for medium exchange, cell culture and sample preparation. (Institute of Biochemistry I)
- development and construction of an incubation compartment with temperature control and moisture control for 2 photon microscopy (Biomolecular Photonics Group)
- development and construction of ray housing elements for laser safety (Biomolecular Photonics Group)



- development and construction of an adjustable laser unit with marker holdings mounted on a bicycle helmet for examination of movements of the cervical spine of patients with whiplash injury. (ENT Clinic/Motor Research, Pathophysiology and Biomechanic) [Fig. 2 \(above\)](#)
- development and construction of an “Abel-Trap-amplifier“ for generation of an electric field in an electrokinetic trap to hold individual molecules (Single-Molecule Microscopy)
- construction of a cage system for thermography monitoring system (Experimental Anesthesiology)
- construction of equipment for analysis of bond strength from different glass fibre posts (ER DentinPost Coated, X-Post, Panavia Post, FRC Postec Plus, FiberMaster Top-Head (NTI Kahla)) with different dual curing composites (Clinic of Conservative Dentistry and Periodontology)
- construction of a noise analysis tool for Ventricular Assist Device (VAD) (Cardiology)



- development and construction of a model for simulating coronary ostia obstruction. (cardiac surgery) [Fig. 3 \(above\)](#)
- development and construction of a copulation cage for mice with time control for opening the cage dividing wall (animal facility)

Das Kursangebot des SkillsLab

Mit etablierten und neuen Kursangeboten beteiligt sich das SkillsLab des Universitätsklinikums aktiv an der Ausgestaltung der Studienreform in der Humanmedizin JENOS. Im Zeitraum 2015-2016 wurden jährlich ca. 1.500 Kurse für Studierende der Human- und Zahnmedizin durchgeführt. Die Kurse waren in der Humanmedizin curricular und in den Linien der Studienreform angebunden und erstreckten sich über die Bereiche Diagnostik, Therapie und Kommunikation. Das Angebots-Portfolio des SkillsLab mit 44 unterschiedlichen Kursen konnte um weitere vier Kurse erweitert werden. Gemeinsam mit engagierten klinischen Partnern wurden diese Kurse entwickelt, erprobt und ins Regelangebot des SkillsLab überführt. Studierende können jetzt zusätzlich Oxygenierung /Airwaymanagement, Portpunktion sowie Blutdruck- und Pulsmessung üben und Grundlagen der Sonographie erlernen. In einem Projekt mit der Klinik für HNO wurde darüber hinaus ein elektronisches Tutorial zur Sonographie der Schilddrüse für Studierende entwickelt und im Freien Training des SkillsLab angeboten.

Abb. (S. 157): Der SkillsLab-Kurs Oxygenierung/ Airwaymanagement wurde neu eingeführt.

OSCE im SkillsLab

Für die Studierenden des 10. Fachsemesters begann die Planung einer standardisierten praktischen Prüfung (OSCE - Objective Structured Clinical Examination), bei der grundlegende ärztliche Fertigkeiten an zwölf SkillsLab-Stationen geprüft werden. Die zu prüfenden Kompetenzen sind im Kerncurriculum des Studiums abgebildet und werden in den Linien des neigungsorientierten Studiums vertieft. Die Studierenden sollen vor ihrem PJ durch den OSCE die Fertigkeiten nochmals üben, präsentieren und ein konstruktives Feedback erhalten. An der Vorbereitung sind Partner aus 19 Kliniken beteiligt. Der OSCE wird zum ersten Mal im Sommersemester 2017 angeboten werden.



Abb.: Klinische Untersuchung als OSCE-Prüfungstation.

Leitung: Urte Mille
 Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena
 skillslab@med.uni-jena.de
 www.skillslab.uniklinikum-jena.de

Interprofessionelles Lernen

Interprofessionell arbeiten und lernen, das sind Trainingsinhalte eines Pilotprojekts mit den Pflegestudiengängen der Ernst-Abbe-Hochschule Jena. In gemeinsamen SkillsLab-Kursen von Hebammen- und Pflegeschülern mit Medizin-Studierenden werden Möglichkeiten der interprofessionellen Ausbildung erprobt und die Perspektive für die späteren Kollegen praktisch angeregt und reflektiert. 80 Kurse wurden bereits angeboten und positiv evaluiert. Perspektivisch ist eine Erweiterung des SkillsLab zum „Haus der Lehre“ geplant. Ziel ist es, aufbauend auf dem bereits geschaffenen Trainingszentrum eine Plattform für die interdisziplinäre und interprofessionelle Lehre zu schaffen und Möglichkeiten anzubieten, berufsgruppenspezifisch zu trainieren und interprofessionelle praktische Zusammenarbeit in einem neutralen Rahmen zu ermöglichen. In Vorbereitung auf das spätere Berufsleben sollen die Teilnehmer hier lernen, die Kompetenzen des jeweils anderen Berufsstandes wahrzunehmen und ihr Handeln interdisziplinär auszurichten. Das Projekt ist Teil einer vom BMBF ab 2017 geförderten Kooperation.

Kooperation im Bereich der Lehrdidaktik mit der Friedrich-Schiller-Universität

Eine Kooperation findet auch in der Ausbildung der Tutoren statt. Tutoren, die ihre Arbeit im SkillsLab beginnen, erhalten eine Didaktik-Ausbildung in Kooperation mit dem Projekt LehreLernen der Friedrich-Schiller-Universität und ein individuell abgestimmtes Kommunikationstraining. Unter anderem erlernen sie hier die Technik des Verstehensorientierten Feedbacks, einem Ansatz, der im SkillsLab entwickelt wurde und auch im Mini-CEX des PJ Plus Programms zur Qualifizierung für Ärzte angeboten wird.

The course offer of SkillsLab

With a range of established and new courses, the SkillsLab of the University Hospital takes an active part in the design of the academic reform in human medicine JENOS. In the period 2015-2016, approximately 1.500 courses were held annually for students of human and dental medicine. In human medicine the courses were integrated in the syllabus as well as in the lines of the academic reform. They are covering the fields of diagnostics, therapy and communication. The SkillsLab provides 44 courses with varying topics. In 2015/16 together with committed clinical partners four further courses were developed, tested and transferred to the regular offer by SkillsLab. Students are now able to practice oxygenation/ airway management, are instructed how to puncture a patients port, measure blood pressure and pulse correctly and learn basic principles of sonographic examinations. In a project with the clinic for ENT, an electronic tutorial for the thyroid gland was developed for students and offered in free practice time slots of the SkillsLab.



Fig.: The newly established course for practising oxygenation and airway management.

OSCE in SkillsLab

For the students of the 10th semester, the planning of a standardized practical examination (OSCE - Objective Structured Clinical Examination) began, in which basic medical skills are tested at twelve SkillsLab stations. The competences to be examined are part of the core curriculum and are deepened in the lines of the inclination-oriented study. Via the OSCE, the students have to practice and present the acquired skills and receive constructive feedback before starting in the Practical Year, the 6th year of studies. Partners from 19 departments are involved in OSCE preparation. The OSCE will be offered for the first time in the summer term 2017.

Fig. (p. 156): The newly established course for practising oxygenation and airway

Interprofessional learning

Interprofessional working and learning are training contents of a pilot project between the Faculty of Medicine and the course of studies of the nurses of the Ernst Abbe University. In joint SkillsLab courses for midwifery and nursing students with human medicine students, possibilities of interprofessional training are tested and first experiences for the future colleagues are practically stimulated and reflected. 80 mixed courses have already been offered and have been positively evaluated. Perspectivally, an expansion of the SkillsLab to the "House of Teaching" is planned. The aim is to create a platform for interdisciplinary and interprofessional teaching based on the already created training center, and to offer opportunities to train group-specific training and to enable interprofessional practical cooperation in a neutral framework. In preparation for their future profession, the participants will learn to perceive the competences of the other partner and profession and to work interdisciplinarily. The cooperation is part of a BMBF project and will be funded from 2017 onwards.

Cooperation in the area of didactic teaching with the Friedrich-Schiller-University

A co-operation also takes place in the training of the tutors. Tutors who start their work in the SkillsLab receive a didactic training in cooperation with the project "LehreLernen" (learning how to teach) at the Friedrich Schiller University and an individually tailored communication training. Among other things, they learn the technique of "understanding-oriented feedback", an approach developed in the SkillsLab, which is also offered in the Mini-CEX (Mini-Clinical Evaluation Exercise) of the "PJ Plus program" for the qualification of physicians, who are guiding the students in their practical year.

Abkürzungen (ohne wissenschaftliche Fachbegriffe) **Abbreviations** (without scientific terms)

AiF	Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen	German Federation of Industrial Research Associations
BGN	Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe	Employers' Liability Insurance Association in Foodstuffs Industry and Catering Trade
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung	Federal Ministry of Education and Research
BMWi	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie	Federal Ministry of Economic Affairs and Energy
CSCC	Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen	Center for Sepsis Control and Care
DAAD	Deutscher Akademischer Austauschdienst e.V.	German Academic Exchange Service
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	German Research Foundation
DGKC	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	German Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
DGKFO	Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie e.V.	German Society of Orthodontics
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung	German Statutory Accident Insurance
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome	German Study Group high-grade non-Hodgkin's Lymphoma
DVO	Dachverband Osteologie e.V.	German Osteology Governing Body
EAH	Ernst-Abbe-Hochschule Jena	University of Applied Sciences Jena
EKFS	Else Kröner-Fresenius-Stiftung	Else Kröner Fresenius Foundation
EMBO	Europäische Gesellschaft für Molekularbiologie	European Molecular Biology Organization
EU	Europäische Union	European Union
FLI	Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut e.V.	Leibniz Institute on Aging – Fritz Lipmann Institute
FOR	Forschergruppe der DFG	DFG Research Unit
FSU	Friedrich-Schiller-Universität Jena	Friedrich Schiller University Jena
GRK/RTG	Graduiertenkolleg der DFG	DFG Research Training Group
HKI	Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e.V. – Hans-Knöll-Institut	Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology – Hans Knöll Institute
IGF	Industrielle Gemeinschaftsforschung	Cooperative Industrial Research
IPHT	Leibniz-Institut für Photonische Technologien e.V.	Leibniz Institute of Photonic Technology
IZKF	Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung	Interdisciplinary Center of Clinical Research
JSMC	Graduiertenschule für Mikrobielle Kommunikation der FSU Jena	Jena School for Microbial Communication
KIM	Klinik für Innere Medizin	Department of Internal Medicine
MOOC	Offener kostenloser Online-Kurs	Massive Open Online Course
MPI	Max-Planck-Institut	Max Planck Institute
NIH	Nationale Gesundheitsinstitute der USA	National Institutes of Health
SFB	Sonderforschungsbereich der DFG	DFG Collaborative Research Center
SFB/TR, TRR	Transregio-Sonderforschungsbereich	Transregio Collaborative Research Center
SPP	Schwerpunktprogramm der DFG	DFG Priority Program
TAB	Thüringer Aufbaubank	Thuringian Development Bank
TMBWK	Thüringer Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur (bis 12/2014)	Thuringian Ministry of Education, Science and Culture (until 12/2014)
TMWWDG	Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft	Thuringian Ministry of Economics, Science and Digital Society
UKJ/ JUH	Universitätsklinikum Jena	Jena University Hospital
WONCA	Welthausärztereinigung	World Organization of Family Doctors

Impressum:

Forschungsbericht 2015/2016
Herausgeber: Wissenschaftlicher Vorstand des Universitätsklinikums Jena und Dekan der Medizinischen Fakultät, Bachstraße 18, 07743 Jena

www.uniklinikum-jena.de

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des Herausgebers
Redaktion und Gestaltung: Dekanat, Klinisches Medienzentrum
Redaktionsschluss: 31. August 2017
Bildnachweis: Anna Schroll (S. 13, 14, 19, 28 oben)
Fotos und Abbildungen wurden, wenn nicht anders angegeben, von Mitarbeitern des Universitätsklinikums Jena erstellt.
Druck: www.wir-machen-druck.de

Imprint:

Research Report 2015/2016
Publisher: Scientific Director of Jena University Hospital and Dean of the Faculty of Medicine, 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: August 31, 2017
Picture Credits: Anna Schroll (p. 13, 14, 19, 28 top)
Photos and illustrations were, unless otherwise stated, created by employees of the University Hospital of Jena.
Printing: www.wir-machen-druck.de

