



Universitätsklinikum  
Jena

Forschungsbericht 2011/12



2011/12

FORSCHUNGSBERICHT  
RESEARCH REPORT

Universitätsklinikum Jena  
und  
Medizinische Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Jena University Hospital  
and  
Faculty of Medicine at Jena University

Das Titelbild zeigt eine 3D-Rekonstruktion des Lebergefäßbaums basierend auf digitalisierten Serienschnitten eines Leberlappens der Maus. Sie entstand im Rahmen des Netzwerkes Virtuelle Leber, eines vom BMBF-geförderten interdisziplinären Netzwerkes aus Mediziner, Biologen, Ingenieuren, Informatikern und Systembiologen. Ziel ist es, ein dynamisches Modell der humanen Leber zu erstellen, das Physiologie, Morphologie und Funktionalität mit Hilfe quantitativer Daten aller Organisationsebenen vom subzellulären Level bis hin zum gesamten Organ abbildet. Pathologen und experimentelle Chirurgen des Universitätsklinikums Jena sind mit Teilprojekten am Netzwerk beteiligt.

Our cover picture shows a 3D reconstruction of the hepatic vascular tree, based on digitalized serial sections of a mouse liver lobe. It was generated within the Virtual Liver Network. In this highly interdisciplinary research network, which is funded by BMBF, physicians, biologists, engineers, computer scientists as well as systems biologists, work in developing a dynamic multi-scale model that represents human liver physiology morphology and function, integrating quantitative data from all levels of organization, from sub-cellular levels to the whole organ. Scientists from Pathology and Experimental Surgery of Jena University Hospital are members of the network.

Forschungsbericht  
Research Report

**2011/2012**

# Inhalt

Vorwort	4	Klinik für Neurologie	106
Forschung	6	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie	108
Studium	10	Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	110
		Klinik für Nuklearmedizin	112
Institut für Anatomie I	12	Klinik für Urologie	114
Institut für Anatomie II	14	Klinik für Geriatrie	116
Institut für Biochemie I	16	Zentrale Notfallaufnahme	117
Institut für Biochemie II	18		
Institut für Physiologie I	20	Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie	118
Institut für Physiologie II	22	Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde	120
		Poliklinik für Kieferorthopädie	122
Institut für Allgemeinmedizin	24	Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde	124
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin und -hygiene	26	Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik	126
Institut für Geschichte der Medizin	28		
Institut für Immunologie	30	Klinikumsapotheke	128
Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation	32	Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen CSCC	130
Institut für Molekulare Zellbiologie	34	Biomagnetisches Zentrum	132
Institut für Virologie und Antivirale Therapie	36	Elektronenmikroskopisches Zentrum	134
AG Experimentelle Rheumatologie	38	Forschungszentrum Lobeda	136
AG Biomolekulare Photonik	40	Zentrum für Klinische Studien	138
AG Mikroskopie-Methodik	42	Zentrale Forschungswerkstätten	140
AG Host Septomics	44		
Lehrstuhl Molekulare und zelluläre Biophysik	46		
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie I	48		
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie II	50		
Institut für Humangenetik	52		
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik	54		
Institut für Medizinische Mikrobiologie	56		
Institut für Pathologie	58		
Institut für Pharmakologie und Toxikologie	60		
Institut für Physiotherapie	62		
Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie	64		
Institut für Rechtsmedizin	66		
Institut für Transfusionsmedizin	68		
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin	70		
Klinik für Augenheilkunde	72		
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie	74		
Klinik für Kinderchirurgie	76		
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	78		
Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie	80		
Klinik für Neurochirurgie	82		
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe			
Gynäkologie	84		
Geburtshilfe	86		
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	88		
Klinik für Hautkrankheiten	90		
Klinik für Innere Medizin I	92		
Klinik für Innere Medizin II			
Hämatologie und Internistische Onkologie	94		
Palliativmedizin	96		
Klinik für Innere Medizin III	98		
Klinik für Innere Medizin IV	100		
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	102		
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	104		

# Content

Preface	5	Clinic of Neurology	107
Research	7	Clinic of Psychiatry and Psychotherapy	109
Teaching	11	Clinic of Radiation Oncology	111
		Clinic of Nuclear Medicine	113
Institute of Anatomy I	13	Clinic of Urology	115
Institute of Anatomy II	15	Clinic of Geriatrics	116
Institute of Biochemistry I	17	Central Emergency Unit	117
Institute of Biochemistry II	19		
Institute of Physiology I	21	Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery/ Plastic Surgery	119
Institute of Physiology II	23	Policlinic of Conservative Dentistry	121
		Policlinic of Orthodontics	123
Institute of General Practice and Family Medicine	25	Policlinic of Preventive Dentistry and Dentistry for Children	125
Institute of Occupational, Social and Environmental Medicine	27	Policlinic of Prosthetic Dentistry	127
Institute of the Medical History	29	Hospital Pharmacy	129
Institute of Immunology	31	Center of Sepsis Control and Care CSCC	131
Institute of Medical Statistics, Computer Sciences and Documentation	33	Biomagnetic Center	133
Institute of Molecular Cell Biology	35	Electron Microscopy Center	135
Institute of Virology and Antiviral Therapy	37	Research Center Lobeda	137
Experimental Rheumatology Group	39	Center of Clinical Studies	139
Biomolecular Photonics Group	41	Central Scientific Workshop	141
Single-Molecule Microscopy Group	43		
Host Septomics Group	45		
Chair Molecular and Cellular Biophysics	47		
Institute of Diagnostic and Interventional Radiology I	49		
Institute of Diagnostic and Interventional Radiology II	51		
Institute of Human Genetics	53		
Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	55		
Institute of Medical Microbiology	57		
Institute of Pathology	59		
Institute of Pharmacology and Toxicology	61		
Institute of Physiotherapy	63		
Institute of Psychosocial Medicine and Psychotherapy	65		
Institute of Forensic Medicine	67		
Institute of Transfusion Medicine	69		
Clinic of Anesthesiology and Intensive Care	71		
Clinic of Ophthalmology	73		
Clinic of General, Visceral and Vascular Surgery	75		
Clinic of Pediatric Surgery	77		
Clinic of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery	79		
Clinic of Cardiothoracic Surgery	81		
Clinic of Neurosurgery	83		
Clinic of Obstetrics and Gynecology			
General Gynecology	85		
Obstetrics	87		
Clinic of Otorhinolaryngology	89		
Clinic of Dermatology	91		
Clinic of Internal Medicine I	93		
Clinic of Internal Medicine II			
Hematology and Medical Oncology	95		
Palliative Care	97		
Clinic of Internal Medicine III	99		
Clinic of Internal Medicine IV	101		
Clinic of Pediatrics	103		
Clinic of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy	105		

*„Wo damals die Grenzen der Wissenschaft waren, da ist jetzt die Mitte.“*

Georg Christoph Lichtenberg

*„Where the frontiers of science have been once, now its center is located.“*

Georg Christoph Lichtenberg

## Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

Der vorliegende Forschungsbericht fasst die wissenschaftliche Tätigkeit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Universitätsklinikums Jena in den Jahren 2011 und 2012 zusammen. Er zeigt die erfolgreiche Forschungsarbeit in den klinischen und theoretischen Einrichtungen des Universitätsklinikums als Grundlage für eine moderne akademische Ausbildung der Studierenden, eine dem Menschen zugewandte Krankenversorgung auf höchstem Niveau und eine qualifizierte Förderung des wissenschaftlichen und beruflichen Nachwuchses.

Die Etablierung der Sepsisforschungszentren CSCC und ZIK Septomics stehen ebenso als Beleg für die gelungene Fortführung des wissenschaftlichen Profilierungsprozesses wie das neue Graduiertenkolleg in der zellulären Signalforschung oder der Thüringer Forschungspreis für ein Medizinphotonikprojekt.

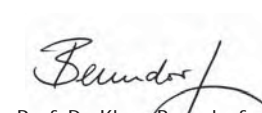
An der Medizinischen Fakultät neu gestartete strukturierte Programme für Doktoranden in der Medizin und den Naturwissenschaften sind ein wichtiger Beitrag zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zur Qualitätssicherung vor allem der medizinischen Promotionen.

Mit großem Engagement betreibt die Fakultät seit zwei Jahren einen Reformprozess des Medizinstudiums. Er verfolgt als wesentliche Ziele, bereits im ersten Studienabschnitt verstärkt klinische Inhalte zu integrieren und im zweiten Abschnitt eine Schwerpunktsetzung entsprechend der Neigungen und Berufsorientierung zu ermöglichen. Die frühe Orientierung soll nicht die beruflichen Perspektiven einschränken, sondern den Einstieg in den Arztberuf erleichtern.

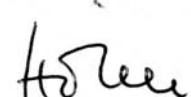
Das Universitätsklinikum konnte das Drittmittelaufkommen in den vergangenen sechs Jahren auf über 24 Millionen Euro verdoppeln. So konnten 2012 allein durch Drittmittel über 380 Arbeitsplätze für verschiedene medizinische Berufsgruppen finanziert werden. Diese externe Finanzierung kompensiert teilweise die Finanzsituation der Medizinischen Fakultät, stellt jedoch noch zusätzliche Anforderungen an die Infrastruktur. Die gegenwärtig auf Hochtouren laufende Überarbeitung des Medizinstudiums und die Umsetzung dieser Reform beanspruchen ebenfalls zusätzliche Ressourcen.

Da auch das Vergütungssystem in der Krankenversorgung nicht in allen Aspekten den besonderen Aufgaben der Universitätsmedizin gerecht wird, bleibt es weiterhin eine Herausforderung, an unserem Universitätsklinikum die notwendigen Rahmenbedingungen für eine international wettbewerbsfähige medizinische Forschung, für eine innovative Ausbildung und Nachwuchsförderung in der praktischen Medizin und Wissenschaft sowie für Spitzenleistungen in der Versorgung der Patienten zu schaffen.

Ohne das Wissen, die Kreativität und die Motivation unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter hätten die im vorliegenden Bericht dokumentierten Projekte und Ergebnisse nicht erreicht werden können - ihnen allen möchten wir sehr herzlich für ihr großes Engagement danken.



Prof. Dr. Klaus Benndorf  
Dekan und Wissenschaftlicher Vorstand



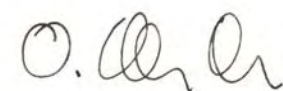
Prof. Dr. Klaus Höffken  
Vorstandssprecher und Medizinischer Vorstand



Dr. Brunhilde Seidel-Kwem  
Kaufmännischer Vorstand



Prof. Dr. Andreas Hochhaus  
Prodekan für Forschung



Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius  
Prodekan für Studium

## Dear Readers,

The present research report comprises the scientific activities and results of the staff of Jena University Hospital in the years 2011 and 2012. The report demonstrates successful research in the clinical and theoretical departments, which is the basis for a modern student's education, for highest-level medical care devoted to the patient and for an innovative promotion of young physicians and scientists.

The scientific profiling process was successfully pursued, as evidenced e.g. by the establishment of the centers CSCC and ZIK Septomics in the field of sepsis research, by the start of the Research Training Group in the field of molecular signaling, and by the Thuringian Research Award for a project in medical photonics.

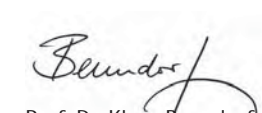
In order to promote young scientists and to increase the scientific quality of medical theses, the Medical Faculty has developed a structured training program for doctoral candidates in science and medicine.

Since the beginning of 2011, the faculty has intensively driven a reforming process for the study program in medicine. The main objectives are the increased integration of clinical aspects already at the first stage of studies and the setting of individual priorities according to the inclinations and career orientation in the second. Early orientation should not limit career prospects, but facilitate the entry into the medical profession.

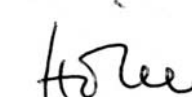
Over the last six years, the Medical Faculty has achieved a doubling of the third-party funding onto more than 24 million euros per year. Thus, over 380 jobs in various scientific and medical professions were financed by external funds in 2012. But, third-party funding is not able to balance out the financial straits of the faculty, and it increases the problem of restricted work and lab space. Additional resources are required by the current curriculum reform and its implementation.

The financial situation gets even more problematic by the fact that the accounting system in health care falls short in some aspects of the special requirements of university medicine. Therefore, it becomes more and more challenging to provide an adequate setting for an internationally competitive medical research, for innovative student's training and professional qualification in medicine and science, and for excellence in patient care.

The interesting projects and the good results documented in this report would not have been achieved without the knowledge, the creativity and the motivation of our employees. We would like to express our appreciation and gratitude to them all for their great commitment.



Prof. Dr. Klaus Benndorf  
Dean and Scientific Board



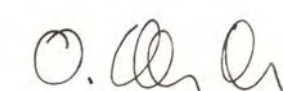
Prof. Dr. Klaus Höffken  
Spokesman of the Board and Medical Board



Dr. Brunhilde Seidel-Kwem  
Commercial Board



Prof. Dr. Andreas Hochhaus  
Vice Dean for Research



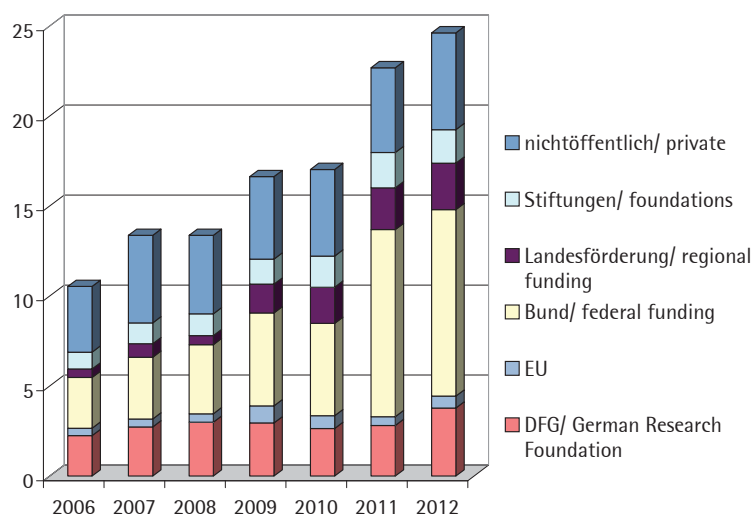
Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius  
Vice Dean for Teaching

## Forschung

Der Medizinischen Fakultät gelang in den vergangenen sechs Jahren eine Verdoppelung der Drittmittelausgaben. 2011 und 2012 standen **Drittmittel** in Höhe von 22,7 bzw. 24,6 Millionen Euro für Forschungsprojekte zur Verfügung. Unter den mehreren hundert Projekten, die am Klinikum allein in den vergangenen zwei Jahren starteten, sind über 50 DFG-Projekte, fünf Projekte mit EU-Förderung und 15 vom Freistaat Thüringen unterstützte Forschungsvorhaben.

Das **Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung** IZKF unterstützte als fakultäts-eigene Förderinstitution einen Forschungsverbund mit sieben Teilprojekten, 13 junge Ärzte mit einer Rotationsstelle für ein Forschungsjahr, 17 Juniorprojekte und gemeinsam mit dem Förderverein des Universitätsklinikums Jena 38 Medizinstudenten mit Promotionsstipendien.

Ihre Forschungsergebnisse veröffentlichten die Wissenschaftler am Uniklinikum Jena 2011 in über 1000 Artikeln in begutachteten internationalen Fachjournalen, 2012 waren es 1060. Die Auswertung bestätigte, dass die wissenschaftliche Qualität der Fachveröffentlichungen erneut gestiegen ist, sogar stärker als an anderen medizinischen Fakultäten. **Publikationen** und Drittmittelausgaben sind die Kriterien für die Forschungsleistung, anhand derer jährlich etwa zwei Millionen Euro des Gesamtbudgets für Forschung und Lehre leistungsbezogen an die Kliniken, Institute und Arbeitsgruppen des Uniklinikums vergeben werden.



**Entwicklung der Drittmittelausgaben der Medizinischen Fakultät (in Mio Euro) nach Fördergebern in den vergangenen Jahren**  
Third party funding to the faculty of medicine (in millions of euros) by funding sponsors over the last years

In den Themen der extern und intern unterstützten Projekte bilden sich deutlich die Forschungsschwerpunkte der Fakultät ab: Größtes Förderprojekt auf dem Forschungsgebiet der **Sepsis und Sepsisfolgen** ist das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung mit insgesamt 23 Millionen Euro finanzierte Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum CSCC am Jenaer Uniklinikum. Das Ziel dieser bundesweit acht Zentren ist die beispielhafte Förderung einer engeren Verbindung zwischen Forschung und Patientenbehandlung für wichtige Erkrankungen und eine Profilstärkung der jeweiligen medizinischen Fakultäten und Universitätskliniken.

Die Forschungsthemen des Zentrums für Sepsis und Sepsisfolgen, **Center for Sepsis Control and Care** (CSCC), decken alle Stadien des Krankheitsbildes Sepsis ab: von der Prävention und Diagnostik über die intensivmedizinische Versorgung bis hin zur Rehabilitation. Die 180 Mitarbeiter forschen an mehr als 50 Einzelthemen. Ihre Ergebnisse sind in bislang mehr als 70 Fachartikeln publiziert, darunter Zwischenergebnisse der viel beachteten Krankenhausinfektionsstudie „Alerts“.

Neben der Arbeit in Projekten der Grundlagen- und translationalen Sepsisforschung werden neue Strukturen geschaffen, um die patientenorientierte, klinische Spitzenforschung zu stärken und deren Qualität zu erhöhen sowie wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern. So wurde 2012 eine Research Training Group innerhalb des CSCC eingerichtet, die eine strukturierte Doktorandenausbildung sowohl für Naturwissenschaftler als auch für Mediziner nach den Kriterien der Jenaer Graduiertenakademie anbietet.

Zur Verbesserung der Vorbeugung, Früherkennung, Akut- und Nachbehandlung von Krankenhausinfektionen und Sepsis wurde die Mitteldeutsche Sepsis Allianz als regionales Kooperationsnetzwerk gegründet, dem mehr als 40 Kliniken der Akut- und Nachversorgung sowie Fachinstitutionen angehören. Das CSCC gehört zu den Initiatoren des Welt Sepsis Tages, der am 13. September 2012 zum ersten Mal begangen wurde. Weltweite Aktionen mit über 1300 Unterstützern lenkten die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit und auch der Fachwelt auf dieses Krankheitsbild und seine gesundheitsökonomische Bedeutung.

Im Oktober 2012 fand die Zwischenbegutachtung des CSCC statt. Das Gutachtergremium hat sich ausdrücklich für eine Fortsetzung der BMBF-Förderung ausgesprochen.

Mit der Fertigstellung des neuen Forschungsgebäudes und dem Einzug der Arbeitsgruppe Host Septomics im April 2012 erreichte das zweite große Sepsisförderprojekt, das Zentrum für Innovationskompetenz **ZIK Septomics**, seine volle Arbeitsfähigkeit.

Ebenfalls im April 2012 begann die klinisch-infektiologische Forschergruppe unter Leitung von Prof. Dr. Mathias Pletz ihre Arbeit. Zum Programm der zwölfköpfigen Gruppe, die vom BMBF für drei Jahre mit 2,3 Mio € gefördert wird, zählen sowohl klinisch-experimentelle Forschungsprojekte und Patientenstudien als auch der Aufbau eines infektiologischen Konsildienstes und die Weiterbildung von Infektiologen. Zur Unterstützung hat das UKJ hierfür ein Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene etabliert.

Zur Sicherung einer langfristigen Fortführung der Forschungsaktivitäten beteiligt sich das UKJ an weiteren Förderausschreibungen. So konnte unter dem Titel „Infectognostics“ gemeinsam mit einer Vielzahl von öffentlichen und privaten Partnern ein BMBF-Forschungscampus eingeworben werden, an dem für 15 Jahre infektiologie-relevante Fragestellungen und neue Methoden und Techniken zu ihrer Diagnostik erforscht werden.

## Research

Over the last six years, the Medical Faculty succeeded in doubling the external funding. **Third-party funds** in the amount of 22.7 and 24.6 million euros were spent for research projects in 2011 and 2012, respectively. Among the hundreds of projects, which were newly started in the past two years at Jena University Hospital, more than 50 projects are funded by the German Research Foundation, five projects with EU funding, and 15 research projects supported by the Free State of Thuringia.



© Jan-Peter Kasper

The **Interdisciplinary Center for Clinical Research** IZKF promotes research projects, especially projects of young scientists and projects within the priority research areas at the Medical Faculty. In the years 2011 and 2012, the IZKF and the JUH sponsoring association supported 38 students of medicine with scholarships for doctoral dissertations, 17 junior research projects, 13 rotation positions, and a research consortium with seven sub-projects.

The scientists of Jena University Hospital published their research results in more than 1000 and 1060 articles in international peer reviewed journals in 2011 and 2012, respectively. The evaluation confirmed that scientific quality of the **publications** could again be enhanced, even more than at other medical schools. Publications and external funding are criteria for the research performance of the clinics, institutes and research groups. About two million euros of the total budget for research and teaching are performance oriented allocated every year.

Funded by the German Federal Ministry of Education and Research with a total of 23 million euros, the Integrated Research and Treatment Center is the largest research project in the field of sepsis and sepsis sequelae at Jena University Hospital. The **Center for Sepsis Control and Care** CSCC in Jena is one of eight such disease specific centers in Germany, which are intended to bring medical research and patient treatment in a closer contact.

The research fields of the CSCC cover all aspects of sepsis, from risk prediction and diagnosis to intensive care and long-term sequelae. The 180 members of staff are working on more than 50 projects at all pre- and post-graduate levels and have published over 70 papers on their results so far. The most widely acclaimed project is the prevention study for nosocomial infections 'Alerts', in which nearly all wards of the hospital are involved.

The CSCC aims to implement strategies to overcome existing limitations due to the hierarchic structures of the traditional German academic medicine. Offering career prospects and optimal working conditions for clinical scientists is one of the main objectives, as well as establishing structures to promote and educate students and clinicians in the fields of clinical research and clinically-oriented basic research. In 2012, a Research Training Group was established within the CSCC, which offers a structured doctoral training both for scientists and for physicians according to the criteria of the Jena Graduate Academy.

Assembling more than 40 clinical centers of acute and follow-up care and expert associations, the Mid-German Sepsis Alliance was founded as a regional cooperation network to improve the prevention, early detection, and treatment of acute nosocomial infections and sepsis. The CSCC is one of the organizers of the World Sepsis Day on the 13th September 2012. More than 1,300 hospitals and organizations around the world supported activities to draw attention on the health implications and economic burden of sepsis.

Resulting from the very positive interim review in October 2012, the application of the 2nd funding phase as an integrated research and treatment center was highly recommended.

After moving into the new septomics laboratory building at Beutenberg campus in April 2012, the scientists of another large funded project in sepsis research started to work under one roof. The Host Septomics Group at JUH is part of the **Center for Innovation Competence (ZIK) Septomics** and examines, analyzes and characterizes the host responses during the course of sepsis.

Also in April 2012, a twelve-member research group for clinical infectious diseases led by Prof. Dr. Mathias Pletz took up its work. The research plan of the group, which is funded by the BMBF with 2.3 million euros for three years, includes clinical and experimental projects and patient studies as well as the construction of an infectiological consultation system and the qualification of infectious disease specialists. In support of this, a Center of Infection Medicine and Hospital Hygiene has been established at JUH.

In order to ensure long-term research activities, the faculty continuously takes part in appropriate funding calls. Thus, together with regional public and private partners, the financial support of the German Federal Ministry of Education and Research for a so-called research campus under the title Infectognostics has been raised successfully. There, infection-related issues will be investigated and new diagnostic methods and techniques will be developed in the next 15 years.

## Forschung

Im Schwerpunkt **Altern und altersassoziierte Erkrankungen** gelang eine weitere Profilierung, z.B. durch die Berufung von Prof. Dr. Lenhard Rudolph, neuer Direktor des Leibniz-Instituts für Altersforschung Fritz-Lipmann-Institut, der eine W3-Professur für Molekulare Altersforschung an der Fakultät innehat.

Wissenschaftler dieses Instituts sind auch Mitglieder eines von der EU geförderten Verbundprojektes „BrainAge“, das von Prof. Dr. Mathias Schwab von der Klinik für Neurologie geleitet wird. Gemeinsam mit Partnern aus Europa und den USA erforschen die Jenaer Wissenschaftler die Auswirkung mütterlicher Stressfaktoren vor der Geburt auf die Alterung des Gehirns und dessen Anfälligkeit für altersassoziierte Erkrankungen wie Demenz oder Schlaganfall.

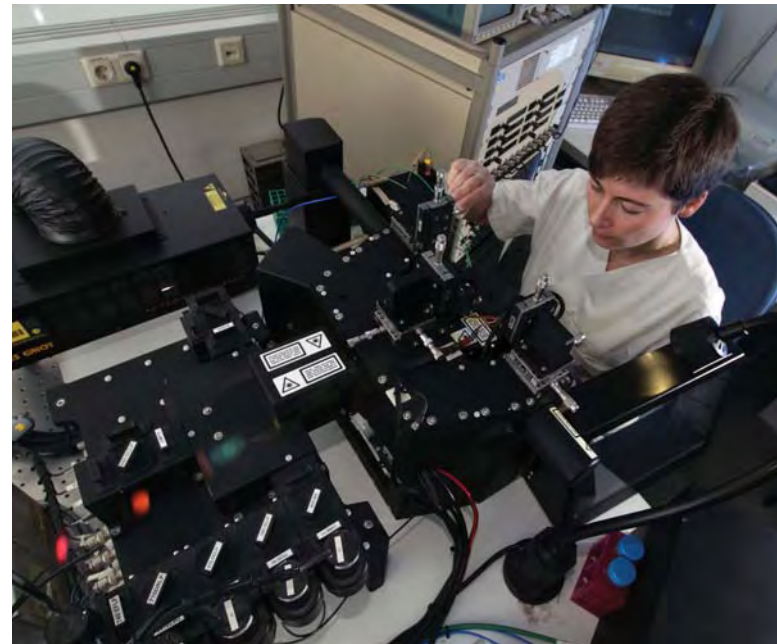
Für die erfolgreiche Fortführung des Bereiches **Zelluläre Signaltransduktion** steht die Etablierung zweier Förderprojekte. Prof. Dr. Stefan H. Heinemann vom Lehrstuhl für Molekulare und zelluläre Biophysik koordiniert die DFG Forschergruppe FOR 1738, die „Häm und Hämabbauprodukte“, besonders deren alternative Funktionen, Signalmechanismen und medizinische Relevanz untersucht. Sprecher des DFG-Graduiertenkollegs 1715 „Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses“ ist Prof. Dr. Reinhard Wetzker vom Institut für Molekulare Zellbiologie. In dem Kolleg studiert eine internationale Gruppe von Doktoranden, wie unterschiedlich Zellen und Organismen auf Stressreize in Abhängigkeit von deren Stärke, Häufigkeit und Qualität reagieren.

Das interfakultäre Zentrum für Medizinische Optik und Photonik bietet ein innovatives Netzwerk für die interdisziplinäre Zusammenarbeit im Schwerpunkt **Medizinische Optik und Photonik**. So wurde eine Kooperation zur „Multikontrast-Mikroskopie für den klinischen Einsatz“ mit dem Thüringer Forschungspreis 2012 in der Kategorie Angewandte Forschung ausgezeichnet. Projektpartner waren das Institut für Photonische Technologien, das Fraunhofer-Institut für Optik und Feinmechanik und als klinische Partner Prof. Dr. Andreas Stallmach von der Klinik für Innere Medizin IV, Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius von der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und PD Dr. Bernd Romeike vom Institut für Pathologie. Die Wissenschaftler erforschten einen Multikontrast-Bildgebungsansatz, der den Schlüssel für eine leistungsstarke klinische Diagnostik darstellt, die ohne Farbstoffe auskommt. Die Qualität des neuen Verfahrens haben sie insbesondere bei Krankheitsbildern wie Arteriosklerose, Kehlkopf- oder Dickdarmkrebs nachweisen können.

Prof. Stallmach und Prof. Guntinas-Lichius sind zusammen mit Prof. Dr. Ferdinand von Eggeling vom Institut für Humangenetik auch an einem Konsortium mit Organochemikern der Jenaer Universität beteiligt, das an der Weiterentwicklung der bildgebenden Massenspektrometrie für die Tumordiagnostik forscht. Dafür konnten die Wissenschaftler 2011 eine Förderung für eine neue Massenspektrometrie-Anlage und einen speziellen Inkjet-Drucker von der DFG einwerben.

Weitere Förderungen für neue Forschungsgroßgeräte, wie für ein Kleintier-CT in der Arbeitsgruppe Experimentelle Radiologie von Prof. Dr. Ingrid Hilger oder für ein Superresolution-Mikroskop in der Arbeitsgruppe Mikroskopie-Methodik von Prof. Dr. Michael Börsch, verbessern die Forschungs- und Kooperationsmöglichkeiten in diesem Schwerpunkt.

Mit dem Ziel der besseren Vernetzung stellte sich das Zentrum für Optik und Photonik in einer eigenen Sitzung auf der 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinphysik vor. Der erfolgreichen Tagung mit etwa 760 Teilnehmern, die im September 2012 in Jena stattfand, standen Prof. Dr. Jürgen Reichenbach von der Arbeitsgruppe Medizinische Physik und Dr. Tilo Wiczorek aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie als Tagungspräsidenten vor.



Optischer Messplatz im Forschungszentrum Lobeda  
Experimental setup at the Research Center Lobeda  
© Jan-Peter Kasper

Große Anstrengungen unternahm die Medizinische Fakultät zur **Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses** und zur Qualitätssicherung vor allem der medizinischen Promotionen.

Das CSCC betreut seine Doktoranden seit 2012 in einer eigenen Research Training Group. Das strukturierte Ausbildungsprogramm umfasst Vorträge, Seminare, methodische und praktisch-experimentelle Kurse und steht sowohl Promovenden in den Naturwissenschaften als auch in der Medizin offen. In der gleichen Weise bietet das IZFK seit dem Sommersemester 2012 ein Graduiertenprogramm „Experimentelle Medizin“ an. Diese Nachwuchsförderung soll die Perspektiven in der klinischen Forschung verbessern und die wissenschaftliche Qualität der medizinischen Doktorarbeiten erhöhen. Die Research Training Group ist Bestandteil der Jena School of Molecular Medicine unter dem Dach der Graduiertenakademie der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Für die 24 Plätze an der **Summerschool Molecular Medicine** des IZFK gibt es in jedem Jahr ein Vielfaches an Bewerbern. 2012 wählten die Organisatoren des vierwöchigen Intensivkurses zu Grundlagen, Spezialthemen, Arbeits- und Untersuchungstechniken Nachwuchswissenschaftler aus elf Ländern aus. In jedem Jahr bleiben einige der Teilnehmer als Doktoranden in den Forschergruppen des Klinikums, so dass die Summerschool zu einem wirkungsvollen Instrument der Nachwuchsgewinnung geworden ist.

## Research

The appointment of Prof. Dr. Lenhard Rudolph as the new Director of the Leibniz Institute for Age Research Fritz Lipmann, who holds a Professorship for Molecular Aging Research at the faculty, contributes to the further profiling in the research field of **aging and age-related diseases**.

Scientists of the Fritz Lipmann Institute are members of an EU-funded collaborative project „BrainAge“, which is led by the neurologist Prof. Dr. Matthias Schwab. Together with partners from Europe and the U.S., the Jena scientists explore the prenatal impact of maternal stress factors to the aging of the brain and its susceptibility for age-associated diseases such as dementia or stroke.

Two large funding projects represent the successful continuation of research in the field of **cellular signaling**. The Chair of Biophysics Prof. Dr. Stefan H. Heinemann coordinates the DFG research unit FOR 1738, which is studying 'Heme and heme degradation products', especially their alternative functions, signaling mechanisms and medical relevance. Speaker of the DFG Research Training Group 1715 'Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses' is Prof. Dr. Reinhard Wetzker, Institute of Molecular Cell Biology. The international group of students is investigating the response of cells and organisms to stress stimuli, depending on their intensity, frequency and quality.

The cross-faculty Center of Medical Optics and Photonics acts as an innovative network for interdisciplinary research cooperations in **medical optics and photonics**. For instance, a consortium consisting of the Institute of Photonic Technology, the Fraunhofer Institute for Applied Optics and Precision Engineering, and JUH was awarded the Thüringer Forschungspreis 2012 in the category Applied Research. Prof. Dr. Andreas Stallmach from the Clinic of Internal Medicine IV, Prof. Orlando Guntinas-Lichius from the Clinic of Otorhinolaryngology, and Dr. Bernd Romeike from the Institute of Pathology collaborated in the project 'Multi-contrast microscopy for clinical use' as clinical partners. The scientists developed a multi contrast imaging approach, which requires no dyes and has the potential to become a powerful clinical diagnostic tool. The performance of the new method has been especially proven in diseases such as arteriosclerosis, laryngeal or colon cancer.

Together with Prof. Dr. Ferdinand von Eggeling from the Institute of Human Genetics, Prof. Stallmach and Prof. Guntinas-Lichius are also involved in a cooperation project with chemists of Jena University, which is focussed on mass spectrometric imaging in tumor diagnostics. In 2011, the scientists succeeded in raising funding by the DFG for a new mass spectrometry facility and a special inkjet printer.

Further grants for new major research instrumentation improve the working and cooperation opportunities in this research field, e.g. a small animal CT scanner in the Experimental Radiology group of Prof. Dr. Ingrid Hilger or a super-resolution microscope in the single photon microscopy group of Prof. Dr. Michael Börsch.

For further networking, the members of the Center for Optics and Photonics presented current projects and fields of interests in a separate meeting at the 43rd Annual at the German Society for Medical Physics. This successful conference with about 760 participants took place in Jena in September 2012 and was chaired by Prof. Dr. Jürgen Reichenbach from the Medical Physics Group and Dr. Tilo Wiczorek from the Clinic of Radiation Oncology.

The Medical Faculty continued its major efforts in **promoting young scientist** and in ensuring the scientific quality of dissertations in medicine.

As a common platform for all MD and PhD students working in its projects, the CSCC established its own Research Training Group in March 2012. The structured training program includes lectures, seminars, methodological and practical-experimental courses. Similarly, the Interdisciplinary Center for Clinical Research provides a graduate program 'Experimental Medicine' since summer term 2012. This promotion of young scientists targets to improve the perspectives in clinical research and increase the scientific quality of medical theses. The Research Training Group is part of the Jena School of Molecular Medicine which itself is a member of the Graduate Academy of the Friedrich-Schiller-Universität Jena.



Die Teilnehmer der Summer School 2012 wurden unter anderem von Doktoranden betreut, die im Anschluss an einen der vorjährigen Kurse ein Promotionsstudium am UKJ aufgenommen haben. Being PhD-students at JUH meanwhile, some graduates of former summer schools worked as tutors in the courses in 2012.

Every year, the Interdisciplinary Center for Clinical Research invites young scientists from all over the world to participate in the **Summer School of Molecular Medicine**, which is funded by the German Academic Exchange Service. 24 graduate students from eleven countries took part in the course in 2012; but in all years the number of applications by far exceeds the capacity of the summer school. The four-week intensive course provides an excellent opportunity to get familiar with research topics of molecular medicine and modern laboratory techniques. Each year, some of the participants stay as PhD students in the research groups of the hospital so that Summer School has proved itself an effective instrument of recruitment.

# Studium

Seit Beginn 2011 betreibt die Fakultät einen **Reformprozess für den Studiengang Humanmedizin**. Dafür wurden zunächst verschiedene Reform- und Modell-Studiengänge an anderen deutschen medizinischen Fakultäten betrachtet sowie die Stärken und Schwächen des Jenaer Curriculums analysiert. Danach entstand in einem breit angelegten Diskussionsprozess ein Entwurf für die künftige Gestaltung des Jenaer Medizinstudiums. Er verfolgt als wesentliche Ziele, bereits im ersten Studienabschnitt verstärkt klinische Inhalte zu integrieren und im zweiten Abschnitt eine Schwerpunktsetzung entsprechend der Neigungen und Berufsorientierung zu ermöglichen.

Für den ersten Abschnitt des Studiums erfolgte eine Überarbeitung der Lehrveranstaltungen zur Berufsfelderkundung und zur Einführung in die klinische Medizin. Außerdem wurden die Inhalte der Grundpraktika in den Naturwissenschaften stärker an den Anforderungen der modernen Medizin ausgerichtet. Die überarbeiteten Lehrveranstaltungen werden bereits seit dem Wintersemester 2012/13 im Umfang von insgesamt fünf Semesterwochenstunden angeboten. Auch nach den aktualisierten Praktikumsplänen wird schon unterrichtet.

## SkillsLab: Wissen, Üben, Anwenden

Mit einem klinischen Untersuchungskurs als freiwillige Vorbereitung auf die Famulatur nahm vor zwei Jahren das SkillsLab seine Arbeit auf. Das Trainingszentrum für ärztliche Fertigkeiten bietet den Jenaer Studierenden der Human- und der Zahnmedizin praktische Kurse auf den Gebieten Diagnostik, Therapie und Kommunikation an, die von den Teilnehmern als sehr gut evaluiert werden. Engagierte Mitarbeiter verschiedener Kliniken und Institute konzipierten zusammen mit Tutoren die Kurse. Inzwischen werden 24 Kurse mit 42 einzelnen Modulen angeboten, z.B. ein anatomischer Ultraschallkurs, chirurgische Techniken oder das Überbringen schlechter Nachrichten. An jedem Kurs nehmen höchstens sechs Studenten teil, so dass der klinische Untersuchungskurs, der jetzt als Pflichtveranstaltung das Stationspraktikum vorbereitet, über 45 mal durchgeführt wird.

Außerdem erweiterte die Medizinische Fakultät im Studiengang Humanmedizin den Anteil praxisorientierter **medizinischer Lehr- und Prüfungsformen**, wie qualifizierten Unterricht am Krankenbett, praktische Pflichtkurse im Skillslab und formative praktische Parcours in mündlichen Prüfungen, die als „Objective Structured Clinical Examination“ OSCE bezeichnet werden. In den vergangenen zwei Jahren wurde das Angebot medizindidaktischer Weiterbildungen für Lehrende verstärkt und das berufsbegleitende Masterstudium „Medical Education“ von vier Fakultätsmitgliedern unterstützt.

Diese angepassten Lehrformen haben auch Eingang in das **Zahnmedizinstudium** gefunden. Das Jenaer Curriculum enthält beispielsweise einen fächerübergreifend-klinischen integrierten Kurs im 9. und 10. Semester und die neue Prüfungsform OSCE. Die Zahnmediziner der Fakultät sind Mitglieder des Arbeitskreises für die Weiterentwicklung der Lehre in der Zahnmedizin und richteten 2011 eine Fachtagung mit 100 Teilnehmern in Jena aus, um über moderne Lehr- und Lernmethoden sowie über Möglichkeiten und Trends der Spezialisierung in ihrem Fach zu diskutieren. Die engagierten Hochschullehrer arbeiten an einem nationalen Lernzielkatalog, an dem sich das Curriculum orientieren soll.



Für den zweiten Studienabschnitt ist nach einem Orientierungssemester die Einwahl in eine der drei Schwerpunktlinien ambulante, klinische und forschende Medizin vorgesehen. Für diese Linien definierten Arbeitsgruppen die jeweiligen Hauptlehrziele und die Kompetenzen, die vermittelt werden sollen. Gegenwärtig arbeiten die drei Fachgruppen die detaillierten Inhalte der Lehrveranstaltungen innerhalb der Neigungslinien aus. Diese Lehrveranstaltungen werden wahlobligatorisch in Ergänzung zu einem gemeinsamen Kerncurriculum angeboten. Unabhängig von der Wahl der Schwerpunktlinie werden alle Absolventen die ärztliche Approbation erhalten. Die frühe Orientierung soll nicht die beruflichen Perspektiven einschränken, sondern den Einstieg in den Arztberuf erleichtern.

Die organisatorische Umsetzung der Studienreform ist eine besondere Herausforderung, weil sie im Rahmen der ärztlichen Approbationsordnung, nahezu kosten- und personalneutral und ohne Erhöhung des Stundenumfanges für die Studierenden umgesetzt werden muss. Um die Lehrorganisation künftig zu vereinfachen, wurde parallel zur inhaltlichen Reform der Aufbau einer Softwarelösung zum kompletten Management des Studiums in Angriff genommen.

2011 konnten 16 Studierende des ersten Jahrgangs das forschungsorientierte **Masterstudium in Molekularer Medizin** abschließen, das die Fakultät seit 2009 anbietet. Die jährlich steigenden Zahlen von inzwischen 16 Bewerbern je Studienplatz zeigen, wie gut der Studiengang angenommen wird. Dank eines angepassten Curriculums ist es auch Medizinern möglich, den Masterabschluss in Molekularer Medizin im Doppel- oder Aufbaustudium zu erwerben. Auf diese Weise bietet die Fakultät die Grundlage für die international anerkannte Doppelqualifikation MD/PhD.

# Teaching

Since the beginning of 2011, the faculty is driving a **reforming process for the study program** in medicine. Having considered various reform programs at other German universities and analyzed strengths and weaknesses of the present curriculum, the faculty developed the concept of the new studies in a wide brainstorming discussion. The main objectives are the increased integration of clinical aspects already in the first stage of studies and the setting of individual priorities according to the inclinations and career orientation in the second.

The courses of introduction to clinical medicine and introduction to careers in medicine, which are held in the first stage, have been revised. In addition, the lab classes in physics and biology were aligned more closely to the requirements of medicine. The revised courses are already given since the winter term 2012/13, totaling five class hours per week.

## Unterricht am Krankenbett in der Rheumatologie Bedside teaching in rheumatology

By extending the share of bedside teaching, compulsory SkillsLab courses and objective structured clinical examinations, the faculty is pursuing the adaptation of teaching to the specific features medicine. As a prerequisite for that, more **workshops in medical education** were offered in the last two years. Furthermore, the faculty promotes four of its members in attending the part-time master program 'Medical Education'.



## SkillsLab: Training center for students

Two years ago, the SkillsLab started its work with a voluntary clinical examination course in preparation of the obligatory clerkship. The training center for medical skills offers hands-on courses for students of medicine and dentistry in the fields of diagnostics, therapy and communication. The tracks and courses, which are all very well evaluated by the students, were developed by highly committed physicians and psychologists of different departments in cooperation with the student assistants. Meanwhile, 24 courses are offered, consisting of 42 single modules, e.g. an anatomical ultrasound course, surgical techniques or breaking bad news. A maximum of six students can take one course, so the clinical examination course, which is now an compulsory preparation of the ward internship, is offered more than 45 times.

The **curriculum in dentistry** comprises modern teaching formats, too. During the clinical terms for example, students pass an interdisciplinary chairside course followed by an objective structured clinical examination. Faculty members are active in the national working group for the development of teaching in dentistry and the preparation of a learning objectives catalog. They organized a meeting to discuss modern teaching and learning methods as well as trends of specialization in their field with more than 100 experts in Jena held in 2011.

In 2011, the first 16 students completed their studies in the **master course 'Molecular Medicine'**. Providing this research-oriented master course since 2009, the faculty receives more applications year by year. Due to an adapted curriculum, students and graduates of medicine are enabled to absolve the master program as complementary or postgraduate course. Thus they meet the requirements for the internationally accepted qualification MD/PhD.

The second stage will start with a orientation phase, after which the students are intended to chose one of the three tracks: ambulatory, clinical, and research-oriented medicine. Working groups defined the respective main teaching objectives and competencies to be taught within each track. Currently, the three groups design the detailed curricular content for the courses in their tracks, which will be optional required courses in addition to mandatory courses for all students. Regardless of the choice, graduates of all tracks will receive the license to practice medicine. Early orientation should not limit career prospects, but facilitate the entry into the medical profession.

The new curriculum has to be implemented nearly neutrally in cost and labour and without increasing the numbers of class hours for the students, and it must be in accordance with the Medical Licensure Act - this represents an enormous challenge. Simultaneously, the software solution for a campus management system is developed in order to facilitate the organization of teaching in the future.

	2011	2012
Studierende insgesamt/ Students in total	2322	2333
Absolventen/ Graduates		
Humanmedizin/ Medicine	230	255
Zahnmedizin/ Dentistry	53	57
Molekulare Medizin/ Molecular Medicine	16	17
Promotionen/ Doctorates		
Humanmedizin/ Medicine	157	180
Zahnmedizin/ Dentistry	37	37
Naturwissenschaft/ Science	1	6
Habilitationen/ Habilitations	17	14

# Anatomie I

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 molekularen Grundlagen der Hirnentwicklung untersucht. Weitere Forschungsschwerpunkte sind die experimentelle Ästhetik, die klinische Anatomie und die Geschichte der Anatomie.

## Forschungsprojekte

**Universelle statistische Eigenschaften von Kunstbildern als Grundlage ästhetischer Wahrnehmung** (Prof. Dr. Dr. Christoph Redies, Prof. Dr. Joachim Denzler), DFG 2007–2011

Photos von ästhetischen Bildern und von natürlichen Szenen zeichnen sich jeweils durch eine Skalierungsinvarianz (Fraktalität) ihres Frequenzspektrums in der Fourier-Transformation aus. An die Wahrnehmung natürlicher Szenen ist das menschliche Sehsystem besonders adaptiert. In dem Projekt werden weitere statistische Eigenschaften von ästhetischen Bildern bestimmt und mit denen von anderen Bildkategorien verglichen. Ziel ist es, die Eigenschaften ästhetischer Bilder mit grundlegenden Funktionen des Sehsystems in Verbindung zu bringen.

**Attraktivität: Statistische Eigenschaften versus individuelle Merkmale von Personen in Gesichterbildern** (Dr. Gregor Hayn-Leichsenring, Prof. Dr. Dr. Christoph Redies), DFG 2012–2015

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 solche Eigenschaften, die auf den unteren Ebenen der Sehsystems verarbeitet werden können, die Wahrnehmung von Gesichtsidentität und -attraktivität beeinflussen können.

**Molekulare Grundlagen für die funktionelle Organisation und Dysfunktion des limbischen Systems der Maus** (Dr. Nicole Hertel, Dr. Gudrun Stoya), 2009–2013

Die Expression von 15 verschiedenen Cadherinen wird in der Amygdala und im Hippocampus der Maus kartiert. Jedes Cadherin zeigt in den Kernen, Schichten und funktionellen Unterarealen dieser Gehirnregionen ein Expressionsmuster, das sich von denen anderer Cadherine unterscheidet. Anhand der spezifischen Expressionsmuster werden Veränderungen der funktionellen Morphologie in der Reeler-Mausmutante, die Defizite im Migrationsverhalten früher Neuronen ausweist, untersucht (Abb. 1).

**Analyse der Expression und Funktion von Mitgliedern der ADAM-Familie während der Entwicklung des Huhnembryos** (Dr. Juntang Lin)

In diesem Projekt wird die Expression und Funktion von Mitgliedern der ADAM-Familie im Huhnembryo untersucht. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass jedes ADAM-Gen in bestimmten Zellschichten und Regionen der Retina und der embryonalen Federanlagen exprimiert wird. Andere Untersuchungen ergaben, dass ADAM17 im Gehirn eine Rolle bei der Entwicklung von Blutgefäßen spielt (Abb. 2).

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

**Analyse der Genregulation, der Expressionsmuster und der Funktion von Cadherinen im Rückenmark des Huhnembryos** (Dr. Juntang Lin), 2010–2014

Mehrere Mitglieder der Cadherin-Familie von Zell-Adhäsionsmolekülen werden im sich entwickelnden Rückenmark in örtlich begrenzten dorsoventralen Domänen exprimiert. Es wird in diesem Projekt untersucht, wie diese Expression von den Pax-Genen reguliert wird und welche Folgen eine Dysregulation der Expression auf die funktionelle Morphologie des Rückenmarks hat.

## Weitere Projekte

**Analyse der Cadherin-Expression in einem Mausmodell der Alzheimer-Erkrankung** (Prof. Dr. Dr. Christoph Redies, Dr. Nicole Hertel), 2010–2013

**Analyse der Cadherin-Expression während der Nierenentwicklung** (Dr. Cornelius Lemke), 2009–2012

**Studien zur gestörten vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen** (Dr. Rosemarie Fröber), 2011–2012

**Studien zur chirurgischen Anatomie der Extremitäten** (Dr. Rosemarie Fröber), 2011–2012

**Anatomie im Nationalsozialismus** (Prof. Dr. Dr. Christoph Redies), 2010–2012

## Herausragende Leistungen

Prof. Christoph Redies ist Mitherausgeber des Sonderhefts „Anatomie im Nationalsozialismus“, Annals of Anatomy, 2012, Band 193, Heft 3.

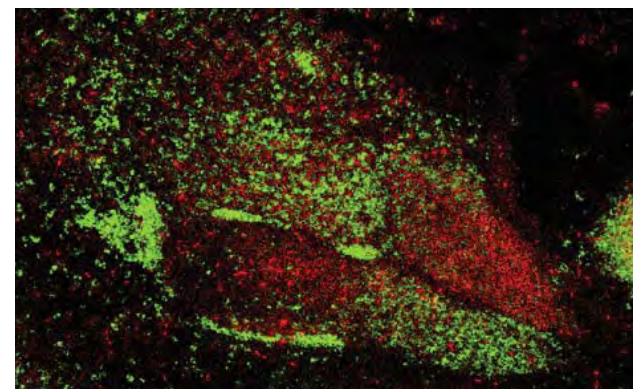


Abb. 1: Expression von Pcdh19 mRNA (rot) und Pcdh8 mRNA (grün) in der Amygdala der postnatalen Maus.  
Fig. 1: Expression of Pcdh19 mRNA (red) and Pcdh8 mRNA (green) in the amygdala of the postnatal mouse.

# Anatomy I

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 molecular basis of brain development is investigated. Other research interests include experimental aesthetics, clinical anatomy and the history of anatomy.

## Research projects

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

Photographs of art images and natural scenes share scale-invariant (fractal-like) properties in their Fourier power spectrum. The human visual system is adapted to the neural processing of natural scene contents. In this project, additional statistical properties of aesthetic images are determined and compared to those of other categories of man-made and natural images. The aim of the project is to relate the statistical properties of aesthetic images to basic functions of the visual system.

**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 experiment and with EEG recordings, we will 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.

**Molecular basis of functional organization and dysfunction in the limbic system of the mouse**

The expression of 15 cadherins is mapped in the developing and mature amygdala and hippocampus of the mouse. In these limbic brain structures, each cadherin has a spatially restricted expression pattern, which differs from that of other cadherins. Based on the expression patterns, changes in functional morphology are studied in the Reeler mutant mouse, which shows deficits in the migration of young neurons (Fig. 1).

**Analysis of the expression and function of ADAM family members during chicken embryogenesis**

In this project, the expression of ADAM family members during the development of the chicken embryo is investigated. We showed that each ADAM gene is expressed in specific cell layers and subregions of embryonic retina and the feather buds. In another project, it was demonstrated that ADAM17 plays a role in blood vessel formation in the brain (Fig. 2).

**Analysis of gene regulation, expression patterns and function of cadherins in the spinal cord of chicken embryo**

Several members of the cadherin family of adhesion molecules are expressed in spatially restricted dorsoventral domains in the spinal cord of the chicken embryo. We are studying how this expression is regulated by Pax genes. Moreover, the effects of a dysregulation of expression on the functional morphology of the spinal cord are investigated.

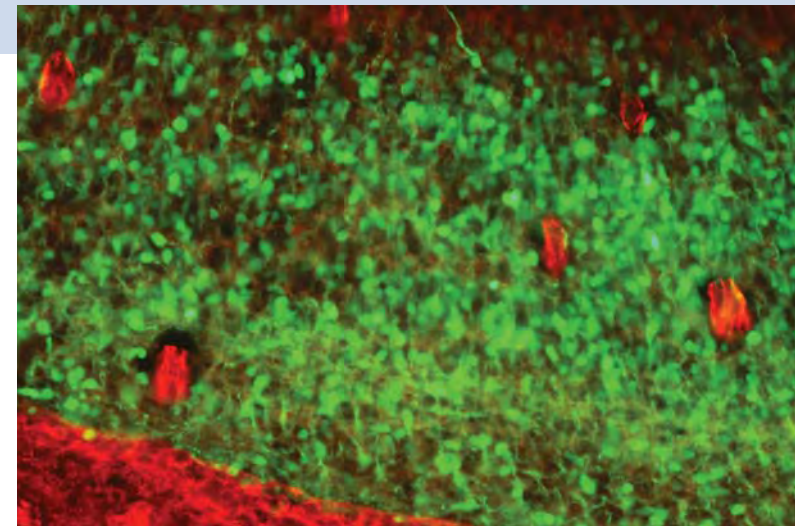


Abb. 2: Expression von Fibronectin in Blutgefäßen und Meningen (rot) und grün fluoreszierendem Protein in elektroporierten Nervenzellen im optischen Tectum des Huhnembryos.  
Fig. 2: Expression of fibronectin in blood vessels and meninges (red) and green fluorescent protein in electroporated nerve cells in the optic tectum of the chicken embryo.

## Further projects

**Analysis of cadherin expression in an Alzheimer mouse model**

**Analysis of cadherin expression during kidney development**

**Studies on the pathology of human prenatal development**

**Studies on the surgical anatomy of the limbs**

**Anatomy in the Third Reich**

## Outstanding achievements

Prof. Christoph Redies is co-editor of the special issue „Anatomy in the Third Reich“, Annals of Anatomy, 2012, Volume 194, Issue 3.

## Publications

- Hertel N, Redies C, Medina L. Cadherin expression delineates the divisions of the postnatal and adult mouse amygdala. 2012. Journal of Comparative Neurology. 520:3982–4012
- Lin J, Wang C, Redies C. Expression of delta-protocadherins in the spinal cord of the chicken embryo. 2012. Journal of Comparative Neurology. 520:1509–1531
- Lin J, Lemke C, Redies C, Yan X, Mix E, Rolfes A, Luo J. ADAM17 overexpression promotes angiogenesis by increasing blood vessel sprouting and pericyte number during brain microvessel development. 2011. Int. J. Dev. Biol. 55:961–968
- Blickhan M, Kaufmann JM, Denzler J, Schweinberger SR, Redies C. 1/f(p) Characteristics of the Fourier power spectrum affects ERP correlates of face learning and recognition. 2011. Biol. Psychol. 88:204–214
- Redies C, Amirshahi SA, Koch M, Denzler J. PHOG-derived aesthetic measures applied to color photographs of artworks, natural scenes and objects. 2012. LNCS. 7583:522–531



Nach der Neubesetzung des Lehrstuhls erfolgten 2011 und 2012 ein Neuaufbau von Arbeitsgruppen, eine Erneuerung der Labors und die Neugestaltung der Lehre. Als wesentliches Gerät für die zukünftige experimentelle Ausrichtung wurde als Großgerät ein 2-Photonenmikroskop für intravitale Mikroskopie beschafft. Neue Drittmittelprojekte, darunter DFG-Normalverfahren, wurden erfolgreich eingeworben. Daneben wurden innovative Lehrkonzepte, wie z.B. die Internet-basierte Histologie sowie Veranstaltungen zur gezielten Vorbereitung auf das Physikum eingeführt.

## Forschungsprojekte

### Intravitalmikroskopie der Darmschleimhaut

(Prof. Dr. Andreas Gebert), DFG 2007-2015

Durch das neuartige Verfahren der intravitralen Autofluoreszenz-2-Photonenmikroskopie können Schleimhäute, insbesondere des Darms, im lebenden, narkotisierten Versuchstier untersucht und Bewegungsvorgänge *in vivo* verfolgt werden. Dies nutzen wir u.a. dazu, die Erneuerung der Deckzellschicht bei Verletzung zu untersuchen, das Eindringen von Nanopartikeln in Darmwand und Organismus sowie die Invasion von pathogenen Bakterien. Von besonderem Interesse sind hierbei die Reaktionen von Zellen des Immunsystems, die unterhalb der Eintrittsstellen liegen.

### Molekulare Neuroendokrinologie

(Prof. Dr. Gustav F. Jirikowski), DAAD bis 2014

Steroidhormone sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Sie beeinflussen Verhalten und Befinden und steuern die Ausschüttung von Hypophysenhormonen. Allerdings haben nur wenige der Steroid-empfindlichen Hirnregionen klassische Kernrezeptoren für Steroide. Wir konnten nachweisen, dass Nervenzellen in zahlreichen Hirnregionen Steroid-Bindungsglobuline herstellen. Im Hypothalamus wird Corticosteroid-bindendes Globulin exprimiert, das offenbar bei der zentralen Stressantwort eine wichtige Rolle spielt.

### Neuartige chromogene Substrate für die histochemische Detektion (PD Dr. Reimar Krieg), 2011-2013

Cyanin-Farbstoffe als neuartige Peroxidase-Substrate werden in Kooperation mit der Dyomics GmbH Jena synthetisiert und charakterisiert. Anders als klassische Benzidin-Derivate oder AEC ergeben diese erstmalig tieffarbige spezifische Reaktionsprodukte mit hohen Extinktionskoeffizienten und schmalbandigen spektralen Eigenschaften. Sie eignen sich sowohl für transmissions- als auch für fluoreszenzmikroskopische Anwendungen. Struktureigenschaften-Betrachtungen und die Aufstellung einer allgemeinen Leitstruktur sind Ausgangspunkt für weitergehende Arbeiten.

### Analyse der Tricellulin-regulierten Makromolekülpassage in Epithelien (Dr. Jan F. Richter), IZKF 2012-2013

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. Tricellulin, ein an trizellulären epithelialen Zellverbindungen lokalisiertes Tight-junction-Protein, reguliert vermutlich die Durchlässigkeit der Zellverbindungen und wird von uns mittels Überexpressions- und Knock-Down-Ansätzen hinsichtlich seiner Effekte auf die epitheliale Makromolekülpassage charakterisiert.

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Gebert

Adresse: Teichgraben 7, 07743 Jena

andreas.gebert@med.uni-jena.de

www.anatomie2.uniklinikum-jena.de

### Expression und funktionelle Bedeutung von Corticosteroid-bindendem Globulin (CBG) im Gehirn

(Dr. Elena Sivukhina), versch. Stipendien 2011

Mit Immunzytochemie, *in situ*-Hybridisierung und RT-PCR konnten wir zeigen, dass im Gehirn von Ratte und Maus sowie beim Menschen in bestimmten Nerven- und Gliazellen CBG exprimiert wird, vielfach unabhängig von klassischen Steroidrezeptoren. In einem CBG-Knockout-Mausmodell wurden Veränderungen der neuroendokrinen Regulation sowie ein verändertes Stress- und Sozialverhalten beobachtet. Die Sequenzierung von hypothalamischem CBG ergab Homologie mit Leber-CBG. Offenbar geht die Bedeutung von CBG im Gehirn weit über die eines reinen Steroidtransporters hinaus (Abb.).

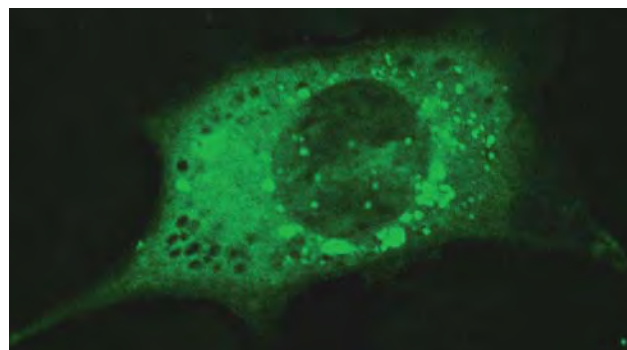


Abb.: Immunofluoreszenz von CBG in einer HT22-Hippocampuszelle. Das Steroid-Bindungsglobulin zeigt unterschiedliche subzelluläre Lokalisation.

Fig.: CBG immunofluorescence in a cultured HT22 hippocampus cell. The steroid binding globulin shows a distinct subcellular localization.

### Weitere Projekte

### Rauschunterdrückende Rekonstruktion multidimensionaler Bilddaten der intravitralen 2-Photonenmikroskopie (M.Sc. Torsten Bölke)

### Expression von Steroid-Bindungsglobulinen im olfaktorischen System der Ratte (Dr. Wilfried Dölz)

### Steroidderivate als neuartige Antimalariamittel (PD Dr. Reimar Krieg)

### Ultrastrukturelle Veränderungen der Niere nach Schwermetallvergiftungen bei der Ratte (Dr. Hartmut Oehring)

### Bedeutung von Glucocorticoiden für chronische Hypertonie und metabolisches Syndrom (Dr. Hans Hendrik Schäfer)

In 2011 and 2012, new scientific work groups were established in the Institute of Anatomy II, the labs were refurbished and new teaching concepts were introduced. A 2-photon microscope was purchased and built up, and will be used in the next years for intravitral microscopy. Numerous new projects, most of which are funded by the DFG, were raised. 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 based on tissue autofluorescence is employed to study *in vivo* the mucosal membranes, 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 renewal of the epithelial layer, the uptake of nanoparticles, and the entry of pathogenic micro-organisms via the mucosae. The interaction of local tissue elements, particles, bacteria and cells of the immune system are of specific interest in our projects.

### Molecular neuroendocrinology

Steroid hormones are capable of crossing the blood brain barrier. They influence behavior and mood and control release of pituitary hormones. However, only few of the steroid responsive brain regions contain classical nuclear steroid receptors. We found that neurons in various brain regions express corticosteroid binding globulin which seems to play an important role in central stress response.

### Novel chromogenes for histochemical detection

In continuation of efforts on the development of peroxidase triggered self-anchoring styryl-dyes for fluorescence microscopy, cyanine dyes were synthesized and characterized histochemically. They represent promising candidates for a new class of self-anchoring peroxidase substrates for both bright field and fluorescence microscopy. In contrast to diaminobenzidine derivatives and AEC, they feature high extinction coefficients and small absorption and emission bands and represent novel chemical leads for ongoing studies. This project is a collaboration with the Dyomics GmbH Jena.

### Analysis of tricellulin-regulated passage of macromolecules 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 investigate this barrier function using fluorescence-optical approaches at high temporal and spatial resolution. Overexpression and knock-down strategies are used to investigate effects of the tight junction protein tricellulin – a putative regulator of 'tightness' of cell-cell-contacts at tricellular junctions – on barrier function to macromolecules.

### Expression and functional relevance of corticosteroid-binding globulin (CBG) in the brain

Using immunocytochemistry, *in situ* hybridization, and RT-PCR, we showed that CBG is expressed in brain of rats, mice and humans. CBG was identified in specific neurons and glial cells, mostly independent of classical nuclear glucocorticoid receptors. In CBG knockout mice, we observed changes in neuroendocrine regulation, altered stress response and changes in social behavior. Sequencing of hypothalamic CBG cDNA revealed complete homology with CBG cDNA derived from liver. It is likely that the relevance of brain CBG exceeds that of a mere steroid transporter (Fig.).

### Further projects

### Denoising of multidimensional two-photon-microscopy data

### Expression of steroid binding globulins in the rat olfactory system

### Steroid derivatives as novel anti-malaria therapeutics

### Ultrastructural changes in rat kidney after heavy metal intoxication

### Significance of glucocorticoids for chronic hypertension and metabolic syndrome

## Publications

- El-Emam Dief A, Caldwell JD, Jirikowski GF. Colocalization of P450 aromatase and oxytocin immunostaining in the rat hypothalamus. 2012. Horm Metab Res. doi:10.1055/s-0032-1327680
- Klinger A, et al. Complex morphology and functional dynamics of vital murine intestinal mucosa revealed by autofluorescence 2-photon microscopy. 2012. Histochem Cell Biol 137:269-78
- Oehring H, et al. Ultrastructural and ultraimmunohistochemical changes upon partial nephrectomy and uranyl intoxication in the rat kidney. 2012. Exp Toxicol Pathol. doi: 10.1016/j.etp.2012.01.002
- Schäfer HH, et al. Altered homeostasis of systemic glucocorticoids as related to obesity, glucose tolerance, and smoking. 2012. Horm Metab Res. doi: 10.1055/s-0032-1323741
- Sivukhina E, et al. Intrinsic expression of transcortin in neural cells of the mouse brain: a histochemical and molecular study. 2012. J Exp Biol. doi: 10.1242/jeb.076893

# Biochemie I

Das Institut trägt durch seine Forschung zur Vertiefung unserer Erkenntnisse über die molekularen Grundlagen des Lebens bei. Ein solches Verständnis ist die Voraussetzung, um gezielt in zelluläre Prozesse, die Krankheiten zugrunde liegen, eingreifen zu können, und stellt daher auch den Schwerpunkt in der Lehre dar. Ein neu eingeworbenes „Spinning disk-Mikroskop“ wird dabei unsere Forschung und Vernetzung in den Schwerpunkten „Medizinische Optik und Photonik“ & „Zelluläre Signaltransduktion“ weiter verstärken.

## Forschungsprojekte

**Mechanismus, Kontrolle und zelluläre Funktion von Cobl-vermittelter Aktinnukleation** (Prof. Dr. Britta Qualmann, PD Dr. Michael Kessels), DFG SPP1464 2010-2013

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 (Ahuja et al., 2007, Cell). Wir charakterisieren die Wirkungsweise und Protein-Interaktionen dieser Cytoskelettkomponente und analysieren die zellbiologischen Funktionen von Cobl in der neuronalen Morphogenese und Netzwerkbildung (Schwintzer et al., 2011).

**Differentiell regulierte, dynamische Syndapin-Komplexe als Modulatoren von Membrantopologie und -transport** (Prof. Dr. Britta Qualmann), DFG 2009-2013

Syndapine vernetzen und koordinieren cytoskelettale und Vesikelbildungsmaschinerien. Diese Funktionen basieren auf der Bildung von multivalenten, Syndapin-Interaktionspartnern vernetzenden Überstrukturen, die mit Membranen assoziieren und zu deren Krümmung führen (Qualmann et al., 2011). *In vivo* sind diese Funktionen für Membrantransportprozesse und Zellmorphologiekontrolle kritisch (Koch et al., 2012).

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

(Prof. Dr. Britta Qualmann), DFG 2008-2015

Die synaptische Transmission ist zwingend auf eine effektive und akkurate kompensatorische Endocytose in präsynaptischen Nervenendigungen angewiesen. Unsere Untersuchungen haben zu einem vertieften Verständnis synaptischer Membrantransportprozesse beigetragen und darüber hinaus erlaubt, die molekularen Mechanismen von Neurotransmission und synaptischer Plastizität und ihrer physiologischen Bedeutung weiter zu erhellen (Koch et al., 2011).

**HighOmics: Entwicklung und Applikation nativer und automatisierter Proteomics-basierter Biomarkersuche**

(PD Dr. Heidrun Rhode), TAB 2010-2013

Projekthinhalte sind Entwicklung, Erprobung und Applikation von High-Throughput Tools für die massenspektrometrische Analyse mehrerer Tausend Fraktionen pro Probe zur Biomarkersuche in Serum und Plasma. Die Basis dafür stellt ein parallelisiertes nichtdenaturierendes chromatographisches Verfahren dar. Voraussetzung sind eine Probenbank der Hautklinik, ein neu entwickelter automatischer Forschungsaufbau und versatile Analysesoftware von im Verbund kooperierenden Firmen (Abb. 2).

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

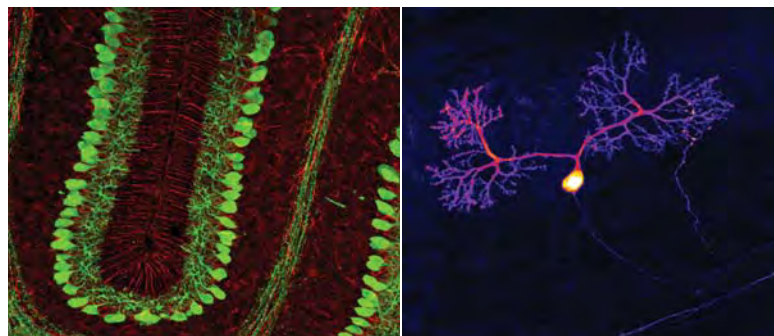


Abb. 1: Der Aktinnukleator Cobl ist wesentlich für die Entwicklung von Purkinjezellmorphologie im Kleinhirn; siehe Publikation bzw. Titelbild in *Journal of Neuroscience* (Haag et al., 2012)

Fig. 1: The actin nucleator Cobl is crucial for the development of Purkinje cell architecture in the cerebellum; see publication and cover illustration in *Journal of Neuroscience* (Haag et al., 2012)

**Der Aktinnukleator Cordon-Bleu (Cobl) – Aufklärung von Regulationsmechanismen und zellulärer Funktion** (PD Dr. Michael Kessels), DFG 2011-2014

Das Projekt soll wesentliche neue und detaillierte Einsichten in die Regulation von Aktindynamik erzielen. Die Aufdeckung von Cobl-Interaktion, die die Aktivität bzw. die subzelluläre Funktion dieses kraftvollen Aktinnukleators kontrollieren (Haag et al., 2012), wird unser molekulares Verständnis der Funktionen des kortikalen Aktincytoskeletts sowie von Prozessen wie Neuromorphogenese und Bildung neuronaler Netzwerke entscheidend erweitern (Abb.1).

## Weitere Projekte

**Mechanismus und Kontrolle von Aktinnukleation in der Zellvolumenregulation**

(Prof. Dr. Britta Qualmann), DFG GRK 1715 2012-2016

**Optische Analyse von Membrantopologie- und Membrandynamikdefekten in Axonopathien**

(Prof. Dr. Britta Qualmann), IZKF 2012-2014

**Untersuchungen zur Verknüpfung von nukleozytoplasmatischer Signalübertragung und synaptischer Plastizität** (Prof. Dr. Britta Qualmann), IZKF 2012-2014

**Die Rolle von Phosphoinositiden in der Bildung, Aufrechterhaltung und Plastizität von Dornfortsätzen**

(PD Dr. Michael Kessels), IZKF 2012-2014

**Adaptation der Dialyseeinheiten an Liquidhandling Systemen, Prüfung und Applikationen**

(PD Dr. Heidrun Rhode), ZIM 2012-2014

## Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Britta Qualmann wurde 2012 in den wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Zellbiologie (DGZ) berufen.

# Biochemistry I

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.

A spinning disk microscope granted by the DFG will thereby strengthen our research and networking in the research focuses "Signaling in Cells" & "Medical Optics and Photonics".

## Research projects

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

Correct formation and plasticity of cellular morphology is essential for life of all eukaryotes. With Cobl, we have identified a novel, very potent actin nucleator, which is indispensable for correct morphogenesis of nerve cells (Ahuja et al., 2007, Cell). Currently, we are 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 (Schwintzer et al., 2011).

**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 (Qualmann et al., 2011). Further investigations *in vivo* demonstrate that these functions are crucial for membrane trafficking and cell morphology control (Koch et al., 2012).

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

Synaptic transmission critically relies on effective and accurate compensatory endocytosis in presynaptic nerve endings. Our investigations led to a deeper understanding of synaptic membrane trafficking processes and the role of syndapin I in these functions. Furthermore, we contributed to unraveling molecular mechanisms of neurotransmission and synaptic plasticity and their physiological importance (Koch et al., 2011).

**Development and application of non-denaturing and automatized proteomics-based biomarker search tools**

We develop, test and apply high-throughput tools to favor mass spectrometric analysis of several thousand fractions per sample (Fig. 2). The method is based on parallelized chromatographic procedures preserving the native state of proteins and all non-proteinaceous constituents from plasma and serum. Joint partners support the project by supplying a biobank (Dermatology), a newly developed experimental setting of an automatized workstation and versatile software tools (cooperating firms).



Abb. 2: Automatische Probenfraktionierung zur Biomarkersuche  
Fig. 2: Automatic sample fractionation for biomarker search

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

The project aims at generating important new and detailed insights into the regulation of actin dynamics. The identification of Cobl interactions that control the activity and/or the subcellular function of this powerful actin nucleation machinery (Haag et al., 2012) will critically expand our molecular understanding of the functions of the cortical actin cytoskeleton that underly neuro-morphogenesis and the formation of neuronal networks. (Fig. 1).

## Further projects

**Mechanism and control of actin nucleation in cell volume control**

**Optical analysis of membrane topology and membrane dynamic defects in axonopathies**

**Investigating the crosstalk between nucleocytoplasmic signaling and synaptic plasticity**

**Phosphoinositides in spine formation, maintenance and plasticity**

**Adaptation of micro dialysis units to liquid handling systems, evaluation and application**

## Outstanding achievements

Prof. Dr. Britta Qualmann was appointed into the Advisory Board of the German Society for Cell Biology (DGZ) in 2012.

## Publications

- Haag N, et al. The actin nucleator Cobl is crucial for Purkinje cell development and works in close conjunction with the F-actin binding protein Abp1. 2012. *J. Neurosci.* 32:17842-56
- Koch N, et al. Abp1 utilizes the Arp2/3 complex activator Scar/WAVE in bristle development. 2012. *J Cell Sci.* 125:3578-89
- Koch D, et al. Proper synaptic vesicle formation and neuronal network activity critically rely on syndapin I. 2011. *EMBO J.* 30:4955-69
- Qualmann B, Koch D, Kessels MM. Let's go bananas: revisiting the endocytic BAR code. 2011. *EMBO J.* 30:3501-15
- Schwintzer L, Koch N, Ahuja R, Grimm J, Kessels MM, Qualmann B. The functions of the actin nucleator Cobl in cellular morphogenesis critically depend on syndapin I. 2011. *EMBO J.* 30:3147-359

Die Arbeitsgruppen des Instituts beschäftigen sich mit Signaltransduktionsprozessen bei der Tumorgenese und bei entzündlichen Erkrankungen. Dabei interessieren wir uns einerseits für die Aufklärung der molekularen Mechanismen, die diesen Signalprozessen zugrunde liegen und sie modulieren, und andererseits für die Identifizierung und Charakterisierung von Inhibitoren dieser Signalwege. Im Mittelpunkt stehen dabei der Wnt/ $\beta$ -Catenin- und der Jak/Stat-Signalweg und deren Crosstalk mit anderen Signalwegen. Zudem beschäftigen wir uns mit der Regulation Cadherin-vermittelter epithelialer Zell-Zellkontakte und der Tight Junctions.

## Forschungsprojekte

**Expression von rekombinanten humanen Proteinen in murinen pro-B Zellen und ihre Anwendung zur gezielten Inhibition krankheitsrelevanter zellulärer Kommunikationsprozesse** (Prof. Dr. Karlheinz Friedrich), TAB 2009-2011

Rekombinante Glycoproteine mit nativer eukaryontischer Struktur werden unter Einsatz von Hochdichte-Zellkulturen exprimiert. Die beiden Beispielproteine EMMPRIN (Induktor von Proteasen mit Relevanz bei der Invasivität von Tumorzellen) und TSLP Rezeptor (Signalmediator bei allergischem Asthma) wurden in präparativen Mengen und bioaktiver Form gewonnen und dienen derzeit zur Aufklärung von krankheitsrelevanten Signalwegen und als Ausgangssubstanzen für die Erzeugung inhibitorischer Antikörper.

**Entwicklung eines fluoreszenzbasierten zellulären Testsystems zur Evaluierung von Inhibitoren des Her2/NEU-Rezeptors** (Prof. Dr. Karlheinz Friedrich), BMBF 2011-2014

Mit Hilfe eines neuen sensitiven, quantitativen zellulären Testsystems werden Antikörper und Antikörperfragmente auf Inhibition der Aktivität des oncogenen Her2/NEU-Rezeptors in Brustkrebs-Zelllinien und primären Brusttumorzellen evaluiert.

**Der Crosstalk zwischen Östrogenrezeptor- und  $\beta$ -Catenin-Signaling** (Prof. Dr. Otmar Huber), DFG FOR1054 2008-2011

Das Vorliegen geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Manifestation und der Ausprägung von Krankheiten, z.B. bei der Myocardhypertrophie oder Tumorgenese, ist vielseitig anerkannt. Jedoch sind die molekularen Mechanismen, die hierfür verantwortlich sind, weitgehend unbekannt. Sexualhormonen und ihren Rezeptoren wird hierbei eine wichtige Rolle im Zusammenspiel mit weiteren Signalwegen zugeschrieben. Dieses Projekt untersucht den Crosstalk zwischen  $\beta$ -Catenin- und Östrogenrezeptor-Signaltransduktion in diesem Zusammenhang.

**Posttranslationale Modulation der Tight Junction-Struktur und -Funktion**

(Prof. Dr. Otmar Huber), DFG FOR 721 2010-2013

Tight Junctions spielen eine zentrale Rolle für die Barriere-Funktion von epithelialen und endothelialen Zell Layern. Eine beeinträchtigte Tight Junction-Funktion wurde u. a. bei entzündlichen Darmerkrankungen oder Nierenerkrankungen beschrieben. Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung spezifischer posttranslativ Modifikationen, wie Phosphorylierungen, Ubiquitinierung oder Sumoylierung von Tight Junction Proteinen und deren Einfluss auf die Tight Junction-Struktur und -Funktion (Abb.).

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

**Steroidmetabolismus und Entzündung**

(Dr. Martin Schmidt)

Es werden die Wirkungen von Entzündung und inflammatorischen Faktoren auf den lokalen Steroidmetabolismus in verschiedenen Zellkulturmodellen und in primären Synovialzellen untersucht und in Beziehung zur Wirkung der Metaboliten auf das Entzündungsgeschehen gesetzt. Daraus wurden tatsächlich entzündungsmodulierende Metaboliten identifiziert. Derzeit werden die relevanten Enzyme identifiziert und genetische Varianten auf ihre Rolle bei der Entstehung der rheumatoiden Arthritis untersucht.

**Weitere Projekte**

**Adaptierbares zellbiologisches Verfahren zur Charakterisierung und Quantifizierung der biologischen Aktivität von pharmakologisch relevanten Rezeptor-Liganden-Systemen** (Prof. Dr. Karlheinz Friedrich), TAB 2012-2014

**Untersuchungen zu fehlgeleiteten JAK/STAT-Signalwegen in soliden Tumoren**

(Prof. Dr. Karlheinz Friedrich), Mildred-Scheel-Stiftung

**Die Rosetta-Stone-Proteine Nit1 und Fhit**

(Prof. Dr. Otmar Huber), Boehringer Ingelheim Stiftung

**Natürliche Inhibitoren der Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaltransduktion** (Prof. Dr. Otmar Huber), IZKF

**Aromatase - Krankheitsrelevante Varianten und Transkriptionsmechanismen** (Dr. Martin Schmidt)

**Mechanismen der Fettzell-Differenzierung und des Fettzell-Verlustes** (Dr. Martin Schmidt)

## Herausragende Leistungen

Die Arbeitsgruppe von Prof. Karlheinz Friedrich wirkte an der Organisation des 15. und 16. Meetings „Signal Transduction: Receptors, Mediators and Genes 2011 und 2012“ in Weimar mit. Prof. Otmar Huber war Co-Organisator des 2012 in Bordeaux stattfindenden „First International Workshop on Pontin and Reptin“.

Signal transduction active during tumorigenesis and in inflammatory disease is in the focus of the three groups working at the institute. Mainly we are interested in the elucidation of the molecular mechanisms that underlie and modulate these signaling pathways. In addition, we try to identify and characterize inhibitors of these signaling cascades. Specifically, we are interested in Wnt/ $\beta$ -catenin and Jak/Stat signaling and the crosstalk with other pathways. Furthermore, we study the regulation of cadherin-mediated cell-cell contacts and of tight junctions.

## Research projects

**Expression of recombinant human proteins in murine pro-B cells and their application to target disease-relevant cellular communication processes**

Recombinant glycoproteins of native eukaryotic structure are expressed employing high density cell culture. As examples, proteins EMMPRIN (Inducer of proteases with relevance for tumor invasiveness) and TSLP Receptor (Signal mediator in allergic asthma) were produced in preparative amounts and bioactive form and are subjected to functional studies and as starting substances for the generation of inhibitory antibodies.

**Development of a fluorescence-based cellular assay system for the evaluation of inhibitors of Her2/NEU receptors**

Using a new sensitive and quantitative cellular test system, antibodies or fragments of antibodies will be evaluated for their inhibitory activity on oncogenic Her2/Neu receptors in breast cancer cell lines and primary tumor cells.

**Estrogen-receptor crosstalk with  $\beta$ -catenin signaling**

The existence of sex-related differences in the manifestation and outcome of disease e.g. myocardial hypertrophy or tumorigenesis is well accepted. However, the molecular mechanisms involved in these differences are unknown. Sex hormones and their receptors appear to play an important role in this context. We investigate the crosstalk of  $\beta$ -catenin and estrogen receptor signaling in this context.

**Posttranslational modulation of the tight junction structure and function**

Tight junctions are of central importance for the barrier function of epithelial and endothelial cell layers. An impaired tight junction function was observed in inflammatory bowel and kidney diseases. The aim of this project is to investigate the specific role of defined posttranslational modifications such as phosphorylation, ubiquitination or sumoylation of tight junction components on tight junction structure and function (Fig.).

**Steroid metabolism in inflammation**

The project is focussed on steroid metabolism in inflammatory diseases. The relationship of inflammation and steroid metabolism led to identification of metabolites, which modulate inflammation. Currently, the enzymes involved in generation of these metabolites and genetic variants are investigated for their role in rheumatoid arthritis.

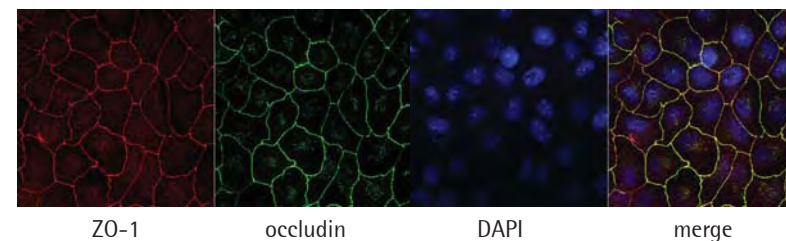


Abb.: Immunfluoreszenzmikroskopische Lokalisation der Tight Junction-Proteine ZO-1 und Occludin  
Fig.: Immunofluorescence microscopical localization of the tight junction proteins ZO-1 and occludin.

**Further projects**

**Development of a versatile setup for the characterization and quantification of biological activities of receptor-ligand systems of pharmacological relevance**

**Investigation on aberrant JAK/STAT signaling in solid tumors**

**The Rosetta-Stone proteins Nit1 and Fhit**

**Natural inhibitors of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling**

**Aromatase - Disease relevant variants and transcriptional mechanism**

**Mechanisms of adipocyte differentiation and adipocyte loss**

## Outstanding achievements

The group of Prof. Karlheinz Friedrich participated in the organization of the 15th and 16th Meeting „Signal Transduction: Receptors, Mediators and Genes 2011 and 2012“ in Weimar. Prof. Otmar Huber was co-organizer of the „First International Workshop on Pontin and Reptin“ in Bordeaux in 2012.

## Publications

- Zugowski C, Lieder F, Müller A, Gasch J, Corvinus FM, Moriggl R, Friedrich K. STAT3 controls matrix metalloproteinase-1 expression in colon carcinoma cells by both direct and AP-1-mediated interaction with the MMP-1 promoter. 2011. Biol. Chem. 392: 449-59
- Jakobsen TH, et al. A sulfur rich molecule from garlic, inhibits genes controlled by quorum sensing. 2012. Antimicrob Agents Chemother 56:2314-25
- Hackel D, et al. Analgesic drug delivery through a transiently opened perineural barrier in rats. 2012. Proc Natl Acad Sci USA 109:E2081-2027
- Dörfel MJ, Huber O. Modulation of tight junction structure and function by kinases and phosphatases targeting occludin. (2012) J Biomed Biotechnol doi:2012:807356
- Yang L, et al. Desmoplakin has a tumor suppressive function through inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in human lung cancer. 2012. Carcinogenesis 33:1619-1624

# Physiologie I: Neurophysiologie

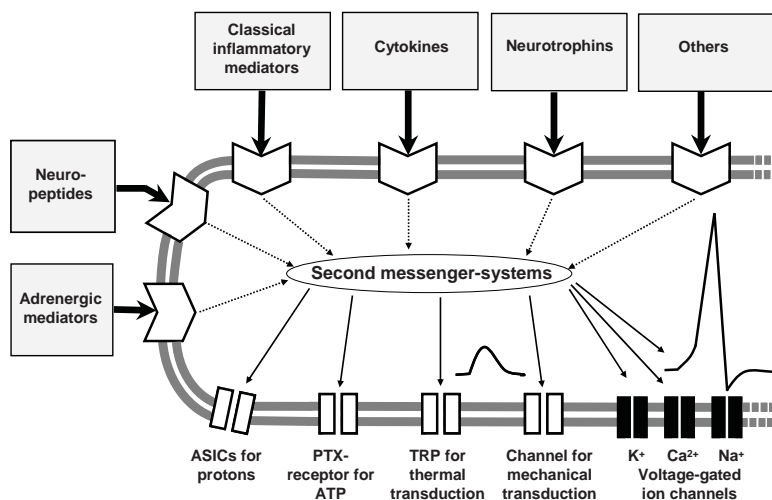
Das Institut befasst sich in der Forschung vor allem mit den Interaktionen des Nervensystems und des Immunsystems bei Arthritis, und dies ist relevant sowohl für die Schmerzentstehung bei Arthritis als auch für die Ausprägung der Entzündung. Das Institut wirkt beim überregionalen BMBF-Forschungsverbund „Immunopain“ mit (Koordinator Prof. Schaible). Das Institut ist zusammen mit dem Institut für Physiologie II für die vorklinische Physiologie-Ausbildung von Human- und Zahnmedizinern im Hauptfach sowie für die Ausbildung von Pharmazeuten und Informatikern im Nebenfach verantwortlich.

## Forschungsprojekte

### Die Rolle inflammatorischer Zytokine bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der mechanischen Sensibilisierung von nozizeptiven Gelenkafferenzen

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible), DFG 2008-2014

In diesem Projekt wird untersucht, welches Potential proinflammatorische Zytokine haben, nozizeptive Gelenkafferenzen langfristig für mechanische Reize zu sensibilisieren. Diese Sensibilisierung ist eine wichtige neuronale Grundlage der mechanischen Hyperalgesie (Druckschmerz, Bewegungsschmerz) bei Gelenkentzündungen (Abb.).



### Neuroimmunologische Mechanismen des entzündlichen Gelenkschmerzes

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible), BMBF 2010-2013

In diesem Projekt wird untersucht, wie immunologische Faktoren bei einer Gelenkentzündung das nozizeptive System im Sinne einer Neuroplastizität verändern. Erfasst werden Änderungen des Verhaltens und der Lokomotion, die Regulation der Expression neuronaler Rezeptoren in peripheren Nervenfasern und im Rückenmark, die Einwanderung von Entzündungszellen in neuronale Strukturen und die Interaktion zwischen Immunzellen und Nervenzellen.

Direktor: Prof. Dr. Hans-Georg Schaible  
Adresse: Teichgraben 8, 07743 Jena  
Hans-Georg.Schaible@mti.uni-jena.de  
www.physiologie.uniklinikum-jena.de/Physiologie\_1.html

### Validierung der Blut-assoziierten Arthropathie der Ratte hinsichtlich schmerz-assoziiertem Verhalten als Modell für Gelenkschmerz bei Hämophilie (Dr. Michael Böttger), IASP Early Career Research Grant 2010-2011

Hämophilie-Kranke erleiden immer wieder Gelenkblutungen, die progressiv zu pathologischen Gelenkveränderungen führen und erhebliche Schmerzen erzeugen. Ziel dieses Projektes ist es, ein Tiermodell für die Untersuchungen der Schmerzmechanismen bei Hämophilie zu etablieren.

### Arbeitnehmer mit anerkannter berufsbedingter Schwerhörigkeit und schwerhörige Musiker: Welche Rolle spielt es für die zentrale Verarbeitung, ob es berufsspezifische Signale sind? (Dr. Edeltraud Emmerich), BGN 2009 - 2011

In diesem Projekt werden Arbeiter und Musiker mit Schwerhörigkeit untersucht mit der Fragestellung, ob das reduzierte Hörvermögen zentral kompensiert werden kann, wenn berufsspezifische akustische Signale dargeboten werden.

## Weitere Projekte

### Auswirkung einer Spreading Depression (SD) im Hirnstamm der adulten Ratte auf kardiovaskuläre Funktionen (Prof. Dr. Frank Richter)

### Spinale Wirkung von Zytokinen (PD Dr. Andrea Ebersberger)

### Wirkung von Zytokinen auf die Expression von TRP-Ionenkanälen in Hinterwurzelganglienzellen (PD Dr. Gisela Segond von Banchet)

## Herausragende Leistungen

Die in Kooperation mit dem Institut für Systematische Zoologie und Evolutionsbiologie der FSU entstandene Arbeit „Videoradiographic analysis of the range of motion in unilateral experimental knee joint arthritis in rats“ wurde von der Deutschen Schmerzgesellschaft mit dem 2. Preis in der Kategorie „Grundlagenforschung“ ihres Förderpreis für Schmerzforschung 2012 ausgezeichnet.

# Physiology I: Neurophysiology

The institute investigates primarily the interactions between the nervous system and the immune system in arthritis, and this is important for the generation of arthritic pain as well as for the expression of inflammation. The institute is part of the national research group "Immunopain" (Coordinator Prof. Schaible) which is funded by the BMBF. Together with the Institute of Physiology II, our institute is responsible for the pre-clinical physiology training of students of medicine and dentistry, and of pharmacy and computer science.

## Research projects

### The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of the sensitization of joint nociceptors to mechanical stimuli

In this project, we investigate the potential of proinflammatory cytokines to cause long-term sensitization of nociceptive joint afferents to mechanical stimuli. This sensitization is an important neuronal mechanism of mechanical hyperalgesia (pain upon pressure and movements) in the course of joint diseases (Fig.).

Abb.1 (S. 20): Schema der sensorischen Endigung eines Nozizeptors. Die Membran an der Unterseite zeigt Ionenkanäle für die Transduktion noxischer Reize, die ein Sensorpotential (SP) erzeugen, spannungsgesteuerte Natriumkanäle für die Erzeugung von Aktionspotentialen, und spannungsgesteuerte Kalium- und Calciumkanäle, die die Erregbarkeit kontrollieren. Der andere Teil der Membran zeigt Rezeptoren für Mediatoren.

Fig.1 (p. 20): Schematic drawing of a sensory ending of a nociceptor in the tissue. The membrane at the bottom shows ion channels for transduction (which produce a sensor potential, SP), a voltage-gated Na<sup>+</sup> channel for the generation of action potentials (APs), and voltage-gated K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channels which control excitability. The other part of the membrane displays receptors for mediators.

ASIC: acid sensing ion channel, PTX: Purinergic ion channel, TRP: Transient receptor potential, TTX: Tetrodotoxin.

### Neuroimmune mechanisms of inflammatory joint pain

In this project we investigate how immune factors in the course of joint inflammation alter the nociceptive system. We measure changes of the behaviour and locomotion, the regulation of the expression of neuronal receptors in peripheral nerve fibres and in the spinal cord, the invasion of inflammatory cells in neuronal structures and the interaction between immune cells and nerve cells.

### Validation of blood-associated arthropathy of the rat with respect to pain-associated behaviour as a model for joint pain in the course of hemophilia

Humans suffering from hemophilia develop progressive joint damage which causes significant pain. The aim of the project is to develop a model for research into the pain mechanisms of hemophilia.

### Workers and musicians with hardness of hearing: How important are profession-specific acoustic signals for the central processing in the acoustic system?

In this project, it is explored whether the hardness of hearing can be compensated by central mechanisms if profession-specific acoustic signals are presented.

## Further projects

### Effect of spreading depression (SD) in the brainstem of adult rat on cardiovascular functions

### Spinal effects of cytokines

### Effect of cytokines on the expression of TRP ion channels in dorsal root ganglion neurons

## Outstanding achievements

A joint work with the Institute of Systematic Zoology and Evolutionary Biology was awarded a second prize in the category 'Basic Research' of the Research prize for pain research 2012 of the German Pain Society.

## Publications

- Richter F, Natura G, Ebbinghaus M, Segond von Banchet G, Hensellek S, König C, Bräuer R, Schaible H-G. Interleukin-17 sensitizes joint nociceptors for mechanical stimuli and contributes to arthritic pain through neuronal IL-17 receptors in rodents. 2012. Arthritis Rheum. 64:4125-34
- Ebbinghaus M, Uhlig B, Richter F, Segond von Banchet G, Gajda M, Bräuer R, Schaible H-G. The role of interleukin-1B in arthritic pain: main involvement in thermal but not in mechanical hyperalgesia in rat antigen-induced arthritis. 2012. Arthritis Rheum. 64:3897-3907
- Vazquez E, Kahlenbach J, Segond von Banchet G, König C, Schaible H-G, Ebersberger A. Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain. 2012. Arthritis Rheum, 64: 2233-2242.
- Ebbinghaus M, Gajda M, Boettger MK, Schaible H-G, Bräuer R. The anti-inflammatory effects of sympathectomy in murine antigen-induced arthritis are associated with a reduction of Th1 and Th17 responses. 2012. Ann Rheum Dis, 71:253-261
- Boettger MK, Leuchtweis J, Schaible H-G, Schmidt M. Videoradiographic analysis of the range of motion in unilateral experimental knee joint arthritis in rats. 2011. Arthritis Res Ther. 13:R79.

# Physiologie II: Herz-Kreislauf-Physiologie

Forschungsschwerpunkt des Institutes für Physiologie II ist die Untersuchung der Struktur-Funktionsbeziehungen von Ionenkanälen, wobei sowohl molekularbiologische, elektrophysiologische, optische als auch mathematische Methoden zum Einsatz kommen. Der Fokus liegt dabei auf der Untersuchung kardialer Natriumkanäle und durch zyklische Nucleotide gesteuerter CNG- und HCN-Schrittmacherkanäle. Ein weiterer Themenschwerpunkt beschäftigt sich mit dem Einfluss ischämischer Bedingungen auf kardiale Ionenkanäle.

## Forschungsprojekte

**Pathophysiologie isolierter Herzmuskelzellen unter den Bedingungen von Hypoxie und Reoxygenation** (Prof. Dr. Klaus Benndorf, PD Dr. Vladimir Ganitkevitch), IZKF 2012-2014

Ischämie des Myokards führt zu einem Verlust der Pumpfunktion des Organs und zum Tode. Zur Untersuchung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen wurde die Piko-kammer-Technik verwendet, die es erlaubt, an isolierten Zellen physiologische und metabolische Parameter unter ischämischen Bedingungen zu messen und die Kardiomyozyten zu reoxygenieren, ohne Reperfusion durchzuführen. Ziel der Untersuchungen ist es, funktionelle Konsequenzen bei akuter Ischämie des Myokards sowie das Phänomen des Preconditioning besser zu verstehen.

**Analyse des Schaltverhaltens von Schrittmacherkanälen** (Prof. Dr. Klaus Benndorf, Prof. Dr. Thomas Zimmer, Dr. Jana Kusch), DFG 2007-2012

HCN-Schrittmacherkanäle sind von großer Bedeutung für die Erregbarkeit verschiedener neuronaler und kardialer Zelltypen. Unter Anwendung der konfokalen Patch-Clamp-Fluorometrie untersuchen wir mit Hilfe fluoreszierender Liganden das spannungs- und ligandenabhängige Schaltverhalten dieser Ionenkanäle. Der Fokus liegt dabei vor allem auf der Untersuchung der Kooperativität in homo- und heterotetrameren HCN-Kanälen. Durch Konkatenierungen soll die Rolle jeder individuellen Untereinheit aufgeklärt werden.

**Ligandenbindung und Aktivierungsgating in CNG-Kanälen** (Prof. Dr. Klaus Benndorf, Prof. Dr. Thomas Zimmer, Dr. Jana Kusch), DFG 2007-2012

Die zyklisch Nucleotid-gesteuerten (CNG) Kationenkanäle vermitteln die Signaltransduktion in Photorezeptoren und Riechsinneszellen. Unser Ziel ist die Beschreibung der molekularen Prozesse, die nach der Ligandenbindung zur Kanalöffnung führen können. Dafür wurden optische Methoden und die Patch-Clamp-Technik verwendet. Die gesammelten kinetischen Daten erlauben die Charakterisierung der liganden-induzierten Kanalaktivität mittels Markov-Modellen. Darüber hinaus tragen unsere Erkenntnisse über heterotetramere CNG-Kanäle zum Verständnis der Rolle der einzelnen Untereinheiten für den Mechanismus der Kanalöffnung bei.

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

**Spannungsgesteuerte Na<sup>+</sup>-Kanäle des Herzens und ihre Bedeutung für Ionenkanalerkrankungen** (Prof. Dr. Thomas Zimmer)

Ziel des Projektes ist die Aufklärung der molekularen Ursachen des kardialen Na<sup>+</sup>-Stromes im gesunden und erkrankten Herzen. Im Mittelpunkt stehen dabei molekularbiologische und elektrophysiologische Untersuchungen zur Charakterisierung der verschiedenen Herzkanäle, die Erstellung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei SCN5A-Ionenkanalerkrankungen, 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.

**Elektro- und Zellphysiologie in Mikrokammern: Messung von Ionenströmen und Ionenkonzentrationen in isolierten ischämischen Herzzellen und bei parakriner Sekretion** (Prof. Dr. Klaus Benndorf, PD Dr. Vladimir Ganitkevitch), DFG 2007-2012

Unter Hypoxie erleiden die Myokardzellen einen Mangel an Sauerstoff und Substraten, und verschiedene Stoffe werden in den Extrazellulärraum freigesetzt. Wir haben eine Technik etabliert, die es erstmals erlaubt, an isolierten Zellen physiologische Parameter unter ischämischen Bedingungen zu messen und dabei den Grad der Ischämie genau zu steuern. Mit diesem Ansatz sollen Stoffwechsellumstellungen während Ischämie eines Kardiomyozyten besser verstanden werden. Insbesondere soll die Steuerung des Stoffwechsels durch reaktive Sauerstoffspezies untersucht werden (Abb.).

## Weitere Projekte

**Beziehung zwischen Ligandenbindung und Rezeptoraktivierung in P2X-Rezeptoren** (Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Andrea Schweinitz), ab 2011

**Messung von Ligandenbindung und Kanalaktivierung eines einzelnen ligandengesteuerten Ionenkanals** (Dr. Ralf Schmauder, Prof. Dr. Klaus Benndorf), EU 2009-2013

# Physiology II: Cardiovascular Physiology

The main interest of the Institute of Physiology II is to characterize the structure-function relationship of ion channel proteins by means of molecular biological, electrophysiological, optical, and mathematical methods.

The main focus lies on voltage-gated cardiac sodium channels and the family of cyclic-nucleotide gated channels (CNG and HCN channels). Moreover, we are interested in the effect of ischemic conditions on ion channels in cardiac myocytes.

## Research projects

**Pathophysiology of single cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation**

Ischemia results in a loss of the myocardial function and cell death. To understand the pathophysiological mechanisms involved a technique was used that allows to study physiological and metabolic parameters in isolated single cardiomyocytes during ischemia and to reoxygenate them without reperfusion. The aim is to better understand the mechanisms involved in acute myocardial ischemia and in the phenomenon of preconditioning.

## Gating behaviour of HCN pacemaker channels

HCN pacemaker channels play an important role for the excitability of certain neuronal and cardiac cell types. We apply confocal patch-clamp fluorometry to investigate the voltage- and ligand-dependent gating behaviour of these channels using fluorescently labeled ligands. Thereby we focus on the cooperation between the four protein subunits in homo- and heterotetrameric HCN channels. Concatenated channels are used to unravel the role of each individual subunit.

## Ligand binding and activation gating in olfactory CNG channels

Cyclic nucleotide-gated (CNG) ion channels are essential contributors to signal transduction of olfactory sensory neurons. Our aim is to characterize the complex mechanism of CNG channel activation. For this purpose we used optical methods combined with the patch-clamp technique. The gathered kinetic data allowed the characterization of ligand-induced channel activity by means of Markovian state models. Moreover, our findings on heterotetrameric CNG channels lead to a better understanding of the contribution of each individual subunit to the mechanism of channel opening.

## The role of voltage-gated Na<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> current by electrophysiological measurements and molecular biology techniques. This includes the characterization of the different cardiac Na<sup>+</sup> channel isoforms and their splice variants, the identification of genotype-phenotype correlations in SCN5A channelopathies, investigations on the therapeutic effect of antiarrhythmic drugs, and investigations on the role of alternative splicing for the clinical manifestation of inherited cardiac diseases, like LQT3 and Brugada syndrome.

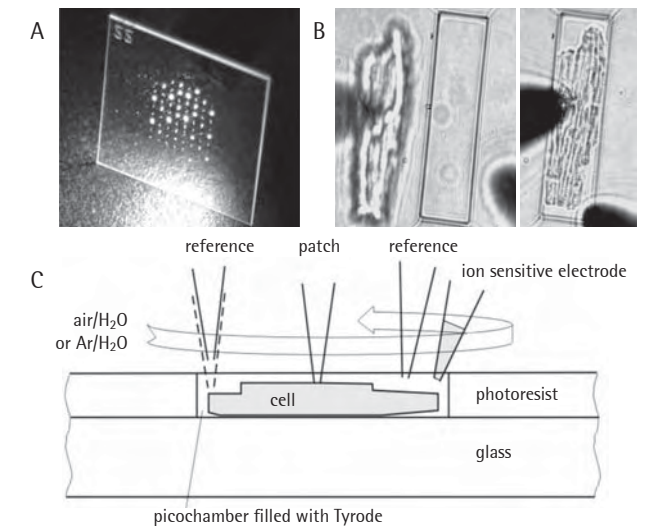


Abb.: Die Picokammer-Technik. A) Chip mit 72 Picokammern, B) Befüllen mit einem Kardiomyozyten (links: außerhalb, rechts: in der Picokammer) mittels Patch-Pipette, C) Schematischer Aufriss Fig.: The picochamber technique. A) chip carrying 72 picochambers, B) loading with a cardiomyocyte (left: above, right: inside the picochamber) by means of the patch pipette, C) Schematic side view

## Electro- and cell physiology in micro-chambers: Recording ion currents and ion concentrations in isolated ischemic cardiac cells and at paracrine secretion

Hypoxic cardiomyocytes are subjected to oxygen and substrate deprivation and metabolites can accumulate extracellularly. We developed a technique, which allows to measure physiological parameters in single isolated cardiomyocytes under ischemic conditions and to precisely control the degree of ischemia. With this technique, we studied metabolic remodelling occurring during ischemia. Special attention was paid to the role of reactive oxygen species in metabolic rearrangements of ischemic cardiomyocytes (Fig.).

## Further projects

**Relating ligand binding and activation in P2X-receptors**

**Direct observation of ligand binding and channel gating on individual ligand gated ion channels**

## Publications

- Kusch J, et al. How subunits cooperate in cAMP-induced activation of homotetrameric HCN2 channels. 2012. Nat Chem Biol. 8:162-9
- Nache V, et al. Differential regulation by cyclic nucleotides of the CNGA4 and CNGB1b subunits in olfactory cyclic nucleotide-gated channels. 2012. Sci Signal. 5(232):ra48
- Benndorf K, Kusch J, Schulz E. Probability Fluxes and Transition Paths in a Markovian Model Describing Complex Subunit Cooperativity in HCN2 Channels. 2012. PLoS Comput Biol. 8:e1002721
- Benndorf K, Thon S, Schulz E. Unraveling Subunit Cooperativity in Homotetrameric HCN2 Channels. Biophys J. 103:1860-9
- Walzik S, Schroeter A, Benndorf K, Zimmer T. Alternative splicing of the cardiac sodium channel creates multiple variants of mutant T1620K channels. 2011. PLoS One 6:e19188.

„Wir verstehen uns als Brücke zwischen medizinischer Wissenschaft und hausärztlicher Praxis für eine bestmögliche Patientenversorgung.“

## Forschungsprojekte

**apricare: Bindung und Selbstmanagementfähigkeiten bei Patienten mit Multimorbidität in der Primärversorgung** (Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dipl.-Psych. Katja Brenk-Franz), DFG 2012-2013

Bindungsstile und Selbstmanagementfähigkeiten von hausärztlich versorgten Patienten mit Mehrfacherkrankungen (Multimorbidität) werden untersucht: 200 Patienten mit Diabetes Mellitus II, Hypertonie und einer weiteren Erkrankung, im Alter von 50 bis 85 Jahren. Neben Selbstsorgefähigkeiten werden auch der Gesundheitszustand, die Medikamenteneinnahme, die Lebensqualität und die Gesundheitskosten untersucht. Die Ergebnisse können Ärzten Hinweise zur Therapieoptimierung bei Patienten mit Multimorbidität geben (Abb. 1).



Abb. 1: Die apricare-Studie untersucht den Einfluss des Arzt-Patienten-Verhältnisses auf die Fähigkeit zum Selbstmanagement.  
Fig. 1: The apricare study examines the influence of the doctor-patient relationship to the ability of self-management.

**Jena-Paradies** (Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dipl.-Psych. Thomas Hiller), BMBF 2012-2015

Panikstörungen, also Anfälle intensiver Furcht werden bei 5% der hausärztlichen Patienten erkannt. Dieser RCT prüft die Effekte eines neu entwickelten und durch das Praxisteam unterstützen „Selbst-Übungsprogramms“ für hausärztliche Patienten im Vergleich zur „usual-care“ mit ca. 600 Teilnehmern aus 74 Praxen. Die Ergebnisse können Hausärzten Hinweise zur Therapieoptimierung bei Patienten mit Panikattacken geben.

Direktor: Prof. Dr. Jochen Gensichen  
Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena  
allgemeinmedizin@med.uni-jena.de  
www.allgemeinmedizin.uniklinikum-jena.de

**Evaluation der Hausarztzentrierten Versorgung (HzV) in Thüringen** (Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dr. Antje Freytag), AOK Plus 2012-2014

Hausarztprogramme der Krankenkassen sollen die hausärztliche Versorgung u.a. durch Qualitätszirkel verbessern. Das Thüringer Hausarztprogramm wird anhand von Abrechnungsdaten der AOK-PLUS und einer Befragung von Versicherten und Hausärzten evaluiert. Untersucht werden Behandlungscoordination, Pharmakotherapie, Kosten, Teilnehmerzufriedenheit und der Einsatz von Versorgungsassistentinnen (VERAH). Die Erkenntnisse dienen der konstruktiven Fortentwicklung dieser sog. „Hausarztzentrierten Versorgung“.

**Smooth: Strukturierte Langzeitbegleitung für Patienten nach Sepsis** (Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dr. Konrad Schmidt), BMBF CSCC 2010-2015

Alternde Bevölkerung und moderne Hochleistungsmedizin lassen die Zahl der Sepsiserkrankungen ansteigen. Ca. 50% der Patienten überleben diese und leiden z.T. über Jahre unter Komplikationen wie Neuropathien, Myopathien, Depressionen oder Schmerz. Für diese Langzeitverläufe existieren bislang keine Therapiekonzepte. Viele dieser Patienten werden langfristig in Hausarztpraxen versorgt. Diese Studie untersucht Lebensqualität, klinische Zielgrößen und Kosten von Sepsispatienten in einem neu entwickelten Nachsorgeprogramm (Abb. 2).

## Weitere Projekte

**Borreliosis Care: Inanspruchnahme von Gesundheitsversorgung im Zusammenhang mit der Lyme Borreliose - Analyse von Krankenkassendaten** (Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dr. Michael Freitag), BMBF 2012-2013

**MultiCare: Multimorbiditätsmuster in der hausärztlichen Versorgung, eine prospektive Beobachtungsstudie** (Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dr. Michael Freitag), BMBF 2011-2013

## Herausragende Leistungen

Für das Projekt „Managing Self Management“ erhielt Prof. Dr. Jochen Gensichen gemeinsam mit irischen und finnischen Kollegen 2012 den Forschungspreis der Europäischen Sektion der Welthausärztevereinigung WONCA-Europe.

„The institute acts as a bridge between medical research and general practice.“

## Research projects

**apricare: Adult Attachment in Primary Care**

The observational study with prospective longitudinal design will explore the relationship between attachment styles and self-management skills in primary care treated patients with multimorbidity. 200 patients with 3 defined chronic diseases (type II diabetes, hypertension and one other chronic disease) aged between 50-85 years from 8 general practices are examined by recruitment and 12 month later. The survey is conducted by questionnaires and interviews for the patients and assignment of diagnosis and severity assessment by the GP. Primary outcome is self management; the secondary outcomes are drug compliance, utilization of the medical care system, quality of life and health. Covariates like severity of disease, age and depression are considered. The expected results provide an important basis for assessing self-management in the presence of multiple diseases in relation to different types of patients (Fig. 1).

**Jena-Paradise: Patient Activation for Anxiety Disorders**

A guided training program for the treatment of Panic Disorder with/without Agoraphobia in small family practices is developed and evaluated by the "Jena-Paradise"-study. The training program incorporates the recommended behavior therapy-oriented procedures and is carried out in terms of a practice team-based Case Management. This is a prospective, controlled two-armed, multi-centered, cluster-randomized interventional trial to investigate whether the treatment with the training program leads to significantly greater clinical improvements than usual care in consideration of recommended standards.

**Evaluation of the GP-Contract in Thuringia**

The evaluation consists of a controlled cross-sectional and longitudinal study on the basis of AOK claims data as well as cross-sectional studies on the basis of written surveys of beneficiaries and General Practitioners (GPs) in Thuringia. We analyze the effects of the GP-centered health care contract on the coordination of health care, ambulatory pharmacotherapy, health care costs, participants' satisfaction and experiences with the new type of Health Care assistant in general practice (VERAH). The new findings are meant to help shaping the future design of HzV models.

**Further projects**

**Health care utilization related to Lyme borreliosis: Analysis of sickness fund data**

**Multicare: Pattern of multimorbidity in primary health care - protocol for a prospective cohort study**

## Outstanding achievements

In 2012, the project „Managing Self Management“ by Prof. Dr. Jochen Gensichen and colleagues from Ireland and Finland was awarded the research prize of WONCA Europe.



Abb. 2: Erstkontakt der Case-Managerin mit einer Patientin nach schwerer Sepsis auf der Intensivstation.

Fig. 2: First meeting of the Case Manager with a sepsis patient at the intensive care unit.

**Smooth: Sepsis survivors monitoring and coordination in outpatient health care**

About 50% of patients with a severe sepsis or septic shock survive (in Germany nearly 90,000 per year) and suffer from long term complications such as polyneuropathy, myopathy, depression or chronic pain. These long-term sequelae have been investigated insufficiently so far - neither facilities, programs nor guidelines for an effective care are existing. The majority of these often multimorbid patients is treated by general practitioners. Aim of this study is to evaluate clinical effects of a specific outpatient monitoring and coordination program for sepsis survivors (Fig. 2).

## Publications

- Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Peterson D, Ludman EJ, Rutter CM, Oliver M, Young BA, Gensichen J, McGregor M, McCulloch DK, Wagner EH, Katon WJ. Treatment adjustment and medication adherence for complex patients with diabetes, heart disease, and depression: a randomized controlled trial. 2012. *Ann Fam Med*. 10:6-14
- Schmidt K, Gensichen J, Petersen JJ, Szecsenyi J, Walther M, Williams G, Freund T. Autonomy support in primary care-validation of the German version of the Health Care Climate Questionnaire. 2012. *J Clin Epidemiol*. 65:206-11
- Goetz K, Freund T, Gensichen J, Miksch A, Szecsenyi J, Steinhäuser J. Adaptation and Psychometric Properties of the PACIC Short Form. 2012. *Am J Manag Care*. 18:e55-e60
- Müller I, Freitag MH, Poggensee G, Scharnetzky E, Straube E, Schoerner C, Hlobil H, Hagedorn HJ, Stanek G, Schubert-Unkmeir A, Norris DE, Gensichen J, Hunfeld KP. Evaluating frequency, diagnostic quality and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: A retrospective model analysis. 2012. *Clin Dev Immunol*. doi:10.1155/2012/595427
- Gensichen J, Guethlin C, Sarmand N, Sivakumaran D, Jäger C, Mergenthal K, Gerlach FM, Petersen JJ. Patients' perspectives on depression case management in general practice - A qualitative study. 2012. *Patient Educ Couns*. 86:114-9

Das Institut vertritt die Fächer Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin und deren hygienischen Teilbereiche. Die Aufgaben des Institutes umfassen neben Aus- und Weiterbildung die Forschung mit dem Schwerpunkt gesundheitsschädlicher Umweltfaktoren, insbesondere toxikologischer Art. Das Institut bietet außerdem ein umfangreiches praktisches medizinisches Leistungsangebot mit komplexer betriebsärztlicher Betreuung von Firmen in der Region und Begutachtungen in Sozialrechtsverfahren, insbesondere Berufskrankheiten. Daher haben sich Fragestellungen im Zusammenhang mit neuen Berufskrankheiten des Bewegungsapparates zu einem weiteren Schwerpunkt entwickelt.

Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Schiele  
 Adresse: Jahnstr. 3, 07743 Jena  
 Rainer.Schiele@med.uni-jena.de  
 www.iam.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

### **In-vitro-Untersuchungen zur Quecksilberbelastung der Innenraumluft nach initiiertem Zerstörung von kommerziellen Energiesparlampen**

(Dr. Michael Erler, Prof. Dr. Rainer Schiele), 2011-2012

Energiesparlampen auf der Basis von Leuchtstoffröhren benötigen zur Funktion Quecksilber und sind deswegen ökologisch umstritten. Ziel der Arbeit war es daher, die Quecksilberfreisetzung bei Energiesparlampen nach ihrer Zerstörung im Betriebszustand zu messen. Dazu wurden zehn handelsübliche Lampen mit einer angegebenen Leistung von 10-12 W (entsprechend ca. 60 W einer handelsüblichen Glühbirne) willkürlich ausgewählt. Eine entsprechende Messapparatur wurde entwickelt und eingesetzt. Dabei konnten wider Erwarten keine Quecksilber-Dampfbelastungen oberhalb der analytischen Nachweisgrenze von 0,1 µg/m<sup>3</sup> gemessen werden. Eine relevante Umgebungsbelastung scheint daher sogar unter ungünstigen Bedingungen nicht stattzufinden.

### **HealthVent: Gesundheitsbasierte Lüftungsvorschriften für Europa**

(PD Dr. Wolfgang Bischof), EAHC 2010-2013

Das Projekt wird gesundheitsbasierte Lüftungsvorschriften für europäische Gebäude, die keiner gewerblichen Nutzung dienen (Wohnungen, Büros, Schulen, Kindergärten, Pflegeeinrichtungen), erarbeiten. Unter Berücksichtigung gesundheitlicher und energetischer Aspekte werden Personen vor den Risiken des Aufenthalts in Innenräumen geschützt – dies vor dem Hintergrund der Notwendigkeit rationaler Energieanwendung und eines zunehmenden Anteils energetisch effizienter Gebäude.

### **HESO: Hitzebeanspruchung in Bürogebäuden**

(PD Dr. Wolfgang Bischof), BMAS 2009-2011

Projektziel ist die Konkretisierung von Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit der Beschäftigten in Arbeitsräumen mit geringem betriebstechnisch bedingtem Wärmeeinfluss wie z.B. Büros bei erhöhten Außentemperaturen. Am Beispiel des Büroarbeitsplatzes sollen die mit hohen Raumtemperaturen zu erwartenden Leistungseinbußen unter den Bedingungen eines realen Büroarbeitsplatzes untersucht und quantifiziert werden. Die abgeleiteten Maßnahmen werden in einer betrieblichen praxisorientierten Handlungsanweisung niedergelegt.

### **Passiv-Kühl: Energieoptimiertes Bauen**

(PD Dr. Wolfgang Bischof), BMWi 2009-2012

Ziel des Projektes ist Schaffung der theoretischen Voraussetzungen für die Sicherstellung eines hohen thermischen Komforts in Gebäuden ohne aktive Kühlung bzw. Klimatisierung.

### **Q-Fieber II**

(PD Dr. Wolfgang Bischof), BMBF 2010-2013

2005 ereignete sich in Jena einer der größten Q-Fiebersausbrüche mit 320 gemeldeten Erkrankungen innerhalb von zwei Monaten. Die Arbeitsgruppe Raumklimatologie untersucht in Zusammenarbeit mit Mikrobiologen und Infektiologen des Universitätsklinikums die epidemiologischen Aspekte des Ausbruchs (Abb.).

The Institute for Occupational-, Social- and Environmental Medicine represents the medical and hygienic aspects of these special disciplines. The main tasks of the institute are the education of medical students and research with the focus on environmental influences on health, esp. toxic effects. Additionally, it offers a wide range of practical medical services for the population including complex occupational health care for local companies as well as medical opinions, esp. for occupational diseases. Questions concerning new occupational diseases of the upper and lower extremities of the skeleton therefore additionally came into the focus of our research.

## Research projects

### **In-vitro determination of mercury exposure of indoor-air after destruction of commercial energysaving lamps**

Metallic mercury is essential for the function of energy saving lamps, what makes their use ecologically controversial. We therefore analyzed the evaporation of mercury after destroying them during work. We selected ten lamps with a power of 10-12 W (resembling about 60 W of a usual lamp). An apparatus for destroying and measuring the lamps during use was developed. In contrast to our expectations, we did not find mercury concentrations in detectable concentrations (over 0.1 µg/m<sup>3</sup>) in the small chamber. Therefore a dangerous exposure to mercury seems not to happen also under unfavorable conditions.

### **HealthVent: Health-Based Ventilation Guidelines for Europe**

The project will develop health-based ventilation guidelines for non-industrial buildings in Europe (offices, homes, schools, nursery homes and day-care centres). They will reconcile health and energy impacts by protecting people staying in these buildings against risk factors, and at the same time taking into account the need for using energy rationally and the need for more energy efficient buildings.

### **HESO: Heat strain in office buildings**

The HESO-study was carried out to investigate whether an elevated room temperature in a summer heat wave affects a subject's mental status, self-assessed performance or impairs a subject's mental performance. In a simulated office environment, 20 subjects were exposed to different air temperature conditions: 23-26°C, repeated once, 29-32°C and 33-35°C during outside summer conditions. In the course of 4.25 h selective attention, verbal and numerical thinking did not change significantly neither with temperature nor time. Slight effects on performance were found for text correction. The willingness to exert effort and the feeling of being relaxed decreased significantly both with temperature and time. Drowsiness tended to increase with temperature and rose significantly with time. The feeling of being well-adjusted and self-assessed performance tended to decrease with increasing temperature. The mental and physical work load were perceived to be higher when the temperatures were higher. The results imply the subject's ability to compensate their mental performance for heat strain. A longer exposure time might lead to different results.

### **Passive cool: Energy and thermal behavior in buildings**

Behavioral, physiological and psychological adaptive processes are presumed reasons for the discrepancies between predicted mean vote and observed comfort votes during field studies. However, few is known about the individual portions of these processes. An experimental design was developed, which aims at identifying those portions and is meant for climate chambers connected to the exterior by means of operable windows. The experimental design consists of 6 distinctive settings with respect to variations in outside conditions and the number of control opportunities. Therefore, one or more of the three adaptive processes can be blocked separately. Subjects have to conduct all six settings for the period of a normal working day which allows analyzing not only their reactions to different settings but also to a prolonged period in each setting.

### **Q fever II**

In 2005, one of the greatest Q-fever outbreaks of Germany with 320 referred cases in two months happened in Jena. In co-operation with microbiologists and infectiologists at Jena University Hospital, the indoor climatology group is investigating the epidemiologic aspects (Fig.).

## Publications

- Spahn G, Schiele R, Hofmann GO, Schiltenswolf M, Grifka J, Vaitl T, Schneider S, Liebers F, Klinger HM. Die Prävalenz der radiologischen Gonarthrose in Bezug zu Lebensalter, Geschlecht, Jahrgangskohorte und ethnischer Zugehörigkeit. Eine Metaanalyse. 2011. Z Orthop Unfall. 149:145-152
- Spahn G, Schiele R, Hofmann GO, Schiltenswolf M, Grifka J, Vaitl T, Schneider S, Liebers F, Klinger HM. Metaanalyse zur Bestimmung des relativen Risikos posttraumatischer Gonarthrosen. 2011. Phys. Med. Rehab. Kuror. 21:269-279
- Schnabel E, Nowak D, Brasche S, Wichmann HE, Heinrich J. Association between lung function, hypertension and blood pressure medication. 2011. Respiratory Medicine. 105:727-33
- Spahn G, Wollny J, Schiele R, Hofmann G. Risikofaktoren für das Karpal-Tunnel-Syndrom. Ergebnisse einer Meta-Analyse. 2012. ASU 47:128
- Hellwig RT, Nöske I, Brasche S, Gebhardt HJ, Levchuk I, Bischof W. Hitzebeanspruchung und Leistungsfähigkeit in Büroräumen bei erhöhten Außentemperaturen. BAUA Projekt F 2039. 2012. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Hrsg.), 65 S.



Abb.: Untersuchungsgebiet einschließlich Verteilung von Probanden (n) und Fällen (%) mit Bezug zur Entfernung von der Infektionsquelle (Foto mit freundlicher Genehmigung des Ballonteam Jena).

Fig.: Investigated area with the distribution of participants (n) and cases [%] in relation to the distance from the infection source (Foto by courtesy of Ballonteam Jena).

# Geschichte der Medizin

Das Institut für Geschichte der Medizin am Universitätsklinikum Jena 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, die Aufklärungsmedizin und die Medizin von 1933–1945 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)

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)

Es werden vorwiegend Studien zu den Strukturen des Spitals, zur Geschichte der Armenfürsorge und Krankenpflege sowie allen Aspekten des Hospitalwesens durchgeführt.

### Medizin im Nationalsozialismus (PD Dr. Susanne Zimmermann)

Untersucht wird die Medizin im Nationalsozialismus, insbesondere die Geschichte der Medizinischen Fakultät Jena von 1933–1945 (Abb.).

### Lebenseinweisungen, Krankheiten und Heilung in der Geschichte der Medizin (PD Dr. Jürgen Kiefer)

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

### Neubeschreibung der Jenaer medizinhistorischen Sammlung Meyer-Steineg (PD Dr. Susanne Zimmermann)

Die antiken medizinischen Instrumente sowie zahlreiche Replikatel werden neu beschrieben und in einer Datenbank erfasst.

### Weitere Projekte

### Geschichte der Medizinischen Fakultät Jena (PD Dr. Susanne Zimmermann, PD Dr. Jürgen Kiefer)

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

## Herausragende Leistungen

Im März 2012 wirkte PD Dr. Jürgen Kiefer bei der wissenschaftlichen Leitung und Organisation der internationalen Tagung „Heilkunde und Heilmittel. Zum Erwerb und Transfer von medizinisch-pharmazeutischem Wissen in Europa“ in Erfurt in der Reihe Europäische Wissenschaftsbeziehungen mit.

## Publikationen

- Zimmermann S. Die Jenaer Universitätsfrauenklinik im Nationalsozialismus. In: Schleußner E (Hg.): Vom Accouchierhaus zur Universitäts-Frauenklinik. Symposium 230 Jahre Frauenklinik Jena. Jena 2011, S. 179–193
- Redies C, Fröber R, Viebig M, Zimmermann S. Dead bodies for the anatomical institute in the Third Reich: An investigation at the University of Jena. 2012. Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger. 194:298–303.
- Kiefer J. Der Erfurter Beitrag zur europäischen Botanik um 1800. In: Kästner I, Kiefer J (Hg.) Botanische Gärten und botanische Forschungsreisen, Aachen 2011, S. 359–378.
- Kiefer J. Auf den Spuren von Leben und Tod in einem städtischen Gemeinwesen im 16. Jahrhundert. In: Classen A. (Hg.) Gutes Leben und guter Tod von der Spätantike bis zur Gegenwart. Ein philosophisch-ethischer Diskurs über die Jahrhunderte hinweg, Berlin/Boston 2012, S. 282–296
- Kiefer J. Die Thüringer Gesundheits- und Sozialpolitik 1945/1946–1952. In: Thüringer Landtag (Hg.) Die Behandlung der Sozial- und Gesundheitspolitik in den Thüringischen Landtagen seit der 1. Hälfte des 19. Jahrhunderts, Erfurt/Weimar 2012, S. 453–484.

# History of Medicine

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, the medical education, and medicine in the years 1933–1945. 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 18<sup>th</sup> and 19<sup>th</sup> 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

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

### Medicine in National Socialism

These studies cover medicine in the National Socialism, especially the history of the Medical Faculty Jena of 1933–1945 (Fig.).

### Life instructions, disease and healing in the history of medicine

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

### New description of the Jena medical history collection Meyer-Steineg

The ancient medical instruments and many replicas are newly described and recorded in a database.

### Further projects

### History of the Medical Faculty of Jena

### Outstanding achievements

In March 2012, Dr. Jürgen Kiefer chaired and organized the international conference „Medicine and Remedies. Acquisition and transfer of medical-pharmaceutical knowledge in Europe“ in the frame of the conference series „European Science Relationships“ in Erfurt.

Nr.	geb.	Wohnort	Name	Verurteilt	Verurteilung
538	12. Juni 1879	Path. Inst. Jena	Karl Schwan	hingerichtet	1943
539	14. M. 1879	Apolda	Walter Wimmer	hingerichtet	1943
54	15. M. 26	Weimar	Konrad Dekerna	hingerichtet	1943
55	15. M. 35	-	Kurt Hartung	hingerichtet	1943
56	15. M. 30	-	Kurt Probst	hingerichtet	1943
a	16. M. ca. 80	Path. Inst. Jena	Lehrmann	hingerichtet	1943
b	16. M. ca. 21/27	Platztroda	Kila	hingerichtet	1943
57	16. M. 35	Halle	Otto Reinge	hingerichtet	1943
58	16. M.	-	Wolfgang Heilmann	hingerichtet	1943
59	22. M. 82	Platztroda	Anna Heilmann	hingerichtet	1943
60	23. M. 48	Weimar	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
61	25. M. ca. 50	Weimar	Karl Heilmann	hingerichtet	1943
a	29. W. 19	Apolda	Roswitha Heilmann	hingerichtet	1943
62	29. M. 21	Nachrichten	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
63	5. Juli 1878	Kriegelsdorf	Jan Heilmann	hingerichtet	1943
64	5. M. 38	Weimar	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
65	5. M. 57	Weimar	Willi Popp	hingerichtet	1943
a	7. W. 67	Path. Inst.	Heilmann	hingerichtet	1943
b	8. W. 19	-	Apa Fayfarth	hingerichtet	1943
66	13. M. 42	Halle 1871	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
67	13. M. 31	-	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
68	13. M. 49	-	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
69	13. M. 20	-	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
70	13. M. 37	-	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
71	14. M. 30	Platztroda	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
72	14. M. 27	-	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
73	19. M. 26	Josendorf	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
74	27. M. 29	Weimar	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
75	27. M. 50	Weimar	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
76	5. Aug. 19	Halle	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
77	5. M. 24	-	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
78	5. M. 30	-	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943
79	5. M. 24	-	Ernst Heilmann	hingerichtet	1943

Abb.: Auszug aus dem Leichenjournal des Anatomischen Instituts der Universität Jena aus dem Jahre 1943. Rot unterstrichen ist das Wort „hingerichtet“ hinter dem Namen der zum Tode Verurteilten, deren Leichname an das Institut geliefert wurden. (Quelle: Universitätsarchiv Jena, Bestand S Abt. XXXVIII, Nr. 70/1, Anatomisches Institut, Leichenjournal 1914–1949)  
 Fig.: Excerpt from the body register of the anatomical institute of the University of Jena. The page lists dead bodies delivered from June 12 to August 6, 1943. Reprinted with permission from the archives of the University of Jena (UAI, Bestand S, Abt. XXXVIII, Nr. 70/1).



Das Institut für Immunologie hat die Forschungsschwerpunkte Autoimmunität und Immunregulation. Wir betreiben sowohl Grundlagenforschung als auch klinisch orientierte Immunologie. Das Institut für Immunologie 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: Interaktionen 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 werden die molekularen Veränderungen in den FLS mit Transcriptom- und MicroRNA-Expressionsanalysen untersuchen. Aus den differentiell exprimierten Genen werden wir Kandidaten für eine therapeutische Intervention auswählen, deren Wirksamkeit *in vitro* und *in vivo* beurteilt wird.

**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 (Abb.).

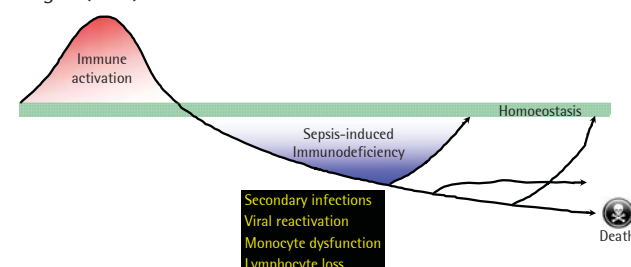


Abb.: Dauer und Verlauf der Sepsis-induzierten Immunschwäche sind derzeit nicht bekannt.

Fig.: Duration and outcome of sepsis-induced immunodeficiency are currently unknown.

**Osteoimmunologische Interaktionen am Übergang von akuter zu chronischer Arthritis**

(Prof. Dr. Thomas Kamradt, Dr. Oliver Frey), DFG 2010-2013

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.

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

**IMPAM: Wie wird die Chronische Arthritis resistent gegen endogene antiinflammatorische Regulation und wie kann man chronische Arthritis dennoch kontrollieren?**

(Prof. Dr. Thomas Kamradt), BMBF 2010-2013

Der interdisziplinäre IMPAM-Verbund erforscht die molekularen Interaktionen zwischen Zellen des Immunsystems und mesenchymalen Zellen im Gelenk, die zur Pathogenese der chronischen Arthritis beitragen, und die therapeutische Modulation dieser Interaktionen. In unserem Teilprojekt wollen wir herausfinden, zu welchen Zeitpunkten der Arthritis-Pathogenese (Induktion, Effektor-Phase, Remission) Immunmodulation durch regulatorische T-Lymphozyten (Treg) klinisch relevant ist und durch welche molekularen Mechanismen diese Immunmodulation vermittelt wird. Die Antworten auf diese Fragen sind deshalb von Relevanz, weil sie es erlauben, die klinische Modulation von Treg (Modulation, Transfer) gezielt dann durchzuführen, wenn diese Zellen für die Pathogenese bedeutsam sind.

**ImmunoPain: Neuroimmunverbindungen bei Entzündung und Schmerz**

(Prof. Dr. Thomas Kamradt), BMBF 2010-2013

Der Forschungsverbund ImmunoPain untersucht, wie das Immun- und das Nervensystem bei der Entstehung und Ausprägung von Entzündungen und bei der Entstehung von Entzündungsschmerzen zusammenarbeiten. Gegenstand unseres Teilprojektes ist die Neuroimmunmodulation der Arthritis. Darin erforschen wir, wie eine Arthritis durch das sympathische Nervensystem moduliert wird und welche Immun- und Entzündungsprozesse im Einzelnen der neuronalen Kontrolle unterliegen.

**Weitere Projekte**

**In-vivo-Quantifizierung von Inflammation und Destruktion in murinen Arthritismodellen mittels PET/CT als Beitrag zur Reduktion der Zahl der in der Forschung und Entwicklung verwendeten Versuchstiere**

(Prof. Dr. Thomas Kamradt), BMBF 2011-2014

**IL-33 und SCF steuern synergistische arthritogene Effektorfunktionen** (Dr. Sebastian Drube), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie 2011-2012

**Pathogenetische und protektive Funktionen von B-Lymphozyten bei G6PI-induzierter Arthritis**

(Prof. Dr. Thomas Kamradt), DFG 2008-2011

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, chronification 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 switch deliberately G6PI-induced arthritis in mice from an acute self-limiting to a non-remitting destructive one, by depleting CD+25 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 characterize the molecular alternations in the effector cells responsible for non-remitting destructive arthritis and find ways to modulate them.

**IMPAM: Imprinting of the Pathogenic Memory for Rheumatic Inflammation. Subproject 3: How does arthritic inflammation escape immunoregulation and which opportunities exist to regain control?**

The principal objective of this project is to understand when and how regulatory T cells (Treg) impinge on the pathogenesis of arthritis. We will use novel reagents which allow for the first time to deplete or transfer Tregs specifically at exactly defined points in time during the course of arthritis. Based on our earlier work the hypothesis which will be tested experimentally is, that Tregs influence the development of effector/memory Th cells only very early during the course of an immune response. If this is the case, the key to regaining control over inflammation in diseases such as RA would not be to add Tregs back (as is currently aimed at in a number of clinical and pre-clinical studies) but rather to identify and subsequently modulate those elements of the pathogenic immune response, which dominate when Treg control has failed.

**ImmunoPain: Neuroimmune connections in inflammation and pain**

The ImmunoPain consortium aims at the investigation into the importance of the interaction between the immune system and the nervous system in inflammation and pain. In our subproject Neuro-ImmunoModulation of Arthritis, we study the neuronal and immunological mechanisms of neuro-immunomodulation of arthritis.

**Further projects**

**In vivo quantification of inflammation and destruction in murine arthritis models by PET/CT as means to reduce the number of animals required for preclinical research and development**

**IL-33 and SCF synergistically trigger arthritogenic effector functions**

**Pathogenic and protective functions of B-lymphocytes in G6PI-induced arthritis**

## Publications

- Huber M, Heink S, et al. IL-17A secretion by CD8<sup>+</sup> T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest.* published online Dec 10, 2012. doi:10.1172/JCI63681
- Drube S, Schmitz F, Gopfert C, Weber F, Kamradt T. C-Kit controls IL-1beta-induced effector functions in HMC-cells. *2012. Eur J Pharmacol.* 675:57-62
- Berod L, Heinemann C, Heink S, Escher A, Stadelmann C, Drube S, Wetzker R, Norgauer J, Kamradt T. PI3K-γ deficiency delays the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis and ameliorates its clinical outcome. *2011. Eur J Immunol* 41:833-844
- Baschant U, Frappart L, Rauchhaus U, Bruns L, Reichardt HM, Kamradt T, Bräuer R, Tuckermann JP. Glucocorticoid therapy of antigen-induced arthritis depends on the dimerized glucocorticoid receptor in T cells. *2011. Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:19317-22
- Zaiss MM, et al. IL-33 Shifts the Balance from Osteoclast to Alternatively Activated Macrophage Differentiation and Protects from TNF-α-Mediated Bone Loss. *2011. J Immunol* 186:6097-6105.

Das Institut besteht aus den vier Bereichen: (1) Medizinische Informatik (Computational Neuroscience), (2) Biometrie, (3) Klinische Studien/Epidemiologie und (4) Betreuung des Computer-Forschungsnetzes der Fakultät. Zusätzlich ist es für die biometrische Beratung verantwortlich. Das Zentrum für Klinische Studien (S. 138) der Fakultät wird inhaltlich und personell unterstützt.

In der Lehre ist das Institut verantwortlich für den Querschnittsbereich 1 im Studiengang Medizin, für ein Anwendungsfach in der Angewandten Informatik (B.Sc.) sowie für weitere Lehraufgaben (Zahnmedizin, Ernährungswissenschaften, Molekulare Medizin).

## Forschungsprojekte

**Zeitvariante multivariate Analyse und Modellierung des EEG und vegetativer Größen (Herzfrequenz, Atmung) und deren Wechselwirkungen vor, während und nach EEG-Burstaktivität** (Prof. Dr. Herbert Witte), DFG 2011-2013

Die systematische Untersuchung der zeitlichen Dynamik von Signal- und Kopplungseigenschaften von vegetativen Größen und des EEG im ruhigen Schlaf bei unreifen (Frühgeborenen) und reifen Neugeborenen wurde fortgesetzt und durch andere klinische Daten erweitert (z. B. Epilepsie im Kindesalter). Ein spezifisches Problem der Herzfrequenzanalyse ist die Berücksichtigung des so genannten „cardiac aliasing“ als Signaleigenschaft. Zur Quantifizierung dieses physiologischen Effekts wurde die zeitvariante partielle gerichtete Kohärenz verwendet (Abb.1,2).



Abb. 1: Mathematische Modellierung von Burst-Mustern des neonatalen EEG: Vorbereitung der Registrierung  
Fig. 1: Mathematical modeling of burst patterns of the neonatal EEG: Preparation of the registration

**Klinische Bedeutung der Koronarangiographie mittels CT: Kollaborative Meta-Analyse individueller Patientendaten von prospektiven diagnostischen Genauigkeitsstudien** (Prof. Dr. Peter Schlattmann), BMBF/DFG 2009-2012

Das Ziel des Vorhabens ist es herauszufinden, welche Patienten am meisten von der nichtinvasiven Koronarangiographie mittels Computertomographie (CT) profitieren. Risikofaktoren, frühere Untersuchungsergebnisse und Symptome individueller Patienten werden hierbei als Basis dienen, die Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit abzuschätzen und deren Einfluss auf den positiv und negativ prädiktiven Wert der CT zu analysieren. Hierfür werden individuelle Patientendaten von verschiedenen Einrichtungen (multizentrisch) gesammelt. Das Institut übernimmt die statistische Auswertung.

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

**Auf hochdimensionale Daten skalierbare Analyse funktioneller Konnektivität im menschlichen Gehirn**

(Dr. Lutz Leistritz), BMBF/NIH 2012-2015

Ziel des Projekts ist es, Methoden zur Untersuchung von effektiver Konnektivität zu entwickeln, die sich auf hochdimensionale Daten skalieren lassen. Damit soll ein weiterer Schritt in Richtung einer Gesamtdarstellung von effektiver Konnektivität im menschlichen Gehirn gegangen werden. Die Methodik wird in einer klinischen Pilotstudie angewendet, in der untersucht wird, inwieweit Effekte einer antiretroviralen Therapie bei Patienten mit HIV-assoziiertes kognitiver Beeinträchtigung mit Änderungen der effektiven Konnektivität korrelieren.

**Automatische Beurteilung von Clusterplots (ABC-Plots)**

(Prof. Dr. Peter Schlattmann), DFG 2009-2012

Die visuelle Beurteilung von Cluster-Plots (Signal-Intensitäts-Plots) durch mindestens zwei unabhängige Betrachter ist das Standardverfahren zur abschließenden Beurteilung der Güte von Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) in Hochdurchsatz-Genotypisierungsstudien. In diesem Projekt wurden statistische Methoden zur Identifikation der Anzahl von Clustern in einem Cluster-Plot entwickelt, die in einer benutzerfreundlichen Software, z.B. in R, implementiert wurden.

**Neue Verfahren und Analysestrategien zur Quantifizierung der zeitvarianten Kopplungs- und Synchronisationseigenschaften zwischen oszillatorischen EEG/MEG-Aktivitäten unterschiedlicher Frequenz unter besonderer Berücksichtigung der Gamma-Aktivität**

(Prof. Dr. Herbert Witte), DFG 2011-2013

Unsere Methoden der Kopplungs- und Synchronisationsanalyse wurden weiterentwickelt und auf hochdimensionale MEG/EEG-Daten angewandt. Ein neues Verfahren zur Phasenanalyse mit optimaler Zeit-Frequenzauflösung für alle Signalkomponenten ist eingeführt worden (matched Gabor transform). Weiterhin wurden Untersuchungen zum Einfluss von Vorverarbeitungsschritten (Filterung, Komponentenerlegung, Artefaktrejektion) auf die Ergebnisse von Konnektivitätsanalysen durchgeführt.

## Weitere Projekte

**PneumoCaRe: Naso- und oropharyngeale Besiedelung bei Pflegeheimbewohnern, Studienbetreuung** (Dr. Heike Hoyer), Robert-Bosch-Stiftung GmbH, Pfizer Pharma GmbH

The institute consists of four working groups: (1) Medical Computer Sciences (Computational Neuroscience), (2) Medical Statistics and Biometry, (3) Clinical Trials/Epidemiology and (4) Computer pool and network administration of the Medical-Theoretical Institutes. The institute's staff is responsible for biometric consultation and co-operates with the Centre for Clinical Studies (p. 139).

We offer courses for students of human medicine, dentistry, computer sciences, nutrition sciences, molecular medicine.

## Research projects

**Time-variant, multivariate analysis and modeling of EEG and vegetative rhythms (heart rate, respiration) and of their interactions before, during and after EEG burst activity in quiet sleep of premature and mature neonates**

The systematic investigation of the temporal dynamics of signal and coupling characteristics of vegetative parameters and of the EEG in quiet sleep of premature and mature neonates was continued and expanded by the addition of other clinical data (e.g. epilepsy in adolescents). A specific problem in the analysis of the heart rate is the consideration of the so-called „cardiac aliasing“ as a signal property. Partial directed coherence was applied in order to quantify this physiological effect (Fig. 1,2).

**Clinical Assessment of Coronary Computed Tomography Angiography: Collaborative Meta-Analysis of Individual Patient Data from Prospective Diagnostic Accuracy Studies**

This collaborative meta-analysis aims to address the question of which patients benefit most from coronary computed tomography (CT) angiography. Risk factors, previous test results, and the symptoms of individual patients will be used to estimate pretest probability of coronary artery disease to analyze its influence on the positive and negative predictive values of CT based on individual patient data.

**Exploring Large Scale Functional Connectivity in the Human Brain: From Bench to Bedside**

The central goal of the project is to develop a novel methodological approach that enables the identification of directed interactions in large scale systems. The intention is to overcome the current dimensionality restrictions allowing a depiction of the full brain and its effective connectivity. This approach 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.

**Automatic evaluation of ABC-Clusterplots**

A visual inspection of the clusterplot for each trait-associated SNP remains the recommended strategy for ascertaining the accuracy of the genotyping. This requires two independent reviewers and is time consuming for genome-wide association studies. Automated procedures are necessary with the advent of large-scale genotyping, which assays at a minimum hundreds of thousands of SNPs. This project has model-based calling algorithms which can be performed unsupervised.

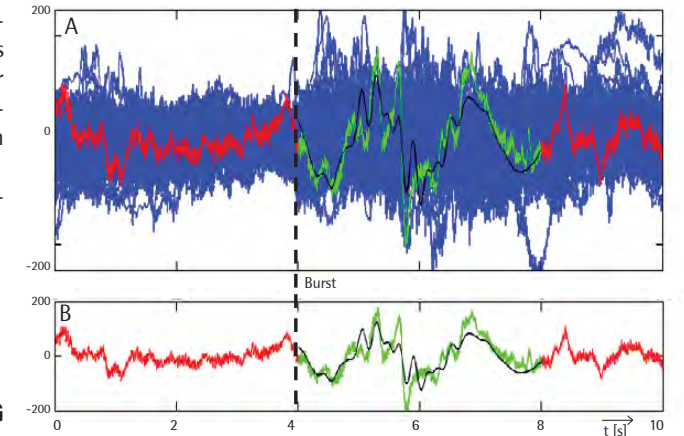


Abb. 2: A) Überlagerung von 102 EEG-Burst-Mustern von 6 reifen Neugeborenen, B) Einzeldarstellung eines Bursts (grün) und die dazugehörige Modellierung (schwarz: drei gekoppelte Oszillatoren)  
Fig. 2: A) overlay of 102 EEG burst patterns derived from 6 mature newborns, B) depiction of a single burst (green) and of the corresponding result of modeling (black: three coupled oscillators).

**New methods and analysis strategies for the quantification of time-variant coupling and synchronization properties between oscillatory EEG/MEG activities of different frequencies with particular emphasis on gamma activity**

Our methods for coupling and synchronization analysis have been advanced and applied to high-dimensional MEG/EEG data. A new approach for phase analysis was introduced which provides an optimal time-frequency resolution for all signal components (matched Gabor transform). Furthermore, investigations with regard to the influence of pre-processing (filtering, signal decomposition, artifact rejection) on the results of connectivity analysis have been carried out.

## Further projects

**PneumoCaRe: Nasopharyngeal and oropharyngeal carriage in nursing home residents, study monitoring**

## Publications

- Witte H, Putsche P, Eiselt M, Schwab K, Wacker M, Leistritz L. Time-variant analysis of phase couplings and amplitude-frequency dependencies of and between frequency components of EEG burst patterns in full-term newborns. 2011. Clin. Neurophysiol. 122:253-66
- Wacker M, Witte H. Adaptive phase extraction: Incorporating the Gabor transform in the Matching Pursuit algorithm. 2011. IEEE TR BME 58:2844-51
- Schlattmann P, Schuetz GM, Dewey M. Influence of coronary artery disease prevalence on predictive values of coronary CT angiography: a meta-regression analysis. 2011. Eur Radiol. 21:1904-13
- Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M. Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. 2012. BMJ. doi: 10.1136/bmj.e6717
- Reißig A, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia. A prospective multi-centre diagnostic accuracy study. 2012. Chest. 142:965-72.

Die Forschungsaktivitäten des Institutes für Molekulare Zellbiologie konzentrieren sich auf das Verständnis der komplexen Funktionen von Signalproteinen. Signalproteine erfüllen regulatorische Funktionen in Zellen und Organismen. Mit biochemischen Methoden sowie Techniken der molekularen Zellbiologie und -physiologie untersuchen die Projektgruppen im Institut die molekularen Reaktionen ausgewählter Signalproteine und deren Wechselbeziehung mit dem Funktionsmuster von Zellen und Organismen. Die Untersuchung der pathologischen Bedeutung von ausgewählten Signalproteinen und -reaktionen ist ein weiterer Schwerpunkt in unseren Forschungsbereichen. Zellmodelle und Mausmodelle ermöglichen einen Einblick in die molekulare Pathologie ausgewählter Krankheiten. Die Untersuchungsergebnisse tragen zur Entwicklung therapeutischer Konzepte gegen diese Krankheiten bei.

## Forschungsprojekte

**AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) als Mediator der Stress-induzierten Autophagie in Endothelzellen**  
(Prof. Dr. Regine Heller), DFG GRK1715 2012-2016

Die AMPK-aktivierte Proteinkinase (AMPK) agiert als Sensor des zellulären Energiestatus und als wichtiger Mediator der zellulären Homöostase. In Endothelzellen ist sie nach eigenen Daten für die Vermittlung der Angiogenese essentiell. Im vorliegenden Projekt untersuchen wir, ob und über welche Mechanismen Autophagie, ein wichtiger Proteolyseprozess mit zellprotektiven Eigenschaften, durch AMPK beeinflusst wird. Wir vermuten, dass AMPK-regulierte Autophagie einen adaptiven Prozess und Schutzmechanismus bei Einwirkung Stress auf Endothelzellen darstellt.

**Mechanismen der Ras-Deaktivierung**  
(PD Dr. Ignacio Rubio), DFG 2012-2014

Ras-GTPasen sind wichtige Mediatoren der hormonellen Signaltransduktion und prominente Onkogene. Die hormonell ausgelöste Erhöhung der Ras-GTP-Spiegel ist aufgeklärt: Sie beruht auf der Stimulation von Nukleotid austauschfaktoren (GEFs), was zu einer erhöhten Beladung von Ras mit GTP führt. Im Unterschied hierzu sind die Mechanismen der darauf folgenden Ras-Deaktivierung unbekannt. Beruht das Fallen der Ras-GTP-Spiegel auf dem Abklingen der GEF-Aktivität, oder aktivieren Wachstumsfaktoren gezielt GTPase aktivierende Proteine (GAPs) um der erhöhten GEF-Aktivität entgegenzusteuern? In diesem Projekt sollen mittels biochemischer Messverfahren und mit Hilfe mathematischer Modelle die der Ras-Deaktivierung zu Grunde liegenden Mechanismen erschlossen werden. Diese Studie soll eine wichtige Lücke in unserem Verständnis der Ras-Aktivitätskontrolle schließen helfen.

**Die ambivalente Rolle von PI3K $\gamma$  als Mediator von regenerativen und pathologischen Funktionen von Mikrogliazellen**  
(Prof. Dr. Reinhard Wetzker), DFG GRK1715 2012-2016

Inflammatorische Reaktionen von Mikrogliazellen gelten als kritisches Ereignis neurodegenerativer Erkrankungen. Mikroglia erfüllen andererseits wichtige Funktionen bei der Erhaltung und Regeneration von Nervengewebe. Jüngste Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe identifizierten das Signalprotein PI3K $\gamma$  als einen Mediator der ambivalenten Funktionen von Mikroglia. Das Projekt soll zum Verständnis der molekularen Kontrollmechanismen von Mikrogliafunktionen beitragen. Neue Anstöße zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen werden erwartet.

Direktor: Prof. Dr. Reinhard Wetzker  
Adresse: Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena  
Reinhard.Wetzker@uni-jena.de  
www.zellbiologie.uni-jena.de

**Oxidation von Protein-Tyrosinphosphatasen bei der Transformation von AML Zellen durch FLT3-ITD**  
(Prof. Dr. Frank- D. Böhmer), DFG, Dt. Krebshilfe, DAAD 2008-2014

Aktivierende Mutationen der hämatopoetischen Rezeptor-Tyrosinkinase FLT3, am häufigsten interne Tandemduplikationen (ITD) von Sequenz, führen zur Expression konstitutiv aktiver Varianten von FLT3 bei ca. 30% der Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML). Diese Zellen weisen auch hohe Spiegel an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) auf. In Rahmen des Projektes wurde gezeigt, dass diese hohen ROS Spiegel die normalerweise FLT3 inhibierende Protein-Tyrosinphosphatase (PTP) DEP-1 durch Oxidation inaktivieren kann. Dieser Prozess trägt zur Zelltransformation bei (Abb.).

Abb. (S. 35): Die Signaltransduktion des Onkoproteins FLT3-ITD führt über verschiedene Mediatoren (PI3K, Rac1, STAT5 und NADPH-Oxidase(n) (NOX)) zur Bildung von ROS. Diese inaktivieren den negativen Regulator von FLT3-ITD, die Protein-Tyrosinphosphatase DEP-1, durch Oxidation des katalytischen Cysteins, wodurch die leukämische Zelltransformation gefördert wird.  
Fig. (p. 35): Signal transduction of the oncoprotein FLT3-ITD causes formation of ROS via mechanisms involving PI3K, Rac1, STAT5, and NADPH oxidase(s) (NOX). ROS inactivate DEP-1, a protein-tyrosine phosphatase and negative regulator of FLT3-ITD, by oxidation of its catalytic cysteine thereby enhancing leukaemic cell transformation.

**Duale Rolle von PI3K $\gamma$  in der Pathogenese der septischen Kardiomyopathie** (Prof. Dr. Reinhard Bauer, Prof. Dr. Reinhard Wetzker), BMBF CSCC 2011-2014

Das Forschungsprojekt widmet sich der grundlegenden Klärung der Rolle von PI3K $\gamma$  bei der Ausbildung myokardialer Dysfunktion bei bakterieller Sepsis. Dies soll durch simultane *in vivo* Messung von Kontraktilität und Schlagvolumen im intakten Herzen von Mäusen ohne PI3K $\gamma$ -Expression (KO) und mit fehlender Kinase-Aktivität (KD) im Vergleich mit Wildtyp-Mäusen erreicht werden. Weiterhin sollen die molekularen Mechanismen der durch Sepsis veränderten Signaltransduktion in Primärkulturen von Kardiomyozyten aus KO-, KD- und Wildtyp-Mäusen aufgeklärt werden. Damit eröffnen sich grundsätzlich neue Optionen zur therapeutischen Beeinflussung septischer Kardiomyopathie.

## Herausragende Leistungen

Im Juni 2011 bewilligte die DFG die Förderung des Graduiertenkollegs 1715 „Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses“, dessen Sprecher Prof. Dr. Reinhard Wetzker ist.

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. Using biochemical approaches and techniques of cell biology and physiology, the research groups of the institute investigate molecular reactions of selected signaling proteins in correlation with the concomitant functional pattern of cells and organisms. The exploration of the pathological relevance of signaling reactions is another focus of the institute. Cellular and mice models allow insights into the molecular pathology of selected diseases. The results of these studies contribute to the development of therapeutic concepts against these diseases.

## Research projects

**AMP-activated protein kinase (AMPK) as mediator of stress-induced autophagy in endothelial cells**

AMPK generally acts as a sensor of cellular energy status and is involved in the regulation of cellular homeostasis. Previous studies of the group have shown that AMPK in endothelial cells is essentially involved in the regulation of angiogenesis. The current project addresses the question whether autophagy, an important catalytic process with cell protective properties is controlled by AMPK. We hypothesize that AMPK-regulated autophagy represents an adaptive process in stress conditions and may protect endothelial cells from cellular stresses.

**The mechanisms of Ras deactivation in growth factor signaling**

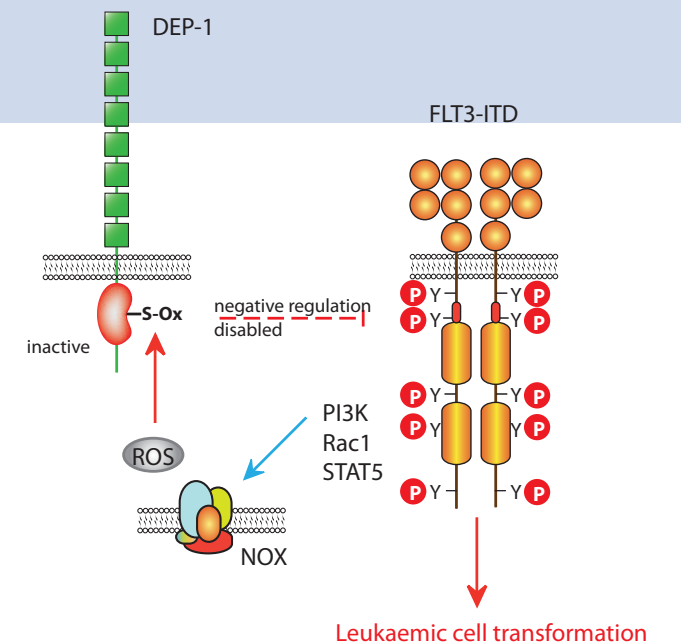
Ras GTPases are important mediators of hormonal signaling and their deregulation is implicated in cancerogenesis. While the mechanism of Ras activation belongs to textbook knowledge, we do not understand how the ensuing deactivation of Ras is accomplished. We will apply biochemical methods and generate mathematical models to decipher the mechanism(s) of Ras deactivation. We are certain that this project will literally close one major gap in our understanding of the regulation of Ras activity.

**The ambivalent role of PI3K $\gamma$  as a mediator of harmful and repair functions of microglia**

Rampant inflammatory reactions of microglia cells have been identified as crucial pathogenic event of degenerative diseases in the nervous system. On the other hand, microglia fulfil important functions in neuronal maintenance and in regenerative processes after neuronal injury. Recent investigations of our group disclose distinct regulatory functions of the intracellular signaling protein PI3K $\gamma$  in isolated microglia cells. The project intends to use controlled targeting of PI3K $\gamma$  to investigate and to manipulate microglia's regenerative and degenerative reactions in cellular and mouse models.

## Outstanding achievements

In June 2011, the German Research Foundation granted funding the Research Training Group 1715 „Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses“. Speaker is Prof. Dr. Reinhard Wetzker.



**Protein-tyrosine phosphatase oxidation in FLT3 ITD-mediated transformation of AML cells**

Activating mutations of the haematopoietic receptor tyrosine kinase FLT3, most frequently internal tandem duplications of sequence (ITD), cause expression of constitutively active FLT3 versions in appr. 30% of patients with acute myeloid leukaemia (AML). These cells also harbour high levels of reactive oxygen species (ROS). In the course of this project it was found that these high ROS levels inactivate the protein-tyrosine phosphatase (PTP) DEP-1, which normally inhibits FLT3 signaling. This process contributes to cell transformation (Fig.).

**Dual role of PI3K $\gamma$  in pathogenesis of septic cardiomyopathy**

The aim of this research project deals with solving the role of PI3K $\gamma$  in development of myocardial dysfunction at bacterial sepsis by *in vivo* measurement of contractility and stroke volume in PI3K $\gamma$  deficient mice compared to wildtype ones. Furthermore, molecular mechanisms are studied in primary cultures derived from PI3K $\gamma$  deficient (KO), kinase-death (KD) and wildtype mice. This approach enables new options for therapeutic impacts of septic cardiomyopathy.

## Publications

- Godfrey R, et al. Cell transformation by FLT3 ITD in acute myeloid leukemia involves oxidative inactivation of the tumor suppressor protein-tyrosine phosphatase DEP-1/PTPRJ. 2012. Blood. 119:4499-511
- Arora D, et al. Protein tyrosine phosphatase DEP-1 controls receptor tyrosine FLT3 signaling. 2011. J Biol Chem. 286: 10918-29
- Petermann A, et al. Loss of the Protein-Tyrosine Phosphatase DEP-1/PTPRJ Drives Meningioma Cell Motility. 2011. Brain Pathol. 21:405-18
- Perino A, et al. The enzymatic and PKA anchoring functions of PI3K $\gamma$  reduce cardiac contractility. 2011. Mol. Cell. 42:84-95
- Schubert H, et al. Isoflurane/nitrous oxide anesthesia and stress-induced procedures enhance neuroapoptosis in intra-uterine growth-restricted piglets. 2012. Intensive Care Med 38:1205-1214

# Virologie und Antivirale Therapie

Die Hauptaufgaben des Institutes bestehen in der Erforschung wissenschaftlicher Fragestellungen von RNA- und DNA-Viren, der studentischen Ausbildung und der spezifischen Diagnostik viraler Infektionen. Hierbei befassen sich die Mitarbeiter vor allem mit umfangreichen Analysen verschiedener Herpes-, Influenza- und Picornaviren. Eine Vielzahl aktueller Themen wird molekularbiologisch, strukturellbiologisch, zellbiologisch und im Tierversuch bearbeitet.

## Forschungsprojekte

### Untersuchungen zur molekularen Epidemiologie des Varicella-Zoster-Virus in Deutschland unter dem Aspekt der allgemeinen Varizellen-Schutzimpfung

(Prof. Dr. Andreas Sauerbrei), DFG 2008-2011

Es erfolgte die Genotypisierung des Varicella-Zoster-Virus (VZV) bei 213 Patienten mit Varizellen und 109 Patienten mit Zoster. Die Ergebnisse liefern erstmals grundlegende Erkenntnisse über die Verteilung der VZV-Genotypen in Deutschland. Zwei VZV-Stämme konnten als neue provisorische Claden VIII und IX klassifiziert werden. Erstmals wurde geklärt, dass die empfohlene Varizellen-schutzimpfung auf der Basis des japanischen Oka-Stammes gegen die in Deutschland zirkulierenden VZV-Stämme eine schützende Immunantwort bewirkt.

### FLURESEARCHNET: Überwachung der Schweineinfluenza in Deutschland und Untersuchung von Therapie-relevanten porzinen Influenzaviren

(Prof. Dr. Roland Zell, PD Dr. Michaela Schmidtke), BMBF 2010-2013

In der zweiten Förderphase sollen weiterhin epidemiologische Daten zur Schweineinfluenza erhoben und Influenzaviren isoliert werden. Serosurvey und Virusisolierungsprogramm führen kontinuierlich unsere Projektpartner durch. Die Isolate werden genetisch und phänotypisch charakterisiert. Dabei werden pro Jahr ca. 60-80 Virusstämme sequenziert und in der antiviralen Testung untersucht. Virulenz und Empfindlichkeit gegenüber Neuraminidase-Inhibitoren einiger Virusisolate werden *in vivo* getestet.

### Pyrimidinderivate-Verfahren

(PD Dr. Michaela Schmidtke), Industrieförderung 2008-2011

Enterovirus-induzierte respiratorische Erkrankungen, Meningitiden, Enzephalitiden und Myokarditiden sind aufgrund fehlender Virustatika bisher nicht therapierbar. Im Projekt wurden für ein patentrechtlich geschütztes Pyrimidinderivat zur Behandlung enteroviraler Erkrankungen der Wirkmechanismus und die Wirkung gegenüber einem breiten Enterovirus-Spektrum bestimmt. Weiterhin gelang es, dessen Verträglichkeit und Wirksamkeit *in vivo* nachzuweisen (Abb.). Diese Ergebnisse bilden die Grundlage für weitere präklinische und klinische Untersuchungen.

### Molekulare Mechanismen von Virusstatika

(Prof. Dr. Andreas Henke), WWTF 2005-2011

Das Ziel des Projektes besteht in der interdisziplinären Erforschung neuer antiviraler Substanzen zum Einsatz gegen Rhino- und Cox-sackievirus-Infektionen. Die molekulare Basis der Wirkungsweise dieser neuen Virusstatika ist bislang nicht bekannt. Deshalb werden virologische und biochemische Methoden kombiniert, um einen Einblick in die viralen und zellulären Prozesse zu erhalten, auf denen die antivirale Aktivität der Substanzen beruht.

komm. Direktor: Prof. Dr. Andreas Sauerbrei

Adresse: Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena

Virologie@med.uni-jena.de

www.virologie.uniklinikum-jena.de

## Herausragende Leistungen

Das Institut war maßgeblich an der Ausrichtung des 4. Deutschen Influenzakongresses vom 27.-29. September 2012 in Erfurt beteiligt. Der Kongress zeigte wichtige Trends bei der Entwicklung von saisonalen Influenzaimpfstoffen auf. Zwei Patente (Methode zur Herstellung von 4-Amino-3-arylamino-6-arylpyrazolo[3,4-d]pyrimidinen, DE 10 2011 116 373.9 und Compounds for the treatment of influenza, EP11009595) wurden angemeldet.

### Weitere Projekte

#### Retrospektive Bestimmung der Prävalenz Influenza A- und B-Virus-spezifischer IgG-Antikörper bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren

(Prof. Dr. Andreas Sauerbrei), GlaxoSmithKline GmbH & Co KG 2011-2013

#### Prospektive Surveillancestudie zum Vergleich der Schwere und des klinischen Verlaufs von laborbestätigten Influenzaprimo- und -reinfektionen bei Kindern im Vorschulalter

(Prof. Dr. Andreas Sauerbrei), GlaxoSmithKline GmbH & Co KG 2012-2014

#### FluProtect: Neue Ansätze zur Optimierung der Influenzatherapie mit Neuraminidasehemmern unter Berücksichtigung bakterieller Sekundärinfektionen

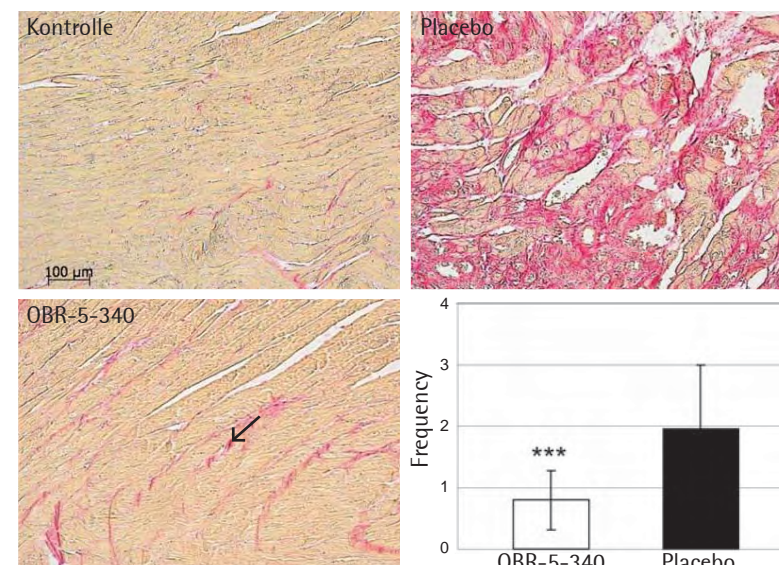
(PD Dr. Michaela Schmidtke), TMWAT 2012-2014

#### Influenzavirusneuraminidase als therapeutisches Target

(PD Dr. Michaela Schmidtke), FWF 2011-2014

#### Naturstoffe zur Influenzatherapie

(PD Dr. Michaela Schmidtke), FWF 2012-2015



# Virology and Antiviral Therapy

The main tasks of the institute are the investigation of certain scientific aspects of RNA and DNA viruses, the education of students, and the specific diagnostic of viral infections. The scientific program is focused on the exploration of different herpes-, influenza- and picornaviruses. Recent research projects are based on molecular, structural, and cellular methods in combination with *in vivo* experiments.

## Research projects

### Investigation of molecular varicella-zoster virus epidemiology in Germany under the aspect of universal varicella vaccination

Varicella-zoster virus (VZV) strains from 213 patients with varicella and 109 patients with zoster were genotyped. For the first time, the results provide fundamental insights in the distribution of VZV clades in Germany. Two VZV strains could be classified as novel provisional VZV clades VIII and IX. This study provides first experimental evidence that varicella vaccines based on the Japanese Oka strain induce protecting antibody response against VZV strains circulating currently in Germany.

### Surveillance of swine influenza and investigation of therapy-relevant mutations of porcine influenza viruses in Germany

In the second funding phase, ascertainment of epidemiological data and isolation of influenza virus strains will be continued. A continuous serosurvey and a virus isolation program are conducted by our partner. Virus isolates are forwarded to us for genetical and phenotypical characterization, which includes sequencing and antiviral testing of some 60-80 virus strains each year. Virulence and susceptibility to neuraminidase inhibitors of selected isolates are investigated *in vivo*.

### Use of pyrimidine derivatives

There are no drugs to treat enterovirus-induced respiratory diseases, meningitis, encephalitis, and myocarditis until now. Previously, we discovered a new class of potential anti-enteroviral drugs, the pyrazolo-pyrimidines. Here, the mechanisms of action as well as the antiviral spectrum of a patented highly active pyrazolo-pyrimidine derivative were shown. Furthermore, the compatibility and efficacy of this compound was demonstrated under *in vivo* conditions (Fig.). These results warrant further preclinical and clinical studies.

Abb.: Das Pyrazolopyrimidin-Derivat OBR-5-340 verhindert die Ausbildung einer Coxsackievirus B3 (CVB3)-induzierten chronischen Myokarditis *in vivo*. Im Herzgewebe Placebo-behandelter, CVB3-infizierter NMRI-Mäuse (Placebo), nicht jedoch in den Placebo-behandelten, scheininfizierten Tieren (Kontrolle) ist eine ausgeprägte Fibrose nach Sirius-Rot-Färbung festzustellen. Eine OBR-5-340-Behandlung (OBR-5-340) reduziert diese Virus-induzierte Herzschädigung signifikant (\*\*\*,  $p < 0,001$ ).

Fig.: The pyrazolo-pyrimidine derivate OBR-5-340 suppresses coxsackievirus B3 (CVB3)-induced chronic myocarditis under *in vivo* conditions. Following Sirius red staining, a pronounced fibrosis is detectable in myocardial tissue of placebo-treated CVB3-infected (Placebo) but not in placebo-treated mock-infected (Kontrolle) NMRI mice. OBR-5-340 treatment (OBR-5-340) reduces the virus-caused tissue destruction significantly (\*\*\*,  $p < 0.001$ ).

## Outstanding achievements

The institute was involved in the organization of the 4th German Influenza Congress from 27 to 29 September 2012 in Erfurt. The congress showed important trends in the development of seasonal influenza vaccines. Two patents (DE 10 2011 116 373.9 and EP11009595) have been submitted.

### Molecular mechanism of antivirals

The project pursues an interdisciplinary approach to identify the mode of action of three novel antiviral compounds which are effective against human rhino- and coxsackieviruses. The molecular basis of the surprising broad antiviral activity of these compounds is not known. Therefore, virological and biochemical methods are combined to gain insight into the viral and cellular processes targeted by these antiviral compounds.

### Further projects

#### Retrospective analysis of influenza A and influenza B seroprevalence in children and adolescents in Germany

#### Prospective surveillance study comparing severity and clinical course of primo- and reinfection with laboratory-confirmed influenza in pre-school children

#### Improving therapeutic strategies for influenza – searching for novel neuraminidase inhibitors that act also against secondary bacterial infections

#### Targeting influenza neuraminidase

#### Natural Lead Structures targeting influenza

## Publications

- Vesikari T, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. 2011. N Engl J Med 365:1406-16
- Rollinger JM, Schmidtke M. The human rhinovirus – human pathological impact, mechanisms of antirhinoviral agents and strategies for their discovery. 2011. Med Res Rev 31:42-93
- Grienke U, et al. Influenza neuraminidase: A druggable target for natural compounds. 2012. Nat Prod Rep 29:11-36
- Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006. 2011. Eurosurveill 16:pii=20005
- Zell R, Taudien S, Pfaff F, Wutzler P, Platzer M, Sauerbrei A. Sequencing of 21 varicella-zoster virus genomes reveals two novel genotypes and evidence of recombination. 2011. J Virol 86:1608-22

# Experimentelle Rheumatologie

Die selbstständige Arbeitsgruppe Experimentelle Rheumatologie ist im Waldkrankenhaus „Rudolf Elle“ in Eisenberg untergebracht und kooperiert eng mit dem hier ansässigen Lehrstuhl für Orthopädie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Seit November 2012 ist der Lehrstuhl kommissarisch mit Prof. Dr. Georg Matziolis besetzt.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Arbeitsgruppe liegen in den Bereichen Implantatforschung zum regenerativen Knochen- und Knorpelersatz, zelluläre und molekulare Biologie, Osteoporose, Ganganalyse zur Qualitätssicherung bei Prothesenimplantation und Knorpelersatz, sowie Pathogeneseforschung und Therapieoptimierung in der rheumatoiden Arthritis

## Forschungsprojekte

**Knochenersatzmaterialien zur Therapie der Osteoporose**  
(Prof. Dr. Raimund W. Kinne), BMBF 2012-2015

Das Gesamtziel des Verbundvorhabens ist die Entwicklung und Testung von qualitativ neuen Knochenersatzmaterialien. Dabei sollen in der Orthopädie und Chirurgie bereits im klinischen Einsatz befindliche, resorbierbare mineralische Knochenersatzmaterialien (Hydroxylapatit bzw. Hydroxylapatit-Trikalziumphosphat), autologes Serum sowie rekombinant hergestelltes und osteoinduktiv wirksames Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) bzw. Growth Differentiation Factor-5 (GDF-5) kombiniert werden.

**QuReGe: Funktionelle Qualitätssicherung von Regenerativen Gewebersatzmaterialien für Knorpel und Meniskus**  
(Prof. Dr. Raimund W. Kinne), BMBF 2009-2013

Es werden sechs aktuell erhältliche Gewebersatzmaterialien mit unterschiedlichen Verfahren geprüft. Dabei sollen die Eigenschaften von zellfreien und zellbesiedelten Konstrukten, wie sie zur Implantation kommen, mit den Eigenschaften von natürlichem, gesundem Gewebe verglichen werden. Nach Pilotprojekten im Groß-Tier zur Überprüfung der Machbarkeit der Regeneratentwicklung sollen in weiteren Tierversuchen die Implantate für sechs bzw. zwölf Monate im Knorpel verbleiben und dann biomechanisch untersucht werden. Erste Resultate zeigen die erfolgreiche Regeneration des Knorpels sechs bzw. zwölf Monate nach dem Einsetzen des Knorpelimplantates (Abb. 1).

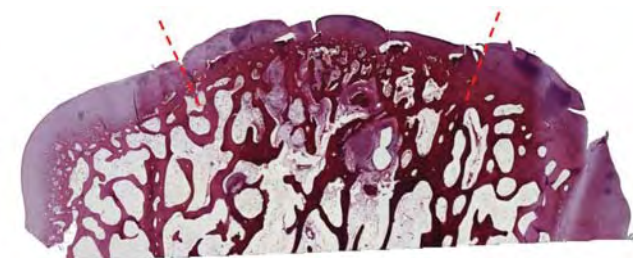


Abb. 1: Weitgehend aufgefüllter Knorpeldefekt (gestrichelte Linien) sechs Monate nach Applikation eines Implantats aus Polyglykolsäure auf dem medialen Femurkondylus des Schafes.  
Fig. 1: Almost completely filled cartilage defect (broken lines) six months after application of an implant consisting of polyglycolic acid on the medial femoral condyle in sheep.

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Raimund W. Kinne  
Adresse: Klosterlausnitzer Str. 81, 07607 Eisenberg  
raimund.w.kinne@med.uni-jena.de  
www.krankenhaus-eisenberg.de

**Biolinside: Bioaktive Implantate zur Reparatur und Regeneration von Defekten des Weichgewebes**  
(Prof. Dr. Raimund W. Kinne), BMBF 2008-2011

Ziel ist die Entwicklung zellfreier bioaktiver Implantate zur Reparatur und Regeneration von Defekten des Weichgewebes. Hierzu werden bioaktive Implantate entwickelt, die eine optimale Integration des Implantates in das umliegende Gewebe ermöglichen. Unsere Gruppe ist Projektpartner bei der Entwicklung eines Implantats aus bakterieller Nanocellulose zur Deckung und Reparatur von Defekten des Gelenkknorpels.

**LINCONET: Modellierung des genregulatorischen Netzwerks beim „Lineage Commitment“ von humanen mesenchymalen Stammzellen (hMSC)**  
(Prof. Dr. Raimund W. Kinne), BMBF 2009-2013

Das Ziel ist die Analyse der Bedingungen, unter denen hMSC in alpha-smooth muscle actin-positive Fibroblasten differenziert werden können, die transdifferenzierten synovialen Fibroblasten ähneln. Dafür wurden hMSC-Linien aus dem Fettgewebe von acht verschiedenen Donoren isoliert und kultiviert. Das Isolierungsprotokoll wurde verbessert, um CD34-positive Zellen (wahrscheinlich hämatopoietische Stammzellen) durch CD34-Antikörper-gekoppelte Dynabeads zu entfernen. In „chamber slides“ kultivierte und mit TGF- $\beta$  stimulierte hMSC exprimierten nach sieben Tagen große Mengen von alpha-smooth muscle actin, wie mittels Immunhistochemie gezeigt werden konnte (Abb. 2).

## Weitere Projekte

**Prospektive randomisierte klinische Studie zur Evaluation von knorpelersetzenden Maßnahmen (OATS/MACT) am oberen Sprunggelenk** (PD Dr. Renée Fuhrmann, Prof. Dr. Raimund W. Kinne), Deutsche Arthrose-Hilfe 2008-2012

**Analyse der Mechanismen bei der Chronifizierung der experimentellen Sepsis**  
(Prof. Dr. Raimund W. Kinne), BMBF CSCC 2010-2012

# Experimental Rheumatology

The Experimental Rheumatology Group is located in the Waldkrankenhaus „Rudolf Elle“ in Eisenberg and closely cooperates with the Chair of Orthopaedics of Jena University Hospital also located in Eisenberg. Since November 2012, the Chair is provisionally occupied by Prof. Georg Matziolis.

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

## Research projects

**Bone replacement materials for the therapy of osteoporosis**

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

**QuReGe: Functional quality control of regenerative tissue replacement materials for cartilage and menisci**

Six currently available tissue replacement materials will be tested using different procedures. The features of cell-free and cell-seeded constructs presently used for implantation will be compared with those of physiological, healthy tissue. After pilot projects in large animals to validate the feasibility of regeneration, the implants will remain in the cartilage for six or twelve months in additional animal studies and will then be tested biomechanically. First results show successful cartilage regeneration six and twelve months after application of the cartilage implant (Fig. 1).

**Biolinside: Bioactive implants for repair and regeneration of defects in soft tissues**

The aim is the development of cell-free, bioactive implants for repair and regeneration of defects in soft tissues. For this purpose, bioactive implants will be developed, which allow an optimal integration of the implants into the surrounding tissue. Our group is the project partner for the development of an implant consisting of bacterial nanocellulose for the coverage and repair of defects in articular cartilage.

## Further projects

**Prospective randomized clinical study for the evaluation of cartilage replacement procedures (OATS/ACT) in the ankle joint**

**Analysis of the mechanisms of chronification in experimental sepsis**

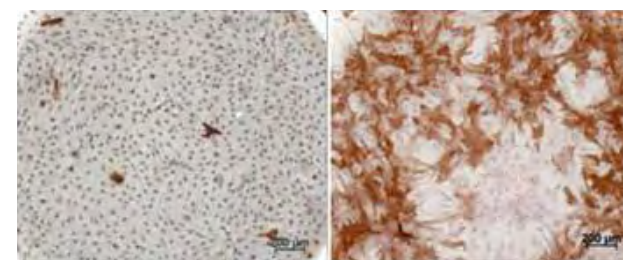


Abb. 2: Immunohistologische Färbung von alpha-smooth muscle actin-positiven hMSC. Links: unstimulierte Kontrolle; rechts: für sieben Tage mit TGF- $\beta$  stimulierte Zellen.

Fig. 2: Immunohistological staining of alpha-smooth muscle actin positive hMSC. Left: unstimulated controls; right: cells stimulated for seven days with TGF- $\beta$ .

**LINCONET: Modelling the gene regulatory network underlying lineage commitment in human mesenchymal stem cells (hMSC)**

The aim is to investigate under which conditions hMSC can be differentiated into alpha-smooth muscle actin-positive fibroblasts, resembling a transdifferentiated form of synovial fibroblasts. In order to do so, adipose-derived hMSC lines have been isolated from eight different patients and cultivated. The isolation protocol was improved in order to remove CD34-positive cells (presumably haematopoietic stem cells) by CD34-antibody-coupled dynabeads. hMSCs cultivated in chamber slides and stimulated with TGF- $\beta$  excessively expressed alpha-smooth muscle actin after seven days, as shown by immunohistochemical staining (Fig. 2).

## Publications

- Mika J, Clanton TO, Pretzel D, Schneider G, Ambrose CG, Kinne RW. Surgical preparation for articular cartilage regeneration without penetration of the subchondral bone plate: In vitro and in vivo studies in humans and sheep. 2011. Am J Sports Med 39:624-31
- Pretzel D, Linss S, Rochler S, Endres M, Kaps C, Alsalameh S, Kinne RW. Relative percentage and zonal distribution of mesenchymal progenitor cells in human osteoarthritic and normal cartilage. 2011. Arthritis Res Ther 13:R64
- Gonnert FA, Kunisch E, Gajda M, Lambeck S, Weber M, Claus RA, Bauer M, Kinne RW. Hepatic Fibrosis in a Long-term Murine Model of Sepsis. 2012. Shock 37:399-407
- Kupfer P, Guthke R, Pohlner D, Huber R, Koczan D, Kinne RW. Batch correction of microarray data substantially improves the identification of genes differentially expressed in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. 2012. BMC Med Genomics 5:23
- Sander K, Layher F, Anders C, Roth A, Babisch J, Scholle HC, Kinne RW. Gait analysis after minimally invasive total hip arthroplasty. 2012. Orthopade 41:365-76

# Biomolekulare Photonik

Ein Ziel der Arbeitsgruppe für Biomolekulare Photonik ist es, neue photonische Technologien zu entwickeln und biologischen Anwendungen zuzuführen. Der Fokus liegt dabei auf quantitativen multidimensionalen Fluoreszenzmikroskopischen Techniken, die zur Lösung verschiedener Fragestellungen (Protein-Protein-Interaktionen, Schalten von Ionenkanälen und DNA-Reparaturvorgängen) eingesetzt werden. Lehrveranstaltungen wurden von der Arbeitsgruppe in den Bachelor-Studiengängen Biochemie/Molekularbiologie und Ernährungswissenschaften durchgeführt. Für den Master-Studiengang Molekulare Medizin wurde ein Kursteil entwickelt, der die Studenten in mikroskopische Techniken einführt. Die Arbeitsgruppe beteiligte sich ferner an einem Modul zur Bildverarbeitung der Abbe School of Photonics.

## Forschungsprojekte

**Quantitative multidimensionale Fluoreszenzmikroskopie** (Dr. Birgit Hoffmann, Prof. Dr. Christoph Biskup), DFG 2010-2013

Nicht nur die Intensität, sondern auch andere Eigenschaften des emittierten Fluoreszenzlichtes, wie die spektrale Verteilung, die Polarisation und die Fluoreszenzlebensdauer, bieten wertvolle Informationen über das mikroskopische Präparat. Die Arbeitsgruppe für Biomolekulare Photonik hat mehrere Techniken entwickelt, die die gleichzeitige Messung dieser Parameter ermöglichen. Insbesondere die Fluoreszenzlebensdauer erweist sich für viele Fragestellungen als ein nützlicher Parameter. Fluoreszenzlebensdauermessungen können, indem man ein als Förster Resonanz Energie Transfer (FRET) bezeichnetes physikalisches Phänomen ausnutzt, auch dazu eingesetzt werden, die molekulare Nachbarschaft zwischen Proteinen nachzuweisen. Trotz des begrenzten Auflösungsvermögens eines Mikroskops kann so die Interaktion zwischen Proteinen in lebenden Zellen visualisiert und verfolgt werden. Die Technik eignet sich auch dazu, die Interaktion von Schlüsselproteinen in Signaltransduktionskaskaden zu erforschen und in Hochdurchsatzverfahren Pharmaka zu untersuchen, die diese Kaskaden stimulieren oder inhibieren.

**Beteiligung von S100A11 an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen**

(PD Dr. Christian Melle), Wilhelm Sander-Stiftung 2006-2013

DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs) sind schwerwiegende DNA-Schäden, die hochgradig zytotoxisch sind und zu einer unkontrollierten Umgestaltung des Genoms und zum Zelltod führen können. Die eingeschränkte Reparatur solcher DNA-Schäden ist häufig mit unterschiedlichen biologischen Störungen assoziiert und ist eine Hauptursache für Krebserkrankungen. Wir konnten zeigen, dass Zellen mit herunterreguliertem S100A11 eine eingeschränkte DNA-Reparatur besitzen. S100A11 zeigt eine funktionelle Interaktion mit Proteinen, die an der homologen Rekombinationsreparatur von DSBs beteiligt sind. Beispielweise hängt das Erkennen der DSB durch RAD54B von der Interaktion mit S100A11 ab. Im Rahmen dieses Projekts wollen wir detailliert den Mechanismus untersuchen, über den S100A11 in den DNA-Reparaturprozess involviert ist (Abb).

Abb. (S. 41): S100A11 (rot) und Rad51 (grün) kolokalisieren mit geschädigter DNA (markiert durch  $\gamma$ H2AX, hellblau) im Kern von HaCaT-Keratinocyten

Fig. (p. 41): Co-localization of endogenous S100A11 (red) and Rad51 (green) in the nucleus of HaCaT keratinocytes containing damaged DNA (labelled by  $\gamma$ H2AX in light blue).

Leiter: Prof. Dr. Christoph Biskup  
Adresse: Nonnenplan 4, 07743 Jena  
Christoph.Biskup@uni-jena.de  
www.photonik.uniklinikum-jena.de

**Untersuchung dynamischer Interaktionen des Glutamat-Rezeptors durch Förster Resonanz Energie Transfer Messungen** (Prof. Dr. Christoph Biskup), IZKF 2011-2014

In exzitatorischen Synapsen des Zentralnervensystems ist Glutamat der wichtigste Transmitter, der in der postsynaptischen Membran an entsprechende Rezeptoren binden kann. Für die schnelle Signalübertragung ist eine Klasse von ionotropen Glutamat-Rezeptoren verantwortlich, die wegen ihrer Affinität zu  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure (AMPA) auch als AMPA Rezeptoren (AMPA) bezeichnet werden.

Die Zusammensetzung der AMPAR und ihre Einbindung in die postsynaptische Dichte (PSD), die den aktiven Zonen der präsynaptischen Membran gegenüber liegt, bestimmt dabei die synaptische Antwort wesentlich. Im Zuge dieses Teilprojektes sollen die Interaktionen der AMPAR mit akzessorischen Untereinheiten und Proteinen der PSD mit optischen Methoden detektiert und in ihrer Dynamik verfolgt werden.

## Weitere Projekte

**Struktur-Funktionsbeziehungen von Ionenkanälen**

(Prof. Dr. Christoph Biskup), DFG 2007-2011

**Entwicklung und Untersuchung von Nanosensoren**

(Prof. Dr. Christoph Biskup), TMBWK BMBF 2009-2013

## Herausragende Leistungen

Im Wettbewerb mit anderen Projektvorschlägen wurde der Verbund „Optische Untersuchung physiologischer und pathophysiologischer Membranprozesse“ zur Förderung durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) empfohlen.

Das Projekt hat die Untersuchung verschiedener physiologischer und pathophysiologischer Membranprozesse mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung durch moderne optische und biophotonische Methoden zum Ziel. Prof. Biskup ist Sprecher des Verbundes.

Im Jahre 2012 richtete die Arbeitsgruppe für Studenten des IZKF und des Graduiertenkollegs 1715 „Molecular signatures of adaptive stress responses“ einen Mikroskopie-Workshop aus.

# Biomolecular Photonics

One of the aims of the Biomolecular Photonics Group is to establish new photonic techniques and to use them in biologic research. The focus is on the development and application of new quantitative multidimensional fluorescence microscopy techniques, which are used to detect protein-protein interactions, to elucidate DNA-repair mechanisms and to investigate the gating of receptor channels.

The group is offering seminars and courses for bachelor students of Biochemistry/Molecular Biology. For master students of Molecular Medicine an introductory course to microscopic techniques was developed. The group also contributed to a module of the Abbe School of Photonics that introduced students to image processing algorithms.

## Research projects

**Quantitative multidimensional fluorescence microscopy**

Not only the intensity, but also other properties of the emitted fluorescence light, such as the spectrum, the polarization, and the fluorescence lifetime, provide valuable information about the microscopic specimen. The Biomolecular Photonics Group has established several techniques that allow recording these parameters simultaneously.

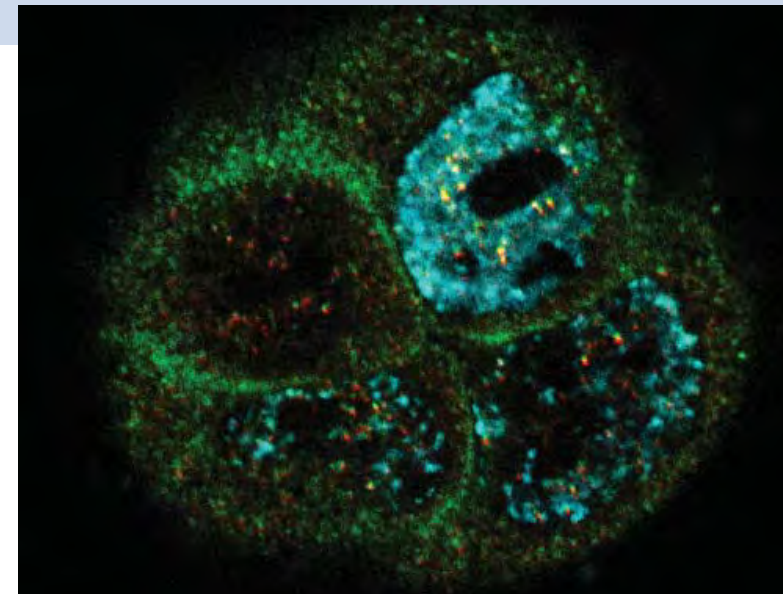
Fluorescence lifetime measurements can be used to prove the molecular vicinity of proteins by exploiting a physical phenomenon called Förster resonance transfer (FRET). FRET between appropriately labeled proteins only occurs when the labels are in close vicinity (<10nm) to each other. Despite the limited resolution of a light microscope, the researcher is able to visualize the interaction of proteins in living cells. In this way, the interaction of key players in cellular signal transduction cascades can be investigated, and the effectiveness of pharmaceuticals to stimulate or inhibit a signal transduction cascade can be easily assessed in high throughput assays.

**Involvement of S100A11 in the repair of DNA double strand breaks**

DNA double-strand breaks (DSBs) are the most severe kind of DNA damage. They are highly cytotoxic and can cause genome rearrangements and cell death. Defective DSB repair is frequently associated with biological disorders, and is a major cause for cancer. Recently, we showed that cells lacking S100A11 possess a restricted DNA repair capacity. Additionally, we detected a functional co-localization of S100A11 with proteins appearing in the homologous recombination repair of DSBs. For example, the recognition of DSBs by RAD54B depends on its interaction with S100A11. In this project, we will analyze in detail the molecular mechanisms through which S100A11 is involved in DNA repair procedures. (Fig.).

**Dynamic interactions of the glutamate receptor investigated by Förster resonance energy transfer measurements**

In excitatory synapses of the central nervous system glutamate is the most important transmitter. It binds to receptors which are located in the post synaptic membrane. Here, fast signal transduction is mediated by a class of ionotropic glutamate receptors, which are also called AMPA receptors (AMPA). The composition of AMPAR and their integration into the post synaptic density (PSD) determines mainly the postsynaptic response. This project aims at elucidating the interaction of AMPAR with accessory subunits and proteins of the PSD with optical methods.



## Further projects

**Structure-function relationships of ion channels**

**Development and evaluation of fluorescent nanosensors**

## Outstanding achievements

The project proposal „Optical investigation of physiological and pathophysiological membrane processes“ was recommended for funding by the interdisciplinary center of clinical research (IZKF). The project aims at the investigation of physiological and pathophysiological membrane processes with a high spatial and temporal resolution by optical and biophotonic techniques. Prof. Biskup is speaker of the project.

In 2012 the Biomolecular Photonics Group organized a microscopy workshop for students of the IZKF and the DFG research training group 1715 „Molecular signatures of adaptive stress responses“.

## Publications

- Stanca SE, Csaki A, Urban M, Nietzsche S, Biskup C, Fritzsche W. Simultaneous topographic and amperometric membrane mapping using an AFM probe integrated biosensor. 2011. Biosens Bioelectron. 26:2911-16
- Kusch J, Thon S, Schulz E, Biskup C, Nache V, Zimmer T, Seifert R, Schwede F, Benndorf K. How subunits cooperate in cAMP-induced activation of homotetrameric HCN2 channels. 2011. Nat. Chem. Biol. 8:162-169
- Schweitzer D, Gaillard ER, Dillon J, Mullins RF, Russell S, Hoffmann B, Peters S, Hammer M, Biskup C. Time-resolved autofluorescence imaging of human donor retina tissue from donors with significant extramacular drusen. 2012. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 53:3376-86
- Klement K, Melle C, Murzik M, Diekmann S, Norgauer J, Hemmerich P. Accumulation of annexin A5 at the nuclear envelope is a biomarker of cellular aging. 2012. Mech. Ageing Dev. 133:508-522
- Nache V, Zimmer T, Wongsamitkul N, Schmauder R, Kusch J, Reinhardt L, Bönigk W, Seifert R, Biskup C, Schwede F, Benndorf K. Differential regulation by cyclic nucleotides of the CNGA4 and CNGB1b subunits in olfactory cyclic nucleotide-gated channels. 2012. Sci Signal. 5:232

# Mikroskopie-Methodik

Die Arbeitsgruppe Mikroskopie-Methodik untersucht die Konformationsdynamik von einzelnen zellulären Nanomotoren und Pumpen, bspw. vom Enzym  $F_0F_1$ -ATP-Synthase. Wir bringen zwei Farbstoffmoleküle gezielt an Untereinheiten dieser Maschinen an und messen deren Abstände kontinuierlich mit Hilfe des Förster Resonanz Energie Transfers (FRET) im Einzelmolekül. Die Abstandsänderungen liefern die Sequenzen der Konformationen im ATP- oder protonengetriebenen Katalyseprozess (Abb.). Anfang 2012 wurden die renovierten Mikroskopie- und Biochemielabore in Betrieb genommen.

## Forschungsprojekte

**Echtzeitbeobachtung des Doppelmotors in einer einzelnen  $F_0F_1$ -ATP-Synthase: Abbilden von Rotor-Elastizität und Stator-Nachgiebigkeit anhand von Dreifarben-FRET** (Prof. Dr. Michael Börsch), DFG 2010-2013

Die Synthese von ATP am  $F_1$ -Teil der  $F_0F_1$ -ATP-Synthase ist mechanisch an den Transport von Protonen über die Membran durch den  $F_0$ -Teil gekoppelt. Dabei rotiert der  $F_1$ -Motor in 120° Schritten und der  $F_0$ -Motor in 36° Schritten. Die unterschiedlichen Schrittweiten setzen lokale Nachgiebigkeit in Proteinbereichen voraus. In diesem Fortsetzungsprojekt messen wir gleichzeitig die Rotationsbewegungen einer c-Untereinheit innerhalb des  $F_0$ -Teils und die der  $\gamma/\epsilon$  Untereinheiten im  $F_1$ -Teil von rekonstituierten, einzelnen  $F_0F_1$ -ATP-Synthasen aus *Escherichia coli*.

**Kontrolle des Reaktionsmechanismus einer einzelnen  $F_0F_1$ -ATP-Synthase in freitragenden Lipiddoppelschichten** Prof. Dr. Michael Börsch ), DFG 2011-2014

$F_0F_1$ -ATP-Synthasen werden durch die Protonen-motorische Kraft, PMF, angetrieben, die aus der pH-Differenz und dem elektrischen Potential über die Membran besteht. Wir kombinieren unsere konfokale Einzelmolekül-FRET Methode mit der „black-lipid-membrane patch clamp“-Technik unseres Kooperationspartners Prof. Dr. H. Noji (Tokyo University), 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.

**Beobachtung der Rotationsmechanik einer einzelnen  $F_0F_1$ -ATP Synthase im ABELtrap** (Prof. Dr. Michael Börsch), DFG 2012-2013

Unsere konfokale Einzelmolekül-FRET-Mikroskopie nutzt freidiffundierende Enzyme, die in Liposomen mit einem Durchmesser von 120 nm rekonstituiert werden. Deren mittlere Durchgangszeit durch das Detektionsvolumen beträgt etwa 30 ms. Bei Prof. Dr. W. E. Moerner in Stanford steht eine Anti-Brown'sche elektrokinetische Falle („ABELtrap“), die diffundierende fluoreszierende Proteine in einer mikrofluidischen Struktur bis zu 10 Sekunden an einem Ort festhalten kann. Als ‚Visiting Scholar‘ an der Stanford University untersucht M.B. die Rotation der ATP-Synthase dort.

## Herausragende Leistungen

Das 2012 als Infrastrukturförderung des Landes Thüringen eingeworbene Superresolution-Fluoreszenzmikroskop erweitert die Bildgebungsmöglichkeiten der Arbeitsgruppen am UKJ wesentlich und bildet die Schnittstelle von biophysikalischen Fragen zu ultrasensitiven Nachweisen einzelner Moleküle in Zellen und Geweben.

Leiter: Prof. Dr. rer. nat. Michael Börsch  
Adresse: Nonnenplan 2 - 4, 07743 Jena  
Michael.Boersch@med.uni-jena.de  
www.m-boersch.org

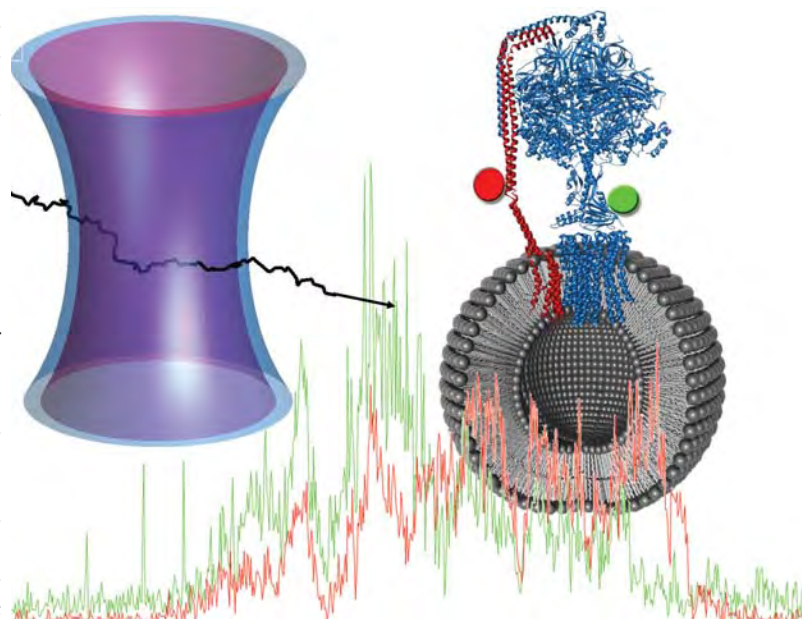


Abb. Wir untersuchen Konformationsänderungen von einzelnen Membranenzymen (bspw.  $F_0F_1$ -ATP-Synthase), die spezifisch mit Farbstoffen markiert werden. Während der Diffusion durch den Laserfokus (links oben) wird die Fluoreszenz vom FRET-Donorfärbstoff (grüner Punkt, rechts) und FRET-Akzeptor (roter Punkt) aufgezeichnet und aus deren Intensitätsverhältnis (grüne und rote Spur) der jeweilige Abstand berechnet.

Fig.: Our group studies conformational changes of single membrane enzymes (i.e.  $F_0F_1$ -ATP synthase), which are specifically labeled with dyes. During free diffusion through the confocal laser, fluorescence of the FRET donor dye (green dot, right) and FRET acceptor dye (red dot) is recorded and the actual distance calculated from the intensity ratio (green and red traces).

**Optisches Superresolution-Mikroskop für 20-nm Lokalisierungsgenauigkeit** (Prof. Dr. Michael Börsch), TMBWK 2012-2013

Die AG hat ein modulares Fluoreszenzmikroskop eingeworben, 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 Auflösungsbe- reich zwischen FRET-Mikroskopie (Abstände kleiner als 10 nm) bis hin zur konfokalen Mikroskopie (ab 200 nm).

**Energiekopplung und Regulation der ATP Synthase von *E. coli*** (Prof. Dr. Michael Börsch), NIH 2011-2012

Die  $\epsilon$ -Untereinheit der  $F_0F_1$ -ATP-Synthase ist nicht nur Teil des  $F_1$ -Motors, sondern ist mit dem C-terminalen Ende an der Regulation des Enzyms beteiligt. Mit Einzelmolekül-FRET-Messungen und Fluoreszenzanisotropie-Mikroskopie in lebenden Zellen werden die Konformationsänderungen von  $\epsilon$  untersucht. Das Projekt ist die Grundlage für weitere Zusammenarbeiten mit Kollegen der SUNY Upstate Medical University, an der M.B. zum „Adjunct Assistant Professor“ ernannt wurde.

# Single-Molecule Microscopy

The single-molecule microscopy group investigates conformational dynamics of single cellular nanomotors and pumps, focussing on the enzyme  $F_0F_1$ -ATP synthase. We attach two dye molecules specifically to subunits of these machines and measure their distances continuously within the single protein using Förster resonance energy transfer (FRET). The distance changes report the sequences of conformations during ATP- or proton-driven catalysis (Fig.). We started our work in the renovated microscopy and biochemistry labs at the beginning of 2012.

## Research projects

**Monitoring the double-motor of single  $F_0F_1$ -ATP synthase in real time: mapping rotor elasticity and stator compliance by triple-FRET**

ATP synthesis at the  $F_1$  part of  $F_0F_1$ -ATP synthase is mechanically coupled to proton transport across the membrane through the  $F_0$  part. The  $F_1$  motor rotates in 120 degree steps, and the  $F_0$  motor in 36 degree steps. These distinct step sizes require local elasticity in protein domains. With this continued project we measure simultaneously rotary motions of one c-subunit in the  $F_0$  part and of the  $\gamma/\epsilon$  subunits in  $F_1$  part using reconstituted single  $F_0F_1$ -ATP synthases from *Escherichia coli*.

**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 of our collaborator Prof. Dr. H. Noji (Tokyo University), 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.

**Monitoring the rotary mechanism of a single  $F_0F_1$ -ATP synthase in the ABELtrap**

Our confocal single-molecule FRET microscopy uses freely diffusing enzymes which are reconstituted in liposomes with 120 nm in diameter. The mean transit time through the detection volume is about 30 ms. The lab of Prof. Dr. W. E. Moerner at Stanford has developed an anti-Brownian electrokinetic trap (‚ABELtrap‘) which holds diffusing fluorescent proteins in place for up to 10 seconds using a microfluidic structure. In this project M.B. studies rotation in ATP synthases as a ‚Visiting Scholar‘ at Stanford University.

**Optical superresolution microscope with 20 nm localization precision**

The research group obtained 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). This superresolution microscope is also open for interdisciplinary research projects and joint external developments.

**Energy coupling and regulation in the ATP synthase from *E. coli***

The  $\epsilon$ -subunit of  $F_0F_1$ -ATP synthase is part of the  $F_1$  motor, but also regulates the enzyme by its C terminus. Using single-molecule FRET measurements and fluorescence anisotropy microscopy in living cell we will study the conformational changes of  $\epsilon$ . This project is the basis for upcoming collaborations with research groups at SUNY Upstate Medical University, where M.B. is an ‚Adjunct Assistant Professor‘.

## Outstanding achievements

The superresolution fluorescence microscope was awarded in 2012 as support for infrastructure by the state of Thuringa. This key technology will expand the imaging capabilities of the research groups at the UKJ and establishes the interface from biophysical research to ultrasensitive detection of single molecules in cells and tissues.

## Publications

- Ernst S, Düser MG, Zarrabi N, Dunn SD, Börsch M. Elastic deformations of the rotary double motor of single  $F_0F_1$ -ATP synthases detected in real time by Förster resonance energy transfer. 2012. *Biochim Biophys Acta - Bioenergetics*. 1817: 1722-31
- Ernst S, Düser MG, Zarrabi N, Börsch M. Three-color Förster resonance energy transfer within single  $F_0F_1$ -ATP synthases: monitoring elastic deformations of the rotary double motor in real time. 2012. *J Biomed Opt* 17:011004 (with front cover)
- Verhalen B, Ernst S, Börsch M, Wilkens S. Dynamic Ligand Induced Conformational Rearrangements in P-glycoprotein as probed by Fluorescence Resonance Energy Transfer Spectroscopy. 2012. *J Biol Chem* 287:1112-1127
- Ernst S, Schönbauer AK, Bär G, Börsch M, Kuhn A. YidC-driven membrane insertion of single fluorescent Pf3 coat proteins. 2011. *J Mol Biol*. 412:165-175
- Börsch M, Wrachtrup J. Improving FRET-based monitoring of single chemomechanical rotary motors at work. 2011. *Chem PhysChem* 12:542-553 Special Issue: Förster Resonance Energy Transfer

# Host Septomics

Das zentrale Forschungsgebiet des Zentrums für Innovationskompetenz (ZIK) Septomics an der Friedrich-Schiller-Universität Jena ist die Pathogenese der Sepsis. Durch die drei ZIK-Arbeitsgruppen Fungal, Host und Clinical Septomics werden verschiedene Forschungsbereiche wie Molekularbiologie, Mikrobiologie, Infektiologie, Genomanalyse und Intensivmedizin effizient miteinander verknüpft. Übergeordnetes Ziel ist es, neue diagnostische Sepsismarker auf genetischer und proteinbasierter Ebene zu finden. Diese sollen helfen, Infektionen früher und eindeutiger zu diagnostizieren. Die Forschungsgruppe „Host Septomics“ wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) von 2011 bis 2016 gefördert. Sie untersucht die molekularen Prozesse, welche die Immunantwort auf Infektionserreger steuern. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Frage, warum die körpereigene Steuerung der Immunantwort versagt und eine Sepsis entstehen kann.

## Forschungsprojekte

### Molekulare Mechanismen der Wirtsantwort in der Pathogenese der Sepsis (Prof. Dr. Hortense Slevogt)

Host Septomics untersucht die Wirtsantwort im Verlauf der Sepsis. Dabei folgt die Gruppe der Hypothese, dass das Immunsystem eher darauf ausgerichtet ist, Gefahr und Zerstörung zu erkennen und darauf zu reagieren, als zwischen „Eigen“ und „Fremd“ zu differenzieren. Ein besonderer Schwerpunkt der Forschung liegt somit in der Identifikation und der Funktionsanalyse von Proteinen aus der heterogenen Substanzgruppe der Alarmine. Diese „danger signals“ werden zusammen mit den eingedrungenen Erregern durch das Immunsystem erkannt und beeinflussen maßgeblich die Wirtsantwort. Host Septomics beschäftigt sich mit der Rolle und den Regulationsmechanismen bisher bekannter Alarmine in der Pathogenese der Sepsis anhand von Zellkulturen und Tiermodellen. Erreger- sowie organspezifische Veränderungen werden dabei mit bekannten Markerprofilen der Entzündung sowie der Art und dem Ausmaß der Gewebszerstörung verglichen. Diese systematischen Untersuchungen dienen dazu, bisher nicht bekannte Alarmine zu identifizieren und zu charakterisieren. Die Signalwege und die Funktionen der neu identifizierten Alarmine können dann in einzelnen Zellen und Komponenten des Immunsystems charakterisiert, und anschließend kann ihre Bedeutung bei der Sepsis im Tiermodell untersucht werden.

Im Rahmen dieses Projektes konnte das „carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule“ (CEACAM) 8 als neues „resolution-associated molecular pattern“ (RAMP) in Granulozyten identifiziert werden.

RAMPs sind endogene, immunregulatorische Proteine. Sie werden infolge einer akuten Entzündungsreaktion in erhöhter Menge gebildet und dienen der Wiederherstellung der immunologischen Homöostase. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass als Reaktion auf eine pulmonale Infektion CEACAM8 in einer Toll-like Rezeptor 9 (TLR9)-abhängigen Aktivierung von humanen Granulozyten sezerniert wird und mit CEACAM1 interagiert, einem auf humanen Atemwegsepithelien exprimiertem Glycoprotein (Abb. 1). Diese Interaktion führt dann zu einer verminderten TLR2-abhängigen Entzündungsreaktion. Damit kann das CEACAM8 als Granulozyten-spezifisches RAMP angesehen werden. Die immun-supprimierende Wirkung des CEACAM8 wird in weiteren Studien genauer untersucht.

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

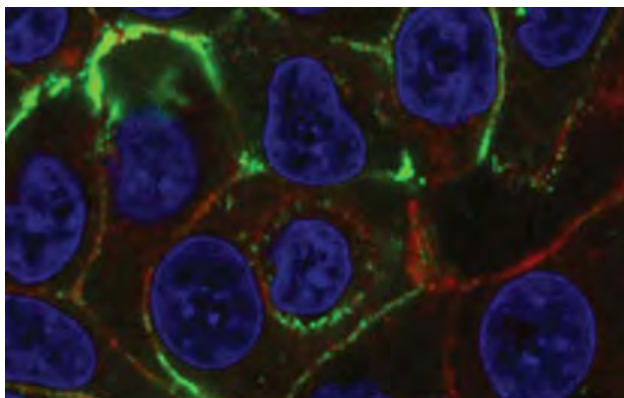


Abb. 1: Verteilung eines CEACAM-„pattern recognition receptors“ auf Lungenepithelzellen (NHBE). Färbung: anti-CEACAM-Antikörper (grün); TRIC-konjugiertes Phalloidin: Actin (rot); Hoechst 33342: Chromatin (blau).

Fig. 1: Distribution of a CEACAM pattern recognition receptor in lung epithelial cells (NHBE). Staining: anti-CEACAM antibody (green); TRIC-conjugated phalloidin: actin (red), Hoechst 33342: chromatin (blue).

### Untersuchungen anhand von Patientenmaterialien/Biobank – „Genome wide Association Study“ (GWAS) und Identifizierung prognostischer Biomarker (Proteomics/Metabolomics) bei einer schweren Sepsis und septischen Schock (Prof. Dr. Hortense Slevogt, Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst, Prof. Dr. Oliver Kurzai)

Durch eine Kooperation der drei ZIK-Arbeitsgruppen konnte mit einer gemeinsam getragenen genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) zur Erforschung der Disposition gegenüber einer Sepsis begonnen werden. Dazu werden vorhandene Proben aus der Septomics-Biobank untersucht, die im Rahmen der strukturellen Investitionen in der ersten Phase des ZIK 2008 erworben wurden. Diese Untersuchungen umfassen u.a. Gensequenzierungen und vergleichende Genexpressionsanalysen (Abb. 2).

## Herausragende Leistungen

Das ZIK Septomics unterstützte die Aktivitäten zum Welt-Sepsis-Tag (WSD) am 13. September 2012. Prof. Hortense Slevogt und Mitarbeiter von Host Septomics haben zur Organisation der Veranstaltungen des WSD in Jena und Berlin beigetragen. Mit weltweiten öffentlichkeitswirksamen Aktionen, Informationsveranstaltungen und großer Resonanz aus der Bevölkerung, wurde intensiv über die Sepsis aufgeklärt, an der jährlich mehr als 60.000 Menschen in Deutschland sterben.

Prof. Dr. Hortense Slevogt wurde im Oktober 2012 in das Herausgebergremium der Fachzeitschrift „PLOS ONE“ berufen.

# Host Septomics

The central research field of the Centre for Innovation Competence (ZIK) Septomics at Jena University is the pathogenesis of sepsis. The three research groups Fungal, Host and Clinical Septomics efficiently combine the fields of molecular biology, microbiology, genomics research, infectious disease and intensive care medicine. The aim is to discover new diagnostic sepsis markers at the genomic and protein levels, respectively, to facilitate a clear and early diagnosis and therapy of infections. The Host Septomics research group is funded by the Federal Ministry of Education and Research from 2011 until 2016.

The group investigates the molecular processes that regulate the innate immune responses to infectious agents. Our aim is to understand why the tight control of the immune response breaks down and how this failure progresses to a sepsis?

## Research projects

### Molecular mechanisms of the host response in the pathogenesis of sepsis

Host Septomics characterizes the host response in the course of sepsis. The research group follows the hypothesis that the immune system is more inclined to recognize the danger and the damage and to react to both, than to differentiate between ‚self‘ and ‚non-self‘. Consequently, a main focus of our research is the identification and the functional analysis of proteins from the heterogeneous substance group of the alarmins. These ‚danger signals‘ are recognized as well as the pathogens that have invaded the immune system and influence the host response decisively. Host Septomics concentrates on cell culture and animal models to determine the roles and regulation mechanisms of alarmins in the pathogenesis of sepsis. Pathogenic and organ-specific changes are compared with marker-profiles of inflammation as well as the nature and extent of tissue damage. These systematic examinations are used to identify and characterize presently unknown alarmins. The signal pathway and the functions of the new identified alarmins can be characterized in individual cell types and components of the immune system. The importance of these alarmins in sepsis will then be analyzed in animal models.

In the context of this project, the granulocyte-specific carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule (CEACAM) 8 was identified as a new resolution-associated molecular pattern (RAMP).

RAMPs are endogenous immune regulatory proteins. They are overexpressed by acute inflammation responses. In the functional immune response these proteins re-establish the immunological homeostasis. We could show that human granulocytes release CEACAM8 in response to a pulmonary infection in a Toll-like receptor (TLR) 9-dependent manner. Interaction of released CEACAM8 with CEACAM1 glycoprotein expressed on human airway epithelial cells (Fig. 1) yielded in reduced TLR2-dependent inflammatory responses. Therefore, CEACAM8 can be considered as a granulocyte-specific RAMP. The immunosuppressive effect of CEACAM8 will be addressed in further studies.

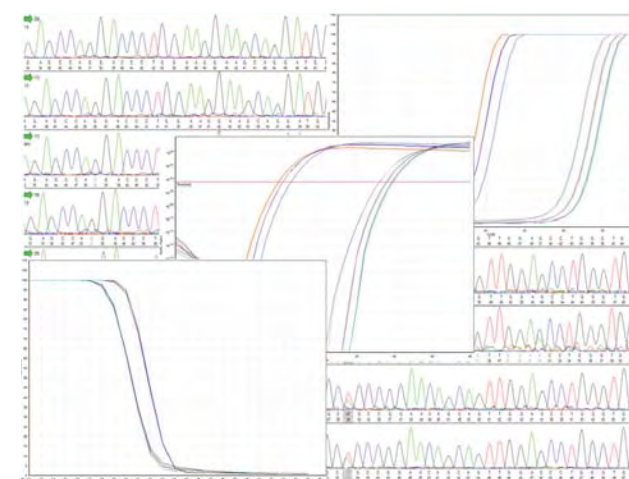


Abb. 2: Funktionelle Genomik: Gensequenzierungen und vergleichende Genexpressionsanalysen dienen dem Auffinden von neuen Alarminen und deren Regulationsmechanismen.

Fig. 2: Functional genomics: To identify new alarmins and to specify the regulatory mechanisms we use gene sequencing and comparative gene expression analyses.

### Genome wide Association Study (GWAS) and Identification of Prognostic Biomarkers (Proteomics/Metabolomics) in Severe Sepsis and Septic Shock

Due to the collaboration of the three Septomics research groups a genome wide association study (GWAS) was initiated to investigate the susceptibility to sepsis. Human samples were collected in a Septomics biobank the first stage of the ZIK in 2008. Ongoing investigations with these samples include gene sequencing and comparative gene expression analyses (Fig. 2). The aim of this work is to identify molecular sepsis biomarkers.

## Outstanding achievements

The ZIK Septomics supported the activities of the World Sepsis Day (WSD) on the 13th September 2012. Prof. Slevogt and co-workers of Host Septomics actively contributed to the organization and events of the WSD in Jena and Berlin.

In October 2012, Prof. Slevogt became member of the Editorial Board of the Journal PLOS ONE.



Die Arbeitsgruppe bildet den inter-fakultären Funktionsbereich „Biophysik“ im Zentrum für Molekulare Biomedizin, CMB. Die Arbeitsgruppe hat sich engagiert in der Etablierung des neuen Master-Studiengangs „Molecular Medicine“ sowie der Bachelor-Studiengänge „Biochemie/Molekularbiologie“ und „Biologie“.

Direktor: Prof. Dr. Stefan H. Heinemann  
 Adresse: Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena  
 Stefan.H.Heinemann@uni-jena.de  
 www.biophysik.uni-jena.de

## Forschungsprojekte

**Häm und Häm-Abbauprodukte: Alternative Funktionen und Signalmechanismen** (Prof. Dr. Stefan H. Heinemann), DFG Forschergruppe FOR 1738, 2012-2015

In diesem Projekt wird untersucht, in welcher Weise Häm und dessen Abbauprodukte (insbesondere Kohlenmonoxid und Bilirubin-Oxidationsendprodukte, BOXes) eine regulative Funktion auf Kaliumkanäle ausüben. Vor allem versuchen wir zu verstehen, wie Häm und dessen Abbauprodukte das Inaktivierungsverhalten von A-Typ-Kanälen verändert und auf welche Weise Kanäle der EAG-Familie reguliert werden. Dieses Projekt ist Teil eines interdisziplinären Verbundes, welcher Wissenschaftler aus der Chemie, der Biochemie und Physiologie sowie der klinischen Forschung verbindet (s. a. [www.hhdp.uni-jena.de](http://www.hhdp.uni-jena.de)).

## Weitere Projekte

**Kopplung intrazellulärer Signale an die Schaltstrukturen von  $K(Ca^{2+})$ -Kanälen über die S6/RCK-Elemente** (Prof. Dr. Stefan H. Heinemann), DFG 2012-2014 (Abb.)

**Molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des malignen Melanoms. TP 8: Kaliumkanäle und  $Ca^{2+}$ -Homöostase in Melanomzellen und ihre Regulation durch Hypoxie** (PD Dr. Roland Schönherr, Prof. Dr. Stefan H. Heinemann), Deutsche Krebshilfe 2012-2015

**Jena School for Microbial Communication, Projekt 27/2008: Methioninsulfoxidreduktasen in *Aspergillus*: Rolle für Stresstoleranz und Überleben**

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann, PD Dr. Roland Schönherr), DFG Exzellenz Graduiertenschule, 2009-2012

**CONCO - Das Kegelschnecken-Genomprojekt für die Gesundheitsforschung, TP14: Angewandte Genomik der Kegelschnecken-Art *Conus consors* für die beschleunigte, preiswerte, sichere und ethischere Herstellung innovativer biomedizinischer Wirkstoffe**

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann), EU 2007-2012

## Herausragende Leistungen

2012 gelang die Etablierung der interdisziplinären DFG-Forschergruppe FOR 1738 „Häm und Häm-Abbauprodukte“ mit einem Gesamtvolumen von mehr als zwei Millionen Euro.

Professor Heinemann ist Sprecher des Forschungsschwerpunkts „Dynamik komplexer biologischer Systeme“ der Universität Jena.

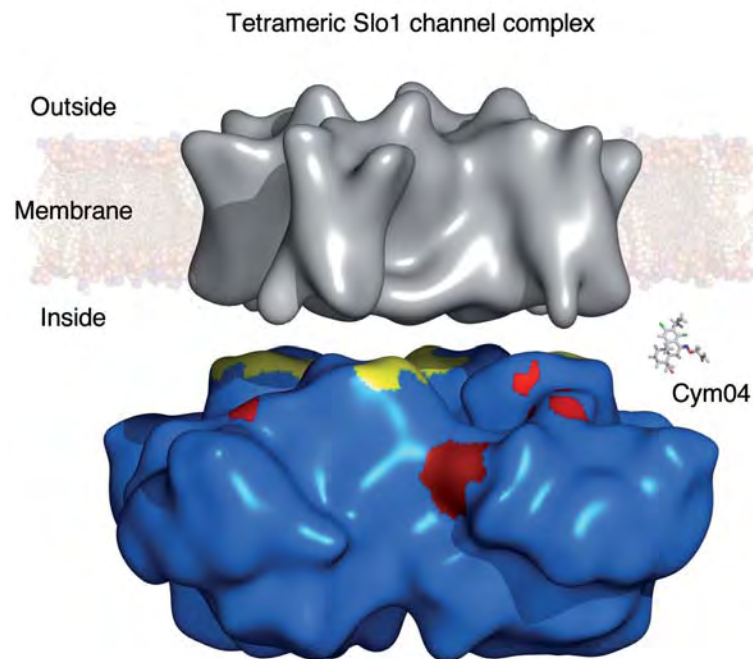


Abb.: Struktur eines tetrameren Slo1 BK-Kanals. Der transmembrane Anteil (grau) entstammt einem Homologie-Modell zur Kv-Kanal-Struktur nach PDB# 2R9R. Die zytosolische Domäne (blau) entspricht PDB# 3NAF. Das S6/RCK Linker-Element, dessen Struktur kristallographisch nicht aufgeklärt werden konnte, ist Angriffspunkt für den Kanal-Öffner Cym04. (Gessner et al., 2012, PNAS USA 109 3552-3557)

Fig.: Structure of a tetrameric Slo1 BK channel. The transmembrane segment (gray) is based on the homology model based on the Kv channel structure according to PDB# 2R9R, and the cytosolic domain (blue) is according to PDB# 3NAF. The S6/RCK linker segment, which is not resolved in the available crystallographic structures, is a target site for the channel opener Cym04. (Gessner et al., 2012, PNAS USA 109 3552-3557)

The research unit forms the inter-faculty department of Biophysics at the Center for Molecular Biomedicine, CMB. The research unit took part in the establishment of the novel Master program 'Molecular Medicine' as well as the Bachelor programs 'Biochemistry/Molecular Biology' and 'Biology'.

## Research projects

**Heme and Heme Degradation Products: Alternative Functions and Signaling Mechanisms**

In this project it is investigated how heme and its degradation products (in particular carbon monoxide and bilirubin oxidation end-products, BOXes) regulate potassium selective ion channels. We try to understand how heme and its degradation products modify the inactivation properties of A-type channels and how channels of the EAG family are modulated. This project is part of an interdisciplinary consortium that brings together scientists from chemistry, biochemistry, physiology and from clinical research (q. v. [www.hhdp.uni-jena.de](http://www.hhdp.uni-jena.de)).

## Further projects

**Coupling of intracellular signals to the gates of  $K(Ca^{2+})$  channels via S6/RCK linker elements** (Fig.)

**Molecular mechanism of development and progression of malignant melanoma. TP8: Potassium channels and calcium homeostasis in melanoma cells and their regulation by hypoxia**

**Jena School for Microbial Communication, project 27/2008: Methionine sulfoxide reductases in *Aspergillus*: role for stress tolerance and survival**

**CONCO - The cone snail genome project for health Applied venomomics of the cone snail species *Conus consors* for the accelerated, cheaper, safer and more ethical production of innovative biomedical drugs**

## Outstanding achievements

In 2012, the interdisciplinary DFG-research group 1738 'Heme and Heme Degradation Products' could be established. It is supported with a total amount of two million Euro.

Professor Heinemann is the spokesman of the University of Jena priority research area 'Dynamics of Complex Biological Systems'.

## Publications

- Stengel R, Rivera-Milla E, Sahoo N, Ebert C, Bolling F, Heinemann SH, Schönherr R, Englert C. Kcnh1 voltage-gated potassium channels are essential for zebrafish early embryonic development. 2012. J Biol Chem. 287:35565-75
- Markgraf R, Leipold E, Schirmeyer J, Paolini-Bertrand M, Hartley O, Heinemann SH. Mechanism and molecular basis for the sodium channel subtype specificity of  $\mu$ -conopeptide CnIIIC. Brit J Pharmacol. 2012. 167:576-86
- Leipold E, Borges A, Heinemann SH. Scorpion  $\beta$ -toxin interference with NaV channel voltage sensor gives rise to excitatory and depressant modes. 2012. J Gen Physiol. 139:305-19
- Sahoo N, Schönherr R, Hoshi T, Heinemann SKH. Cysteines control the N- and C-linker-dependent gating of KCNH1 potassium channels. 2012. Biochim Biophys Acta, 1818:1187-95
- Gessner G, Cui YM, Otani Y, Ohwada T, Soom M, Hoshi T, Heinemann SH. Molecular mechanism of pharmacological activation of BK channels. 2012. P Natl Acad Sci USA 109:3552-7

# Diagnostische und Interventionelle Radiologie I

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der vier Institutsbereiche sind:

- Die Erforschung neuer Technologien in der Diagnostik und minimalinvasiven Therapie des Mammakarzinoms mit der Magnetresonanztomographie (Sektion MR-Mammographie und Mammatherapie, Prof. Dr. Werner A. Kaiser)
- Moderne Diagnostik im Kindesalter mit alternativen Verfahren zur Reduktion der Strahlenexposition (Sektion Pädiatrische Radiologie, Prof. Dr. Hans-J. Mentzel)
- Die Entwicklung neuer Messtechniken und Anwendungen auf dem Gebiet der MRT (Arbeitsgruppe Medizinische Physik, Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach)
- Molekulare Bildgebung von diagnostischen Krankheitsmarkern, Entwicklung von Kontrastmitteln für die molekulare Bildgebung und magnetische Wärmebehandlung von Tumoren (Arbeitsgruppe Experimentelle Radiologie, Prof. Dr. Ingrid Hilger)

## Forschungsprojekte

### Multiparametrischer Ansatz zur Charakterisierung der Ermüdungsphysiologie der Rückenmuskulatur

(Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach), DFG 2012-2013

Ziel des Projektes ist die Bestimmung verschiedener Leistungsparameter der Rückenmuskulatur. Durch Messungen an gesunden, schmerzfreien Kontrollpersonen soll die Bandbreite dieser Parameter erfasst werden. Hierzu werden männliche Probanden in zwei Altersgruppen aufgeteilt und mittels MRT-basierter, MR-spektroskopischer und elektrophysiologischer Methoden untersucht. Dabei werden Parameter erfasst, für die eine Korrelation mit Häufigkeit und Dauer chronisch unspezifischer Rückenschmerzen belegt ist.

### Magnetresonanztomographische und -spektroskopische Untersuchungen der Rückenmuskulatur nach operativer Wirbelkörperstabilisierung

(Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach), DGVU 2012-2015

Ziel ist die Datenerhebung anhand postoperativer MRT-Untersuchungen an einer präselektierten Gruppe von Patienten nach Spondylodese. Dabei soll das paraspinale Muskelsystem genauer charakterisiert werden, um aus der Korrelation der verschiedenen Parameter Optimierungsansätze für OP- bzw. Rehabilitationsmaßnahmen abzuleiten. Die extrahierten MR-basierten Parameter fließen in Simulationsrechnungen zur Bestimmung von Bewegungs- und Lastverteilungsmustern in einem Körpermodell ein.

### ultraMEDIS: Ultrabreitband-Technologie für biomedizinische Anwendungen

(Prof. Dr. Ingrid Hilger, Prof. Dr. Werner A. Kaiser), DFG 2007-2012

Das Forschungsvorhaben schöpft die spezifischen Vorteile ultrabreitbandiger (UWB) Funksensoren, wie hohe zeitliche und räumliche Auflösung, Durchdringungsfähigkeit optisch dichter Objekte, geringe Leistungspegel und Koexistenz mit schmalbandigen Funkensystemen, gezielt für medizinische Anwendungen aus. ultraMEDIS zielt auf eine nicht-invasive, schnelle und genaue bildgebende Identifizierung und Lokalisierung von Brusttumoren sowie auf die synergetische Entwicklung eines kombinierten Abbildungsverfahrens mittels UWB und Magnetresonanztomographie (MRT) ab.

Direktor: Prof. Dr. Werner A. Kaiser  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Werner.Kaiser@med.uni-jena.de  
www.idir.uniklinikum-jena.de/idir1.html

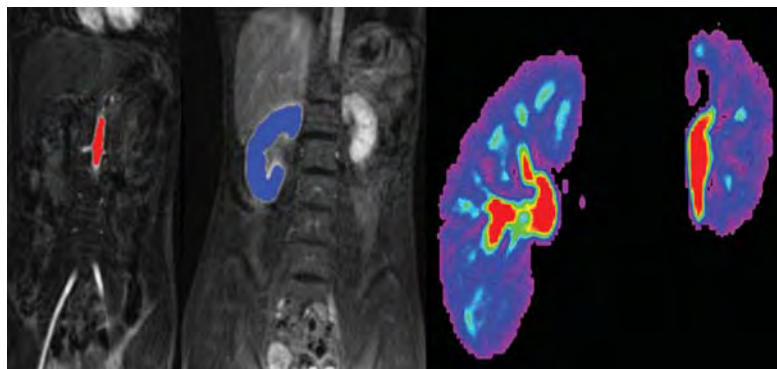


Abb. 1: Funktionelle MR-Urographie mit detaillierter Analyse der Funktionseinheiten bei Doppelnieren.

Fig. 1: MR urography allows for assessment of split renal function even in duplicated kidneys.

### Multifun: Multifunktionale magnetische Nanopartikel für die selektive Erkennung und Behandlung von Tumoren

(Prof. Dr. Ingrid Hilger), EU 2011-2014

Projekthalt ist die Anwendung multifunktionaler magnetischer Nanopartikel zur Detektion und Bekämpfung von Krebs. Versetzen mit speziellen Antikörpern sollen Eisenoxidteilchen die Krebszellen erkennen und sich zielgerichtet an sie lagern, um auch kleinste Absiedlungen im MRT sichtbar zu machen. Außerdem sollen die Partikel durch äußere Magnetfelder für eine Überhitzung der Zellen sorgen und mit zusätzlichen Wirkstoffen ausgestattet werden.

### Funktionelle MR-Urographie zur Beurteilung von Morphologie und Funktion der kindlichen Niere bei CAKUT

(Dr. Martin Stenzel, Dr. Ioannis Diamantis)

Ziel ist die Etablierung einer strahlenfreien MR-Methode zur Beurteilung sowohl von Morphologie als auch Funktion der Nieren bei Säuglingen und Kindern mit angeborenen komplexen Fehlbildungen des Harntraktes. In Kooperation mit dem CHOP, Philadelphia, USA, wird dabei eine Methode zur Funktionsanalyse der Nieren evaluiert und mit Ergebnissen der MAG-3-Szintigraphie verglichen (Abb. 1).

## Weitere Projekte

### Photoimmuntherapie von Tumoren

(Prof. Dr. Ingrid Hilger), TAB 2010-2013 (Abb. 2)

## Herausragende Leistungen

Das Institut richtete 2012 den 6. Internationalen Kongress zur MR-Mammographie mit über 300 Teilnehmern aus. Prof. Werner A. Kaiser war 2011/ 2012 Gastprofessor an der Harvard University (Brickham and Womens Hospital) und hielt mehrtägige Trainingskurse über MR-Mammographie in China, Vietnam, Thailand, Italien und Österreich. Prof. Jürgen R. Reichenbach wurde 2012 zum Fellow of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine ernannt. Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel erhielt 2012 den Felix-Wachsmann-Preis der Deutschen Röntgengesellschaft und leitete einen voll ausgebauten Europäischen Weiterbildungskurs Kinderradiologie.

# Diagnostic and Interventional Radiology I

The main scientific areas of the four sections of the institute are:

- Research for new technologies in diagnostic and minimally invasive therapies of breast cancer using Magnetic resonance tomography (Section MR-Mammography and Breast-Therapy, Prof. Dr. Werner A. Kaiser)
- Modern diagnostics in pediatrics using alternative modalities to reduce radiation (Section Pediatric Radiology", Prof. Dr. Hans-J. Mentzel)
- Development of new measurement techniques and applications in the field of MRI (Medical Physics Group, Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach)
- Molecular imaging of diagnostic markers, development of contrast agents using molecular imaging and magnetic therapy of tumors (Experimental Radiology Group, Prof. Dr. Ingrid Hilger)

## Research projects

### Multiparametric approach for characterizing the physiology of fatigue of back muscles

The goal is to develop comprehensive groundwork on the performance of the human back muscle system during fatigue. By investigating healthy male volunteers in two different age groups with MRI, MRS and electrophysiological methods, different parameters are monitored and analyzed, which are also used for the assessment of unspecific chronic back pain.

### Examinations of the back musculature after surgical spondylodesis by using magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy

Based on post-surgical MRI examinations of a pre-selected group of patients after spondylodesis, a comprehensive knowledge basis is to be developed. Of particular interest is the paraspinal muscle system that will be better characterized to finally derive optimized approaches for surgery or rehabilitation measures by correlating the different parameters. The extracted MR parameters will be used in simulations for determining patterns of movement and patterns of load distribution by using a body model.

### Ultra-Wideband technologies for biomedical applications

The project ultraMEDIS has been designed to exploit the specific advantages of ultra-wideband (UWB) radio sensors for medical applications: high temporal and spatial resolution, penetration into objects, low integral power, and co-existence with established narrowband systems for dedicated biomedical applications. ultraMEDIS addresses a non-invasive, fast, and accurate identification and localization of tumors in the breast as well as the synergistic development of a combined imaging modality via UWB and magnetic resonance tomography.

### MultiFun: Multifunctional Nanotechnology for selective detection and Treatment of cancer

The aim of the project is to develop and validate a novel and minimally-invasive nanotechnology system to improve cancer diagnosis and treatment. MultiFun nanotechnology is based on multifunctionalized magnetic nanoparticles to selectively target and eliminate breast and pancreatic cancer cells. The improved magnetic features of the nanoparticles will lead to potential medical applications such as contrast agents and magnetic heating inductors.



Abb. 2: Photodynamische Therapie von Tumoren.

Fig. 2: Photodynamic therapy of tumors.

### Functional MR urography for assessment of morphology and function in CAKUT in children

Project aim is the implementation of a radiation-free MR examination technique that allows for detailed assessment of upper urinary tract morphology, and side-by-side, function of the kidneys in infants and children suffering from diverse congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). With the Children's Hospital of Philadelphia as a partner, the examination technique gets refined and is validated against the traditional MAG3 scintigraphy. (Fig. 1).

### Further Projects: Photoimmunotherapy of Tumors (Fig 2)

## Outstanding achievements

The institute hosted the 6<sup>th</sup> International Congress of MR-Mammography with more than 300 participants in Jena. Prof. Werner A. Kaiser has been appointed a visiting professorship at Harvard University (Brickham and Women's Hospital) as well as teaching courses in China, Vietnam, Thailand, Italy, Austria. In 2012, the International Society for Magnetic Resonance in Medicine appointed Prof. Jürgen Reichenbach as a Fellow. Prof. Hans-Joachim Mentzel was awarded the Felix-Wachsmann-Prize of the German Roentgen Society in 2012 and headed a completely booked up European Course of Pediatric Radiology.

## Publications

- Dietzel M et al. Artificial Neural Networks for differential diagnosis of breast lesions in MR-Mammography: A systematic approach addressing the influence of network architecture on diagnostic performance using a large clinical database. 2012. Eur J Radiol. 81:1508-1513
- Burmeister HP, et al. Imaging of lamination patterns of the adult human olfactory bulb and tract: In vitro comparison of standard- and high-resolution 3 T MRI, and MR microscopy at 9.4 T. 2012 Neuroimage 60:1662-1670
- Baltzer PAT, et al. Effect of contrast agent on the results of in vivo 1H MRS of breast tumors - is it clinically significant? 2012. NMR in Biomedicine 25:67-74
- Reichenbach JR. The future of susceptibility contrast for assessment of anatomy and function. 2012. Neuroimage. 62:1311-15
- Hilger I, Kaiser WA. Iron oxide nanostructures for MRI and magnetic hyperthermia. 2012. Nanomedicine 7:1443-1459

## Diagnostische und Interventionelle Radiologie II

Im September 2012 wurde PD Dr. Ulf Teichgräber zum Professor und Direktor des Instituts ernannt, das er zuvor bereits seit 2010 kommissarisch leitete.

Zwei Großgeräteaufrüstungen fanden 2012 statt: Zum einen erhielt der MRT-Scanner Magnetom Symphony ein TIM Upgrade. Die sogenannte TIM-Technologie erlaubt die variable Kombination von MRT-Spulen, wodurch sich Untersuchungs- und Wartezeiten verkürzen sollen. In Kooperation mit der Wirtschaftsinformatik der Uni Jena erfolgt eine ökonomische Überprüfung dieser bereits weit verbreiteten Technologie. Zum anderen wird künftig im Zentrum für Notfallmedizin ein neues Rekonstruktionssystem die Rohdaten des CT4 mittels ASiR (Adaptive Statistical iterative Reconstruction) verarbeiten. Es erfolgt eine diesbezügliche Evaluation von Bildqualität und Strahlendosis.

### Forschungsprojekte

#### Entwicklung eines innovativen Instrumenten-Tracking-systems für MRT-gestützte Interventionen mit dynamischer Echtzeit-Bildebenenanpassung

(Dipl.-Inf. Felix Güttler), DFG 2010-2013

Radiofrequenz-Tracking nutzt zur Lokalisation der Instrumente die Berechnung der Laufzeitdifferenz von hochfrequenten elektromagnetischen Signalen. Ziel ist die Entwicklung eines kabellosen RF-Trackingsystems, welches vorzugsweise in offenen aber auch in herkömmlichen Tunnel-Systemen verwendet werden kann. Mit diesem System soll eine dynamische Steuerung der Bildebene in Echtzeit erfolgen. Somit wird die bisher notwendige manuelle Anpassung der Bildebene an die veränderte Lage der Instrumente während der Intervention vollständig automatisiert. Zur Realisation dieser Ziele ist die Herstellung der MRT-Tauglichkeit von Sendern und Empfängern, die Entwicklung von optimierten Tracking-Algorithmen und letztendlich die Miniaturisierung und Evaluation des Systems geplant.



Abb.: Prof. Dr. Thomas Mayer im Hybrid-OP.  
Fig.: Prof. Mayer in the hybrid operating room.

Direktor: Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
radiologie@med.uni-jena.de  
www.idir.uniklinikum-jena.de

#### Multizentrische Studie zur interventionellen Behandlung des Vasospasmus

(Prof. Dr. Thomas Mayer), 2009-2011

Bisher ist keine wirksame Behandlung des Vasospasmus bekannt. Dieser führt häufig zu Tod und Morbidität. Nach einigen Pilotfällen werden wir innerhalb der Studie evaluieren, ob mit Mikrokathetern angiographisch und einer mehrtägigen Dauerinfusion mit Nimodipin intraarteriell der cerebrale Vasospasmus effektiv behandelt werden kann. Es erfolgt ein Monitoring durch Perfusion Imaging (Abb.).

#### Dosisanpassung der Thrombozytenhemmung, gemäß Impedanzaggregometrie bei intrakraniellen Stents/unbehandelten Stenosen

(Prof. Dr. Thomas Mayer), 2007-2011

Die für eine Stent-Angioplastie erforderliche Blutplättchenhemmung erwies sich in ca. 30% der Fälle als unwirksam, sowohl bei Aspirin als auch bei Clopidogrel. Daher wird in der Studie die Thrombozytenhemmung erfasst und davon abhängig eine Dosiserhöhung durchgeführt. Untersucht wird die Anzahl der mikroembolischen Ereignisse im Vergleich zu Patienten, bei denen keine Dosisanpassung stattfindet, und das Auftreten von neuen Infarkten.

### Herausragende Leistungen

Die Thüringische Gesellschaft für Radiologie und Nuklearmedizin e.V. (TGRN), die die Weiterbildung der Radiologen und Nuklearmedizinern in Thüringen fördert, ernannte Prof. Ulf Teichgräber im Januar 2011 zu Ihrem neuen Vorstandsvorsitzenden.

Dr. Matthias Dietzel wurde 2011 für seine Arbeit „Differential Diagnosis of Breast Lesions 5 mm or less: Is there a role for magnetic resonance imaging?“ mit dem Förderpreis für Nachwuchswissenschaftler der Thüringer und Sächsischen Radiologischen Gesellschaften ausgezeichnet.

Die Europäische Radiologische Gesellschaft verlieh 2011 den „Best Scientific Paper Award“ in der Sparte „Computer Applications“ an Dr. Mathias Dietzel, Dr. Pascal Baltzer und Ramy Zoubi.

Auf dem Europäischen Röntgenkongress 2012 erhielt Dr. Mathias Dietzel den Vortragspreis in der Kategorie „Computer Applications“ für seine Arbeit „Computer-aided diagnosis (CADx) is a feasible prognostic biomarker for the noninvasive prediction of axillary lymph node metastases“.

## Diagnostic and Interventional Radiology II

Mr. Ulf Teichgräber, who comes from the Charité Berlin and took over the position of acting director of the department of radiology in August 2010, was appointed to professor on September 2012. In 2012, the modern medical equipment of the department has been further expanded. The CT4 scanner was upgraded with the software ASiR (Adaptive Statistical iterative Reconstruction), whereas the MRI scanner Magnetom Symphony underwent a TIM upgrade. The efficiency of these new systems is analyzed in evaluation projects.

### Research projects

#### Development of an innovative instrument tracking system for MRI-guided interventions with dynamic real-time image plane adaptation

Radiofrequency-tracking (RF) uses the calculation of the delay time of radio-frequency signals for the localization. Aim is the development of a wireless RF-tracking system that can be used in open as well as in traditional tunnel systems. This system should support a dynamic control of the image plane in real-time. Therefore, the manual adaptation of the image plane to the instrument movements during intervention can be fully automated. For the attainment of the objectives, the production of MRI-suitable transmitters and receivers, the development of optimized tracking algorithms as well as the miniaturization and evaluation of the system is planned.

#### Multicentre Study of Vasospasms Treatment

Vasospasm often leads to death and morbidity. Until today, no effective treatment is known. This study evaluates whether vasospasm can be treated effectively with angiographic and clinical microcatheters as well as with a continuous, intra-arterial infusion of nimodipine. A monitoring through perfusion imaging will occur (Fig.).

#### Dose Adjustment of Platelet Inhibition according to Impedance Aggregometry in Intracranial Stents and untreated Stenosis

The platelet inhibition, that is required for a stent angioplasty, proved to be ineffective in 30% of the cases where aspirin or clopidogrel were used. This study documents the platelet inhibitions and analyzes the number of microembolic events compared to those patients, who did not receive any dosage increase.

### Outstanding achievements

The Thuringian Society of Radiology and Nuclear Medicine (TGRN), that promotes the radiological training and education in the region, appointed Prof. Ulf Teichgräber as chairman of its board. The Thuringian and Saxonian Societies of Radiology awarded Dr. Matthias Dietzel as the best young scientist 2011 of both regions for his work „Differential Diagnosis of Breast Lesions 5 mm or less: Is there a role for magnetic resonance imaging?“ The European Society of Radiology awarded Dr. Mathias Dietzel, Dr. Pascal Baltzer and Ramy Zoubi the „Best Scientific Paper Award 2011“ in the section „Computer Applications“. At the European Congress of Radiology, the „Best Scientific Paper Award 2012“ in the section „Computer Applications“ was awarded to Dr. Mathias Dietzel for his work „Computer-aided diagnosis (CADx) is a feasible prognostic biomarker for the noninvasive prediction of axillary lymph node metastases“.

### Publications

- Cho CH, Klein M, Scheufele R, Goeke JM, Müller-Kauter U, Schlattmann P. Analysis of the periimplant tissue of craniofacial implants by sulcus fluid flow rate (SFFR). 2011. J Prosthet Dent. 106:87-94
- Güttler FV, Rakowsky S, Nagel SN, Teichgräber U, Schlag PM. Interdisziplinäre Tumorkonferenzen. Regionale und überregionale telemedizinische und teleradiologische Anbindung von Tumorzentren. 2012. Der Onkologe. 18:389-97
- Hansch, A, Pfeil, A, Neumann, R, Neumann, S, Mayer, TE, Wolf, G. Renal ablation in patients with end-stage renal disease. 2011. Vasa. 40:308-14
- Pfeil A, Drobnik S, Rzanny R, Aboud A, Böttcher J, Schmidt P, Ortmann C, Mall G, Hekmat K, Brehm B, Reichenbach J, Mayer TE, Wolf G, Hansch A. Compatibility of temporary pacemaker myocardial pacing leads with magnetic resonance imaging: an ex vivo tissue study. 2011. Int J Cardiovasc Imaging. 28:317-26
- Pfeil A, Hansch A, Sommerfeld J, Frober R, Renz DM, Lehmann G, Malich A, Wolf G, Böttcher J. Reproducibility and influence of hand rotation on computer-aided joint space analysis. 2012. Joint Bone Spine. 79:384-8

Im Institut für Humangenetik stehen thematisch neben der Erforschung der Mechanismen der Krebsentstehung, der Zellalterung, der Untersuchung chromosomaler Aberrationen und der Interphasekernstruktur die funktionelle genetische Forschung erblicher Erkrankungen unter Einsatz von Tiermodellen im Vordergrund. Außer der Lehre im Fach Humangenetik im klinischen Abschnitt und Biologie für Mediziner im vorklinischen Teil engagiert sich das Institut insbesondere im Master of Molecular Medicine und in verschiedenen Masterprogrammen der FSU.

## Forschungsprojekte

### Hemmung von Prostatakrebs durch den Naturstoff Atrarsäure (Prof. Dr. Aria Baniahmad), Dt. Krebshilfe 2010-2013

Androgene fördern die Proliferation von Prostata-Tumorzellen. Die Wirkung der Androgene wird über den Androgenrezeptor (AR) vermittelt, einem Hormon-regulierten Transkriptionsfaktor und Mitglied der Kernhormonrezeptoren. Wir konnten die Substanz Atrarsäure (AA) als einen aktiven Naturstoff von *Pygeum africanum* isolieren, dessen Rindenextrakt zur Behandlung von Prostata-Hyperplasie und -Krebs (PCa) eingesetzt wird. In diesem Projekt soll zum einen der molekulare Mechanismus der Hemmung des ARs und zum anderen die anti-Tumorstoffwirkung von Androgen-abhängigen und -unabhängigen PCa durch AA *in vivo* analysiert werden.

### Die Rolle der DNA-Methyltransferase1 bei Entwicklung, Differenzierung und Funktion kortikaler Interneurone (Dr. Geraldine Zimmer), DFG 2012-2015

GABAerge Interneurone spielen eine entscheidende Rolle für Netzwerkaktivität, Plastizität und kognitive Funktionen. Wir konnten zeigen, dass DNMT1 spezifisch in der Area praeoptica exprimiert ist, wo eine spezifische Subpopulation von Interneuronen entsteht. In anderen Regionen, die für die Generierung von Interneuronen eine Rolle spielen, ist DNMT1 nicht exprimiert. Wir untersuchen daher, welche Rolle DNMT1 vermittelte epigenetische transkriptionelle Mechanismen bei der Interneuron-Subspezifizierung spielen.

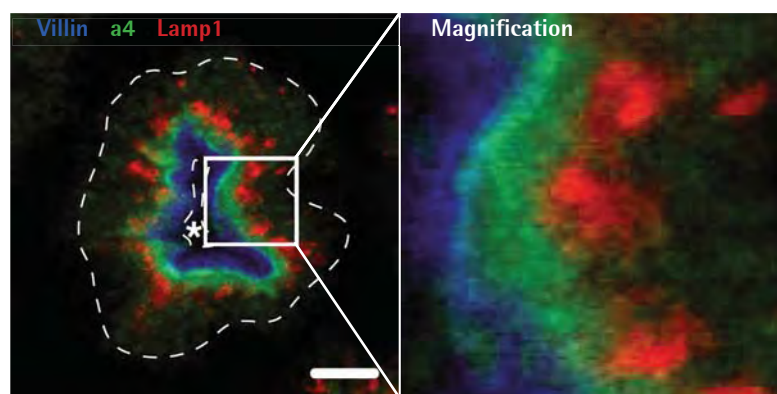
### Anlage einer Zellbank für kleine überzählige Markerchromosomen (sSMC) (PD Dr. Thomas Liehr), Else Kröner-Fresenius-Stiftung 2011-2013

Weltweit sind ca. drei Millionen Menschen Träger eines sSMC. Für diese chromosomale Erkrankung gibt es bisher kein Zellmodell; ein solches wird hier angelegt in Form einer Zellbank. Details zu sSMC und dem Projektstand unter [www.fish.uniklinikum-jena.de/sSMC.html](http://www.fish.uniklinikum-jena.de/sSMC.html).

### Funktionelle Analyse der FAM134-Genfamilie und Pathophysiologie der FAM134B-assoziierten sensorisch-autonomen Neuropathie Typ 2 (PD Dr. Ingo Kurth, Prof. Dr. Christian Hübner), DFG 2011-2013

Die erblich bedingte sensorisch-autonome Neuropathie Typ 2 (HSAN2) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die sich durch den Verlust des Sensibilitätsempfindens und autonome Dysfunktion äußert. Betroffene Patienten leiden an Ulzerationen und Osteolyse. Wir konnten Funktionsverlustmutationen im FAM134B-Gen als Ursache der Erkrankung identifizieren. FAM134B gehört mit seinen homologen Genen FAM134A und FAM134C zu einer bislang uncharakterisierten Genfamilie. Mittels molekularer, zellulärer und systemischer Ansätze erforschen wir die Funktion dieser Gene.

Direktor: Prof. Dr. Christian A. Hübner  
Adresse: Kollegiengasse 10, 07743 Jena  
Christian.Huebner@mti.uni-jena.de  
[www.humangenetik.uniklinikum-jena.de](http://www.humangenetik.uniklinikum-jena.de)



### Pathogenese der distalen renal tubulären Azidose (Prof. Dr. Christian Hübner), DFG 2012-2014

Bei Patienten mit distal renal tubulärer Azidose (dRTA) können schwere lebensbedrohliche metabolische Entgleisungen aufgrund einer Säuresekretionsstörung im distalen Nierentubulus auftreten. Bei ihnen wurden Mutationen in der B1- und der a4-Untereinheit der Protonenpumpe oder im Anionenaustauscher AE1 gefunden. Um die Ursache der unterschiedlichen Symptome und Krankheitsverläufe bei dRTA besser zu verstehen, wollen wir a4 zellspezifisch im Mausmodell ausschalten. Vom Vergleich der unterschiedlichen Mauslinien erhoffen wir uns wichtige Einblicke in die Pathophysiologie der dRTA (Abb.).

### Weitere Projekte

### Androgen-Regulation bei Sepsis-Antwort: Verbesserungen der Sepsis-Antwort durch Androgenrezeptor-Antagonisten im PCI-Mausmodell? (Prof. Dr. Aria Baniahmad), BMBF CSCC 2011-2014

### Charakterisierung des molekularen Ursprungs von Raman-Signaturen (Prof. Dr. Ferdinand von Eggeling), DFG 2012-2014

### Ionenkanäle und GABAerge Transmission (Prof. Dr. Christian Hübner), DFG 2009-2014

### Erzeugung von Mausmodellen zur *in vivo*-Modulation der kortikalen Netzwerkaktivität: Aktivierung und Hemmung durch Licht (Prof. Dr. Christian Hübner), BMBF 2010-2014

### Mechanismen adaptiver Stress-Antworten: Die Rolle von NHE1 für Zellvolumenkontrolle und Zelltod (Prof. Dr. Christian Hübner), DFG RTG 1715 2012-2017

## Herausragende Leistungen

Die von Wissenschaftlern des Institutes entwickelte Verwendung von drei Genen zur Lokalisation von Primärtumoren bei Patienten mit CUP-Syndrom wurde zum Patent angemeldet.

The identification of the mechanisms of carcinogenesis, cellular senescence, the investigation of chromosomal aberrations, the structure of interphase nuclei as well as the functional analysis of genetic disorders in model organisms are the main topics of the scientific work of the institute of human genetics.

Apart from the teaching in clinical genetics we are also responsible for the preclinical education in biology. We are involved in various master programs of the FSU.

## Research projects

### Inhibition of prostate cancer growth by the natural compound atraric acid

Androgens promote the growth of normal prostate but also that of benign prostate hyperplasia and prostate cancer. Androgens mediate their effect through the androgen receptor, a ligand controlled transcription factor. We could isolate, identify and characterize the atraric acid as a natural and active compound from *Pygeum africanum* extracts used for generations against prostatitis. The molecular mechanism of atraric acid to mediate the growth inhibition of prostate cancer cells will be analyzed on cellular level as well as *in vivo*.

### The role of the DNA-methyltransferase-1 in cortical interneuron differentiation, development and function

Shaping excitatory responses of pyramidal neurons by the very diverse group of GABAergic interneurons is crucial for cortical circuits, plasticity and higher cognitive functions. We have found that DNA-methyltransferase 1 (DNMT1) is specifically expressed in a particular interneuron subtype generating domain, the preoptic area, where a subgroup of interneurons destined for the upper cortical layers are generated. In contrast, DNMT1 expression was absent in other interneuron generating domains. Thus, this project intends to reveal the contribution of epigenetic transcriptional regulation to interneuron subtype development and cortical function.

### Establishment of a cell bank for sSMC

About three million of the human population are carrier of a small supernumerary marker chromosome (sSMC). Up to now there was no *in vitro* cell model for this kind of chromosomal disorder. Goal of this project is to establish such a model as a cell bank. Details on the project can be found under [www.fish.uniklinikum-jena.de/sSMC.html](http://www.fish.uniklinikum-jena.de/sSMC.html).

### Functional analysis of the FAM134 gene family and pathophysiology of the FAM134B related sensory and autonomic neuropathy type 2

Hereditary sensory and autonomic neuropathy type 2 (HSAN2) is a neurodegenerative disorder characterized by severe sensory loss and autonomic dysfunction. Affected individuals suffer from ulcerations of hands and feet and chronic infection causing osteolysis. We identified causative loss-of-function mutations in FAM134B in patients with autosomal-recessively inherited HSAN2. As FAM134B and its homologues FAM134A and FAM134C constitute a family of genes of so far unknown function, we are using molecular, cellular and systemic approaches to study the function of the FAM134 gene family.

Abb. (S. 52): Pathogenese der distalen renal tubulären Azidose: Querschnitt durch einen proximalen Nierentubulus. Die a4 Untereinheit der V-Typ ATPase kolokalisiert weder mit einem Bürstensaummarker (Villin) noch mit dem lysosomalen Marker Lamp1.

Fig. (p. 52): Pathogenesis of distal renal tubular acidosis: Horizontal section of a proximal tubule of the kidney. The a4 subunit of the V-type ATPase does not co-localize with a marker of the brush border or with a marker of the lysosomal compartment (Lamp1).

### Pathogenesis of distal renal tubular acidosis

Acid/base homeostasis is realized by acid secreting type A- and base secreting type B-intercalated cells (ICs) in the renal collecting duct. A defect of renal acid secretion can be caused by mutations in either the B1 or the a4 subunit of the proton pump or the anion-exchanger AE1 and results in distal renal tubular acidosis (dRTA). To dissect the different aspects of a4-related dRTA, we propose to disrupt the a4 subunit more specifically. We hope that the comparative analysis of our different mouse models will shed more light on the pathophysiology of dRTA (Fig.).

### Further projects

### Androgen regulation in sepsis: Improved sepsis response by androgenrezeptor antagonists in the PCI mouse model?

### Characterizing the molecular origins of Raman signatures

### Ion transporters and GABAergic transmission

### Generation of mouse models to modulate cortical network activity *in vivo*: Excitation and inhibition by light

### Mechanisms of adaptive stress responses: Role of NHE1 in the control of cell volume and cell death/survival

## Outstanding achievements

The application of three genes for the localization of primary tumors from patients with CUP-Syndrom has been developed as a new method. A patent application is filed by Jena University Hospital.

## Publications

- Hennings JC, et al. A mouse model for distal renal tubular acidosis reveals a previously unrecognized role of the V-ATPase a4 subunit in the proximal tubule. 2012. EMBO Mol Med. 4:1057-71
- Sinning A, et al. Synaptic glutamate release is modulated by the Na<sup>+</sup>-driven Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger Slc4a8. 2011. J Neurosci. 31:7300-11
- Huebner AK, et al. Nonsense mutations in SMPX, encoding a protein responsive to physical force, result in X-chromosomal hearing loss. 2011. Am J Hum Genet. 88:621-7
- Posorski N, et al. Localization of sporadic neuroendocrine tumors by gene expression analysis of their metastases. 2011. Clin Exp Metastasis. 28:637-47
- T Liehr. Small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC) Springer, 2011, ISBN 978-3-642-20765-5

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Die vier Forschungsschwerpunkte des Instituts umfassen die Identifizierung von Biomakern der systemischen Inflammation/Sepsis, die Etablierung neuer diagnostischer/analytischer Verfahren, den Aufbau und Betrieb von Biomaterialbanken für die translationale Forschung und die Untersuchung von funktionellen und genetischen Aspekten erblicher neurogenetischer Erkrankungen.

Das diagnostische Spektrum des Instituts versorgt das UKJ mit mehr als 3,5 Mio. Befunden pro Jahr und umfasst Laborleistungen aus den Bereichen Klinische Chemie, Hämatologie, Hämostaseologie, Urin-, Liquor-, Autoimmundiagnostik, Allergologie, Endokrinologie, Infektionsserologie/Hepatitis-Diagnostik, molekularbiologische Diagnostik sowie Durchflusszytometrie.

## Forschungsprojekte

**LabALERTS, FastDiagnosis: Identifizierung und Validierung von neuen Biomarkern zur frühzeitigen Diagnostik der Sepsis** (PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf), BMBF CSCC 2010-2015

Die Unterscheidung der nicht-infektiös bedingten systemischen Inflammation von der Sepsis basiert heutzutage vorwiegend und immer noch auf klinischen Kriterien und/oder Biomarkern mit unzureichender Sensitivität und Spezifität. Wir konnten mit Hilfe massenspektroskopischer Verfahren neue Proteine/Peptide und Metabolite mit - im Vergleich zu konventionellen Laborparametern - erheblich verbesserter diagnostischer Effizienz identifizieren. Ziel des Projektes ist es, diese neuen Biomarker in unabhängigen Patientenkohorten z.B. zur Vorhersage einer Infektion bei neutropenischen Patienten oder aber der Progression zur Sepsis bei Patienten mit Krankenhaus assoziierten Infektion zu validieren (Abb. 1).

### Integrierte Biobank Jena

(PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf), BMBF 2010-2015

Ziel ist die Etablierung einer integrierten Biobank Jena (IBBJ), zu der die Biobanken des Kompetenznetzes Sepsis (SEPNET), des ZIK Septomics (S. 44) und des CSCC (S. 130) gehören. Die IBBJ ist eine zentrale Biobankressource für eine Reihe von Forschungsnetzwerken (PROGRESS I, II), großen multizentrischen (VISEP, MAXSEP, SISPECT, HYPRESS), aber auch lokalen Sepsisstudien (LabALERTS). Die IBBJ ist seit 2012 nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert (Abb. 2).

**Entwicklung, Validierung und Evaluierung innovativer spektroskopischer Verfahren für die klinische Anwendung** (PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf), TAB BioOptiSens 2009-2012

Die oberflächenverstärkte Raman-Spektroskopie (SERS) hat das Potential zur schnellen und kontaktfreien Quantifizierung von exo- und endogenen Substanzen in Körperflüssigkeiten, wie z.B. Blut, Urin und Speichel. Im aktuellen Projekt soll die Quantifizierung von Phenylalanin in Körperflüssigkeiten für die Diagnose und Verlaufskontrolle der Phenylketonurie genutzt werden. Hierzu wurde eine SERS-Methode zum Nachweis von Phenylalanin in humanem Speichel entwickelt, die nach entsprechender Validierung als Alternative zu herkömmlichen, invasiven und zeitintensiven Verfahren die Grundlage für ein POCT-basiertes Analyseverfahren liefern soll.

## Herausragende Leistungen

Zusammen mit Prof. Christian Hübner vom Institut für Humangenetik organisierte Dr. Christian Beetz das „Internationale Symposium für erbliche spastische Spinalparalysen und verwandte Erkrankungen“ der Tom-Wahlig-Stiftung 2011 in Münster und 2012 in Köln.

Komm. Direktor: PD Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Kiehntopf  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Michael.Kiehntopf@med.uni-jena.de  
www.ikcl.uniklinikum-jena.de

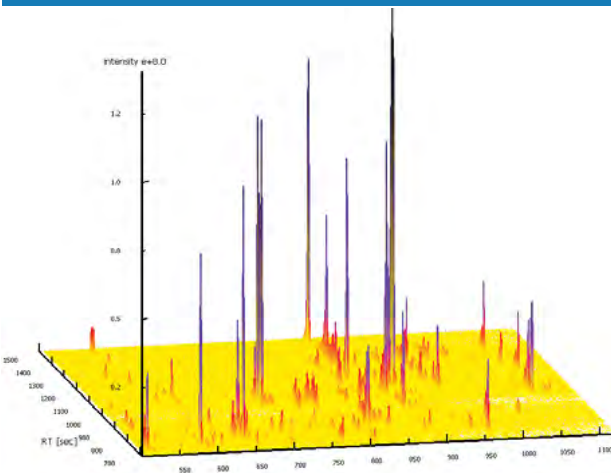


Abb. 1: 3-dimensionale Darstellung eines LC-MS-Durchlaufs. Dabei ist die Signalintensität (y-Achse) über m/z (x-Achse) und der Zeit (z-Achse) aufgetragen.

Fig. 1: 3-dimensional illustration of an LC-MS run. Signals of different intensity (y-axis) spread throughout the run along an m/z (x-axis) and a time scale (z-axis).

**Analyse von Mausmodellen für die erblichen spastischen Spinalparalysen** (Dr. Christian Beetz), DFG 2009-2011

Die erblichen spastischen Spinalparalysen sind eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die durch eine progredient spastische Gangstörung gekennzeichnet sind. Wir haben Mausmodelle für drei genetisch definierte Subtypen generiert. Deren Analyse umfasst neben der 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.

**Homemade MLPA Assays als attraktive Alternative zu kommerziellen Entwicklungen** (Dr. Christian Beetz), Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik 2010-2011

Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) ist eine neuartige Methode zur Erfassung genomischer Kopienzahlmutationen. Entsprechende Assays werden i.d.R. kommerziell bezogen. Wir haben für verschiedenste Fragestellungen eigene MLPA-Assays entwickelt, validiert und erfolgreich für Mutationsscreens eingesetzt. Beim Fehlen eines kommerziellen Interesses (seltene Erkrankung, initial unklare Relevanz von Kopienzahlmutationen) sollten daher generell MLPA Eigenentwicklungen erwogen werden.

### Weitere Projekte

**Raman-Spektroskopie als Werkzeug zur Qualitätskontrolle bei der Zytostatikazubereitung** (PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf), TAB 2009-2012

**Identifizierung neuer Gene, deren Mutation zu Formen erblicher Axonopathie führt** (Dr. Christian Beetz), Tom-Wahlig-Stiftung 2009-2011

# Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

Research activities of our institute are mainly focused on four topics, first identification of novel biomarkers in patients with systemic inflammation/sepsis, second establishing and validation of innovative analytical techniques, third set up and implementation of biomaterialbanks and fourth biochemical and functional genetic approaches to investigate disease mechanisms of hereditary neurogenetic disorders.

The diagnostic spectrum of the institute provides more than 3.5 million reported results p.a. and covers all areas of laboratory medicine including clinical chemistry, hematology, hemostasis, examinations of urine, csf and other body fluids, as well as cellular, molecular and mass spectrometry based diagnostics.

## Research projects

**Identification and validation of novel biomarkers for early diagnosis of sepsis**

To date, differential diagnosis of systemic inflammation versus 'sepsis' is based primarily on clinical criteria and laboratory tests, which lack the required sensitivity and specificity. Using mass spectrometry, we have identified proteomic as well as metabolomic biomarkers with improved diagnostic accuracy compared to conventional biomarkers. The aim of the project is to validate these new biomarkers in independent patient cohorts e.g. for prediction of infection in patients with neutropenic fever or progression to severe sepsis/septic shock in patients with healthcare associated infections (Fig. 1).

### Integrated Biobank Jena

The aim of the project is to establish an integrated biobank (IBBJ) resource at Jena University Hospital comprising the biobanks of the Competence Network "Sepsis" (SepNet), the ZIK Septomics (p. 45) and the Center for Sepsis Control and Care (p. 131). IBBJ combines all liquid biobanking efforts as well as ELSI, QM, ICT and education issues of the Jena sepsis cluster and provides a central biobanking resource for a number of networks (PROGRESS I, II), large-scale multicentre sepsis trials (MAXSEP, SISPECT, HYPRESS) and local clinical trials (LabALERTS). IBBJ was certified in 2012 according to DIN EN ISO 9001:2008 (Fig. 2).

**Development, validation and evaluation of innovative SERS methods for clinical application**

Surface enhanced Raman spectroscopy (SERS) offers the possibility for a rapid and contact free detection of various substances in body fluids, like blood, urine or saliva. This project aims to quantify phenylalanine concentrations in human body fluids for diagnosis and monitoring of phenylketonuria by means of Raman spectroscopy. A SERS method for detection and quantification of phenylalanine in human saliva has been developed which is currently under validation and might serve as an alternative to conventional invasive and time-consuming methods, particularly in Point-of-Care Testing.

## Outstanding achievements

In cooperation with Prof. Christian Hübner, institute of human genetics, Dr. Christian Beetz organized the annual 'International Symposium for Hereditary Spastic Paraplegias and related Disorders' of the Tom-Wahlig-Stiftung, which took place in Münster in 2011, and in Cologne in 2012.



Abb. 2: Automatisierte Einlagerung von Kryoboxen, IBBJ.  
Fig. 2: Automated transfer of cryoboxes, IBBJ.

**Modeling hereditary spastic paraplegias (HSPs) in mice**

The HSPs are a group of neurodegenerative conditions characterized by a progressively spastic gait. We generated murin models for three genetically defined HSP subtypes. Phenotyping and histological analyses are being complemented by the search for aberrant structures/processes at the subcellular level. This will lead to a better understanding of the pathomechanisms and, eventually, enable the development of therapeutic strategies.

**Homemade MLPA assays as an attractive alternative to commercial developments**

Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) is a recently developed technology for the detection of copy number mutations (CNMs). MLPA assays are usually obtained commercially. We have designed and validated numerous homemade MLPA assays, and have successfully employed them in several mutation detection screens. We conclude that homemade MLPA assays should be considered when there is no interest in a commercial development (rare disorders, relevance of CNMs not yet known).

### Further projects

**Raman Spectroscopy for quality control of cytostatic drug preparations**

**Identification of novel genes mutated in hereditary axopathies**

## Publications

- Schmerler D, Neugebauer S, Ludwig K et al. Targeted metabolomics for discrimination of systemic inflammatory disorders in critically ill patients. 2012. J Lipid Res 53:1369-75.
- Kiehntopf M, Krawczak M. Biobanking and International Interoperability: Samples. 2011. Hum Genet 130:369-376
- Kiehntopf M, Schmerler D, Brunkhorst FM, et al. Mass spectrometry-based protein patterns in the diagnosis of sepsis/systemic inflammatory response syndrome. 2011. Shock 36:560-9
- Beetz C, Pieber T, Hertel N, et al. Exome Sequencing Identifies a REEP1 Mutation Involved in Distal Hereditary Motor Neuropathy Type V. 2012. Am J Hum Genet 31:139-145.
- Synofzik M\*, Beetz C\*, Bauer C, et al. Spinocerebellar ataxia type 15: diagnostic assessment, frequency, and phenotypic features. 2011. J Med Genet 48:407-412

# Medizinische Mikrobiologie

Das Institut versorgt das UKJ sowie externe Krankenhäuser und Ärzte mit mikrobiologischer Diagnostik, Hygieneuntersuchungen und infektiologischer Beratung. Es bildet Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin und Biologie sowie MTAs in der gesamten medizinischen und klinischen Mikrobiologie aus. Daneben werden Fachärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie (vier Jahre) und für Laboratoriumsmedizin (sechs Monate) ausgebildet. Forschungsschwerpunkte sind Zoonosen, Zecken-assoziierte Infektionen, Diagnostik schwerer Infektionen und Sepsis, Interaktion von Tumorzellen und BCG sowie Therapieoptionen bei persistenten Infektionen oder Multiresistenz. Im Dezember 2012 übernahm Prof. Dr. Wolfgang Pfister kommissarisch die Leitung des Instituts von Prof. Dr. Eberhard Straube.

## Forschungsprojekte

**Persistente Chlamydieninfektionen: Neue Ansätze einer antibiotischen Therapie** (PD Dr. Jürgen Rödel, Prof. Dr. Eberhard Straube), BMBF 2008-2013

Es wurde ein real-time-PCR-Verfahren zur Analyse der differentiellen Genexpression von *Chlamydia psittaci* und *C. abortus* unter dem Einfluss von Antibiotika etabliert. Die Arbeiten konzentrierten sich zunächst auf *in-vitro*-Modelle von Epithelzellkulturen. Es wurden die minimalen Hemmkonzentrationen verschiedener Antibiotika gegenüber *C. psittaci* und *C. abortus* im Modell der aktiven replikativen Infektion und im Modell der IFN- $\gamma$ -induzierten Persistenz bestimmt. Anhand der Ergebnisse der real-time-PCRs zur Bestimmung der chlamydialen mRNA-Expression wurden mögliche genetische Marker für ein Therapiemonitoring definiert. Die Expressionsmuster verschiedener Chlamydiengene zeigten die differentielle Wirksamkeit von Antibiotika. Besonders das Gen *groEL* (kodiert für HSP60) erscheint als ein geeigneter Marker für die Therapiekontrolle (Abb. 1).

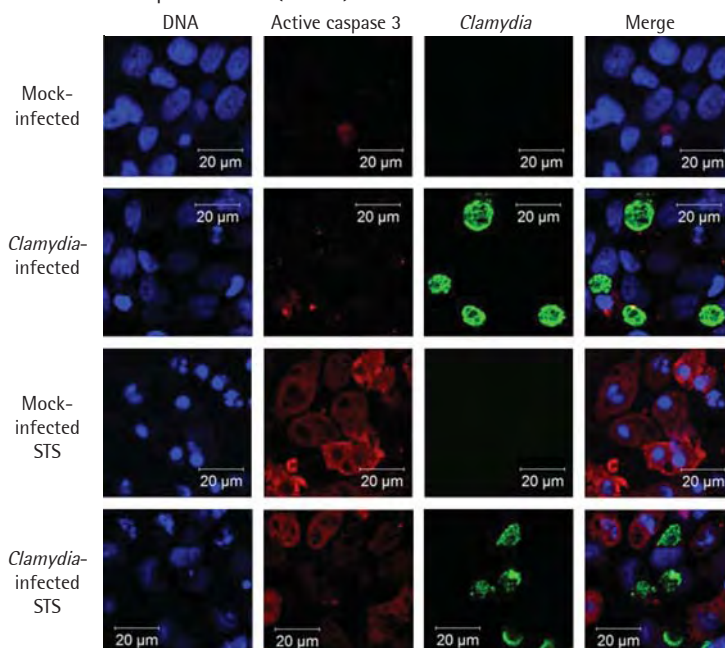


Abb. 1: Apoptosehemmung durch persistente Chlamydieninfektion. Färbung: Zellkerne mit DAPI (blau), aktive Caspase 3 mit Cy3-markierten Antikörpern (rot), Chlamydien mit FITC-markierten MOMP-Antikörpern (grün).

Fig. 1: Inhibition of apoptosis by persistent Chlamydia infection. Cell monolayers were costained with DAPI for DNA (blue), active caspase-3 antibody (probed with a Cy3-conjugated secondary antibody; red), and FITC-conjugated *C. trachomatis* MOMP antibody (green).

Komm. Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Pfister  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
wolfgang.pfister@med.uni-jena.de  
www.mibi.uniklinikum-jena.de

**Mögliche Anwendungen von 5-Nitro-8-Hydroxychinolin (Nitroxolin) angesichts der Multiresistenzentwicklung**

(Dr. Astrid Sobke), Paul-Ehrlich-Gesellschaft 2010-2011

Ein altes, fast ausgemustertes Antibiotikum zeigt neue, unerwartete Wirkmechanismen gegen die Bildung von Biofilmen durch Bakterien an polymeren Oberflächen. Zudem ist es *in vitro* geeignet, einige Carbapenemases, die für Multiresistenzen von Hospitalkeimen verantwortlich sind, zu inhibieren.

**Studien zu Struktur und Wirkmechanismen mykobakterieller Toxine** (Dr. Peter Keller, Prof. Dr. Eberhard Straube), 2013

*Mycobacterium tuberculosis* und auch *Mycobacterium bovis* sind als intrazelluläre Bakterien in der Lage, mittels mykobakterieller Toxine ihre Wirtszellen zu manipulieren und Zellen der primären sowie sekundären Abwehr zu inhibieren (Abb. 2).

## Weitere Projekte

**Q-Fieber: Keimzahlquantifizierung, Methodenvergleiche und -entwicklung, Expositionsbestimmungen im Feld, Fatigue/Chronic Fatigue sowie Chronifizierung**

(Dr. Katharina Boden, Prof. Dr. Eberhard Straube), BMBF 2007-2013

**Manipulation der Wirtszell-Antwort durch Chlamydia: Die Rolle intrazellulär sezernierter bakterieller Proteine**

(Prof. Dr. Eberhard Straube, PD Dr. Jürgen Rödel), DFG JSMC 2008-2011

**Fast Diagnosis: Verifizierung von mikrobiologischen Patientenproben, Evaluierung von Verfahren zum Pathogennachweis und zur Pathogenisolierung bei Patienten mit Sepsis** (Prof. Dr. Wolfgang Pfister, Prof. Dr. Eberhard Straube), BMBF 2011-2014

## Herausragende Leistungen

Das Institut war Organisator des 10. Deutschen Chlamydienworkshops mit internationaler Beteiligung im April 2012 in Erfurt. Der 2012 bereits zum 15. Mal durchgeführte traditionsreiche Tropenkurs Jena wurde mit dem Janus Cornarius Lehrpreis der Medizinischen Fakultät ausgezeichnet.

# Medical Microbiology

The institute provides microbiological diagnostics and consultations to the university hospital as well as external hospitals and physicians. Students of Medicine, Dentistry, Molecular Medicine and Biology are educated in Medical and Clinical Microbiology and Hospital Hygiene. Medical specialist in Microbiology, Virology and Infection Epidemiology and Laboratory Medicine were educated as well. Scientific projects are focussed on zoonoses and tick born diseases, diagnostics of severe infections or sepsis, interaction of BCG and tumor cells and recently, therapy options in persistent infections or multi drug resistant bacteria. In December 2012, Prof. Dr. Wolfgang Pfister succeeded Prof. Dr. Eberhard Straube as head of the Institute.

## Research projects

**Persistent Chlamydia Infections: New Approaches of Antibacterial Therapy**

A real time PCR protocol was developed for detection of differential gene expression in Chlamydia treated with antibiotic substances. Primarily an *in vitro* model with epithelial cells was used for estimation of minimal inhibitory concentrations (MIC) of several antibiotics on strains of *C. psittaci* as well as *C. abortus*. In a model with IFN- $\gamma$ -induced persistence of chlamydial infection, the MICs were different to those of acute infection which could be measured by differential gene expression. Especially, the gene *groEL* coding HSP60 seems to be a suitable marker for therapy control.

**Investigation into potential applications of 5-nitro-8-hydroxyquinoline (nitroxoline) in the face of multi-drug-resistance development**

An old and nearly neglected antibiotic drug shows new and unexpected effects against formation of biofilms by bacteria on polymer surfaces. Additionally, it has *in vitro* activity against some carbapenemases responsible for multi-resistance in bacteria.

## Further projects

**Q-Fever: Comparison of Diagnostic Procedures and Development of Methods for Determination of Exposition in the Field, Fatigue/Chronic Fatigue and Chronic Infection**

**Manipulation of the host cell response by Chlamydia: The role of intracellularly secreted bacterial proteins**

**Fast Diagnosis: Evaluation of methods for detection of bacteria from blood samples in patients suffering from sepsis**

## Outstanding achievements

In April 2012, the institute organized the 10<sup>th</sup> German Chlamydia Workshop with international participation in Erfurt. The 15<sup>th</sup> Course in Tropical Medicine, which was traditionally organized by the institute, was awarded the Janus Cornarius Award of the Medical School in 2012.

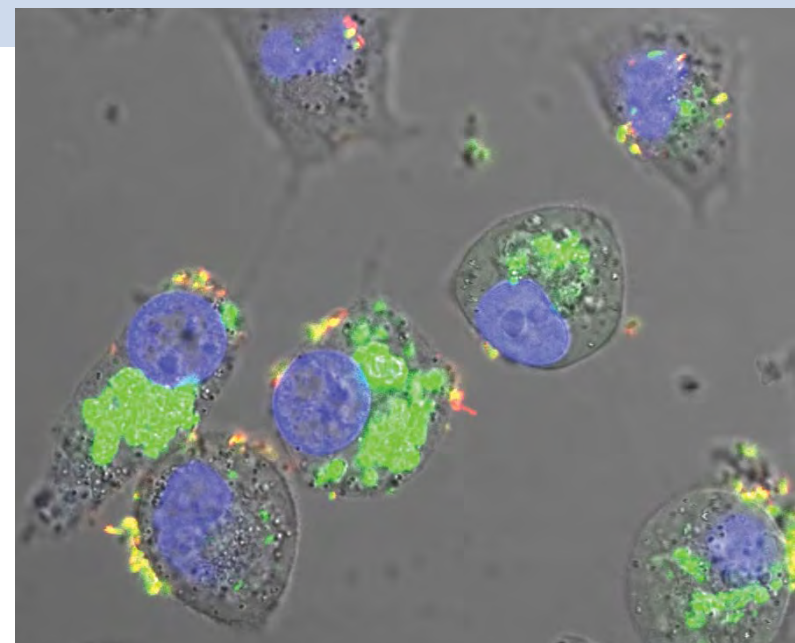


Abb. 2: Blastentumorzellen internalisieren schnell *Mycobacterium bovis* (BCG) und werden von den Mykobakterien in die Apoptose geschickt (blau: Zellkerne, grün: internalisierte Mykobakterien, gelb/rot: adhärenzte Mykobakterien).

Fig. 2: Bladder tumor cells rapidly internalize *Mycobacterium bovis* (BCG), which induces apoptosis of the cells (blue: nucleus; green: internalized mycobacteria, yellow/red: adherent mycobacteria).

**Structural insights and mechanisms of action of mycobacterial toxins**

*Mycobacterium tuberculosis* as well as *Mycobacterium bovis* modify as intracellular bacteria their host cells by means of mycobacterial toxins. Additionally, these toxins inhibit cells of primary as well as secondary immune defence (Fig. 2).

## Publications

- Mainz JG, Michl R, Pfister W, Beck JF. Cystic fibrosis upper airways primary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*: eradicated by sinonasal antibiotic inhalation. 2011. Am J Respir Crit Care Med. 184:1089-90
- Hildebrandt A, Fritsch J, Franke J, Sachse S, Dorn W, Straube E. Co-circulation of emerging tick-borne pathogens in Middle Germany. 2011. Vector Borne Zoonotic Dis. 11:533-537
- Hildebrandt A, Straube E, Neubauer H, Schmoock G. *Coxiella burnetii* and Coinfections in *Ixodes ricinus* ticks, Germany. 2011. Vector Borne Zoonotic Dis. 11:1205-1207
- Simon TP, Schuerholz T, Hüter L, Sasse M, Heyder F, Pfister W, Marx, G. Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study. 2012. Critical Care. 16:R16
- Rödel J, Große C, Yu H, Wolf K, Otto GP, Liebler-Tenorio E, Forsbach-Birk V, Straube E. Persistent Chlamydia trachomatis Infection of HeLa Cells Mediates Apoptosis Resistance through a Chlamydia Protease-Like Activity Factor-Independent Mechanism and Induces High Mobility Group Box 1 Release. 2012. Infect. Immun. 80:195

# Pathologie

Das Institut für Pathologie ist zentral in Forschung und Lehre am Universitätsklinikum Jena eingebunden. Es war und ist im Bereichszeitraum an wesentlichen Forschungsverbänden beteiligt (BMBF-Projekte, EU-Projekte) und verfügt selbst über hochrangig geförderte Drittmittelprojekte (DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe). Es ist umfangreich in die Lehre der Medizinischen und der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät eingebunden und war an der Weiterentwicklung des Studienganges „Molekulare Medizin“ beteiligt (neu: Vorlesung Pathologie). Es hat die Forschungsorganisation im UniversitätsTumorCentrum inne und organisiert das jährliche Doktorandensymposium zur Krebsforschung in Dornburg.

## 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 von den Projektleitern 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 (Abb.).

Abb. (S. 59): Zelluläre Parameter werden über ganze Gewebeschnitte hinweg analysiert. Dies ergibt nicht nur äußerst genaue Messwerte, sondern enthüllt zusätzlich einzigartige Informationen über deren räumliche Verteilung.

Fig. (p. 59): Cellular parameters are analyzed across entire tissue sections, thereby yielding highly accurate measurements and revealing unique information on their spatial distribution.

### PRIAT: Profiling der Therapieeffekte Antikörper-basierter zielgerichteter Behandlungsstrategien

(Prof. Dr. Alexander Berndt, PD Dr. Marcus Franz), EU 2012-2014

Antikörpertherapien haben die Behandlung u.a. von Krebsleiden revolutioniert. Doch nur bei einem Teil der Patienten lassen sich zufriedenstellende Effekte erzielen. Es gilt, das therapeutische Potential zu verbessern und Mechanismen der Therapieantwort zu entschlüsseln. Mittels HLA-Peptidomanalyse wird die therapieassoziierte Immunantwort untersucht, indem zirkulierende HLA-Moleküle detektiert und die assoziierten Peptide sequenziert werden. So erfolgt ein Profiling von Therapieeffekten bei Tumor- bzw. Arthritis-Patienten und in einem kardialen Rejektionsmodell.

### Charakterisierung der Raman-Signaturen von Epithelzellen in unterschiedlichen Stadien der malignen Transformation im Tiermodell der Adenom-Karzinom-Sequenz im Kolon (Prof. Dr. Iver Petersen), DFG 2010-2013

Mittels Raman-Mikrospektroskopie wird in Mausmodellen die komplette zeitliche Sequenz der Tumorphysion unter Berücksichtigung wesentlicher pathogenetischer Mechanismen der Kolonkarzinogenese untersucht (normale und entzündlich veränderte Mukosa, Inflammations-induzierte und genetisch determinierte Adenome und Karzinome). Diese Arbeiten bilden die Grundlage zur Etablierung der Raman-Spektroskopie in der Frühdiagnostik von Adenokarzinomen des Kolons.

Direktor: Prof. Dr. Iver Petersen

Adresse: Ziegelmühlenweg 1, 07743 Jena

Iver.Petersen@med.uni-jena.de

www.pathologie.uniklinikum-jena.de

### Histopathologische Untersuchung der Toxizität von Nanopartikeln in *In-vivo* und *Ex-vivo*-Modellen biologischer Barrieren (Prof. Dr. Iver Petersen), BMBF 2010-2013

Der aktuelle Kenntnisstand über die Interaktion von Nanopartikeln (NP) in Zielgeweben und deren Transfer durch biologische Barrieren (Blut-Plazenta-Schranke, Blut-Hirn-Schranke) ist sehr gering. Mittels histopathologischer Techniken wird deshalb die Aufnahme und Verteilung ausgewählter NP in entsprechenden Zielgeweben untersucht. Im Mittelpunkt steht die Frage, ob die NP diese biologischen Barrieren überwinden können und toxische Effekte oder funktionelle Veränderungen induzieren.

### Charakterisierung von Differenzierungs-assoziierten Genen und Therapeutika beim Lungenkrebs (Prof. Dr. Iver Petersen, Dr. Yuan Chen), Dt. Krebshilfe 2008-2013

Karzinome des Respirationstraktes haben bei weitem die höchste Mortalität aller Malignome des Menschen. In den Vorläuferprojekten hatten wir zuerst das Homeobox Gen HOPX als ein potentiell differenzierungsassoziiertes Gen beim Lungenkrebs identifiziert, und im laufenden Projekt wurden weitere solcher Gene funktionell charakterisiert, z.B. Desmokolllin3 (DSC3) und Desmoplakin (DSP) (Desmosomen Protein), sowie Faktor H (Komplement Regulator). Außerdem wurde die klinische Relevanz untersucht.

### Weitere Projekte

### Tumor-Stroma-Interaktion und Phänotyptransition oraler Karzinomzellen: Einfluss auf Therapie-relevante EGFR-abhängige Signalwege (Prof. Dr. Alexander Berndt), DFG 2011-2013

### Doppel-CISH- und LCD-Array-Analysen zum Nachweis von Translokationen in Sarkomen (Prof. Dr. Iver Petersen), BMBF KMU-innovativ-3 2009-2013

## Herausragende Leistungen

Das Institut war Mitorganisator des internationalen Symposiums „Tumor-Microenvironment: Bedeutung für Tumorbiologie und Klinik“, das im Juni 2012 stattfand.

Dr. Tiantian Cui erhielt 2012 die Promotionspreise der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena und der Chinesischen Botschaft in Deutschland.

# Pathology

The Institute of Pathology is centrally involved in research and education at the University Hospital Jena. The institute is partner in several integrated research projects (BMBF projects, EU projects) and has successfully applied for externally funded research projects (DFG, EU, BMBF, Deutsche Krebshilfe).

Furthermore, the Institute of Pathology was intensively involved in teaching at the medical and biological faculties, as well as in the improvement of the new degree program ‚Molecular Medicine‘ (new: lecture ‚Pathology‘). 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, Fig.).

### PRIAT: Profiling Responders In Antibody Therapies

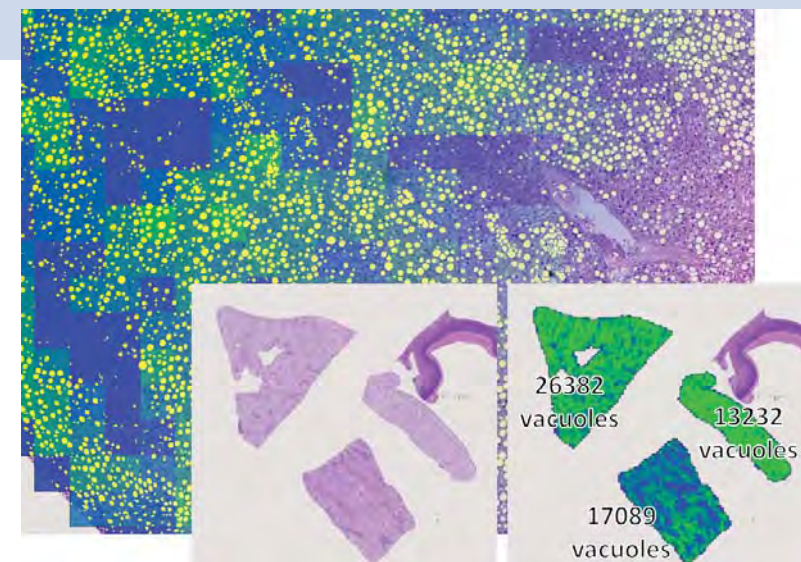
Therapeutic antibodies have revolutionized the therapy of cancer or arthritis. Because only a subset of patients benefits, there is a need to increase therapeutic potency and to understand the molecular basis for treatment response. HLA-peptidome analysis will be utilized for gaining information on the immune response. The methodology is based on the fact that circulating HLA molecules in complex with peptides can be detected and the peptides can be sequenced by mass spectrometry. Thus, profiling of treatment responses in cancer, arthritis and cardiac rejection will be performed.

### Characterization of Raman signatures of epithelial cells of the colon in various stages of malignant transformation of the adenoma-carcinoma sequence in animal models

Raman micro-spectroscopy will be used for the first time to investigate in mouse models the complete sequence of tumor progression taking into account significant pathogenetic mechanisms of colon carcinogenesis (normal and inflamed mucosa, inflammation-induced and genetically determined adenomas and carcinomas). These investigations provide the basis for establishing Raman spectroscopy for the early diagnosis of malignancies.

### Histopathological studies of the toxicity of nanoparticles in *in-vivo* and *ex-vivo* models of biological barriers

Our knowledge concerning interactions of nanoparticles (NP) with and transfer across biological barriers (placental barrier, blood-brain barrier) is extremely limited. Therefore, we investigate by means of histopathological techniques, the uptake and distribution of selective NP into target tissues. The main aim is to prove whether the NP can cross these barriers and induce toxic effects or affect the function.



### Characterization of differentiation-associated genes and therapeutics in lung cancer

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide. In a previous project, we identified a homeobox gene HOPX as a differentiation-associated gene in lung cancer. In this project, we have further functionally characterized HOPX, two desmosomal proteins such as desmocollin 3 and desmoplakin, as well as a complement regulator factor H in lung cancer. Additionally, their clinical relevance has been explored.

### Further projects

### Tumor-stroma interplay and phenotype transition of oral carcinoma cells: Impact on therapy-relevant EGFR dependent signaling pathways

### Double-CISH and LCD-Array analyses to detect translocation and partially also amplifications in sarcoma

## Outstanding achievements

The institute co-organized the symposium ‚Tumor-Microenvironment: Importance for tumor biology and clinic‘ in June 2012. Dr. Tiantian Cui received the Doctoral Awards issued by the medical faculty of Jena University and by the Chinese Embassy in Germany.

## Publications

- Cui T, et al. The p53 target gene desmocollin 3 acts as a novel tumor suppressor through inhibiting EGFR/ERK pathway in human lung cancer. 2012. Carcinogenesis. 33:2326-33
- Yang L, et al. Desmoplakin acts as a tumor suppressor by inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in human lung cancer. 2012. Carcinogenesis. 33:1863-70
- Franz M, Neri D, Berndt A. Chronic cardiac allograft rejection: critical role of ED-A(+) fibronectin and implications for targeted therapy strategies. 2012. J Pathol 226:557-61
- Baschant U, et al. Glucocorticoid therapy of antigen-induced arthritis depends on the dimerized glucocorticoid receptor in T cells. 2011. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108:19317-22
- Peifer M, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. 2012. Nat Genet. 44:1104-10

# Pharmakologie und Toxikologie

Das Institut für Pharmakologie und Toxikologie unterrichtet die Studenten der Humanmedizin und Zahnmedizin in den Fächern Pharmakologie/Toxikologie und Klinische Pharmakologie sowie die Studenten der Pharmazie in den Fächern Pharmakologie/Toxikologie und Klinische Pharmazie.

Der Forschungsschwerpunkt des Instituts liegt auf dem Gebiet der Molekularen Pharmakologie G-Protein-gekoppelter Rezeptoren.

## Forschungsprojekte

### Regulation der Morphintoleranz durch alternatives Spleißen (Prof. Dr. Stefan Schulz), DFG 2012-2015

Ziel des Projektes ist es, 1) das Ausmaß der Morphintoleranz in einer neuen MOR1D-*knock-in*-Maus zu bestimmen, 2) Phosphorylierung und Internalisierung des MOR1D Rezeptors *in vitro* und *in vivo* näher zu charakterisieren, 3) die Mechanismen der Opioidabhängigkeit in MOR1D-*knock-in*-Mäusen mit einem funktionsgesteigerten  $\mu$ -Rezeptor (gain of function) und in S375A-*knock-in*-Mäusen mit einem funktionsgeschwächten  $\mu$ -Rezeptor (loss of function) aufzuklären, und 4) die Funktion der Opioid-Rezeptor-Internalisierung und -Desensibilisierung bei der Entstehung pathologischer Schmerzen zu charakterisieren.

### Identifizierung und Charakterisierung regulatorischer Peptid-Rezeptoren als neue pharmakologische Zielstruktur zur Behandlung entzündlicher Gelenkschmerzen (Prof. Dr. Stefan Schulz), DFG 2012-2014

Im vorliegenden Projekt soll geklärt werden, 1) welche der fünf Somatostatin-Rezeptor-Subtypen an der Entstehung und Aufrechterhaltung der AIA und ihrer Symptome beteiligt sind, und ob eine Therapie mit Somatostatin-Analoga den Krankheitsverlauf dauerhaft positiv beeinflussen kann, 2) welche Funktion die Endothelin-Rezeptoren ETA und ETB bei der Vermittlung der therapeutischen Wirkungen des Bosentans (unselektiver Endothelin-Rezeptor-Antagonist) im AIA-Modell haben, und 3) in welchen Zellen der Orphan-Rezeptor GPR20 während der AIA exprimiert wird, und inwieweit GPR20 an der Weitergabe nozizeptiver Signale im Entzündungsschmerz beteiligt ist.

### Regulierende Endozytose und postendozytotischer Transport von Somatostatin-Rezeptoren (Prof. Dr. Stefan Schulz), DFG 2010-2013

Ziel des Projekts ist es, 1) die molekulare Basis für die unterschiedliche Regulation des sst2-Rezeptors durch Octreotid und Pasireotid sowie deren funktionelle Konsequenzen aufzuklären, 2) octreotid- und pasireotid-vermittelte Signale in der Hypophyse *in vivo* mit Hilfe eines FRET-basierten cAMP-Sensors vergleichend zu analysieren, 3) die molekularen Mechanismen der schnellen Dephosphorylierung des sst2-Rezeptors aufzuklären, und 4) neu-identifizierte sst2-Interaktionspartner funktionell zu charakterisieren.

### CXCL12-abhängige Entwicklung neuronaler Strukturen unter dem Einfluss des atypischen Chemokinrezeptors CXCR7 (Prof. Dr. Ralf Stumm), DFG 2012-2015

In dem Vorhaben soll verstanden werden, wie Regulation am konventionellen Chemokinrezeptor CXCR4 neuronale Migration beeinflusst und welche Funktionen der atypische Chemokinrezeptor CXCR7 in neuronalen Zellen ausübt.

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

### Regulation der Opioidtoleranz durch agonist-selektive Phosphorylierung endogener $\mu$ -Opioid-Rezeptoren *in vivo* (Prof. Dr. Stefan Schulz), DFG 2012-2014

Ziel des vorliegenden Projektes ist es, 1) das Ausmaß der Opioidtoleranz in einer neuen TPD-MOR-*knock-in*-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 *knock out* Mäusen zu charakterisieren, 3) die Regulation und die funktionellen Konsequenzen der  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Dephosphorylierung durch PP1 $\gamma$  aufzuklären, und 4) opioid-vermittelte cAMP-Signale endogener  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren mit Hilfe eines Epac-basierten FRET-Sensors zu analysieren.

## Weitere Projekte

### Somatostatin-Rezeptoren als pharmakologische Zielstrukturen für die Diagnose und Therapie maligner Tumoren (Prof. Dr. Stefan Schulz), Dt. Krebshilfe 2011-2013 (Abb.)

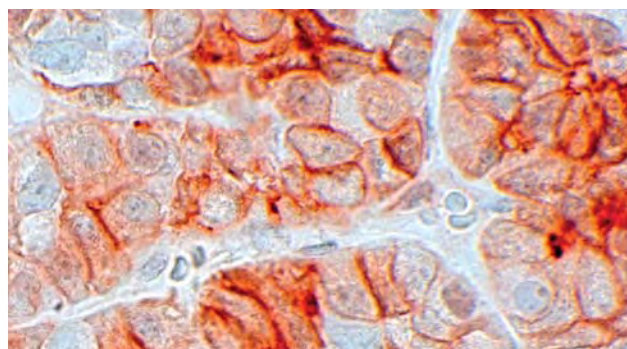


Abb.: Immunohistochemischer Nachweis des sst5-Somatostatin-Rezeptors in einem ACTH-produzierenden Hypophysenadenom (Morbus Cushing). Der sst5-Rezeptor ist die pharmakologische Zielstruktur des neuen Somatostatin-Analogons Pasireotid (Signifor). Fig.: Immunohistochemical detection of somatostatin receptor sst5 in an ACTH-producing pituitary adenoma (Cushing's disease). The sst5 receptor is the pharmacological target of the novel somatostatin analogue pasireotide (Signifor).

### Bedeutung des Chemokins SDF-1 für Belohnungs-Neurogenese-Kopplung im Hippokampus (Prof. Dr. Ralf Stumm), DFG 2009-2012

## Herausragende Leistungen

Dr. Anne-Katja Imhof wurde 2011 mit dem Förderpreis für Schmerzforschung der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. ausgezeichnet. Der Sertürner Preis 2011 der Sertürner Gesellschaft e.V. für die Erforschung des Gewöhnungseffektes bei Opioiden an Prof. Dr. Stefan Schulz.

# Pharmacology and Toxicology

The Institute of Pharmacology and Toxicology teaches students of medicine and dentistry in the subjects of Pharmacology/Toxicology and Clinical Pharmacology and pharmacy students in the subjects of Pharmacology/Toxicology and Clinical Pharmacy. The research focus of the Institute is in the area of molecular pharmacology of G protein-coupled receptors.

## Research projects

### Regulation of morphine tolerance by alternative Splicing

The specific aims of the research project are: 1) to determine morphine tolerance in a novel MOR1D *knock in* mouse, 2) to elucidate the phosphorylation and internalization of the MOR1D receptor *in vivo* and *in vitro*, 3) to examine the mechanisms of opioid dependence in MOR1D *knock in* mice (gain of function model) and in S375A *knock in* mice (loss of function model), 4) to examine the role of opioid receptor internalization and desensitization in pathological pain.

### Identification and characterization of regulatory peptide receptors as novel targets for the treatment of inflammatory pain

The current project will determine 1) which of the five somatostatin receptor subtypes are involved in the formation and maintenance of the AIA and its symptoms, and whether therapy with somatostatin analogues can positively affect the disease process, 2) what role the endothelin ETA and ETB receptors play in mediating the therapeutic effects of Bosentans (nonselective endothelin receptor antagonist) in the AIA model, and 3) which cells express the orphan receptor GPR20 during the AIA, and to what extent GPR20 signaling is involved in nociceptive transmission during inflammatory pain.

### Regulated endocytosis and postendocytotic trafficking of somatostatin receptors

The aim of the project is, 1) to elucidate the molecular basis for the differential regulation of the sst2 receptor by octreotide and pasireotide, 2) to analyze octreotide and pasireotide-mediated signaling in the pituitary gland *in vivo* using a FRET-based cAMP sensor, 3) to characterize the molecular mechanisms of rapid dephosphorylation of the sst2 receptor, and 4) to characterize newly identified sst2 interacting proteins.

### CXCL12-dependent development of neural structures under influence of the atypical chemokine receptor CXCR7

The project examines how the regulation of the conventional chemokine receptor CXCR4 affects neuronal migration and what functional role the atypical chemokine receptor CXCR7 exhibits in neural cells.

### Regulation of opioid tolerance by agonist-selective phosphorylation of endogenous $\mu$ -opioid receptors

The aims of this project are: 1) to determine the degree of opioid tolerance in a new TPD MOR *knock in* mouse, 2) to characterize the contribution of the GRK5-mediated signal transduction to the effects of morphine in GRK5 *knock out* mice, 3) to elucidate the regulation and the functional consequences of  $\mu$ -opioid receptor dephosphorylation by PP1 $\gamma$ , and 4) to analyze opioid-mediated cAMP signals of endogenous  $\mu$ -opioid receptors using a Epac-based FRET sensor.

## Further projects

### Somatostatin receptors as pharmacological targets for the diagnosis and treatment of human tumors (Fig.)

### Importance of the chemokine SDF-1 for reward neurogenesis coupling in the hippocampus

## Outstanding achievements

In 2011, Dr. Anne-Katja Imhof was granted the Award for Pain Research by the German Society for the Study of Pain Association. The Sertürner Society for the Study of habituation effect with opioids awarded its Sertürner price to Prof. Dr. Stefan Schulz.

## Publications

- Sánchez-Alcaniz JA, Haeghe S, Mueller W, Pla R, Mackay F, Schulz S, López-Bendito G, Stumm R, Marin O. CXCR7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsiveness. 2011. *Neuron* 69:77-90
- Grecksch G, Just S, Pierstorff C, Imhof AK, Glück L, Doll C, Lupp A, Becker A, Koch T, Stumm R, Höllt V, Schulz S. Analgetic tolerance to high-efficacy agonists but not to morphine is diminished in phosphorylation-deficient S375A  $\mu$ -opioid receptor knock-in-mice. 2011. *J. Neuroscience*. 31:13890-96
- Pöll F, Doll C, Schulz S: Rapid dephosphorylation of G-protein coupled receptors by protein phosphatase 1( $\beta$ ) is required for termination of ( $\beta$ )-arrestin-dependent signaling. 2011. *J. Biol. Chem.* 286:32931-36
- Imhof AK, Gajda M, Glück L, Braeuer R, Schaible HG, Schulz S. Potent anti-inflammatory and antinociceptive activity of the endothelin receptor antagonist bosentan in monoarthritic mice. 2011. *Arthritis Res. Ther.* 13:97
- Hoffmann F, Mueller W, Schuetz D, Penfold ME, Wong YH, Schulz S, Stumm R: Rapid uptake and degradation of CXCL12 depend on CXCR7 carboxyl-terminal serine/threonine residues. 2012. *J. Biol. Chem.* 287:28362-77



# Physiotherapie

Das Institut für Physiotherapie ist seit 2006 nach DIN EN ISO 9001 zertifiziert. Unsere Aufgabe im Universitätsklinikum Jena ist die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit den Mitteln der Physiotherapie (z.B. Krankengymnastik), der Sporttherapie (z.B. Medizinische Trainingstherapie, Nordic-Walking), der physikalischen Medizin (z.B. Elektrotherapie) und mit Naturheilverfahren (z.B. Kneipp-Therapie).

Außer unseren ambulanten Sprechstunden mit vielen Spezial-sprechstunden bieten wir ärztlichen Rat und physiotherapeutische Behandlung für die stationären Patienten aller Kliniken an.

## Forschungsprojekte

### Komplextherapie Rückenschmerz

(Prof. Dr. Ulrich C. Smolenski, Sebastian Ullrich), ANOA 2012-2013

Projekthalt ist die Evaluierung des komplexen Therapieansatzes bei chronisch vertebralem Schmerzsyndrom während einer stationären Behandlung in den Kliniken der „Arbeitsgemeinschaft nicht operativer orthopädischer Akut-Kliniken“ (ANOA) (Abb. 1).



Abb. 1: Ultraschallgestützte Wirbelsäulenvermessung.  
Fig. 1: Ultrasonically assisted spine measurement.

### Physikalische Therapie als therapeutische Option bei Sepsis

(Prof. Ulrich C. Smolenski, Dr. Barbara Bocker), BMBF CSCC 2010-2014

Physikalische Therapie kommt in der Rehabilitation zur Verbesserung des Outcomes des muskuloskeletalen und kardiovaskulären Systems im Prozess der Sepsis und ihrer Nachbehandlung zum Einsatz. Die erste Stufe ist eine retrospektive Betrachtung der physiotherapeutischen Interventionen auf der Intensivstation.

Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Christian Smolenski  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
ptsek@med.uni-jena.de  
www.physiotherapie.uniklinikum-jena.de

### Entwicklung eines mobilen Feedback-assistierten Therapiesystems zur Rehabilitation von Gangstörungen

(Prof. Dr. Ulrich C. Smolenski, Dr. Steffen Derlien), BMWi 2012-2015

Um Patienten ein eigenständiges und ortsungebundenes Feedback-assistiertes Gangtraining zu ermöglichen, besteht das Ziel dieses Vorhabens in der Entwicklung, patientenzentrierter Optimierung und der Validierung eines neuartigen medizintechnischen Therapiegerätes „RehaGait“. Mit Abschluss des Projekts steht ein an Patienten mit unterschiedlichen Gangstörungen evaluiertes Gesamtkonzept für eine gerätegestützte Feedbacktherapie zur Verfügung (Abb. 2).

### Weitere Projekte

#### Effekte der medizinischen Rehabilitation

(Prof. Dr. Ulrich C. Smolenski), M&I Klinik Bad Liebenstein seit 2001

#### Langzeitbeurteilung bei Post-Polio-Patienten

(Dr. Barbara Bocker), seit 2001

#### Entwicklung neuer textiler Elektroden und intelligenter Gewebe für die Rehabilitation

(Dr. Steffen Derlien), TITV Greiz 2008-2013

#### Evaluierung von Verfahren zur Beurteilung von Gelenk- und Gewebespannungsstörungen (Spineliner, Tissue Tension Meter)

(Sebastian Ullrich), Training Trading Consulting GmbH 2010-2012

#### Präventive Konzepte für ausgewählte Erkrankungen: Mamma-Ca, Rückenschmerz, Stoffwechselstörungen

(Dr. Steffen Derlien), 2010-2013

# Physiotherapy

The institute for physiotherapy has been certified according to DIN EN ISO 9001 since January 2006. Our duty as part of Jena University Hospital is the treatment of patients by physiotherapy (e.g. exercise therapy), sports therapy (e.g. Adapted Physical Activity, Nordic Walking) physical therapy (e.g. electrotherapy) and naturopathic treatment (e.g. kneippism).

Besides our outpatient consultation hours with a variety of special consultations, we offer medical advice and physiotherapeutic treatment for inpatients of all clinics belonging to the hospital.

## Research projects

### Complex therapy strategy of low back pain

Within this project, we evaluate the complex therapeutic approach for chronic vertebral pain syndrome in a stationary treatment setting in clinics of the „Arbeitsgemeinschaft nicht operativer orthopädischer Akut-Kliniken (ANOA)“ (Fig.1).

### Physical Activity as a therapeutic option for Sepsis

Physical activity is applied in the rehabilitation to improve the functional capacity of the musculoskeletal and cardiovascular system for the prevention, in the course of and after septic response. The first step is a retrospective examination of physiotherapy on ICU.

### Development of a mobile feedback-assisted therapy system for the rehabilitation of gait disorders

In order to enable patients independent and locally unbound feedback-assisted gait training, the goals of this project in the development, optimization and validation of a patient-centered a novel medical therapy device „RehaGait“. With conclusion of the project, an evaluated overall approach for device-based therapy in patients with different gait disorders is available (Fig. 2).

## Further projects

### The effects of medical rehabilitation

### Long-term evaluation in post-polio patients

### Development of new textile electrodes and intelligent tissues for rehabilitation

### Evaluation of methods for the assessment of joint and tissue disorders (Spineliner, Tissue Tension Meter)

### Preventive approaches for selected diseases (breast cancer, back pain, metabolic disorders)



Abb. 2: Ganganalyse Hasomed  
Fig. 2: Gaitanalysis Hasomed

## Publications

- Smolenski UC, Bocker R, Best N. Diagnostisches und therapeutisches Konzept bei CMD aus manualmedizinischer Sicht. 2011. Phys Rehab Kur Med. 21: 93-98
- von Heymann W, Smolenski UC. Die kranio-mandibuläre Dysfunktion (CMD). 2011. Man Med. 49:347-360
- Buchmann J, Arens U, Harke G, Smolenski UC, Kayser R. Differentialdiagnostik manualmedizinischer Syndrome bei unteren Rückenschmerzen unter Einbeziehung osteopathischer Verfahren. 2012. Phys Rehab Kur Med. 22:79-108
- Bocker B, Smolenski UC. Verlaufskontrolle gangassoziierter Bewertungsparameter bei Patienten nach Poliomyelitis anterior acuta. 2012. Phys Med Rehab Kuror. 22:134-137
- Best N, Loppa A, Derlien S, Ullrich S, Smolenski UC. Die Wirksamkeit von Ultraschallanwendungen im Vergleich zu Leistungslaser hinsichtlich der Schmerzintensität bei Patienten mit Störungen der LWS und der Schulter. 2012. Phys Med Rehab Kuror. 22:154-161

# Psychosoziale Medizin und Psychotherapie

Das Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie existiert am UKJ seit 1996 (Abb.). Es verantwortet die Lehrveranstaltungen in den Fächern Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie sowie Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, die in das gesamte Curriculum der Medizinischen Fakultät integriert sind. Zusätzlich bietet das Institut Lehrveranstaltungen für Studierende der Psychologie an, die auch ihre Diplom- und Bachelorarbeiten am Institut anfertigen können.

In der Forschung deckt das Institut ein breites Spektrum an Themen ab: Psychotherapie- und Gruppenpsychotherapieforschung, Psychodiagnostische Fragestellungen, Anwendung der Bindungstheorie in der Psychotherapie, Entwicklung und Evaluation psychologischer Kurzzeitinterventionen, Psychotherapieausbildung, Psychologie des Alterns, Psychoonkologie, Prävention von Essstörungen, Versorgungsforschung im Bereich der Rückenschmerzen.

## Forschungsprojekte

**Traumafolgestörungen bei kritisch kranken Patienten nach schwerer Sepsis** (Jenny Rosendahl, Gloria-Beatrice Wintermann), BMBF CSCC 2011-2013

Traumafolgestörungen sind häufige Folgen lebensbedrohlicher Erkrankungen wie der schweren Sepsis. Im Rahmen einer Längsschnittstudie werden 185 Sepsis-Patienten, die sich in einer postakuten Rehabilitationseinrichtung befinden, konsekutiv eingeschlossen und vier Wochen, drei Monate und sechs Monate nach Entlassung von der Intensivstation mittels Strukturiertem Klinischen Interview für psychische Störungen (SKID) untersucht.

**Untersuchung der konvergenten Validität von Methoden der Erwachsenenbindungsforschung in einer klinischen und einer nicht-klinischen Stichprobe**

(Prof. Dr. Bernhard Strauß), DFG 2011-2013

Ziel der Studie ist es, Konvergenzen zwischen verschiedenen Bindungsinstrumenten zu untersuchen, sowie bindungsdiagnostische Methoden weiterzuentwickeln. In Kooperation mit dem Universitätsklinikum Dresden wird dafür an 175 Patienten mit Panikstörung und 175 gesunden Vergleichspersonen ein umfassendes Inventar an Bindungsmethoden (Adult Attachment Interview, Adult Attachment Projective, Erwachsenen-Bindungsprototypen-Rating, verschiedene Beziehungsfragebögen, impliziter Assoziationsstest) eingesetzt.

**Qualitätssicherung ambulanter Psychotherapie**

(Prof. Bernhard Strauß, Dr. Helmut Kirchmann), KVB 2009-2013

In Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern (KVB) und dem Verband der Ersatzkassen (VdEK) werden Zusammenhänge zwischen Verlaufsdaten aus ambulanten psychotherapeutischen Behandlungen und Krankenkassen-Versorgungsdaten untersucht. 1696 Psychotherapiepatienten, die an einem Qualitätssicherungsprogramm teilnahmen, sollen aufgrund ihrer Therapieverläufe differenziert und anhand ihrer Versorgungsdaten verglichen werden mit 78730 Patienten, die an der Maßnahme nicht teilnahmen.

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

Abb. (S. 65): Die klinischen Aufgaben des Instituts beziehen sich auf einen Konsiliar- und Liaisondienst für das gesamte Universitätsklinikum mit einem Fokus auf psychotherapeutische, psychosomatische und psychoonkologische Angebote für stationäre Patienten. Das Institut kooperiert mit der Klinik für Psychiatrie im Hinblick auf die stationäre psychosomatische Psychotherapie. Fig. (p. 65): Clinically, the institute organizes the consultation/ liaison service for large parts of the university hospital with a focus on psychotherapeutic, psychosomatic and psychooncological services for inpatients. The institute cooperates with the clinic of psychiatry related to inpatient psychosomatic treatment.

**Systematische Reviews und Meta-Analysen zur Wirksamkeit psychologischer Interventionen in der perioperativen Versorgung**

(Prof. Dr. Bernhard Strauß, Dr. Jenny Rosendahl), BMBF 2011-2012

Der aktuelle Forschungsstand wird zusammengefasst (narratives Review zu vorliegenden Meta-Analysen) und die Wirksamkeit psychologischer Interventionen in der perioperativen Versorgung wird anhand ausgewählter Themenbereiche systematisch analysiert (Meta-Analyse zur Wirksamkeit hypnotherapeutischer Interventionen; Cochrane Review zur Wirksamkeit psychologischer Interventionen auf die Schmerzreduktion nach herzchirurgischen Eingriffen).

**Evaluation des Einsatzes von Simulationspatienten in der psychotherapeutischen Ausbildung**

(Prof. Dr. Bernhard Strauß, Dr. Swetlana Philipp), DGVT 2011-2012

Die Studie untersucht, inwiefern der Einsatz von Simulationspatienten (SP) in der Psychotherapieausbildung zur Entwicklung therapeutischer Fertigkeiten beiträgt. Diese wurden aus Sicht der Studienteilnehmer, der SP und der Fremdbeurteiler eingeschätzt. Die Ergebnisse zeigen, dass der Einsatz von SP zu einer deutlichen Zunahme therapeutischer Fertigkeiten führt. Ziel sollte es daher sein, den Einsatz von SP in der Psychotherapieausbildung zu etablieren.

## Weitere Projekte

**Zonen des Übergangs: Dimensionen und Deutungsmuster des Alterns bei jungen, älteren und alten Menschen**

(Dr. Karina Leppert, Prof. Dr. Bernhard Strauß), VW-Stiftung 2008-2011

**Quantifizierung der Inanspruchnahme von existierenden Präventionsmaßnahmen bei Rückenschmerzen – Zusammenhänge zwischen psychosozialen und neuropsychologisch-morphologischen Variablen**

(Prof. Dr. Bernhard Strauß), BGN 2009-2012

## Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Bernhard Strauß ist Past Präsident des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin, der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie sowie der Society for Psychotherapy Research.

# Psychosocial Medicine and Psychotherapy

The Institute of Psychosocial Medicine and Psychotherapy exists at JUH since 1996 (Fig.). The teaching efforts of the institute cover the disciplines medical psychology, medical sociology as well as psychosomatic medicine and psychotherapy and are well integrated into the entire curriculum of the medical faculty. In addition, the institute provides teaching for other disciplines, especially for students of psychology who also have the opportunity to do their bachelor and master theses supervised by our institution.

The institute provides a wide spectrum of empirical research: psychotherapy research, group psychotherapy, the application of attachment theory within health psychology and psychotherapy research, the development and evaluation of psychological short term interventions within different disciplines of medicine, training in psychotherapy, psychology of aging, psychooncology, prevention of eating disorders and health service research related to back pain.

## Research projects

**Stress disorders following critical illness in patients with severe sepsis**

Acute and post-traumatic stress disorders are common consequences of life-threatening events such as severe sepsis. Within a longitudinal study, 185 patients who suffered from sepsis and are treated in a post-acute rehab hospital will be consecutively enrolled and explored four weeks, three months, and six months following ICU discharge. Patients will be interviewed using the Structured Clinical interview for DSM disorders (SCID).

**Convergent validity of adult attachment measures in a clinical and a non-clinical sample**

The aim of this study is to explore convergences between self-reported attachment characteristics and interview ratings and to refine existing attachment measures. In cooperation with the University Hospital Dresden, 175 patients with panic disorder and 175 healthy individuals will be assessed using an extensive inventory of attachment procedures (Adult Attachment Interview, Adult Attachment Projective, Adult Attachment Prototype Rating, different self-report measures, Implicit Association Test).

**Quality assurance of outpatient psychotherapy**

In cooperation with the Kassenärztliche Vereinigung Bayern (KVB) and the Verband der Ersatzkassen (VdEK) connections between data indicating the course of outpatient psychotherapy and data reflecting the usage of the health-care system will be analyzed. On the basis of their process and outcome related data, 1,696 psychotherapy patients undergoing a treatment response feedback program will be differentiated and compared to 78,730 patients not participating in the program with regard to health-care usage data.

**Systematic reviews and meta-analyses on the efficacy of psychological interventions in perioperative care**

A narrative review of existing meta-analyses summarises the evidence related to psychological interventions. Two independent meta-analyses evaluate the efficacy of psychological interventions in perioperative care with regard to effects of hypnosis in surgical patients on the one hand, and with regard to the efficacy of psychological interventions for acute pain after open heart surgery on the other hand (Cochrane Review).



## Outstanding achievements

Prof. Dr. Bernhard Strauß is immediate past president of the International Society for Psychotherapy Research and of the German Society for Medical Psychology and past president of the German College of Psychosomatic Medicine.

**Evaluation of the use of simulated patients in psychotherapy training**

This study examines how the use of simulated patients (SP) in psychotherapy training contributes to the development of therapeutic skills. These skills were assessed from the perspective of the participants, the SP and independent external raters. The results show that the use of SP leads to a substantial increase of therapeutic skills. Therefore, the study suggests to establish the use of SP in psychotherapy training to further improve its outcome quality.

## Further projects

**Zones of transition: Dimensions and interpretive frameworks of aging in young, older, and elderly people**

**Quantification of current preventive approaches for back pain – Correlations between psychosocial and neuropsychological/morphological variables**

## Publications

- Wick K, et al. Real-world effectiveness of a German school-based intervention for primary prevention of anorexia nervosa in preadolescent girls. 2011. Prev Med. 52:152-8
- Berger U, et al. Primary prevention of eating related problems in the real world. 2011. J Pub Health. 19:357-65
- Kirchmann H. et al. SCL-90-R symptom profile clusters among inpatients undergoing psychodynamic group psychotherapy: Cluster stability, associations with clinical characteristics, and treatment outcome. 2011. Psychopathology. 44:71-82
- Thomas A. et al. Motivational Determinants of interpersonal Distress: How interpersonal Goals are related to interpersonal problems. 2012. Psychother Res. 22:489-501
- Strauss B, et al. Are Fatigue Symptoms and Chronic Fatigue Syndrome following Q fever Infection related to Psychosocial Variables? 2012. J Psychosom 72:200-4

# Rechtsmedizin

Das Institut für Rechtsmedizin umfasst fünf Arbeitsbereiche: Forensische Medizin, Forensische und Klinische Toxikologie, Forensische Genetik, Forensische Biomechanik und Forensische Entomologie. Seit 2007 ist das Institut für forensische Untersuchungen nach DIN EN ISO 17025 akkreditiert.

## Forschungsprojekte

**Metabolismus von Arznei- und Giftstoffen durch leichenbesiedelnde Pilze** (PD Dr. rer. nat. Frank T. Peters), bis 2014

Mit Hilfe von Modellsubstanzen und -pilzen wurden Inkubations- und Analysenverfahren für die Metabolisuntersuchungen entwickelt und publiziert. Aus Obduktionsasservaten wurden Pilze isoliert und mit den entwickelten Verfahren auf ihre Fähigkeiten untersucht, Fremdstoffe zu metabolisieren, was beim überwiegenden Teil der Pilze der Fall war. Derzeit läuft die gentechnische und morphologische Typisierung der isolierten Pilzspecies in Zusammenarbeit mit dem Pilzreferenzzentrum Jena.

**Temperaturgestützte Todeszeitbestimmung: Henßge-Verfahren** (Dr. Holger Muggenthaler), 2010-2013

Der Bereich Biomechanik des Institutes validiert das z.Z. fast ausschließlich verwendete Verfahren nach Henßge (HE) zur temperaturgestützten Todeszeitschätzung durch theoretische Ansätze und vergleicht mit 84 mittels einer Klimakammer gewonnener Messkurven. Folgende Resultate wurden bisher erzielt (Abb. 1):

- Nachweis eines massen- und körpergrößenabhängigen Bias
- Nachweis von Inkonsistenzen des Verfahrens bei der Schätzung von Konfidenzintervallen
- Nachweis einer Fehlerfortpflanzung in einem auf HE aufsetzenden Bayesschen Verfahren

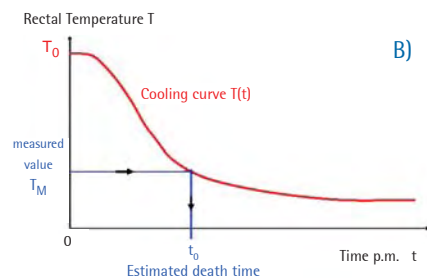
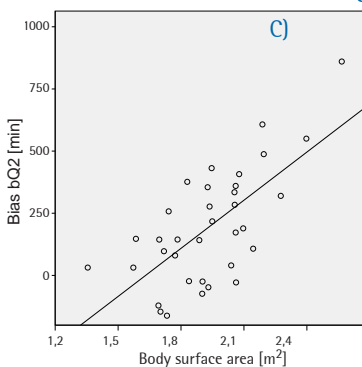
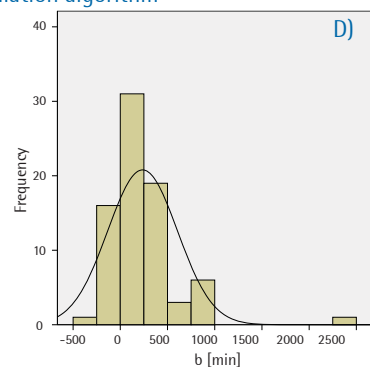


Abb. 1: A) Klimasimulationskammer, B) Rückrechenalgorithmus nach Henßge  
Fig. 1: A) Climate chamber, B) Henßge back-calculation algorithm



C) Gemessener Bias der Henßge-Methode als Funktion der Körperoberfläche, D) Häufigkeitsdiagramm des Bias b  
C) Measured bias of the Henßge method as a function of body surface area, D) Frequency diagram of the Henßge method bias b



Direktorin: Prof. Dr. Gita Mall  
Adresse: Fürstengraben 23, 07743 Jena  
info.rechtsmedizin@med.uni-jena.de  
www.remed.uniklinikum-jena.de

**Entwicklung forensisch relevanter Käfer**  
(Dr. Senta Niederegger), 2012-2013

In der forensischen Entomologie werden theoretisch alle vorhandenen Insekten und auch Vertreter anderer Klassen zur Bestimmung der Leichenliegezeit herangezogen. Praktisch haben Schmeißfliegen aber die mit Abstand größte Bedeutung. Ziel des Projekts ist, durch systematische Entwicklungsversuche mit Aaskäfern dieser Familie mehr Bedeutung zu verschaffen, da sie eine längere Generationszeit aufweisen als forensisch relevante Schmeißfliegen und dadurch die sehr langfristige Liegezeitbestimmung verbessern können.

**Identifizierung von Sequenzpolymorphismen**  
(Dr. Juliane Sanft, Dipl. hum. biol. Juliane Strien)

In Kooperation mit der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des UKJ werden in einer Fall-Kontroll-Studie Mutationen und Polymorphismen im genetischen Material gesunder Personen und Trägern einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalte untersucht. Weiterhin beschäftigen wir uns mit der molekulargenetischen Identifizierung leichenbesiedelnder Pilze. Nach dem Isolieren und Anzichten der Pilze aus unterschiedlichsten postmortalen Geweben kann mittels PCR und Sequenzierung eine Einteilung der Pilze erfolgen.

**Mechanische Kenngrößen bei Tritten gegen den fixiert gelagerten menschlichen Kopf**  
(Dr. rer. biol. hum. Holger Muggenthaler), 2011-2013

Im Rahmen der Erstattung verletzungsmechanischer Gutachten bei Gericht werden Rechtsmediziner häufig mit der Frage der potentiellen Lebensgefährlichkeit von Tritten konfrontiert: In diesem Projekt sollen die Werte mechanischer Kenngrößen wie Kraft und Kontaktzeit bei Tritten gegen ein fixiertes Ziel experimentell ermittelt werden. Dazu werden Versuche mit einem Bewegungsanalyse-System und einer Kraftmessplatte durchgeführt (Abb. 2).

**Weitere Projekte**

**Rechtsmedizinische, juristische und soziale Aspekte der häuslichen Gewalt**  
(Prof. Dr. med. Gita Mall, Dr. med. Stefanie Drobnik)

## Herausragende Leistungen

PD Dr. Frank Peters wurde 2011 in San Francisco mit dem Award for Excellence der International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) ausgezeichnet. Der Arbeitsbereich Toxikologie organisierte im Mai 2012 einen Fortbildungsworkshop für technisches Personal in der forensischen Toxikologie mit 150 Teilnehmern aus Deutschland und Nachbarländern.

# Forensic Medicine

The institute of forensic medicine comprises five work units: forensic medicine, forensic and clinical toxicology, forensic genetics, forensic biomechanics and forensic entomology. Since 2007 the institute is accredited for forensic investigations according to DIN EN ISO 17025.

## Research projects

**Metabolism of drugs and poisons by fungi colonizing cadavers**

Incubation methods and analytical procedures for the metabolism studies were developed by using model compounds and model fungal species. This methodology was employed to test the capability of fungi isolated from postmortem specimen towards metabolizing xenobiotics. The majority of the tested species were found to exhibit such capabilities. Currently, the isolated fungal species are being characterized genetically and morphologically in cooperation with the Jena Microbial Resource Collection.

**Temperature based death time determination: The Henßge-Method**

The biomechanics department of the institute is validating the widely used method of Henßge (HE) for temperature based death time determination. Validation is performed by theoretical consistency studies and by comparison to 84 real world cooling curves of bodies in a climate chamber. The following results have been yielded up to now (Fig. 1):

- Evidence of a body mass and body height dependent bias in HE
- Proof and quantification of inconsistencies of HE in confidence interval estimation
- Proof and quantification of error propagation in a Bayesian method using HE as input

**Developmental studies on forensically important beetles**

In theory, forensic entomology investigates all available insects and other arthropods to estimate time of death. In practical approaches however, flies are the most important organisms for the task. The research objective is to heighten the significance of silphid beetles by systematic developmental studies. Silphid beetles could improve very long-term estimations for the time of death as their generation time is longer than in flies.

**Identification of sequence polymorphisms**

In a case-control study, we investigate mutations and polymorphisms within the genetic material of patients with cleft palate and/or lip and healthy volunteers (in cooperation with the Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery/Plastic Surgery). Furthermore, we are working on the molecular identification of fungi colonizing cadavers. After isolation and cultivation of fungi from various post-mortem materials a classification can be made by sequencing approaches.

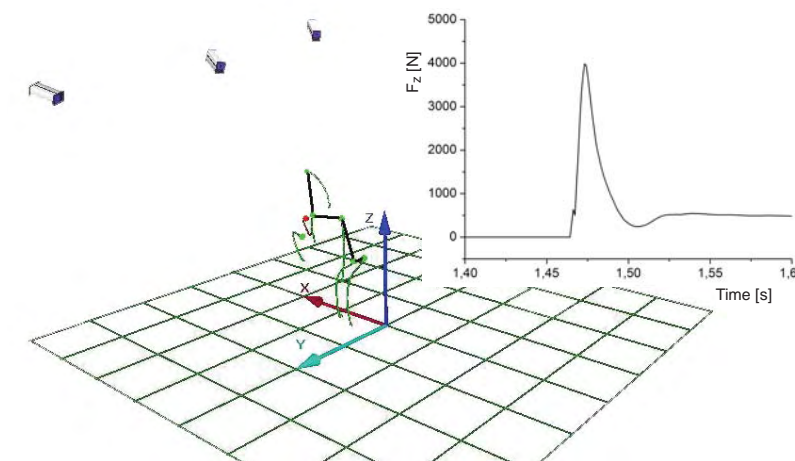


Abb. 2: 3D-Darstellung der Trittbewegung (Qualisys) und gemessene Kraftkurve.  
Fig. 2: 3D-illustration of the kick motion (Qualisys) and a measured force-time history.

**Mechanical parameters in kicks against a fixed target**

Forensic expertises often deal with kicks against human body parts and the risk of causing potentially fatal injuries. The purpose of this project is to measure contact forces and contact times in kicks against a fixed target. Measurements are performed using a motion analysis system and a force plate (Fig. 2).

**Further projects**

**Medical, legal and social bearings of domestic violence**

## Outstanding achievements

PD Dr. Frank Peters received the Award for Excellence of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) in San Francisco in 2011. In May 2012, the Department of Toxicology organized a workshop for technical personnel in forensic toxicology with 150 participants from Germany and neighbouring countries.

## Publications

- Martínez-Ramírez JA, Voigt K, Peters FT. Studies on the metabolism of five model drugs by fungi colonizing cadavers using LC-ESI-MS/MS and GC-MS analysis. 2012. Anal Bioanal Chem. 2012. 404:1339-59
- Hubig M, Muggenthaler H, Sinicina I, Mall G. Body mass and correction factor: Impact on temperature based death time determination. 2011. Int J Legal Med. 125:437-44
- Muggenthaler H, Hubig M, Sinicina I, Mall G. Database of post-mortem rectal cooling under strictly controlled conditions: A useful tool in death time estimation. 2012. Int J Legal Med. 126:79-87
- Niederegger S, Wartenberg N, Spiess R, Mall G. Simple clearing technique as species determination tool in blowfly larvae. 2011. Forensic Sci Int. 206:E96-E98
- Niederegger S, Spiess R. Cuticular muscle attachment sites as a tool for species determination in blowfly larvae. 2012. Parasitology Research. 110:1903-1909

Arbeitsbereiche im Institut für Transfusionsmedizin sind die Arzneimittelherstellung von Blutprodukten, immunologische Kompatibilitätstestungen bei Hämotherapien, Transplantationen, Schwangerschaften u.a. und Therapien für Patienten (Apherese und Immuntherapien, Abb. 2).

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Dagmar Barz  
 Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
 sekretariat.itm@med.uni-jena.de  
 www.transfusionsmedizin.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

### Untersuchungen zur Interaktion von humanpathogenen Pilzen

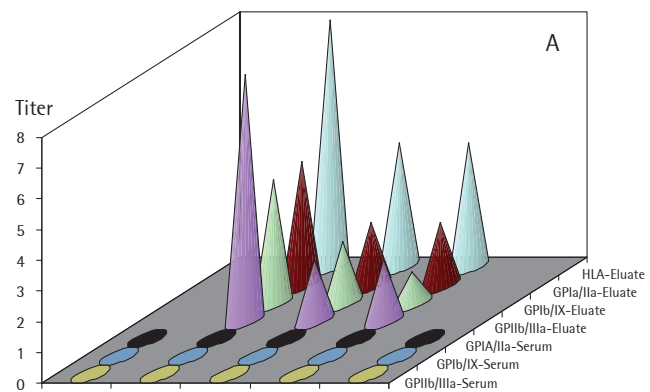
(Prof. Dr. Bernhard Hube, Prof. Dr. Dagmar Barz), 2008–2012

Das Ziel von Infektionsversuchen mit *Candida albicans* und *C. glabrata* ist die Aufklärung von Erkennungsmechanismen der zellulären Immunantwort. Im Mittelpunkt dabei steht das Verständnis der Aktivierungsprozesse primärer humaner Immunzellen durch *Candida* spp., die eine Sepsis auslösen können.

### Immunmodulation von Transplantatabstoßungen

(Dr. Silke Rummeler, Prof. Dr. Dagmar Barz), Industrieförderung 2009–2013

Untersuchungsschwerpunkte im Projekt sind der Einfluss von non-HLA-Antikörpern auf die Transplantatabstoßung, die Antikörperbestimmung in über Apheresebehandlung gewonnenen Eluaten und die Effektivität von Photopheresen auf zelluläre Abstoßung (Abb. 1).



### Weitere Projekte

#### Untersuchung zur geschlechtsspezifischen Regulation der Lipoxygenase und die zugrunde liegende Signaltransduktion in Leukozyten

(Prof. Dr. Oliver Werz), 2010–2013

#### Autoimmunerkrankungen

(Dr. Hansjörg Thude, Prof. Dr. Dagmar Barz)

#### Sicherheit von Blutkonserven: Beobachtungsstudie zur Immungenität und Nebenwirkungen von Plasmapräparaten

(Prof. Dr. Dagmar Barz, Christina Weinigel), 2009–2014

#### Heparininduzierte Thrombozytopenie

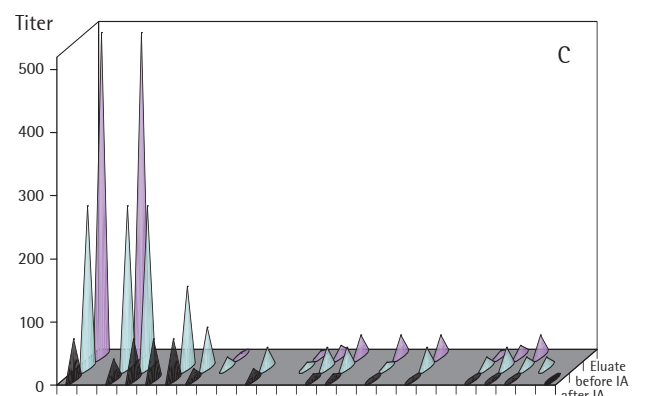
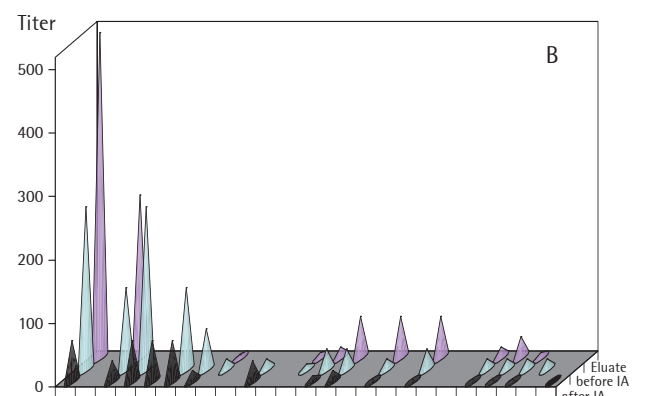
(Dr. Volker Oberle Prof. Dr. Dagmar Barz), 2009–2014

#### AB0-inkompatible Nieren-/Lebertransplantation: Verfahrensvergleiche verschiedener Adsorbersäulen

(Prof. Dr. Dagmar Barz, Dr. Silke Rummeler)

Abb. 1: Antikörpertiter in Eluaten nach Immunadsorptionen bei einem Patienten mit humeraler Rejektion nach Herztransplantation (HLA-Typisierung Empfänger: HLA-A2,24 B7,44 Cw5,7 DR 4,15.51,53 DQ6; Spender: HLA-A2,30 B18,27 Cw1,6 DR5,15 DQ3,6) HLA- und non-HLA-Antikörpertiter über fünf Jahre (A), AT1- (B) und ETA-Antikörperverlauf (C) über fünf Jahre

Fig. 1: Antibody titer in eluates after Immunoadsorption, patient: acute-mediated rejection after heart transplantation (HLA-typing recipient : HLA-A2,24 B7,44 Cw5,7 DR 4,15.51,53 DQ6; donor: HLA-A2,30 B18,27 Cw1,6 DR5,15 DQ3,6) HLA- und non-HLA-Antibody titer over five years (A), course of AT1 (B) and ETA-antibody (C) in eluate, sera before and after immunoadsorption over five years



Work areas at the Institute for Transfusion Medicine are the preparation of pharmaceutical blood products, immunological compatibility tests for haemotherapy, transplants, pregnancies, etc. and therapies for patients (apheresis and immunotherapy, Fig. 2).

## Research projects

### Interaction of humanpathogenic fungi

The detection mechanisms of the cellular immune response are studied in infection experiments with *Candida albicans* and *C. glabrata*. The focus lies on understanding the activation process of primary human immune cells by *Candida* spp.

### Immune modulation of transplant rejections

As focal points of the project, we examine the influence of non-HLA antibodies in transplant rejection, the antibody testing in eluates which are obtained by apheresis, and the effectiveness of photopheresis on cellular rejection (Fig. 1).

### Further projects

#### Investigation on the gender-specific regulation of lipoxygenase and the underlying signaling in leukocytes

#### Autoimmune diseases

#### Safety of blood products: Observational study on immunogenicity and side effects of plasma preparations

#### Heparine induced thrombocytopenia

#### AB0-incompatible kidney-/liver transplantation: comparison of different adsorber columns



Abb. 2: Eluat nach erfolgter Immunadsorption (Zellseparator Cobe spectra®)

Fig. 2: Eluates after immunoadsorption (cell separator Cobe spectra®)

## Publications

- Pergola C, Rogge A, Dodt G, Northoff H, Weinigel C, Barz D, Rådmark O, Sautebin L, Werz O. Testosterone suppresses phospholipase D, causing sex differences in leukotriene biosynthesis in human monocytes. 2011. FASEB J. 25:3377–87
- Svobodová E, Staib P, Losse J, Hennicke F, Barz D, Józsi M. Differential interaction of the two related fungal species *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* with human neutrophils. 2012. J Immunol. 189:2502–11
- Rummeler S, Barz D. Plasma Exchange and Immunoadsorption of Patients with Thoracic Organ Transplantation. 2012. Transfus Med Hemother. 39:234–40
- Jung C, Florvaag A, Oberle V, Fritzenwanger M, Kretschmar D, Kueth F, Betge S, Goebel B, Franz M, Barz D, Ferrari M, Figulla HR. Positive effect of eplerenone treatment on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. 2012. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 13:401–6
- Sakr Y, Haetscher F, Gonsalves MD, Hoffmann M, Theis B, Barz D, Reinhart K, Kortgen A. Heparin-induced thrombocytopenia type II in a surgical intensive care unit. 2012. J Crit Care 27:232–41

Unsere Klinik ist eine der tragenden Säulen des Forschungsschwerpunktes Sepsis und Sepsisfolgen und wichtigster Partner der Forschungszentren CSCC und Septomics in der klinischen und translationalen Sepsisforschung. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Versorgungsforschung zur postoperativen Schmerztherapie. Die Lehrveranstaltungen der Klinik, der Themenblock Perioperative Medizin und das Notfallpraktikum, werden von den Studierenden kontinuierlich sehr gut evaluiert.

## Forschungsprojekte

### Leberversagen und PI3K $\gamma$ bei früher Sepsis

(Prof. Dr. Michael Bauer), BMBF CSCC 2010-2015

Bei einer Sepsis, einer überbordenden, den ganzen Körper erfassenden Immunreaktion auf eine Infektion, wird häufig und früher als bisher bekannt die Leberfunktion gestört. Wir konnten zeigen, dass dabei das Signalprotein Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K $\gamma$ ) den gesamten Leberstoffwechsel beeinflusst. Die Veränderungen des Gallensäurespektrums im Plasma sind weit eher nachzuweisen als Änderungen des bisher standardmäßig erfassten Bilirubinspiegels und lassen auf die Schwere der Erkrankung schließen. Diese Ergebnisse bieten Ansatzpunkte sowohl für eine frühere Diagnose als auch für eine zielgerichtete Therapie.

### AlertsNet: Nosokomiale Blutstrominfektion, Antibiotikaresistenz und leitliniengerechte Blutkulturdiagnostik

(Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst), BMG 2012-2015

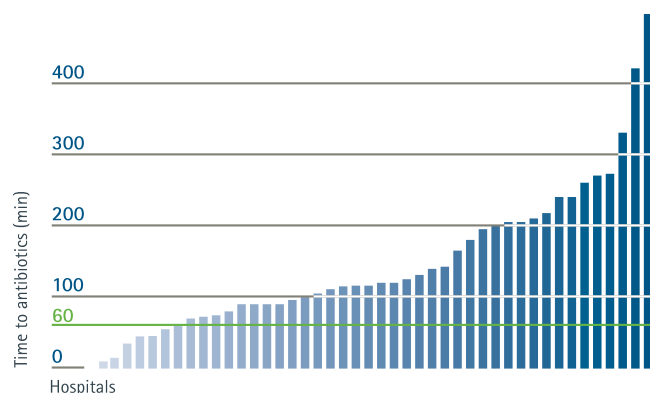
Ziel des Projektes ist die Weiterentwicklung der Qualitätssicherung in Hinblick auf eine indikationsgerechte Blutkulturdiagnostik durch:

1. Etablierung einer Surveillance für Blutstrominfektionen (BSI),
2. Weiterentwicklung von Indikatoren zur Qualitätssicherung der Blutkulturdiagnostik,
3. Modellhafte Erprobung des Einsatzes der Indikatoren zur Verbesserung der Versorgungsqualität.

### MEDUSA: Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics

(Dr. Frank Bloos, Prof. Dr. Konrad Reinhart), BMBF CSCC 2010-2015

MEDUSA ist eine deutschlandweite Cluster-randomisierte Studie mit 42 Zentren. Es soll untersucht werden, in wie weit Schulungen zur Primärversorgung von Sepsis-Patienten das Überleben beeinflussen. Zielgröße ist die Dauer bis zur ersten Antibiotikagabe (Abb.). Zentren der Kontrollgruppe erhalten Standardweiterbildungen zur Sepsis. Zentren der Interventionsgruppe erhalten multimodale Maßnahmen (lokale Change-Teams, Benchmarking, Rückkopplung und Diskussion der Zielgrößen, Poster, Kitteltaschenkarten).



70 | 71

Direktor: Prof. Dr. Konrad Reinhart  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
konrad.reinhart@med.uni-jena.de  
www.kai.uniklinikum-jena.de

### MAXSEP: Einfluss einer empirischen antibiotischen Monotherapie versus einer Kombinationstherapie bei Sepsis

(Prof. Dr. Konrad Reinhart, Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst), BMBF SepNET 2007-2012

Als primäres Studienziel wurde geprüft, ob eine Monotherapie mit dem Breitspektrumantibiotikum Meropenem oder eine Kombinationstherapie mit Meropenem plus Moxifloxacin einen günstigeren Einfluss auf Organfunktionen bei schwerer Sepsis oder septischem Schock haben. Dieses wurde anhand eines globalen Morbiditätsmaßes (mittlerer SOFA-Score über die Dauer des ITS-Aufenthaltes, max. 14 Tage) untersucht. Die Studie wurde als multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Therapie-Optimierungsstudie an 600 Patienten in Deutschland durchgeführt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00534287).

### PAIN OUT: Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie

(PD Dr. Winfried Meißner), EU 2009-2012

Im multinationalen Registerprojekt PAIN OUT zur Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie wurde ein internetbasiertes Benchmark- und Decision-Support-System entwickelt, das die Qualität der Schmerztherapie erfasst, analysiert und mithilfe einer Feedback-Funktion an die Kliniken zurückmeldet, so dass Konzepte zur Behandlungsverbesserung ermöglicht werden. Ferner erlaubt das Register eine Analyse der Behandlungseffektivität unter Bedingungen der klinischen Routine ([www.pain-out.eu](http://www.pain-out.eu)).

### Weitere Projekte

**SISPCT: Einfluss einer adjunktiven intravenösen Therapie mit Natriumselenit (Selenase®) und einer mittels Procalcitonin (PCT®) gesteuerten kausalen Therapie auf das Überleben von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00832039 (Prof. Dr. Konrad Reinhart), BMBF Industrieförderung 2011-2013

### Duale Rolle der Plasma-sezernierten Sphingomyelinase bei Sepsis und der Pathogenese des Organversagens

(PD Dr. Ralf A. Claus), DFG SPP 1267 2007-2013

## Herausragende Leistungen

Die Klinik gehörte zu den Organisatoren des 5. Internationalen Kongresses zu Sepsis und Multiorganversagen „Bridging the Gap“ im September 2011 in Weimar.

Abb.: Die Zeit bis zur ersten Antibiotikagabe liegt in vielen deutschen Krankenhäusern erheblich über der empfohlenen einen Stunde. Fig.: The time to initial antibiotics considerably exceeds the recommended one hour in most of the German hospitals.

Our clinic is one of the mainstays of the research focus sepsis and sepsis sequelae and main partner of the research centers CSCC and Septomics in clinical and translational sepsis research.

Another scientific focus lies on health care research for postoperative pain management.

In addition, the continuous efforts of the department in graduate teaching in 'perioperative medicine' and 'emergency medicine' achieve excellent evaluation by the students over the years.

## Research projects

### Liver Dysfunction and PI3K $\gamma$ Signaling in Early Sepsis

Sepsis (blood poisoning) – a life-threatening condition caused by an inappropriate immune response to an infection, is a major global cause of death and the sepsis-associated development of liver (hepatic) dysfunction is regarded as a late feature. We could show that liver dysfunction is in fact an early and commonplace event where all aspects of hepatic biotransformation are affected related to outcome and that the signal protein PI3K plays a crucial role in these processes. These observations carry important implications for the diagnosis of liver dysfunction and pharmacotherapy in the critically ill.

### ALERTS-Net: Incidence of nosocomial blood stream infections, antibiotic resistances and blood culture ordering and testing practices

Principal aim is the further development of quality indicators for nosocomial blood stream infections. We are going to

1. establish a state-wide warning system for nosocomial blood stream infections,
2. generate indicators for quality assurance,
3. determine reference values,
4. collect quantitative data by surveying usual practice of blood culture testing at participating institutions, with possible supplemental data from a qualitative survey,
5. conduct a pilot study for an intervention trial.

### MAXSEP: Antibiotic Monotherapy With Meropenem (Meronem®) Versus a Combination Therapy With Moxifloxacin (Avalox®)

In this prospective, randomized, open, multicentre study, antimicrobial monotherapy with meropenem is compared with a combination therapy of meropenem and moxifloxacin. It is hypothesized that the superior antibiotic therapy is associated with a lower overall organ dysfunction in sepsis. Study therapy lasts for at least 7 days unless microbiological results suggest otherwise. Study therapy may be extended to 14 days. Follow up examinations occur at 28 and 90 days. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00534287).

### MEDUSA: Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics

MEDUSA is a German wide cluster-randomized study with 42 hospitals. It is investigated whether educations about the primary care of patients with sepsis affects survival. It is aimed to reduce the duration from diagnosis to first administration of the first antibiotic (Fig.). Centers of the control group receive standard CME lectures about sepsis. Hospitals of the intervention group receive multifaceted procedures (local change teams, benchmarking, feedback and discussion of goals, posters, pocket cards).

### Improvement in postoperative PAIN OUTcome

PAIN OUT is an EC-funded, multi-national registry project that provides a unique and user-friendly web-based information system to improve treatment of patients with post-operative pain. The project's main objective – developing and validating a system for measurement and feedback of outcome quality and supporting the process of decision making – enables an optimized treatment of patients. Furthermore, the registry allows to analyze effectiveness of pain management in clinical routine.

### Further projects

### SISPCT: Prospective, Randomized Multicenter Trial of Adjunctive Intravenous Therapy With Sodium-selenite (Selenase®, Double-blinded) and a Procalcitonin Guided Causal Therapy (Open) of Severe Sepsis or Septic Shock

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00832039)

### Dual role of plasma secreted sphingomyelinase during sepsis and development of organ failure

## Herausragende Leistungen

The department co-organized the 5<sup>th</sup> International Congress on Sepsis and multiorgan dysfunction „Bridging the Gap“ in Weimar in 2011.

## Publications

- Recknagel P, Gonnert FA, Westermann M, et al. Liver Dysfunction and Phosphatidylinositol-3-Kinase Signalling in Early Sepsis: Experimental Studies in Rodent Models of Peritonitis. 2012. PLoS Med. 9:e1001338.
- Weber M, Lambeck S, Ding N, et al. Hepatic induction of cholesterol biosynthesis reflects a remote adaptive response to pneumococcal pneumonia. 2012. FASEB J 26:2424-36
- Brunkhorst FM, et al. German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs. meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. 2011. JAMA 307, 2390-9.
- Weiss T, Sens E, Teschner U, Meissner W, Preul C, Witte O, Miltner W: Deafferentation of the Affected Arm: A Method to Improve Rehabilitation? 2011. Stroke. 42:1363-70
- Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. 2012. Clin Microbiol Rev. 25:609-34

Wir führen das vollständige Spektrum der ophthalmologischen Operationen durch, Schwerpunkte dabei sind Cataract-, Glaskörper- und Netzhaut-Operationen. Dafür stehen modernste diagnostische Verfahren und spezielle ophthalmologische Laser (Argon-Laser, Dioden-Laser, Neodym-YAG-Laser, Erbium-YAG-Laser, CO<sub>2</sub>-Laser) zur Verfügung. Unsere Forschungsarbeiten sollen diese operativen Möglichkeiten verbessern und ausbauen. Dafür verfügen wir durch die Installation eines Zwei-Photonenmikroskops mit Fluoreszenzlebensdauer-Detektion (FLIM) und durch die Erstellung und klinische Applikation eines Scanning Laser Ophthalmoskops zur *in vivo*-FLIM-Messung über eine hochmoderne Ausstattung.

## Forschungsprojekte

### Molekulare Diagnostik neurodegenerativer Krankheiten am Auge (Dr. Martin Hammer), BMBF 2009-2012

Ziel des Projektes war die Untersuchung der Möglichkeit einer Frühdiagnose des Morbus Alzheimer mittels Bildgebung am vorderen und hinteren Augenabschnitt unter Nutzung von fluoreszenten Sonden für Amyloid- $\beta$  und  $\tau$ -Protein. Das Teilprojekt Ophthalmologie untersuchte klinisch-ophthalmologische Merkmale der Erkrankung, die intrinsischen Fluoreszenzeigenschaften von Geweben des Auges sowie die Fluoreszenzlebensdauern der Proben.

### LUTEGA: Langzeiteffekte von Lutein/Zeaxanthin und Omega-3-Ergänzung auf die optische Dichte bei AMD-Patienten (Prof. Dr. Jens Dawczynski, Dipl.-Ing. Susanne Jentsch), Novartis GmbH 2008-2012

Ziel der LUTEGA-Studie war die Untersuchung des Langzeiteffektes (follow up: drei Jahre) der täglichen Verabreichung einer festen Kombination von Lutein, Zeaxanthin und Omega-3-Fettsäuren in zwei Dosierungen auf die optische Dichte (OD) des Makulapigmentes bei Patienten mit nicht-exsudativer altersbedingter Makulopathie. Änderungen des Vorkommens von Lipofuszin und Drusen wurden untersucht. Die OD des Makulapigments wurde reflektometrisch bei 480 nm gemessen.

### Spektrale und zeitliche Charakterisierung der Zwei-Photon-angeregten Fluoreszenz von Geweben des Augenhintergrundes (Dr. Martin Hammer, Dipl.-Biochem. Sven Peters), 2011-2013

Zwei-Photonen-angeregte Fluoreszenzmikroskopie erlaubt die dreidimensionale Darstellung von Gewebestrukturen. Die Messung von Fluoreszenzspektren und -lebensdauern ermöglicht die Identifizierung einzelner Fluorophore. Die Kombination beider Techniken ist vielversprechend für eine metabolische Bildgebung. Erste Untersuchungen wurden am Fundus vom Schwein *in vitro* durchgeführt.

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Strobel  
Adresse: Bachstrasse 18, 07743 Jena  
Beate.Manitz@med.uni-jena.de  
www.augenklinik.uniklinikum-jena.de

## Herausragende Leistungen

Wissenschaftliche Beiträge der Klinik wurden 2011 auf dem 109. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft mit zwei Posterpreisen und auf der 20. Jahrestagung der Gesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens 2012 mit dem Vortragspreis ausgezeichnet.

### Weitere Projekte

#### Untersuchung der retinalen Sauerstoffsättigung und der Gefäßreaktion bei diabetischer Retinopathie

(Dr. Martin Hammer, Prof. Dr. Ulrich-Alfons Müller), 2010-2012

#### Untersuchung der retinalen Sauerstoffsättigung und der Gefäßreaktion beim Glaukom

(Dr. Martin Hammer, Prof. Dr. Jürgen Strobel), 2011-2013

#### Perfusionskultur des Schweinefundus

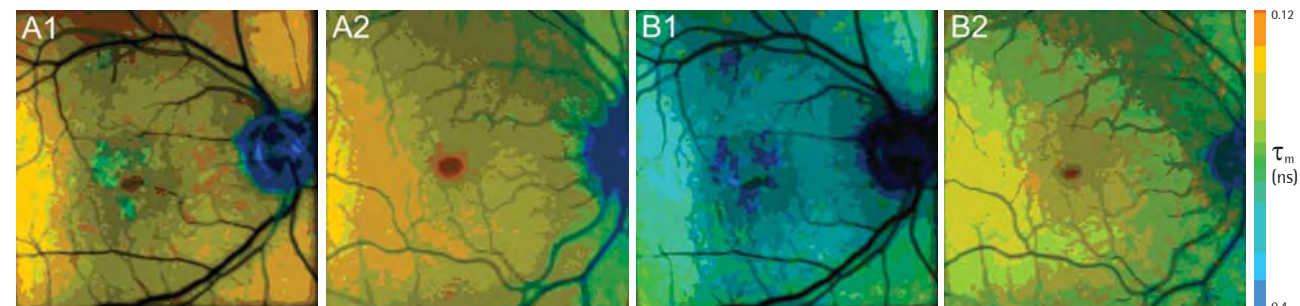
(Dr. Martin Hammer, Dipl.-Biochem. Sven Peters), 2011-2014

#### Tiefenaufgelöste spektrale Messungen mittels Fourier-Domian OCT (optische Kohärenztomografie)

(Dr. Martin Hammer, Prof. Dr. Jens Hauelsen), 2012-2014

#### Bildgebende Untersuchung der Fluoreszenzlebensdauer des Augenhintergrundes bei Patienten mit AMD und Diabetes Mellitus (Doz. Dr. Dietrich Schweitzer, Dipl.-Ing. Susanne Jentsch), 2008-2012

Die Fluoreszenzlebensdauer-Ophthalmoskopie (FLIO) ist eine neue Untersuchungstechnik zur Darstellung metabolischer Veränderungen in der Netzhaut. Es kombiniert Laser-Scanner Bildgebung mit gepulster Laseranregung der Autofluoreszenz des Gewebes und der zeitkorrelierten Einzelphotonenzählung zur Detektion der Fluoreszenz. Erste Pilotstudien untersuchten den klinischen Wert des Verfahrens an Patienten mit Altersbedingter Makuladegeneration (AMD) bzw. Diabetes Mellitus (Abb.).



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, CO<sub>2</sub> laser) are available.

Our focus of research is designed to improve and support these surgical capabilities. The installation and application of a 2-photon microscope including fluorescence lifetime detection (FLIM) and the development and clinical application of a Scanning Laser Ophthalmoscope for *in vivo* FLIM-measurement improve our research facilities.

## Research projects

### Molecular Diagnostics of Neurodegenerative Disease in the Eye

This Project aimed to investigate optical imaging techniques for early diagnostics of Alzheimer's disease at the eye using fluorescent markers for Amyloid  $\beta$  and  $\tau$  protein. The experimental Ophthalmology group investigated ophthalmological symptoms of the disease, the intrinsic fluorescence of ocular tissues, and the fluorescence lifetimes of the markers.

### Long Term Effects of Lutein/Zeaxanthin and Omega-3-Supplementation on Optical Density of AMD Patients

The primary objective of LUTEGA is it to determine the long term effect (follow up: 3 years) of the supplementation with a fixed combination of lutein/zeaxanthin and omega-3-fatty acids in two different dosages on the optical density (OD) of macular pigment in patients with non-exudative age related maculopathy. Possible changes of lipofuscin content and effect on drusen in AMD patients are studied. The measurement of optical density of macular pigment uses the 1-wavelength reflection method recording reflection images at 480 nm by a fundus camera.

### Spectral and temporal characteristics of 2-photon excited fluorescence of ocular fundus tissues

2-photon microscopy provides 3-D imaging of biological tissue. Spectral and temporal resolved measurements enable the identification of single fluorophores. The combination of both techniques is promising with respect to metabolic imaging. First investigations were carried out at the porcine ocular fundus *in vitro*.

### Fluorescence lifetime imaging at the ocular fundus in patients with (AMD) and diabetes mellitus

Fluorescence lifetime ophthalmoscopy (FLIO) is a new technique for the investigation of metabolic alterations at the retina. It uses laser scanning, pulse laser excitation of the tissue auto-fluorescence and time correlated single photon counting for its detection. Pilot studies explored the clinical benefit of the method in patients with age-related macular degeneration (AMD) and diabetes mellitus (Fig.).

Abb. (S. 72): Mittlere Fluoreszenzlebensdauer des Augenhintergrundes: AMD Patient (1) und Kontrolle (2) bei 490-560 nm (A) und 560-700 nm (B) Emission.

Fig. (p. 72): Mean fluorescence lifetime of the ocular fundus: AMD patient (1) and healthy control (2) at 490-560 nm (A) and 560-700 nm (B) emission.

## Outstanding achievements

At the Congress of the German Ophthalmologic Society in 2011 and at the regional ophthalmic conference in 2012, contributions of the department were awarded with two poster prizes and as the best oral presentation.

### Further projects

#### Retinal oxygen saturation and vascular response in patients with diabetic retinopathy

#### Retinal oxygen saturation and vascular response in glaucoma

#### Perfusion culture of the porcine ocular fundus

#### Fourier-domain OCT (optical coherence tomography) for depth-resolved spectral measurements

## Publications

- Schweitzer D, Gaillard ER, Dillon J, Mullins RF, Russell S, Hoffmann, Peters S, Hammer M, Biskup C. Time-Resolved Autofluorescence Imaging of Human Donor Retina Tissue from Donors with Significant Extramacular Drusen. 2012. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 53:3376-86
- Hammer M, Heller T, Jentsch S, Dawczynski J, Schweitzer D, Peters S, Schmidtke KU, Muller UA. Retinal Vessel Oxygen Saturation under Flicker Light Stimulation in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy. 2012. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 53:4063-68
- Hammer M, Vilser W, Riemer T, Liemt F, Jentsch S, Dawczynski J, Schweitzer D. Retinal Venous Oxygen Saturation Increases by Flicker Light Stimulation. 2011. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 52:274-77
- Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Strobel J. Changes of macular pigment and drusen morphology in patients with lutein supplementation. 2012. Klin Monbl Augenheilkd. 229:69-71

Direktor: Prof. Dr. med. Utz Settmacher  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
avg@med.uni-jena.de  
www.avg.uniklinikum-jena.de

Wir bieten universitäre Hochleistungsmedizin für Patienten mit Erkrankungen der Verdauungsorgane unter besonderer Berücksichtigung onkologischer und minimal-invasiver Chirurgie an. Unsere klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen in der Chirurgie der hepatobiliären Organe und der Transplantation, einschließlich der Leber-, Nieren- und Pankreastransplantation und der Leberlebendspende.

Die Experimentelle Transplantationschirurgie (Prof. Dr. U. Dahmen) befasst sich mit Fragen zur Perfusion, Regeneration und Abstoßung der Leber unter Verwendung tierexperimenteller Modelle. Grundlagenwissenschaftlich geht es dabei um das Verständnis und die systembiologische Modellierung wesentlicher physiologischer Vorgänge in der Leber, translational um Strategien zur Optimierung der Regulation von Perfusion und Regeneration, um die Funktionsfähigkeit der Leber nach Resektion und Transplantation zu verbessern.

## Forschungsprojekte

### Netzwerk Virtuelle Leber: Projekte C1, C6, D1, D4, Zentraleinheit Mikrochirurgie

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

Als Teil des Netzwerks "Virtuelle Leber" (siehe Titelseite) wirken wir an folgenden Projekten mit: Auf sinusoidaler Ebene erforschen wir die Rolle der Durchblutung in der Funktionalität und Morphologie der Leberlappen (C1) sowie der Organisation und Funktion des sinusoidalen Systems bei der Leberregeneration (C6). Auf organischer Ebene wird die Regulation der Durchblutung und Leberperfusion untersucht (D1). Wir leiten das Projekt D4, dessen Ziel es ist, die Regulation der Lebergröße auf den Ebenen des Gesamtorgans sowie der Leberlappen zu erforschen.

Als wesentlicher Bestandteil der Show-Cases HGF, LPS, Steatosis und LIAM streben wir die vertikale Integration von Daten aus allen Teilprojekten mit dem Ziel ein schwerpunktübergreifendes Modell eines definierten Aspekts der Leberphysiologie zu erstellen, an (Abb.).

### PIGE: Prozessintelligenz im Gesundheitswesen

(Dr. Hubert Scheuerlein), BMBF 2010-2013

Im Zuge einer höheren Patientensicherheit und eines verbesserten Qualitätsmanagements werden klinische Pfade entwickelt und mit einer „intelligenten“ Analyse von Daten aus den klinischen Informationssystemen verbunden. Als Pilot für das Projekt wurde der Lebertransplantationspfad ausgewählt. Mit der entwickelten Software können z.B. Auswertungen zu durchschnittlichen Untersuchungs- und Wartezeiten vorgenommen werden. Dies liefert Informationen, wie Abläufe noch effizienter gestaltet werden können ([www.pige-projekt.de](http://www.pige-projekt.de)).

### Molekulare Mechanismen der Leberregeneration nach Pfortaderembolisation

(Dr. Falk Rauchfuß, Prof. Dr. Utz Settmacher), Else-Kröner-Fresenius-Stiftung 2007-2011

Patienten, die sich aufgrund eines zentralen Lebertumors einer ausgedehnten Leberresektion unterziehen müssen, werden präoperativ mittels Pfortaderembolisation konditioniert. Die molekularen Mechanismen des Wachstums im nicht-embolisierten Lebergewebe sind noch nicht verstanden. Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung von Schlüsseltranskripten dieses Regenerationsprozesses mittels pangenomischer Genexpressionsanalyse, rt-PCR und Immunfluoreszenz.

### Gegensätzliche Wirkung von LPB in SIRS und Sepsis

(Prof. Dr. Uta Dahmen, Haoshu Fang), BMBF CSCC 2012-2013

Wir untersuchen den Effekt und den Mechanismus einer GCSF-abhängigen Verstärkung der angeborenen Immunantwort via Hochregulation von LBP. Dabei ist unsere Hypothese, dass die selektive Blockade der LPS/LBP-induzierten Entzündungsantwort den unerwünschten Effekt der GCSF-induzierten LBP-Hochregulierung, die LPS-Sensibilisierung, reduzieren könnte. Die Verwendung zweier Substanzen, eines LBP-inhibitorischen Peptids (E5564) sowie eines LPS-Analogons (Eritoran), führt möglicherweise zur Aufklärung des zugrunde liegenden Mechanismus.

### Herstellung und In-Vitro-Analyse einer PEI- und GOPS-Beschichtung auf Polypropylen-, Polyethylen- und ePTFE-Netzen

(Dr. Hubert Scheuerlein), 2011-2012

In Kooperation mit Prof. Dr. Klaus Jandt, Lehrstuhl für Materialwissenschaft der Universität Jena, wurden in einem *in-vitro*-Ansatz handelsübliche Herniennetze mit den Biopolymeren Polyethylenimin (PEI) und Glycidoxypropyltrimethoxysilane (GOPS) beschichtet. Mittels REM, CLSM und XPS wurde die Beschichtungsqualität näher charakterisiert. Aufgrund der dreidimensionalen Netzstruktur ist der qualitative Nachweis erschwert. Die Bioaktivität der Beschichtungen konnte im Fibroblastentest gezeigt werden. Im MTT-Test fanden sich keine Anhaltspunkte für Zytotoxizität.

### Weitere Projekte

### HMGB1 im Ischämie/Reperfusionsschaden der Leber: Translokation und Freisetzung in Beziehung zur Art des Schadens und inflammatorisches Potenzial in Abhängigkeit vom oxidativen Status

(Prof. Dr. Uta Dahmen, Dr. Anding Liu, PD Dr. Olaf Dirsch), 2009-2011

### Die Bedeutung des Proteinase-aktivierten Rezeptor 2 in hepatischen Sternzellen für die Progression des hepatozellulären Karzinoms

(Dr. Roland Kaufmann), DFG 2011-2013

### Mechanismen der motogenen Signaltransduktion von Proteinase-aktivierten Rezeptoren in Leberkarzinomzellen

(Dr. Roland Kaufmann), Dt. Krebshilfe 2009-2012

We offer high performance medicine for patients with gastrointestinal diseases with particular emphasis on oncological and minimally invasive surgery. Our clinical focus is on hepatobiliary surgery and transplantation, including hepatic, renal and pancreatic transplantation as well as living donor liver transplantation. The Experimental Transplantation Surgery (Prof. Dr. Uta Dahmen) addresses questions relating to perfusion, regeneration and rejection of the liver on the basis of animal models. Our two main goals are: On the level of basic research we want to understand and model significant physiological procedures in the liver in accordance with the principles of Systems Biology. And we want to develop strategies for optimizing the regulation of perfusion and regeneration in order to improve the function of the liver after transplantation and resection.

## Research projects

### Virtual Liver: Projects C1, C6, D1, D4, central microsurgical unit

As part of the Virtual Liver Network (see cover page) we are contributing to the following projects: On the sinusoidal level, we explore the role of blood flow in liver lobule function and morphology (C1) and investigate the organization and function of the sinusoidal system and lobule in hepatic regeneration (C6). On the organ level we are involved in projects investigating the regulation of blood flow and hepatic perfusion (D1). We head the project D4, exploring liver size regulation on the level of the organ and the lobule. As integral part of the show-cases HGF, LPS, Steatosis and LIAM, we aim for the vertical integration of data from projects of all scales to generate a scale spanning model of a defined aspect of liver physiology (Fig.).

### PIGE: Process intelligence in the health care sector

Aiming for improved patient safety and quality management, clinical pathways are developed and connected with a specifically targeted data analysis from clinical information systems. As a pilot scheme, the pathway for liver transplantation was selected. With the support of the developed software, e.g., an analysis of average treatment and waiting time can be done. This provides information for an optimization of clinical processes ([www.pige-projekt.de](http://www.pige-projekt.de)).

### Molecular mechanisms of liver regeneration after portal vein embolization

Patients with central liver tumors, that underwent an extensive liver resection, are preoperatively conditioned with portal vein embolization. The molecular mechanisms of growth in non-embolized liver tissue are not understood yet. We want to characterize the key transcripts of this regeneration process on the basis of pangenomic analysis of the gene expression, rt-PCR and immunofluorescence.

### G-CSF revisited – Dual role of LBP in SIRS and Sepsis

Enhanced bacterial clearance via augmenting the innate immune response together with reducing the LPS-induced inflammatory response may contribute to a better outcome of sepsis. We explore the effect and mechanism of enhancing the innate immunity via GCSF-induced upregulation of LBP. However, LBP-upregulation may have the unwanted pro-inflammatory effect of sensitization to LPS. This might be counteracted by blocking the LBP/LPS induced inflammatory response with a LBP inhibitory peptide as well as a LPS analog.



Abb. Videoerfassung und -aufzeichnung einer orthogonalen Polarisationspektroskopie (OPS).

Fig.: Orthogonal Polarization Spectroscopy (OPS) video capturing and recording.

### Production and *in vitro* analysis of PEI and GOPS coated polypropylene, polyethylene and ePTFE-meshes

For an *in vitro* investigation, commercially available hernia meshes have been coated with the biopolymers polyethylenimin (PEI) and glycidoxypropyltrimethoxysilane (GOPS) in co-operation with Prof. Dr. Klaus Jandt, Chair of Materials Science at Jena University. The quality of the coating was in more detail characterized with REM, CLSM and XPS. Qualitative measurements of the coating were difficult because of the three-dimensional mesh structure. The bioactivity of the coating was demonstrated with a fibroblast test. There was no evidence of cytotoxicity in the MTT-test.

### Further projects

### HMGB1 in hepatic Ischemia/Reperfusion Injury: Translocation and release related to type of damage, inflammatory potential to its oxidative status

### Impact of PAR2 in hepatic stellate cells on progression of hepatocellular carcinoma

### Mechanisms of motogen signal transduction of proteinase activated receptors in liver carcinoma cells

## Publications

- Huang H, et al. Hepatic arterial perfusion is essential for the spontaneous recovery from focal hepatic venous outflow obstruction in rats. 2011. *Am J Transplant.* 11:2342-52
- Liu A, et al. HMGB1 translocation and expression is caused by warm ischemia reperfusion injury, but not by partial hepatectomy in rats. 2011. *Exp Mol Pathol.* 91:502-8
- Scheuerlein H, et al. Modified mesh implantation technique for a large paraoesophageal type III hernia. 2011. *Zentralbl Chir.* 136:625-8
- Dittmar Y, et al. Resection of liver metastases is beneficial in patients with gastric cancer: report on 15 cases and review of literature. 2012. *Gastric Cancer.* 15:131-6
- Rauchfuß F, et al. Sustained liver regeneration after portal vein embolization – a human molecular pilot study. 2012. *Dig Liver Dis.* 44:681-8

# Kinderchirurgie

Die Klinik für Kinderchirurgie verfügt über eine kinderchirurgische Normalpflegestation, eine allgemeine und Spezial-Ambulanz sowie eine Durchgangsarzt-Sprechstunde, eine Notversorgungseinheit und einen kinderchirurgischen Operationssaal. Dieser wurde Anfang 2012 mit modernster minimal-invasiver Technik neu ausgestattet. Die Klinik verfügt damit über einen der modernsten Operationssäle für minimal-invasive Eingriffe. Entsprechend dem Spektrum der Klinik führen wir etwa die Hälfte der Operationen bei angeborenen Fehlbildungen sowohl des Urogenitalsystems als auch des Darmes und der Lunge minimal-invasiv aus. Die moderne Technik ermöglicht die Anwendung dieser Verfahren auch bei Neugeborenen und Säuglingen.

Direktor: Prof. Dr. Felicitas Eckoldt  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Felicitas.Eckoldt@med.uni-jena.de  
www.kinderchirurgie.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

### Gastroschisis – Ätiopathogenese der Darmwandschädigung (Prof. Dr. Felicitas Eckoldt), 2010–2015

Die Gastroschisis beim Hühner-Embryo entspricht in etwa der des Menschen. Inhalte des Projektes sind der tierexperimentelle Nachweis des klinisch zu vermutenden positiven Effektes bei Austausch der Amnion-Flüssigkeit bei Gastroschisis-Patienten sowie die Untersuchung des Einflusses des pH-Wertes der Amnion-Flüssigkeit auf Ausmaß der Darmschädigung, des positiven Effektes bei Darmwandveränderungen durch fetale Therapie mit rekombinantem Erythropoetin und Dexamethason als Medikamentengabe über Amnion-Flüssigkeit und der Beeinflussung der intestinalen Hypomobilität (Abb. 1).



Abb. 1: Experimentelle Erzeugung einer Gastroschisis bei einem Kükenembryo an Tag 9

Fig. 1: Creation of laparoschisis in chick embryo at day 9

### QUIPSI: Qualitätssicherung in der postoperativen Schmerztherapie bei Kindern (Dr. Stefan Wolke), 2010–2015

Bei Erwachsenen ist die Erhebung der Ergebnisqualität zur Analyse der postoperativen Schmerzmanagements nach Operationen zunehmend Standard. In diesem Pilotprojekt wurde erstmals versucht, dies auch bei Kindern durchzuführen. Es konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisqualität der postoperativen Schmerztherapie bei Kindern nach Operationen gemessen und in die tägliche Routine integriert werden kann. QUIPSI (Quality Improvement in Postoperative Pain Management in Infants) ist ein neues Tool zur Überprüfung der Ergebnis- und Prozessqualität des postoperativen Schmerzmanagements im Kindesalter nach Operationen. Eine Analyse der ersten 300 Fälle hat eine Optimierungsmöglichkeit der Schmerztherapie erbracht. Derzeit läuft Phase 2 im Sinne der Messung der Ergebnisse durch Veränderung im Schmerztherapie-Schema (Abb. 2).

### TAKS: Thüringer Ambulanz für Kinderschutz (Prof. Dr. Felicitas Eckoldt), TMFSG 2012–2015

Im Rahmen der TAKS engagieren sich die Mitarbeiter der Klinik für Kinderchirurgie seit 2007 federführend. Über 200 Anfragen wurden registriert und quantitativ ausgewertet. Im November 2012 wurde ein Projekt zur Optimierung der Kooperationsstrukturen im Kinderschutz in Thüringen erstellt; dieses wird durch das Thüringer Ministerium für Soziales, Familie und Gesundheit bis 2015 gefördert. Ziel ist die Optimierung der professionsübergreifenden Zusammenarbeit.

## Herausragende Leistungen

Unsere Klinik richtete im November 2011 das 8. Symposium der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie aus. An der wissenschaftlich hochdotierten Tagung mit dem Thema schwerer Harntraktfehlbildungen nahmen über hundert nationale und internationale Experten teil. Insbesondere die Thematik der Blasenektrophie und der Kloakenfehlbildungen sowie der operativen Therapie von Geschlechtsdifferenzierungsstörungen wurden auf höchstem wissenschaftlichem Niveau diskutiert.

# Pediatric Surgery

The clinic of paediatric surgery consists of a ward with 20 beds, an ambulance, an emergency room and an operating suite. It was completely reconstructed with new and modern technique for video assisted minimally invasive surgery. Due to the clinical specialization we perform more than half of our operations for inborn malformations of the urogenitally tract minimally invasive. Owing to the modern technique this special surgery can be done also in newborn.

## Research projects

### Laparoschisis – pathogenesis of intestinal disturbances

Laparoschisis in chick embryo is similar to human ones. We now influence the severe inflammation with pharmacological substances e.g. dexamethason and ibuprofen. Further we look for other intestinal inflammation, which can be created in the chicken model (Fig. 1).

### QUIPSI: Quality improvement of postoperative pain management in children

Our results show, that postoperative pain management can be measured and compared in clinical practice. Modifications in pain management are created. The effect is measured by this method. Further improvement of postoperative pain therapy can be assumed (Fig. 2).

### TAKS: Thuringian ambulance for maltreated children

TAKS is an ambulance for investigation of probably maltreated children. It was created inside the Clinic of Paediatric Surgery. 200 requests were registered and quantitatively evaluated. In November 2012 a model project with the aim of optimizing cooperative structures is promoted by the Ministry of Social, Health and Family. The main aim is the elaboration of communication structures between the actors in child-welfare.

## Outstanding achievements

In november 2011, our department organized the 8<sup>th</sup> Symposium of the Association for Paediatric Urology in Paediatric Surgery. More than 100 national and international experts discussed the therapy of the major malformations of urinary tract e.g. bladder exstrophy and cloacal malformation as well as disturbances of sexual differentiation.



Abb. 2: Im QUIPSI-Projekt werden perioperative Parameter und die verwendete Schmerztherapie erfasst. Alle operierten Kinder, die älter als vier Jahre sind, werden am ersten postoperativen Tag mit dem standardisierten QUIPSI-Fragebogen nach ihren postoperativen Schmerzen befragt.

Fig. 2: The QUIPSI project records perioperative parameters and the used pain management. On their first postoperative day, all operated children older than four years are interviewed with a standardized questionnaire about their postoperative pain.



Die Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie gewährleistet auf ihrem Gebiet eine Krankenversorgung auf höchstem fachlichen Niveau sowie eine patientennahe klinische Forschung. Sie wurde 2012 als überregionales Traumazentrum im Thüringer Traumanetzwerk zertifiziert.

## Forschungsprojekte

### Innervation der Synovialmembran

(Dr. Annett Eitner), 2011-2014

Die Arthrose ist weltweit die häufigste Gelenkerkrankung. Ein hoher Prozentsatz der älteren Bevölkerung ist von dieser chronischen und schmerzhaften Erkrankung betroffen. Charakteristische Merkmale sind eine Schädigung des Knorpels, lokale Entzündung der Synovialmembran sowie starke Gelenkschmerzen. Das Ziel der Studie ist ein besseres Verständnis des Mechanismus der Schmerzentscheidung bei der Arthrose. Hierfür untersuchen wir die Lokalisation von Nervenfasern in synovialen Gewebe von Patienten mit Gonarthrose in Abhängigkeit vom Grad der Entzündung.

### Multiparametrischer Ansatz zur Charakterisierung der Ermüdungsphysiologie der Rückenmuskulatur

(Prof. Dr. Hans-Christoph Scholle), DFG 2012-2013

Rückenschmerzen treten oft ohne nachweisbare Ursache auf. Sie sind ein gesundheitspolitisches Problem, denn der diagnostische und somit auch therapeutische Zugang ist bis heute wenig erfolgreich. Im Projekt werden elektrophysiologische und MR-basierte Leistungsparameter der Rumpfmuskulatur erfasst, deren Zusammenhänge zum besseren Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen unter Berücksichtigung altersbedingter Veränderungen beitragen sollen.

**Zielgerichtete Rehabilitationsempfehlungen durch korrelative Analysen morphofunktionaler intramuskulärer, elektrophysiologischer und MR-basierter Eigenschaften der Rückenmuskulatur für Patienten nach Spondylodese und Schädel-Hirn-Trauma** (Prof. Dr. Hans-Christoph Scholle, PD Dr. Christoph Anders), DGUV 2012-2015

Nach stabilisierenden Operationen an der Wirbelsäule treten oft erneut Instabilitäten auf, deren Ursache das Operationstrauma, aber auch zentralnervöse Störungen sein können. In einer interdisziplinären Gruppierung aus klinischen und theoretischen Fachrichtungen werden Pathomechanismen erforscht, um die Auswahl zu bevorzugender Operationsverfahren zu erleichtern und gezielt Rehabilitationsempfehlungen begründen zu können.

### Biomechanische Studie zur Schraubenaugmentation mit Kalziumphosphatzement zur Versorgung von Calcaneusfrakturen beim älteren Patienten

(Dr. Robert Lindner), 2011-2013

Die operative Behandlung der Calcaneusfraktur beim osteoporotischen Knochen bleibt auch bei der Verwendung von winkelstabilen Implantaten schwierig. Oftmals lockern Implantate aus und führen über einen sekundären Repositionsverlust zur posttraumatischen Arthrose. In der Studie soll untersucht werden, inwieweit eine Augmentation der Schrauben im älteren, osteoporotischen Knochen mit Kalziumphosphatzement, zusätzlich bei winkelstabilen Implantaten, einen Vorteil in der Primärsteifigkeit bringt.

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gunter Hofmann  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Grit Heydenreich@med.uni-jena.de  
www.uc.uniklinikum-jena.de

### Stabilität und Versagensverhalten von Schrauben- und Plattenosteosynthesen bei vorderen Pfeiler-Frakturen des Acetabulums

(Ivan Marintshev, PD Dr. Florian Gras), AO Grant 2008-2012

Projektziel war der direkte Stabilitätsvergleich von zwei Plattenkonstruktionen mit winkelstabiler und konventioneller Schraubenverankerung. Die zusätzlich stabilisierende Rolle einer modifizierten Schraubenplatzierung im infracetabulären Korridor wurde evaluiert. Die statische Stabilität und Dislokationsneigung von isolierten Schraubenfixationen (Stahl, Titan, bioresorbierbar) der Fraktur wurden in einem Ein-Bein-Stand-Modell überprüft und gegen Standardplattenosteosynthesen analysiert. Die Ergebnisse unterstützen die weitere Entwicklung von perkutanen Schraubeneosteosyntheseverfahren in geeigneten Fällen (Abb. 1).

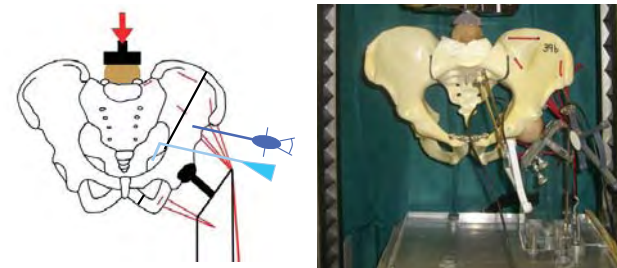


Abb. 1: Versuchsaufbau zur biomechanischen Stabilitätsanalyse von Schrauben- und Plattenosteosynthesen

Fig. 1: Setup for stability analysis of screw and plate osteosynthesis

### Weitere Projekte

**Strukturelle Veränderungen des Kniegelenkknorpels bei Arthrose** (Dr. Julia Pester), 2011-2013 (Abb. 2)

**Funktionelle Tomographie und funktionales Training: Entwicklung innovativer Instrumentarien und Methoden für die arbeitsplatznahe Rückenprävention** (Prof. Dr. Hans-Christoph Scholle), BMWi 2009-2011

**SILVER-MOBILITY: Nahfeld-Mobilitätskonzepte für die Altersgruppe 50+**

(Prof. Dr. Hans-Christoph Scholle), TAB 2012-2014

**Frakturversorgung des Calcaneus am osteoporotischen Kunstknochenmodell mit konventionellen und winkelstabilen Implantaten** (Dr. Robert Lindner), 2011-2013

**Etablierung eines neuen Verfahrens zur Knorpel-Knochen-Transplantation beim Großzehengrundgelenk**

(Dr. med. Kajetan Klos, Dr. med. Paul Simon), 2011-2012

**Innovative Navigationsanwendungen bei Frakturen und Gelenkerkrankungen** (PD Dr. Florian Gras, Ivan Marintshev, Prof. Dr. Dr. Gunter O. Hofmann), Brainlab AG 2007-2012

The Clinic of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery provides patient care at the highest professional level and a patient-oriented clinical research. In 2012, it was certified as a supraregional trauma center in the Thuringian trauma network.

## Research projects

### Innervation of the synovial layer

Affecting a high percentage of elderly people, osteoarthritis is the most relevant joint disease worldwide. It is characterized by cartilage damage, local inflammation of synovial tissue and increased pain perception. Our primary goal is an improved understanding of the mechanism of pain perception in Osteoarthritis. In synovial tissue from patients with osteoarthritis, we study the localization of nerve fibers depending on the grade of inflammation (Fig. 2).

### Multiparametric approach to characterize the physiology of back muscle fatigue

Back pain often occurs without any apparent cause. Therefore, back pain is a major health care political problem, since to date both diagnostic and therapeutic accesses are of little success. In the project electrophysiological and MR based performance parameters of trunk muscles are recorded, whose relationships will contribute to a better understanding of the underlying mechanisms, taking into account age related changes.

### Targeted rehabilitation recommendations for patients with spinal fusion and traumatic brain injury

After stabilizing surgery of the spine often instabilities occur again, whose cause may be either the surgical trauma or even central nervous disorders. An interdisciplinary group of clinical and theoretical disciplines explores pathomechanisms to facilitate the choice of preferable surgical procedures and to establish specific rehabilitation recommendations.

### Screw augmentation with calcium phosphate for fixation of joint depressed calcaneus fractures

Despite the use of locking plates, the operative treatment of calcaneal fractures in elderly patients is difficult. The bone is often osteoporotic or rarefied. Implants get loosen and a secondary posttraumatic arthrosis arises. We propose that augmentation would increase stiffness in osteoporotic bone, and postoperative arthrosis and joint rigidification decreases. We aim to assess the influence of calcium phosphate augmentation of screws in locking plates in a calcaneus fracture model under cyclic loading.

### Stability and failure of screw and plate fixation constructs in anterior column fractures of the acetabulum

In this study, we compared the static fixation strength of two common plate systems: MPS (Matta Pelvic System) and LPPS (Low Profile Plate System). Furthermore we evaluated a modified screw placement with addressing the infra-acetabular corridor and the use of locking screws. In a single-leg stance model, the strength of isolated fracture fixation by screws (Stainless steel, titanium, biodegradable screws) was evaluated and compared to the standard plate fixation. The results encourage further establishment of percutaneous screw fixation procedures in suitable cases (Fig. 1).

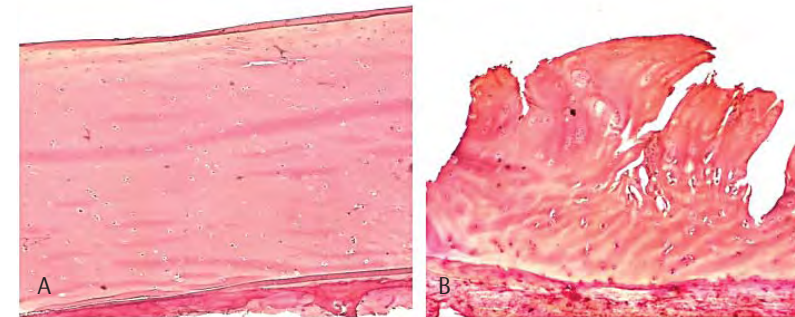


Abb. 2: Strukturelle Veränderungen des Gelenkknorpels: (A) gesunder Knorpel, ICRS-Grad 0-1; (B) veränderter Knorpel ICRS-Grad 3. Fig. 2: structural changes of cartilage: (A) healthy cartilage with ICRS-grade 0-1; (B) altered cartilage with ICRS-grade 3.

## Further projects

**Structural changes in the cartilage of osteoarthritic knee joints** (Fig. 2)

**Functional tomography and functional training: Development of innovative instruments and methods for back pain prevention near the workplace**

**SILVER-MOBILITY: Mobility concepts (near field) for the age group 50+**

**Locking and nonlocking plates in an artificial osteoporotic calcaneal model**

**New method for osteochondral transplantation in big toe joint**

**Innovative navigation applications for fractures and joint diseases**

## Publications

- Carrier DR, Anders C, Schilling, N. The musculoskeletal system of humans is not tuned to maximize the economy of locomotion. 2011. Proc Natl Acad Sci U S A. 108:18631-6
- Gussew A, Rzanny R, Güllmar D, Scholle HC, Reichenbach JR. 1H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain. Neuroimage. 2011. 54:1315-23
- Kurz E, Herbsleb M, Anders C, et al. SEMG activation patterns of thigh muscles during upright standing in haemophilic patients. 2011. Haemophilia. 17:669-75
- Marintshev I, Gras F, Schwarz CE, et al. Biomechanical comparison of different acetabular plate systems and constructs - the role of an infra-acetabular screw placement and use of locking plates. 2012. Injury. 43:470-4
- Gras F, Marintshev I, Schwarz CE, Hofmann GO, Pohlemann T, Culemann U. Screw-versus plate-fixation strength of acetabular anterior column fractures: A biomechanical study. 2012. J Trauma Acute Care Surg. 72:1664-70

# Herz- und Thoraxchirurgie

Die Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie betreibt patientennahe klinische Forschung sowie intensive Grundlagenforschung. Forschungsschwerpunkte sind die Ursachen und die Entwicklung von Herzinsuffizienz und den dabei auftretenden metabolischen Veränderungen. Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses stellt ferner ein Hauptaugenmerk im Bereich der Forschung dar.

## Forschungsprojekte

### Dysregulation des Energiesubstratstoffwechsels als Ursache für Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst), DFG 2006-2011

Chronische Veränderungen der Arbeitslast führen zu Atrophie, Hypertrophie oder Herzinsuffizienz und sind mit Veränderungen im Energiebedarf und Energiesubstratstoffwechsel verbunden. Sowohl Über- als auch Entlastung führen zu einer verminderten Fettsäure- und einer vermehrten Glukoseoxidation. Dieser „Substrat-Switch“ wird als Kompensationsmechanismus angesehen, geht jedoch praktisch immer mit einer Insulinresistenz einher. Wir nehmen an, dass die Veränderungen der Arbeitslast, die eine Insulinresistenz verursachen, auch eine Verminderung der Ischämietoleranz bewirken und gehen davon aus, dass eine verminderte Ischämietoleranz durch Steigerung der applizierten Insulindosis verbessert werden kann.

### Der Einfluss einer Aktivierung des GLP-1-Rezeptors auf die Pumpfunktion und den myokardialen Substratstoffwechsel bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst), Novartis Stiftung 2008-2011

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 Diabetes 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.

### Die Rolle der Insulinresistenz bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz – Molekulare Signalwege und der Einfluss des Energiesubstratstoffwechsels

(Prof. Dr. Torsten Doenst), 2009-2014

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 wird und untersuchen die zugrundeliegenden Mechanismen. Die Ergebnisse werden neue Erkenntnisse zu den Pathomechanismen der Herzinsuffizienz liefern.

Direktor: Prof. Dr. Torsten Doenst  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
ht@med.uni-jena.de  
www.htchirurgie.uniklinikum-jena.de

### Der Trikuspidalkomplex während funktioneller Trikuspidalinsuffizienz: Veränderungen von Geometrie, Dynamik und Form

(Dr. Wolfgang Bothe), IZKF 2012-2013

Funktionelle Trikuspidalinsuffizienz (TI) ist mit einer hohen Morbidität und Letalität assoziiert. Der momentane Goldstandard zur Behandlung besteht in einer chirurgischen Annuloplastie. Dieser Eingriff hat jedoch eingeschränkte Langzeitergebnisse, was komplexe Pathomechanismen vermuten lässt. Unser Ziel ist die Erforschung von Pathomechanismen, die zu funktioneller TI führen. Die Veränderungen sollen mit 4-D-Tracking von röntgendichten Markern im Großtiermodell erfolgen, einer weltweit einzigartigen Methode, die wir gerade hier in Jena etablieren.

### Einfluss der Futterzusammensetzung auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst), 2009-2013

Eine chronische Erhöhung der Arbeitslast führt zu Hypertrophie und Herzinsuffizienz. Sie ist mit Veränderungen im Energiebedarf und somit im Energiesubstratstoffwechsel verbunden und führt sowohl zu einer verminderten Fettsäure- als auch einer vermehrten Glukoseoxidation. Obwohl dieser „Substrat-Switch“ als Kompensationsmechanismus zur effizienteren ATP-Produktion angesehen wird, sind die grundlegenden Mechanismen nicht bekannt. Wir untersuchen den Einfluss von verschiedenen Futterzusammensetzungen auf den Substratstoffwechsel und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

## Weitere Projekte

### Die Rolle von PGC-1 $\alpha$ in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst)

### Jenaer Erfahrungen mit Multi-Organ-Transplantationen einschließlich Herz

(Dr. Martin Breuer)

### Lebensqualität nach Revaskularisierung des Ramus interventricularis anterior durch MIDCAB oder PCI

(Dr. Martin Breuer)

### Einfluss von Herzinsuffizienz durch Drucküberlastung auf interfibrilläre und subsarkolemmale Mitochondrienfunktion

(Dr. Michael Schwarzer)

### Isolierte Trikuspidalklappenrekonstruktion: Immer noch ein Hoch-Risiko-Eingriff?

(Dr. Gloria Färber), (Abb. S. XX)

# Cardiothoracic Surgery

Patient-oriented clinical research and intense basic science offer different and diverse approaches in the innovative and interdisciplinary field of cardiac and thoracic surgery. Main interests are causes and development of heart failure and metabolic changes during heart failure development. Education of students and young researchers is also a strong focus in research and teaching.

## Research projects

### Dysregulation of Energy Substrate Metabolism as Cause for Heart Failure

The heart responds to chronic changes in workload with atrophy, hypertrophy and heart failure. These changes are associated with changes in substrate metabolism. Both reduced and increased workload induce a reduction in fatty acid oxidation and a relative increase in glucose oxidation. This ‚substrate switch‘ is regarded compensatory but mostly accompanied by insulin resistance. We assume that changes in workload inducing insulin resistance also reduce ischemic tolerance. Ischemic tolerance may then be improved increasing the dose of insulin.

### 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 as Contributor to Heart Failure – Molecular Signaling Mechanisms and Role of 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 developed 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.

### The Tricuspid Valve Complex During Chronic Functional Tricuspid Regurgitation: Alterations in Geometry, Dynamics and Shape

Functional tricuspid regurgitation (TR) is associated with high morbidity and mortality. The current gold-standard treatment includes valve repair by annuloplasty alone. However, suboptimal outcomes suggest complex pathomechanisms. Our goal is to quantify alterations of the tricuspid valve complex during chronic functional TR in an experimental ovine model. These alterations are assessed by using 4-D radiopaque marker tracking, a unique experimental methodology which is currently being established here in Jena.



Abb.: Das Team um Prof. Doenst bei der Liveübertragung einer Herz-OP  
Fig.: Life transmitted surgery performed by the team of Prof. Doenst

### Effect of different compositions of chow on the development of heart failure

Chronic pressure overload induces cardiac hypertrophy and heart failure and is related with changes in substrate metabolism. In pressure overload, fatty acid oxidation is reduced and glucose oxidation in relation to fatty acid oxidation increased. This ‚substrate-switch‘ is regarded beneficial to maintain ATP production but the regulatory processes are not known. We aim to assess the influence of different compositions of chow on substrate metabolism and development of heart failure.

## Further projects

### The Role of PGC-1 $\alpha$ in the Development of Heart Failure

### Jena experiences with multi-organ transplantation including the heart

### Quality of life after LAD-revascularization by MIDCAB or by PCI

### Pressure overload heart failure affects interfibrillar but not subsarcolemmal mitochondrial function

### Isolated tricuspid valve reconstruction: Still a high-risk-procedure? (Fig.)

## Publications

- Kirov HM, Bothe W, Breuer M, et al. Deformation of a transapical aortic valve after cardiopulmonary resuscitation: a potential risk of stainless steel stents. 2012. J Am Coll Cardiol. 60:1838
- Doenst T, et al. Where is the common sense in aortic valve replacement? A review of hemodynamics and sizing of stented tissue valves. 2011. J Thorac Cardiovasc Surg. 142:1180-7
- Bonow RO, et al. STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. 2011. New Engl J Med. 364:1617-25
- Schrepper A, Schwarzer M, Schöpe M, Amorim PA, Doenst T. Biphasic response of skeletal muscle mitochondria to chronic cardiac pressure overload – role of respiratory chain complex activity. 2012. J Mol Cell Cardiol. 52:125-35
- Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. 2011. Cardiovasc Res. 90:234-42

# Neurochirurgie

Die Klinik für Neurochirurgie konnte das hohe Niveau sowohl in der Krankenversorgung als auch in Forschung und Lehre halten. Neue Methoden wie fluoreszenzgestützte Tumor- und Cerebrovaskularchirurgie (Abb. 2) oder endoskopische Schädelbasischirurgie wurden etabliert.

Mit der Anschaffung eines neuen, so nur an wenigen Standorten Deutschlands befindlichen, intraoperativen Bildgebungssystems (OA-Arm incl. Tisch, Abb. 3) wurde die Kompetenz auf dem Gebiet der navigierten Wirbelsäulenchirurgie weiter erhöht.

## Forschungsprojekte

**Rapid Intro und Speed Track Osteointroducer vs. Standard Vertebra Access Device bei der Ballonkyphoplastie** (PD Dr. Christian Ewald, Dr. Albrecht Waschke), Industrie 2012-2013

Unterschiedliche Arbeitshülsen werden bei der Ballonkyphoplastie einer randomisierten Prüfung im Hinblick auf OP-Dauer und intraoperative Strahlenbelastung unterzogen.

**Dynamisches cervicales Bandscheibenimplantat versus Fusion mittels Peek-Cage bei monosegmentalem zervikalem Bandscheibenvorfall**

(Dr. Albrecht Waschke, PD Dr. Christian Ewald), Industrie 2011-2014

Diese randomisierte, prospektive, kontrollierte klinische Vergleichsstudie erfolgt unter der Fragestellung, ob bei monosegmentalem zervikalem Bandscheibenvorfall die Implantation eines dynamischen zervikalen Implantates (DCI) im Vergleich zur Fusion mittels PEEK-Cage zu einer verminderten Anschlussdegeneration der Nachbarsegmente führt.

**Bedeutung der Fettsäuresynthese für das Wachstum maligner Gliome** (PD Dr. Christian Ewald), 2010-2013

Die Fettsäuresynthese (FAS), das Schlüsselenzym zur *de novo* Synthese langkettiger Fettsäuren, ist im Glioblastom gegenüber niedriggradigen Astrozytomen zweifach verstärkt exprimiert (Abb. 1). Die Hemmung dieses Enzyms führt in primären Glioblastomkulturen zur Induktion von Apoptose, resultierend in reduziertem Tumorwachstum. Bestätigen sich diese Ergebnisse bei der Behandlung von *in vivo* induzierten Tumoren, könnte die Hemmung der FAS eine neue Option bei der Glioblastomtherapie sein.

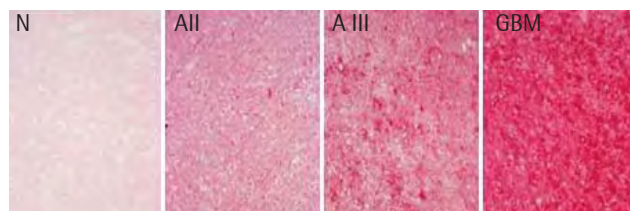


Abb. 1: Immunohistochemischer Nachweis der verstärkten Expression der Fettsäuresynthese im Glioblastom (GBM) gegenüber Hirngewebe (N), diffusen Astrozytomen (AII) und anaplastischen Astrozytomen (AIII).

Fig. 1: Immunohistochemical detection of enhanced Expression of fatty acid synthase in glioblastoma (GBM), compared to normal brain tissue (N), diffuse astrocytoma (AII), and anaplastic astrocytoma (AIII).

Direktor: Univ. Prof. Dr. Rolf Kalff  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Neurochirurgie@med.uni-jena.de  
www.neurochirurgie.uniklinikum-jena.de

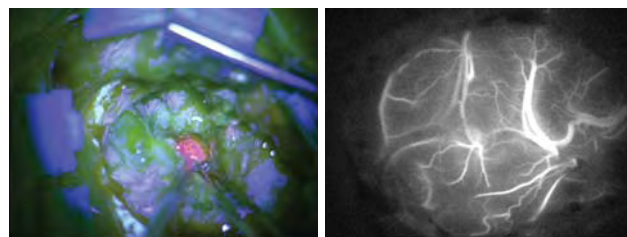


Abb. 2: Intraoperative Fluoreszenzdarstellung von Tumorgewebe und cerebralen Blutgefäßen.

Fig. 2: Fluorescence images of tumor tissue and cerebral vessels.

**mTOR als neues Therapieziel in Meningeomen – Expressionsanalyse und Hemmung des Zellwachstums**

(Dr. Jan Walter), 2011-2013

Das Signaltransduktionsmolekül mTOR, beteiligt an der Regulation der Zellproliferation, wird in Meningeomen stark aktiviert. Aus diesem Grund würde es sich als neues Therapieziel eignen. Wir konnten zeigen, dass bei Inkubation von primären Meningeomkulturen mit mTOR-Inhibitoren der Zelltod durch apoptotische und autophagische Prozesse herbeigeführt wird. Auf Grundlage dieser Ergebnisse werden sich *in-vivo*-Studien anschließen.

**Effekt und Kosten der subkutanen peripheren Nervenstimulation**

(Dr. Rupert Reichart, Dr. Jan Walter), Industrie 2012-2015

Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nach Operation wird in einer prospektiven, randomisierten multizentrischen Studie die subkutane periphere Nervenstimulation (SQS) ergänzt durch ein optimales medikamentöses Management verglichen mit einem optimale medizinisches Management ohne SQS.

## Weitere Projekte

**Charakterisierung von primären Gliom- und Meningeom-Zellkulturen** (Dr. Susanne Grube)

**Randomisierte Studie zum Vergleich Fusion versus alleinige Dekompression bei der operativen Behandlung der symptomatischen lumbalen Spinalkanalstenose**

(Dr. Albrecht Waschke)

## Herausragende Leistungen

Die Neurochirurgie Jena war 2011 Ausrichter der Sektionstagung „Schmerz“ der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie.

# Neurosurgery

The clinic of neurosurgery remains at the highest stage concerning medical treatment, research and teaching. New techniques like fluorescence guided brain tumor and cerebrovascular surgery (Fig. 2) or endoscopic skullbase surgery have been implemented into daily routine.

The purchase of a new, intraoperative imaging system (Fig. 3), which up to now is only available in a few sites in Germany, we could further improve the expertise concerning the navigated spinal surgery.

## Research projects

**Rapid Intro and Speed Track Osteointroducer vs. Standard Vertebra Access Device during Balloon Kyphoplasty**

In this randomized trial, we evaluate three different access devices during balloon kyphoplasty concerning operation time and intraoperative radiation.

**Dynamic cervical implant vs. fusion with PEEK cages for monolevel cervical disc herniation**

The object of this randomized controlled prospective clinical trial is to evaluate, whether the implantation of a dynamic cervical implant (DCI) for a monolevel disc herniation is associated with a better outcome concerning adjacent segment degeneration in comparison to a standard fusion procedure with peek cages.

**Meaning of fatty acid synthase for malignant glioma tumor growth**

Representing the key enzyme in *de novo* synthesis of long chain fatty acids, the fatty acid synthase (FAS) is twofold stronger expressed in glioblastomas compared to low grade astrocytomas (Fig. 1). Inhibition of this enzyme in primary glioblastoma cultures leads to induction of apoptosis, resulting in reduced tumor growth. If these results can be confirmed by the treatment of *in vivo* induced tumors, the inhibition of FAS could be a new option for glioblastoma therapy.

**mTOR as a new therapeutic target in meningiomas - expression analysis and inhibition of cell growth**

The signal transduction molecule mTOR, participating in regulation of cell proliferation, is enhanced activated in meningiomas. For this reason it is a potential new therapeutic target. We could show, that incubation with mTOR inhibitors induced cell death via apoptotic and autophagic processes in primary meningioma cultures. Based on this results *in vivo* studies will be affiliated.

**Assessing the clinical and cost effectiveness of subcutaneous peripheral nerve stimulation**

Prospective, RCT, multicenter study to compare the effectiveness of SQS plus optimized medical management (OMM) versus OMM alone in patients suffering from back pain due to FBSS.



Abb. 3: Operation mit neuer intraoperativer Bildgebung.  
Fig. 3: Surgery with a new intraoperative imaging system.

## Further projects

**Characterization of primary glioma and meningioma cell cultures**

**Randomized trial comparing fusion versus decompression in the operative treatment of symptomatic lumbar spinal stenosis**

## Outstanding achievements

The neurosurgical department was 2011 organizer of the meeting of the section "pain" of the German Society for Neurosurgery.

## Publications

- Waschke A, Walter J, Duenisch P, Reichart R, Kalff R, Ewald C. CT-navigation versus fluoroscopy-guided placement of pedicle screws at the thoracolumbar spine: single center experience of 4,500 screws. Eur Spine J. 2012 Sep 23. doi: 10.1007/s00586-012-2509-3
- Waschke A, Walter J, Duenisch P, Kalff R, Ewald C. Anterior Cervical Intercorporeal Fusion in Patients With Osteoporotic or Tumorous Fractures Using a Cement Augmented Cervical Plate System: First Results of a Prospective Single Center Study. J Spinal Disord Tech. 2012 Oct 15. [Epub ahead of print]
- Walter J, Hacıyakupoglu E, Waschke A, Kalff R, Ewald C. Cement leakage as a possible complication of balloon kyphoplasty—is there a difference between osteoporotic compression fractures (AO type A1) and incomplete burst fractures (AO type A3.1)? 2012. Acta Neurochir (Wien). 154:313-9
- Walter J, Reichart R, Waschke A, Kalff R, Ewald C. Palliative considerations in the surgical treatment of spinal metastases: evaluation of posterolateral decompression combined with posterior instrumentation. 2012. J Cancer Res Clin Oncol. 138:301-10
- Walter J, Kuhn SA, Waschke A, Kalff R, Ewald C. Operative treatment of subcortical metastatic tumours in the central region. 2011. J Neurooncol. 103:567-73

# Allgemeine Gynäkologie

Wissenschaftliche Schwerpunkte der Gynäkologie sind innovative Operationstechniken und translationale Molekulare Medizin. Wir erforschen die molekularen Grundlagen von Eierstocks-, Gebärmutterhals- und Brustkrebs zur Entwicklung neuer Behandlungsverfahren. Viele Patientinnen mit Krebserkrankung, Kinderwunsch, Endometriose, Senkung oder Myomerkrankung können wir in klinische Studien aufnehmen.

Unsere Abteilung wurde als erstes Gynäkologisches Krebszentrum in Thüringen zertifiziert, das erste „Interdisziplinäre Myomzentrum“ und das erste „Endometriose-Zentrum Level 3“ in Mitteldeutschland wurden hier eingerichtet. Die enge wissenschaftliche Zusammenarbeit zwischen den Disziplinen hat zu viel beachteten Ergebnissen bei Organ- und Fertilitäts-erhaltenden Behandlungen geführt.

## Forschungsprojekte

**Prognostische und prädiktive epigenetische Veränderungen des Ovarialkarzinoms** (Dr. Norman Häfner, Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum), IZKF DFG 2009-2015

Ovarialkarzinompatienten haben aufgrund fehlender Früherkennung und häufiger Therapieresistenz eine schlechte Prognose. Zur Patienten- und Therapiestratifizierung werden spezifische Marker benötigt. Ziel ist daher die Identifizierung von prognostischen und prädiktiven Methylierungsmarkern durch genomweite Mikroarrayanalysen und methylierungsspezifische PCR. Zelllinien mit unterschiedlicher Platinsensibilität werden zur funktionellen Analyse der epigenetisch deregulierten Gene verwendet (Abb.).

**Pilotstudie zur Evaluierung spezifischer Genverluste als Prognosemarker ausgehend von Zellabstrichen der Zervix** (Dr. Claudia Backsch, Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum), Thyssen Stiftung 2012-2013

Funktionelle Analysen weisen auf eine potentielle Rolle der Gene SORBS2 und HOPX als Tumorsuppressorgene in der Zervixkarzinogenese hin. Es erfolgt eine Evaluierung dieser spezifischen Genverluste - mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung - als Prognosemarker ausgehend von Pap-gefärbten Zellabstrichen der Zervix. Die Studie soll Aufschluss darüber geben, ob diese potentiellen neuen Marker in routinemäßig entnommenen Abstrichen eine Identifikation von Läsionen mit Progressionsrisiko ermöglichen.

### Methylierungssignaturen in der Krebsdiagnostik

(Dr. Alfred Hansel, Prof. Dr. Matthias Dürst), BMWi 2010-2012

Der HPV-DNA Test erlaubt keine Aussage über das Vorliegen eines Zervixkarzinoms oder dessen Krebsvorstufe. Auf Basis einer Methylierungs-Signatur ist eine Triage von HPV-positiven Patienten mit oder ohne Krebsvorstufe möglich. In diesem EXIST-Forschungstransferprojekt konnte die oncgistics GmbH gegründet werden, die die Methylierungssignatur für den Einsatz in der Krebsvorsorge weiter verbessert, validiert und schließlich vermarktet.

## Herausragende Leistungen

Das „oncgistics“-Projekt erzielte 2011 den 1. Platz im Elevator-Pitch, den 2. Platz im Businessplanwettbewerb Medizinwirtschaft StartbahnRuhr und den 1. Platz des Thüringer Gründerpreises.

Direktor: Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum, MBA

Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena

Ingo.Runnebaum@med.uni-jena.de

www.frauenheilkunde.uniklinikum-jena.de

**Bedeutung von HPV DNA Integration für die Zervixkarzinogenese** (Dr. Corina Driesch, Prof. Dr. Matthias Dürst), DFG 2009-2012

In diesem Projekt konnte gezeigt werden, dass HPV DNA Integration ins Humangenom nicht zufällig erfolgt. Betroffen sind fragile sites sowie transkriptionell aktives Chromatin. Neben gehäufte Integration in chromosomale hotspot Regionen konnten auch einzelne Gene identifiziert werden die mindestens zweimal in unabhängigen Tumoren von Integration betroffen sind. Das Phänomen der Insertionsmutagenese tumorrelevanter zellulärer Gene stellt einen neuen Aspekt der HPV-induzierten Tumorgenese dar.

**Untersuchung zum Funktionsverlust von Genen als Merkmal für HPV-induzierte Immortalität** (Dr. Claudia Backsch, Prof. Dr. Matthias Dürst), DFG 2009-2011

Immortalität geht mit Genverlust einher. Es wurden zwei Gene, SORBS2 und TLR3, identifiziert, die nach ektopischer Expression in humanen Keratinozyten und Fibroblasten Seneszenz induzieren können. In weiteren Versuchen mit seneszent-werdenden primären Keratinozyten wurde ein starker Anstieg der endogenen Expression der beiden Gene beobachtet. Letzteres ist auch ein Hinweis für die physiologische Bedeutung dieser Gene im natürlichen Alterungsprozess.

### Weitere Projekte

**Detektion hypermethylierter zell-freier DNA in Serum zur Früherkennung von Ovarialkarzinomen** (Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum, Dr. Norman Häfner), 2012-2013

**Untersuchung von p53-Autoantikörpern als Marker für die Verlaufskontrolle von Ovarialkarzinompatientinnen** (Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum), 2012-2013

**Validierung von zwei neuen unbalancierten Ganzarm-Translokationen an zervikalen Zellabstrichen** (Dr. Claudia Backsch, Prof. Dr. Matthias Dürst), 2012-2013

# Gynecology

Our scientific focus lies on innovative surgical techniques and translational molecular medicine. Patients with gynecologic cancer, reproductive health problems, endometriosis, fibroids, or with uterovaginal prolapse are included in clinical trials.

Numerous seminars and lectures introduce students of medicine and of molecular medicine to research in these fields.

Gynecology at the Jena University Hospital has been certified as 'Endometriosis Center Level 3' and as 'GYN Cancer Center' and has founded in 2012 also the 'Interdisciplinary Myoma Center' due to specialized surgery, interdisciplinary collaboration and clinical as well as translational science in these fields.

## Research projects

**Prognostic and predictive epigenetic aberrations in ovarian cancer**

Patients with ovarian cancer often suffer from therapeutic resistance and exhibit a worse prognosis. There is an urgent need for prognostic and predictive markers enabling patient stratification and therapy guidance. Candidate regions with aberrant methylation related to prognosis are identified by genome wide microarray analyses and validated by methylation-specific PCR. Cell lines with varying platin sensibility will be used for functional studies of epigenetically deregulated genes (Fig.).

**Pilot study for evaluation of specific gene losses as prognostic markers in a routine screening setting on cervical smears**

Functional studies have shown that the genes SORBS2 and HOPX play a potential role as tumor suppressor genes in cervical carcinogenesis. The relevance of these specific gene losses as prognostic markers will be evaluated with interphase fluorescence *in situ* hybridization in a routine screening setting on Pap-stained cervical smears.

### Methylation signatures in cancer diagnostics

The HPV DNA assay cannot predict prevalent cervical cancer or precancers. On basis of a methylation signature detectable in cervical scrapes it is possible to triage between HPV-positive women with or without clinical disease. Within the EXIST technology transfer project a biotech spin off company 'oncgistics' was founded which aims at optimizing and validating the methylation signature for implementation in cancer screening.

**Relevance of HPV DNA integration for cervical carcinogenesis**

In this project we could show that HPV DNA integration into the human genome is not a random event. Fragile sites as well as transcriptionally active chromatin are affected. Beside frequent integration into chromosomal hotspot regions, several genes were identified which were affected at least twice in independent tumors. The phenomenon of insertional mutagenesis of tumor relevant cellular genes illustrates a new aspect in HPV-induced carcinogenesis.

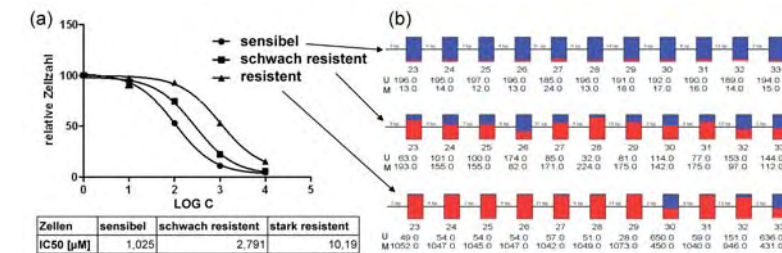


Abb.: Neue Gen-Methylierungen in Eierstock-Krebszellen als Ursache für Chemoresistenz? (a) MTT Zellwachstumstest, (b) Methylierungsanalyse durch Next-Generation-Sequenzierung (blau, U: unmethyliert; rot, M: methyliert).

Fig.: New methylation-hotspots in ovarian cancer may indicate chemoresistance. (a) MTT cell growth assay, (b) Methylation analysis by Next-Generation-Sequencing (blue, U: unmethylated; red, M: methylated).

## Loss of gene function and HPV-induced immortality

Immortality correlates with loss of gene function. We have identified two genes, SORBS2 and TLR3, which after ectopic expression can induce senescence in human keratinocytes and fibroblasts. Further experiments revealed a strong increase of endogenous expression of both genes in senescing primary keratinocytes. That indicates that these genes are of physiological relevance in the aging process.

## Further projects

**Detection of aberrantly methylated cell-free DNA in serum for early detection of ovarian cancer**

**Establishment of p53 autoantibodies as marker for follow-up monitoring of ovarian cancer patients**

**Validation of two novel unbalanced whole arm-translocations in cervical smears**

## Outstanding achievements

In 2011, the 'oncgistics' team was awarded the first prize at the contest Elevator-Pitch, the second prize at the Businessplanwettbewerb Medizinwirtschaft StartbahnRuhr, and the first prize at the Thüringer Gründerpreises.

## Publications

- Häfner N, et al. Hypermethylated DAPK in serum DNA of women with uterine leiomyoma is a biomarker not restricted to cancer. 2011. Gynecol Oncol. 121:224-9
- Dietel M, et al. Novel splice variant CAR 4/6 of the coxsackie adenovirus receptor is differentially expressed in cervical carcinogenesis. 2011. J Mol Med. 89:621-30
- Backsch C, et al. An integrative functional genomic and gene expression approach revealed SORBS2 as a putative tumour suppressor gene involved in cervical carcinogenesis. 2011. Carcinogenesis. 32:1100-6
- Schmitz M, et al. Loss of gene function as a consequence of human papillomavirus DNA integration. 2012. Int J Cancer. 131:E593-602
- Schmitz M, et al. Non-random integration of the HPV genome in cervical cancer. 2012. PLoS One. 7(6):e39632

Im Jahr 2012 konnte eine neue W2-Professur für Pränatale Diagnostik und Fetale Physiologie erfolgreich mit Prof. Dr. med. Dietmar Schlembach, einem international bekannten Präeklampsieforscher, besetzt werden.

## Forschungsprojekte

**NanoMed: Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin** (Prof. Dr. Ekkehard Schleussner), BMBF 2010-2013

Ziel des NanoMed-Verbundes ist die Entwicklung, Charakterisierung und Erfassung der internen Exposition von innovativen Nanopartikeln mit bildgebenden Eigenschaften für CT und MRT, sowie deren toxikologische Bewertung. Im Rahmen des Vorhabens soll mittels Placenta *ex vivo* Perfusionen getestet werden, ob sich Nanomaterialien in der Placenta anreichern, diese schädigen oder in den kindlichen Kreislauf übertreten können.

**Invasionsfreie Pränataldiagnostik auf Einzelzellbasis** (Prof. Dr. Udo Markert), BMBF 2009-2012

Zur gering-invasiven Pränataldiagnostik werden zunächst fetale Zellen aus peripherem Venenblut schwangerer Frauen isoliert. Die Zellen werden nach Magnet-induzierter Vorseparierung mittels eines Mini-Durchflusszytometers weiter angereichert und auf ein Single-Cell-PCR-System zur Diagnostik übertragen. Anschließend wird die Genexpression von Granulosazellen mittels Einzelzell-PCR zur Analyse ihres Reifezustandes sowie der korrespondierenden Eizelle untersucht. Die Ergebnisse sollen beitragen, die für die Fertilisation am besten geeigneten Eizellen auszuwählen und Kulturmedien zu optimieren.

**MORE PrePARd Studie: Mikropartikelorientierte Risikobewertung und Vorhersage von Präeklampsie bei Risikoschwangeren** (Dr. Justine Fitzgerald), DFG 2009-2011

Die MORE PrePARd Studie ist eine multizentrische diagnostische Pilotstudie. Hierbei werden ab Gestationsmitte die trophoblastäre Mikropartikelkonzentrationen aus einer Population von Risikoschwangeren bestimmt (Abb.). Ziel ist es zu prüfen, ob trophoblastäre Mikropartikel sich als Frühmarker eignen um Risikopatientinnen für die Präeklampsie genauer identifizieren zu können.

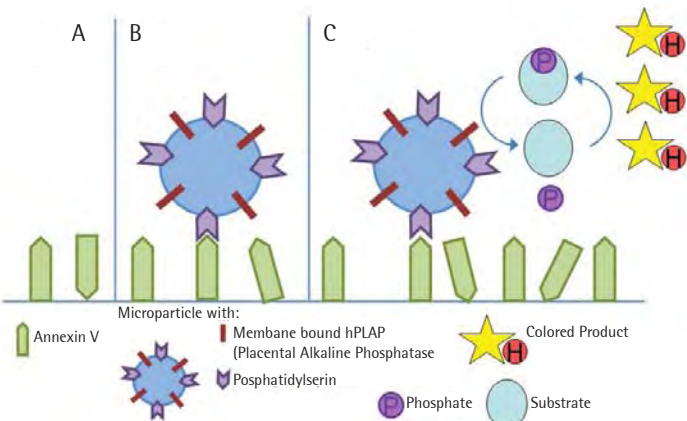


Abb. Testprinzip der ELSA zur Quantifizierung der trophoblastären Mikropartikel in Suspensionen. Annexin V wird auf einer MicroWell-Platte immobilisiert (A), daran binden trophoblastäre Mikropartikel in der Probe (B), die Detektion ermöglicht das hPLAP auf der Oberfläche der STBMs (C) über eine Farbreaktion.

Direktor: Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner  
 Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena  
 ekkehard.schleussner@med.uni-jena.de  
 www.geburtshilfe.uniklinikum-jena.de

**ETHIG II: Effektive Therapie mit Heparin In der Gravidität** (Prof. Dr. Ekkehard Schleußner), Pfizer 2006-2014

Die prospektive randomisierte internationale klinische Multicenter-Studie evaluiert die Wirksamkeit einer Heparinprophylaxe bei Schwangeren mit Neigung zu wiederholten Fehlgeburten.

**Nanozellkulturen: Bioreaktoren zur Einzelzellkultur und real-time Überwachung physiologischer Parameter** (Prof. Dr. Udo Markert), TMBWK 2010-2013

In Kooperation mit der TU Ilmenau sollen Mikro-Reaktoren für Eizell-Kulturen entwickelt werden, die die Auswahl der am besten geeigneten Eizellen für die assistierte Reproduktion verbessern. Sie sollen aus einer Kulturkammer bestehen, in der die Eizellen mittels time-lapse-Mikroskopie permanent beobachtet werden können, und an die ein Kanalsystem angeschlossen ist, in dem mittels Nanosensoren der Zustand und Metabolismus der Eizellen überwacht werden kann. Außerdem sollen kleinste Proben für hochsensitive Methoden entnehmbar sowie Faktoren zuführbar sein.

## Weitere Projekte

**Entwicklung eines kompakten und einfachen GaN-basierten pH-Sensorsystems zur fetalen Mikroblutuntersuchung** (Dr. Lydia Seyfarth), TAB 2009-2011

**Adhäsionsmolekülexpression von Trophoblastzellen und ihr Interaktionsvermögen mit endothelialen Tubuli bei Störungen der Plazentation.** (Dr. Tanja Groten), DFG 2010-2011

**Zur Rolle der Trophoblastzellfusion und deren Invasionsverhalten als Tumorzellen** (Dr. Justine Fitzgerald), DAAD 2010-2012

**Analyse der Rolle von microRNA bei der Proliferation, Migration und Invasion von Trophoblastzellen in Bezug zum Ras-Signalweg** (Dr. Diana Morales Prieto), Landesgraduiertenstipendium 2008-2011

## Herausragende Leistungen

Prof. Udo Markert ist seit Mai 2012 Präsident der American Society for Reproductive Immunology. Prof. Ekkehard Schleußner wurde in den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin und zum Vorsitzenden der Mitteldeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gewählt. Prof. Dietmar Schlembach wurde zum Vorsitzenden der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gewählt. Für ihre herausragende Masterarbeit erhielt Claudia Göhner 2012 den Preis der Stiftung für Technologie, Innovation und Forschung in Thüringen STIFT.

As an internationally known researcher in the field of pre-eclampsia, Prof. Dietmar Schlembach took over a professorship in Prenatal Diagnosis and Fetal Physiology in 2012.

## Research projects

**NanoMed: Toxicological characterization of nanomaterials for diagnostic imaging in medicine**

The NanoMed consortium aims at the development, characterization and detection of the internal exposure of innovative nanoparticles with imaging characteristics for CT and MRI, and their toxicological evaluation. In our project, placenta *ex vivo* perfusions will be used to test if nanomaterials accumulate in the placenta, if they may damage it or if they pass into the fetal circulation.

**Invasion-free prenatal diagnostics based on single cells**

Fetal cells are isolated from peripheral venous blood from pregnant women for low invasive prenatal diagnostics. After a magnetic beads-induced separation, by using a micromanipulator, cells are placed on a single cell PCR system for diagnostic approaches. Then, the gene expression is analyzed in granulosa cells by single cell PCR for estimating their maturation state and that of the corresponding oocyte. Results should contribute to select the most appropriate oocytes for fertilization and for optimization of culture media.

**MORE PrePARd: Microparticle Orientated Risk Evaluation in Prediction of Preeclampsia Among Risk gravidas**

The MORE PrePARd Study is a multicenter diagnostic study which aims to evaluate whether determining the maternal, circulating, trophoblastic microparticles concentration at midgestation can serve as an accessory detection marker that identifies women who will develop preeclampsia within a high risk population (Fig.).

Fig. (p. 86): Principle of ELSA for quantification of trophoblast microparticles in suspension. Annexin V is immobilized on a MicroWell-Plate (A), trophoblast microparticles are binding to it within the sample (B). Via a cyclic amplification system and color reaction, microparticle-bound hPLAP enables measuring.

**ETHIG II: Effectiveness of dalteparin therapy as intervention in recurrent pregnancy loss**

The ETHIG II trial will address the question whether an early therapy with the LMWH dalteparin improves the pregnancy outcome in otherwise unselected women with recurrent pregnancy loss, and is planned as a randomized open-label trial.

**Nano cell cultures – bioreactors for single cell culture and real time surveillance of physiological parameters**

In cooperation with the TU Ilmenau, micro bioreactors for single cell cultures will be developed, which will improve the selection criteria for oocytes in assisted reproduction. It will consist of a cell culture chamber, in which oocytes will be permanently observable by using time lapse microscopy, and which is connected to a channel system, in which nanosensors are placed that allow the surveillance of oocyte state and metabolism. Furthermore, nano-sized samples can be taken from (for further high sensitive analyses) or introduced into the system.

## Further projects

**Development of a compact and simple GaN-based pH-sensor system for fetal micro-blood analysis**

**The role of adhesion molecules in trophoblast cell interaction with endothelial cells**

**Role of trophoblastic cell fusion and its relation with the invasive behavior of tumor cells**

**Analysis of the role of microRNA for proliferation, migration and invasion in trophoblast cells with special regard to Ras signaling**

## Outstanding achievements

Since May 2012, Prof. Udo Markert is President of the American Society for Reproductive Immunology. Prof. Ekkehard Schleußner has been elected as a new member of the steering committee of the German Society of Perinatal Medicine and chairman of the Mitteldeutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Prof. Dietmar Schlembach has been elected chairman of the pregnancy hypertension group within the German Society of Gynecology and Obstetrics. In 2012, Claudia Göhner received the STIFT award for her excellent master thesis.

## Publications

- Hagemann G, Ugur T, Schleussner E, Mentzel H-J, Fitzek C, et al. Changes in Brain Size during the Menstrual Cycle. 2011. PLoS ONE. 6:e14655.
- Morales-Prieto DM, Chaiwangyen W, Ospina-Prieto S, Schneider U, Herrmann J, Gruhn B, Markert UR. MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells. 2012. Placenta. 33:725-34
- Weber M, Kuhn C, Schulz S, Schiessl B, Schleussner E, Jeschke U, Markert UR, Fitzgerald JS. Expression of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and its activated forms is negatively altered in trophoblast and decidual stroma cells derived from preeclampsia placentae. 2012. Histopathology. 60:657-62
- Schneider U, Arnscheidt C, Schwab M, Hauelsen J, Seewald HJ, Schleussner E. Steroids that induce lung maturation acutely affect higher cortical function: a fetal magnetoencephalography study. 2011. Reprod Sci. 18:99-106
- Seeliger C, Brueckmann A, Schleußner E. Maternale Endothelfunktion in Schwangerschaft und Wochenbett – ultraschallgestützte longitudinale Erfassung mittels Flow Mediated Dilatation (FMD). 2012. Ultraschall in Med. 33:E126-E131

Insbesondere die interdisziplinäre Forschungstätigkeit wurde ausgebaut; das spiegelt sich in den meisten der beschriebenen Forschungsprojekte wider. Ein neuer Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung und der Einsatz photonischer Verfahren in der Tumordiagnostik.

## Forschungsprojekte

**KUMA: Entwicklung von Verfahren zur formgebundenen Herstellung von Kunststoffteilen mit Makro-Materialgradienten** (Dr. Gerlind Schneider), TAB 2012-2013

Im Projekt sollen Verfahrenstechnologien für Kunststoffteile entwickelt werden, bei denen sich die Materialeigenschaften räumlich kontinuierlich ändern. Anwendung finden sollen diese Materialien sowohl in der Automobilbranche und Automatisierung als auch im Medizintechnikbereich. Ziel des Teilprojektes ist die Entwicklung und Validierung komplexer Trainingsmodelle für die chirurgische Ausbildung sowie die Entwicklung und Validierung neuartiger Atemkanülen auf Basis der neuen Gradientenmaterialien.

**Verbesserung der räumlichen MALDI-MSI-Auflösung und der Proteinidentifikation für eine verbesserte Charakterisierung von Tumorzellen und der Tumorumgebung** (Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius), DFG 2012-2014

MALDI-MSI kann die räumliche Auflösung von unbekanntem Substanzen in komplexen Geweben in einer einzigen Messung untersuchen. Dabei müssen die Substanzen nicht vorher markiert werden, und die Zellen im Gewebe bleiben intakt. Die Ergebnisse dieses Ansatzes werden zur Klärung der molekularen Ereignisse bei der Entstehung und der Entwicklung von tumorrelevanten Zellen sowie zur Identifizierung von Biomarkern verwendet; dies soll zu individuelleren Therapieformen von Tumorerkrankungen führen.

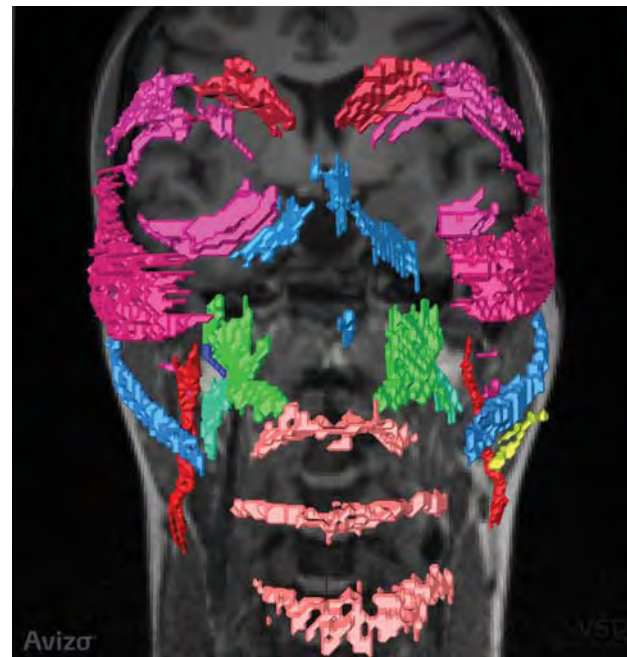
**Entwicklung eines Expertensystems für Patienten mit Hörsturz** (Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius), TAB 2012-2014

Die Ursachen eines Hörsturzes sind unbekannt. Wahrscheinlich erleidet ein Teil der Patienten einen Hörsturz aufgrund einer transienten Durchblutungsstörung des Innenohrs. Im Projekt wird die Hypothese geprüft, dass diese Störung auf eine fehlgesteuerte autonome Regulation zurückzuführen ist.

**Untersuchungen zur Reversibilität von Atrophien der grauen Hirnsubstanz bei Patienten mit sinusalen Riechstörungen nach Nasennebenhöhlen-Operation** (PD Dr. Thomas Bitter), 2010-2013

Verlust oder Einschränkung des Riechsinn unterschiedlichster Ätiologie führen zu Volumenabnahmen in Anteilen des zentralen olfaktorischen Systems. Betroffen sind hierbei vor allem der Bulbus olfactorius, der primäre olfaktorische Kortex und sekundäre olfaktorische Areale. Eine Reversibilität dieser Volumenänderungen des Bulbus olfactorius ist nach Verbesserung des Riechvermögens infolge einer Nasennebenhöhlenoperation bei sinusalen Riechstörungen beschrieben. Diese Studie untersucht mittels Hochfeld-MRT die Reversibilität der Volumenabnahmen in den dem Bulbus olfactorius übergeordneten olfaktorischen Hirnarealen.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius  
Adresse: Lessingstrasse 2, 07743 Jena  
orlando.guntinas@med.uni-jena.de  
www.hno.uniklinikum-jena.de



**Strukturelle und funktionelle Veränderungen der mimischen Muskulatur bei Fazialisparese**

(Dr. Gerd Fabian Volk), IZKF 2012-2013

Funktionelle bildgebende Verfahren und volumetrische Methoden werden auf mimische Muskulatur und Nervus facialis angewendet, um bei Patienten mit Fazialisparese die Gesamtheit der Schädigung vom Cortex bis zur mimischen Muskulatur besser charakterisieren zu können. Reduzierte Beweglichkeit, Perfusionsabnahme, Umbauvorgänge und Atrophie sind Phänomene, die wir sowohl bei akuten als auch bei chronischen Paresen nachweisen können und zu denen wir longitudinale Untersuchungen durchführen (Abb.).

## Weitere Projekte

**Rapid Prototyping für die Entwicklung und Herstellung individualisierter CPAP-Masken und für individualisierte Planungsmodelle** (Dr. Gerlind Schneider), AiF 2011-2014

**Entwicklung und klinische Bewertung von patientenspezifischen Implantaten aus einem Tricalciumphosphat-Polymer-Kompositmaterial** (Dr. Gerlind Schneider), AiF 2011-2013

**Einfluss der Navigation und deren Visualisierung auf die Sicherheit und Effizienz ultraschallgestützter Punktionen am Phantommodell**

(Dr. Gerd Fabian Volk), eZono AG 2012-2013

## Herausragende Leistungen

Die Wissenschaftler der Klinik organisierten im September 2012 den ersten Jenaer  $\mu$ CT-Workshop mit interdisziplinärer Beteiligung.

Particularly the interdisciplinary scientific activities were enlarged. This is reflected by most of the scientific projects described. A new research focus is the development and application of photonic methods in tumor diagnosis.

## Research projects

**Development of methods for shape related production of plastic parts with macro material gradient**

The objective is to develop manufacturing processes for plastic molded components with pre-adjustable and defined material hardness gradients. These materials should be applied in automotive industry, automation technology, and in medical technology. Our subproject aims at development and validation of complex human face models for surgical training, as well as at development and evaluation of new tracheostomy tubes, based on the new gradient materials.

**Improving MALDI-MSI for a better characterization of tumor cells and their environment**

MALDI-MSI can determine the spatial distribution of unknown compounds in complex tissues with a single label-free measurement while maintaining the cellular integrity within the tissue. The target of this project is to define molecular incidents during genesis and progression of cancer cells, identify appropriate biomarkers, and promote a more individualized therapy for cancer

**Development of an expert system for patients with sudden sensorineural hearing loss**

The reasons for sudden sensorineural hearing loss are unknown. Probably, a transient disturbance of the local inner ear blood flow is responsible for the disease in part of the patients. The project is analyzing the hypothesis that this disturbance is the result of an deregulated autonomic function.

**Study on the reversibility of volume decreases in the gray matter of patients with sinusal dysosmia after functional endoscopic sinus surgery**

Loss or impairment of the olfactory sense lead to volume decreases in the central olfactory system. Here, involvements of the olfactory bulb, the primary olfactory cortex and of secondary olfactory areas are observed. Furthermore, reversibility of these changes after improvement of the olfactory performance following functional endoscopic sinus surgery in patients with sinusal dysosmia was shown for the olfactory bulb. Aim of the current study is to proof the reversibility of volume loss for cerebral areas beyond the olfactory bulb using high field MRI techniques.

**Functional imaging and volumetric methods helping characterization of the cortex**

Functional imaging tools and volumetric methods are used to quantify the structure and functional status of mimic muscles in order to improve the assessment of facial nerve function in patients with long-term sequelae due to chronic facial nerve palsy (Fig.).

## Further projects

**Rapid prototyping for the development and production of individualized CPAP masks and individualized planning models**

**Development and clinical evaluation of patient-specific implants from a tricalcium phosphate-polymer composite material**

**Influence of navigation and its visualization on safety and efficiency of ultrasound-guided fine needle aspiration using a phantom model**

## Outstanding achievements

In September 2012, the first interdisciplinary  $\mu$ CT workshop was held at the department of Otorhinolaryngology.

Abb. (S. 88): Segmentierung der mimischen Muskulatur aus einem T1-gewichteten MRT-Scan des Trio 3Tesla MRT mit einer räumlichen Auflösung von 1x1x1mm bei einem gesunden Probanden. Ein Großteil der sehr dünnen und oberflächlichen Muskulatur ist darstellbar und bei Gesunden überwiegend symmetrisch angelegt. Fig. (p. 88): Segmentation of the mimic musculature in a healthy subject using a T1 MRI scan, 3 Tesla Trio, with a spatial resolution of 1x1x1mm. Most of the very thin and superficial mimic facial muscles are detectable. The majority of mimic muscles are created symmetrically on both sides of the face.

## Publications

- Brodoehl S, Klingner C, Volk GF, Bitter T, Witte OW, Redeker C. Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3T-MRI. 2012. Mov Disord. 27:1019-25
- Irintchev A, Schachner M. The injured and regenerating nervous system: immunoglobulin superfamily members as key players. 2012. Neuroscientist. 18:452-66
- Mika J, Clanton TO, et al. Surgical Preparation for Articular Cartilage Regeneration Without Penetration of the Subchondral Bone Plate In Vitro and In Vivo Studies in Humans and Sheep. 2011. Am. J. Sports Med. 39:624-31
- Oertel K, Spiegel K, et al. Phase I trial of split-dose induction docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) chemotherapy followed by curative surgery combined with postoperative radiotherapy in patients with locally advanced oral and oropharyngeal squamous cell cancer (TISOC-1). 2012. BMC Cancer. Oct 20, 12:483. doi: 10.1186/1471-2407-12-483.
- Meyer T, Guntinas-Lichius O, et al. Multimodal nonlinear microscopic investigations on head and neck squamous cell carcinoma: Toward intraoperative imaging. 2012. Head Neck. Sep 18. doi: 10.1002/hed.23139.

# Klinik für Hautkrankheiten

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 von neuen antimikrobiellen und hautpflegenden Substanzen sowie der Rolle von Defensinen bei infektiösen Hautkrankheiten. Darüber hinaus gilt eine besondere Aufmerksamkeit der Entwicklung innovativer optischer Verfahren zur Diagnostik von Hautkrankheiten, insbesondere beim Hautkrebs, und der Prävention von beruflichen Hauterkrankungen.

## Forschungsprojekte

**Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren: Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung** (Prof. Dr. Peter Elsner), DGVU 2010-2013

Ziel des Forschungsvorhabens ist es, Instrumente zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung sowie zur beruflichen und außerberuflichen Expositionserfassung und deren Bewertung zu entwickeln und zu validieren. Ein besonderer Schwerpunkt ist die Erfassung der beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung. Im Anschluss sollen dann die entwickelten Instrumente in zwei Fall-Kontrollstudien eingesetzt werden.

**In vivo-Evaluationsmodelle zur Überprüfung der Wirkung von Hautschutzexterna: Bestimmung der schützenden Wirksamkeit und Vergleichbarkeit** (Prof. Dr. Peter Elsner), DGVU 2007-2012

In diesem Projekt werden humane *in-vivo*-Evaluationsmodelle zur Wirksamkeitstestung von Hautschutzmitteln für verschiedene repräsentative Irritantiengruppen entwickelt unter Verwendung von Modellirritantien und Referenzprodukten.

**TAP: Thüringer Applikationsplattform für homogene Polysaccharidchemie** (PD Dr. Uta-Christina Hipler), BMBF 2011-2012

Die homogene Zellulosechemie hat das Potenzial, völlig neue Trägermaterialien und bioaktive Polymerwerkstoffe zu liefern. Das Ziel der WK-Potenzial-Initiative TAP ist es, die Grundlagen für die industrielle Herstellung von Aminocellulosen ausgehend von Lösungen des Polymers zu erforschen und die hergestellten Aminocellulosen hinsichtlich ihrer Bioverträglichkeit, Hämostabilität und der antimikrobiellen Wirksamkeit zu charakterisieren und so neue Anwendungsfelder zu erschließen (Abb.).

**HighOmics: Etablierung von High Throughput-Verfahren zur postgenomischen Biomarkersuche für die Routine-diagnostik** (Prof. Dr. Johannes Norgauer), TAB 2010-2013

Projekthinhalt ist die Erstellung einer Bioprobenbank von Patienten mit Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (PsA) mit anschließender Aufbereitung von Serumfraktionen als Analysequelle für die Entwicklung, Erprobung und Applikation von automatisierten Analysetools zur Identifizierung proteomischer Biomarkerkandidaten unter Verwendung nativer Fraktionierungsschritte.

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Elsner  
Adresse: Erfurter Str. 35, 07743 Jena  
info@derma-jena.de  
www.derma.uniklinikum-jena.de

**Farbmessgerät zur Messung und Auswertung von Hautveränderungen für den Einsatz in Arztpraxen** (PD Dr. Martin Kaatz), TAB 2011-2013

Ziel des vorliegenden Projektes ist es, auf Basis von Mehrbereichsensoren hochgenaue und kompakte OEM-Farbmesssysteme als modularen Demonstrator zu entwickeln, der für unterschiedliche Hautmessungen und Pigmentbestimmungen geeignet ist.

## Weitere Projekte

**In vivo-Evaluierung von Hautreinigungsprodukten** (Prof. Dr. Peter Elsner), DGVU 2007-2012

**Defensine und infektiöse Hautkrankheiten** (Prof. Dr. Johannes Norgauer), DFG JSMC 2009-2012

**DermaWAID: Entwicklung dermatologisch geprüfter Hautpflegeprodukte auf Basis des Färberwaides *Isatis tinctoria L.*** (PD Dr. Uta-Christina Hipler), TAB 2011-2013

**Nanocell Care: Interdisziplinäre Erforschung und Entwicklung intelligenter, aktiver Wundauflagen auf Basis bakteriell synthetisierter Nanocellulose** (PD Dr. Uta-Christina Hipler), TMBWK 2010-2012

**Wachstumskern J-1013 – Verbundprojekt 4: Antimikrobielle Schichten** (PD Dr. Uta-Christina Hipler), BMBF 2010-2013

**Textil und Haut: Textilien für kosmetische und pharmazeutische Nutzung** (PD Dr. Uta-Christina Hipler), BMWi 2009-2011

**Hirnstrukturelle Alterationen während der ersten Jahre einer schizophrenen Erkrankung – sind neurobiochemische Ursachen verantwortlich?** (PD Dr. Uta-Christina Hipler), DFG 2009-2012

**Woundoptomizer: Mehrphotonen-Endoskopie macht Wundheilung sichtbar** (PD Dr. Martin Kaatz), BMBF 2010-2013

## Herausragende Leistungen

Die Wissenschaftler der Klinik richteten im September 2012 bereits zum zehnten Mal das Jenaer Mykologiesymposium und den Mykologiekurs aus.

# Dermatology

The clinic of Dermatology at 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 defensins in infectious skin diseases. Above all, the focus is set on development of innovative optical devices for the diagnosis of skin diseases, especially skin cancer, and the prevention of occupational skin diseases.

## Research projects

**Malignant skin tumors due to UV radiation. Criteria for discerning occupational and non-occupational causes**

The aim of the project is to develop tools for dermatological detection and quantification of photo damage, as well as for professional and non-occupational exposure assessment, and to validate them. A particular focus is the assessment of professional and non-occupational exposure to UV radiation. In a follow-up project, the developed tools will be used in two case-control studies.

**In vivo evaluation models of skin protective product efficacy**

Skin protective products are important tools in the prevention of occupational contact dermatitis. In this research project, *in vivo* human test methods are developed to prove their efficacy against representative irritants from the workplace.

**TAP: Thuringian application platform for homogeneous polysaccharide chemistry** (Fig.)

Homogeneous cellulose chemistry features the potential for delivering new carrier materials and bioactive polymers. The goal of the 'WK potential' initiative TAP is the study of the up-scaling of homogeneous aminocellulose synthesis for industrial manufacture and the characterization of the products obtained in regards to biocompatibility, hemocompatibility and antimicrobial activity.

**HighOmics: 'High-throughput' procedures for the search of post genomic biomarkers in routine diagnostic**

A biobank of patients with psoriasis and psoriasis-arthritis will be constructed for the subsequent preparation of serum fractions for development, testing and application of automated analysis tools for identification of proteomic biomarker candidates.

**Chromatometer for measurement and evaluation of changes of the skin**

Measurement of skin color and determination of pigmentation has become crucial for dermatologic research, processing and applications. The goal of the project is the development of highly accurate and compact OEM colour systems that are applicable for various skin measurements.

## Outstanding achievements

In September 2012, scientists of the clinic organized the 10th mycology symposia with practical course in Jena.

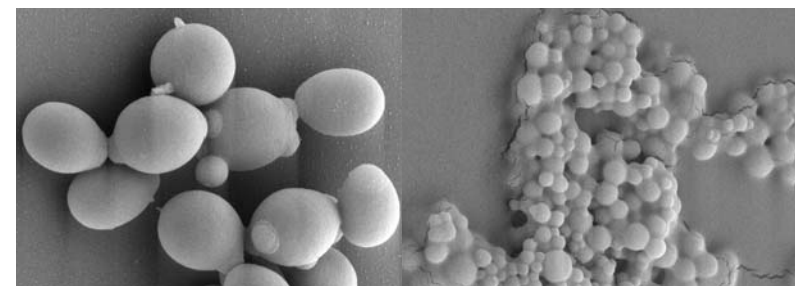


Abb.: Die REM-Aufnahme (l.) von unbehandelten *Candida albicans* Zellen zeigt große rundliche Zellen mit typischen Sprossansätzen. Nach Behandlung mit einer antimikrobiellen Substanz aus dem TAP-Projekt verlieren sie an Größe und Form (r.) und sterben ab. Fig.: The SEM picture (on the left) of untreated *Candida albicans* cells shows large round cells with typical budding dots. In contrast, cells treated with one of the antimicrobial substances of the TAP project quickly lose their size and shape (on the right) and die.

## Further projects

**In vivo evaluation of occupational skin cleaning products**

**Defensins and Infectious Skin Diseases**

**DermaWAID: Development of dermatologically tested skin care products on basis of the Woad *Isatis tinctoria L.***

**Nanocell Care: Research and development of intelligent active wound dressings based on bacterial nano cellulose**

**Antimicrobial coatings**

**Textiles and skin – textiles for cosmetic and pharmaceutical applications**

**Alterations in brain structure in early schizophrenic disorder – are neurobiochemical causes responsible?**

**Woundoptomizer**

## Publications

- Schliemann S, Petri M, Elsner P. How much skin protection cream is actually applied in the workplace? Determination of dose per skin surface area in nurses. 2012. Contact Dermatitis. 67:229-233
- Schliemann S, Antonov D, Manegold N, Elsner P. Sensory irritation caused by two organic solvents-short-time single application and repeated occlusive test in stingers and non-stingers. 2011. Contact Dermatitis. 65:107-114
- Koehler MJ, et al. Clinical application of multiphoton tomography in combination with confocal laser scanning microscopy for in vivo evaluation of skin diseases. 2011. Exp Dermatol. 20:589-594
- Koehler MJ, Preller A, Elsner P, König K, Hipler UC, Kaatz M. Non-invasive evaluation of dermal elastosis by in vivo multiphoton tomography with autofluorescence lifetime measurements. 2012. Exp Dermatol. 21:48-51
- Berod L, et al. PI3K $\gamma$  deficiency delays the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis and ameliorates its clinical outcome. 2011. Eur J Immunol. 41:833-44

# Innere Medizin I: Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Internistische Intensivmedizin

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Kardiologie liegt in der Entwicklung und Anwendung von implantierbaren Klappen in Aorten-, Mitral- oder Trikuspidalposition, sowie in der Entwicklung von weiteren, direkt im Herzen implantierbaren Devices. Diese Entwicklungen wurden viermal durch den BMBF-Innovationspreis gefördert (2002, 2004, 2008, 2010). Die Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung erweitert den Forschungsschwerpunkt um die Grundlagenwissenschaften im Bereich Stammzellenforschung, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz und Angiologie. In der Pneumologie liegt der Forschungsschwerpunkt im Bereich der COPD. Im biplanen Hybridlabor kann in Zusammenarbeit mit Kardiologie und Anästhesie die klinische Forschung im Bereich Klappeninterventionen realisiert werden. Es wurden mehr als 200 kathetergestützte Klappenimplantationen in Aortenposition vorgenommen.

## Forschungsprojekte

### Entwicklung eines Verfahrens zum perkutanen Mitralklappenersatz (PD Dr. Alexander Lauten), BMBF 2011–2013

Das Projekt hat die Entwicklung einer perkutan implantierbaren Mitralklappenprothese zum Ziel, die in einem transvaskulären Zugang unter Vermeidung einer offenen Operation, also ohne Narkose, Thorakotomie und Einsatz der extrakorporalen Zirkulation implantiert werden kann. Die Klappenprothese soll mit Hilfe besonderer Verankerungselemente eine Fixierung am Mitralapparat ermöglichen. Neben der Anwendung als primäres interventionelles Verfahren bei Hochrisikopatienten wäre ein solches System als alternatives Behandlungsverfahren auch dann einsetzbar, wenn andere perkutane Rekonstruktionsverfahren der Mitralklappe nicht zum gewünschten Erfolg führen.

### Einwanderung zirkulierender DCPs in das infarzierte Myokard und pro-inflammatorische Antwort beim akuten Myokardinfarkt (PD Dr. Atilla Yilmaz), IZKF 2010–2011

Zirkulierende dendritische Prekursorzellen (DCP) und Serumspiegel von TNF $\alpha$ , IL -2, -4, -5, -6, -10 und -12 wurden gemessen im Blut von Patienten mit NSTEMI und STEMI akutem Myokardinfarkt (AMI) und mit Kontrollen verglichen. In Patienten mit AMI wurde ein signifikanter Abfall von zirkulierenden mDCPs, pDCPs und tDCPs beobachtet. Die Serumspiegel von IL-6, -10, -12 und TNF $\alpha$  waren signifikant höher bei AMI-Patienten. Die immunhistochemischen Färbungen zeigten signifikant höhere Zahlen an DCs, T-Zellen und Makrophagen im infarzierten Myokard. Wir vermuten, dass im Rahmen des Myokardinfarktes zirkulierende DCs in das Infarktareal einwandern und dort durch eine vermehrte Inflammation eine zusätzliche myokardiale Schädigung bewirken.

### Patientenalter, oxidativer Stress und Plastizität Fett-abgeleiteter Stammzellen (Prof. Dr. Maria Wartenberg)

Fett-abgeleitete Stammzellen sind eine vielversprechende Quelle von Stammzellen für regenerative Zelltherapien und können von Patienten jeden Alters gewonnen werden. Es ist bisher weitgehend unbekannt, in wie weit und warum das Patienten-Alter die Expression von Stammzell-Genen und die Plastizität, d.h. die Differenzierungskapazität der Stammzellen beeinflusst. Diese Information ist jedoch unabdingbar um einschätzen zu können, welches Lebensalter optimal für eine Stammzellspende ist.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans R. Figulla  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Hans.Figulla@med.uni-jena.de  
www.kim1.uniklinikum-jena.de

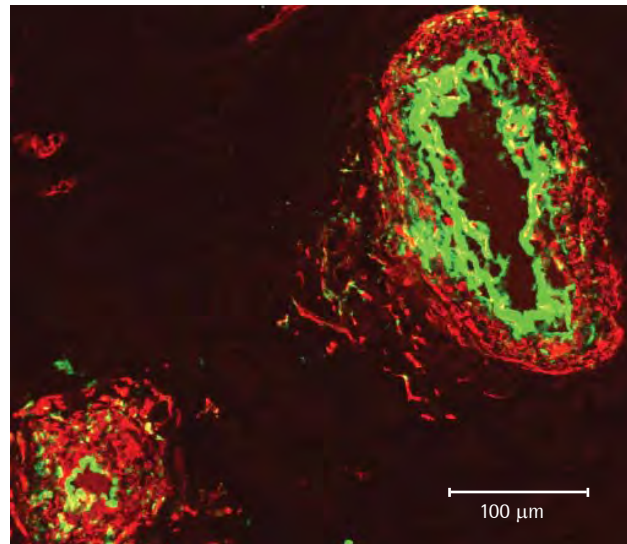


Abb.: Transplantatvaskulopathie in durch chronische Abstoßungsprozesse verändertem Myokardgewebe: Die lumeneinengenden Intimaproliferationen bestehen u.a. aus aktivierten glatten Gefäßmuskulzellen (rot) und zeigen deutliche Reexpression von ED-A<sup>+</sup>-Fibronectin (grün), einem vielversprechenden molekularen Target für Antikörper-basierte zielgerichtete Diagnose- und Therapiestrategien.

Fig.: Cardiac allograft vasculopathy in cardiac tissue showing chronic rejection: intimal proliferation causing luminal obstruction entails activated vascular smooth muscle cells (red) and shows a relevant re-expression of ED-A<sup>+</sup> fibronectin (green) which thereby qualifies as an excellent molecular target for an antibody based delivery of diagnostic agents or drugs.

### PRIAT: Profiling der Therapieeffekte Antikörper-basierter zielgerichteter Behandlungsstrategien

(PD Dr. Marcus Franz), EU 2012–2014

Antikörpertherapien haben die Behandlung u.a. von Krebsleiden revolutioniert. Doch nur bei einem Teil der Patienten lassen sich zufriedenstellende Effekte erzielen. Es gilt, das therapeutische Potential zu verbessern und Mechanismen der Therapieantwort zu entschlüsseln. Mittels HLA-Peptidomanalyse wird die therapieassoziierte Immunantwort untersucht, indem zirkulierende HLA-Moleküle detektiert und die assoziierten Peptide sequenziert werden. So erfolgt ein Profiling von Therapieeffekten bei Tumor- bzw. Arthritis-Patienten und in einem kardialen Rejektionsmodell (Abb.).

### Entwicklung eines Ciglitazon-beschichteten, nicht-polymerischen Stents

(PD Dr. Tudor Pörner), Industrieförderung 2010–2013

In diesem Projekt wurde ein neuer polymerfreier medikamenten-freisetzender Stent entwickelt. Als Beschichtungs-Substanz kommt dabei der PPAR- $\gamma$ -Agonist Ciglitazon zum Einsatz, wodurch eine starke Inhibition der Neointimaproliferation bei gleichzeitiger optimaler Endothelialisierung erzielt werden soll. Dabei sollen Proliferation und Endothelabdeckung tierexperimentell sowohl *in vivo* durch optische Kohärenztomographie (OCT), als auch post mortem durch Histologie und Immunhistochemie der entnommenen Arteriensegmente untersucht werden.

# Internal Medicine I: Cardiology, Angiology, Pneumology and Intensive Care

The main focus in research lies on the development and implantation of percutaneous implantable valves in aortic, mitral and tricuspid position and of additional devices, which are implantable directly into the heart. These developments were four times awarded with the BMBF Innovationspreis. The area of molecular cardiology covers the subject stem cell research, and further subjects are molecular mechanisms in arteriosclerosis, heart failure, and angiology. Pneumology research concentrates on the area of chronic pulmonary lung disease (COPD).

In the hybrid cathlab, the cooperation of cardiothoracic surgeons, anesthesiologists and cardiologists was established to realize percutaneous valve implantation. Meanwhile more than 200 percutaneous valve implantations were performed in order to treat aortic stenosis.

## Research projects

### Development of percutaneous mitral valve implantation system

Today, transcatheter therapy offers a valuable therapeutic option for patients with aortic valve disease and high risk for conventional surgery. Despite these advances, no interventional approach is yet available to treat mitral valve disease. Surgical valve repair carries an operative mortality of five percent in this patient population. Thus, a percutaneous approach would broaden the treatment options in this difficult patient population. The purpose of the above project is to develop and investigate transcatheter devices and concepts for percutaneous treatment of mitral valve disease. Due to the demographic development, an increasing need for less invasive therapeutic options can be predicted.

### Recruitment of circulating DCPs into the infarcted myocardium and pro-inflammatory response in acute myocardial infarction

Circulating dendritic cell precursors (DCP) and serum levels of TNF $\alpha$ , IL -2, -4, -5, -6, -10 and -12 were analyzed by flow cytometry in blood of patients with NSTEMI and STEMI acute myocardial infarction (AMI) compared with controls. Post-mortem myocardial specimens of patients with AMI and healthy myocardium of accident victims were immunostained for mDCs, T-cells and macrophages. In patients with AMI, a significant decrease in circulating mDCPs, pDCPs and tDCPs was observed. Serum levels were significantly higher in patients with AMI for IL-6, -10, -12 and TNF $\alpha$ . Immunostaining revealed significantly higher number of DCs, T-cells and macrophages in infarcted myocardium. We assume that circulating DCs are recruited into the infarcted myocardium upon AMI, and that they are promoting inflammation resulting in further myocardial damage.

### Profiling of stemness, oxidative stress and plasticity in adipose-derived stem cells of aging patients

Adipose tissue derived stem cells (ADSC) are a promising source of stem cells for regenerative medicine since patients even at advanced age can donate fat tissue. Up to now it is unknown whether and why the patient age determines the expression of stem cell genes and plasticity, i.e. the potential for differentiation. However, this information is essential to estimate which stage of life represents the optimum condition for stem cell isolation.

### PRIAT: Profiling Responders In Antibody Therapies

Therapeutic antibodies have revolutionized the therapy of cancer or arthritis. Because only a subset of patients benefits, there is a need to increase therapeutic potency and to understand the molecular basis for treatment response. HLA-peptidome analysis will be utilized for gaining information on the immune response. The methodology is based on the fact that circulating HLA molecules in complex with peptides can be detected and the peptides can be sequenced by mass spectrometry. Thus, profiling of treatment responses in cancer, arthritis and cardiac rejection will be performed (Abb.).

### A novel ciglitazone-coated non-polymeric stent

This project focuses on the engineering of a novel polymer-free drug eluting stent. The system is able to deliver the PPAR- $\gamma$  agonist Ciglitazone coated on a microporous metallic stent surface to the vessel wall, which results in a strong inhibition of neointima proliferation to prevent restenosis without significant impairment of endothelial stent coverage. We are currently testing this technology in animal models by optical coherence tomography *in vivo*, validated by post mortem studies using light microscopy, confocal microscopy and scanning electron microscopy of the arterial specimens.

## Publications

- Lauten A, Zahn R, Horack M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. 2012. JACC Cardiovasc Interv. 5:552-9
- Franz M, Neri D, Berndt A. Chronic cardiac allograft rejection: critical role of ED-A(+) fibronectin and implications for targeted therapy strategies. 2012. J Pathol. 226:557-61
- Kretzschmar D, Betge S, Windisch A, et al. Recruitment of circulating dendritic cell precursors into the infarcted myocardium and pro-inflammatory response in acute myocardial infarction. 2012. Clin Sci. 123:387-98
- Bekhtereva MM, Finkensieper A, Binas S, et al. VEGF-mediated PI3K class IA and PKC signaling in cardiomyogenesis and vasculogenesis of mouse embryonic stem cells. 2011. J Cell Sci. 124:1819-30
- Otto S, Seeber M, Fujita B, et al. Microembolization and myonecrosis during elective percutaneous coronary interventions in diabetic patients: an intracoronary Doppler ultrasound study with 2-year clinical follow-up. 2012. Basic Res Cardiol. 107(5):289



Die Forschungsaktivitäten der Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie konzentrieren sich in der Grundlagenforschung auf die molekularen Mechanismen der Signaltransduktion bei soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien. In der translationalen Forschung werden die Wirkprinzipien neuer Substanzklassen für die Behandlung von Leukämien und Lymphomen sowie die diagnostische Relevanz zirkulierender Tumorzellen bearbeitet. Die Anwendung innovativer Therapeutika im Rahmen multizentrischer Studien steht in der klinischen Forschung im Vordergrund.

Direktor: Prof. Dr. Andreas Hochhaus  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
onkologie@med.uni-jena.de  
www.kim2.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

**TIGER-Studie** (Prof. Dr. Andreas Hochhaus), 2012-2020

Gegenstand dieser multizentrischen Phase-III-Studie ist die Behandlungsoptimierung bei neu diagnostizierten Ph und/oder BCR-ABL-positiven Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in chronischer Phase mit Nilotinib- vs. Nilotinib+PEG-Interferon-Induktion und Nilotinib- oder PEG-Interferon-Erhaltungsphase. Dabei ist der Nachweis der verbesserten molekularen Remission unter der Kombinationstherapie aus Nilotinib und Nilotinib plus PEG-Interferon  $\alpha$ -2b und der Testung des Absetzens der Therapie nach Nilotinib und nach Nilotinib/PEG-Interferon  $\alpha$ -2 das Hauptziel.

**Standardisierung der molekularen Verlaufskontrolle bei der CML** (Prof. Dr. Andreas Hochhaus) 2010-2012

Im Rahmen des EUTOS-Projektes des Europäischen Leukämienetztes erfolgt unter Leitung der Labore in Mannheim, Salisbury und Jena die Standardisierung der molekularen Verlaufskontrolle und der Mutationsdiagnostik bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie. Ringversuche werden unter Beteiligung von 67 Laboren europaweit durchgeführt.

**Epigenetische Veränderungen in myelodysplastischen und myeloproliferativen Erkrankungen als Grundlage für neue Therapiekonzepte** (Dr. Thomas Ernst), IZKF 2010-2012

In Vorarbeiten konnten neue und häufige Mutationen innerhalb epigenetischer Regulator-Gene in Patienten mit myelodysplastischen und myeloproliferativen Erkrankungen identifiziert werden. Insbesondere gelang die Identifizierung und funktionelle Charakterisierung bislang unbekannter Mutationen des Histon-Methyltransferase-Gens EZH2. Unter Verwendung modernster Hochdurchsatz-Technologien sind weiterführende qualitative und quantitative Mutationsanalysen geplant. Basierend auf den gewonnenen molekularen Daten ist die Planung einer klinischen Studie zur Untersuchung neuer epigenetischer Therapiekonzepte vorgesehen.

**Charakterisierung von Auto-Antikörpern gegen den PDGF-Rezeptor bei chronischer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion** (Dr. Sebastian Scholl), Dt. Krebshilfe 2009-2011

Im Rahmen des Projektes soll ein im klinischen Alltag anwendbares Verfahren zur schnellen und quantitativen Messung von Anti-PDGF-Rezeptor-Antikörpern in Patientenserum (ELISA mit rekombinanten Rezeptorfragmenten) etabliert werden. In retrospektiven Untersuchungen werden individuelle Kinetiken der Bildung dieser Antikörper analysiert. Ziel weiterführender Studien ist die prospektive Evaluierung von neuen Therapiestrategien für die chronische GvHD: Einsatz von Imatinib bei Patienten mit hohen Antikörpertitern vor Manifestation der fibrotischen Veränderungen.

**NanoMed: Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin** (Dr. Joachim Clement), BMBF 2010-2013 (Abb.)

Nanopartikel wechselwirken mit biologischen Systemen, wie Geweben oder Zellen auf unterschiedliche Weise. Nach Interaktion mit der extrazellulären Matrix und der Zellmembran kommt es zur Aufnahme der Partikel ins Zellinnere. Der chemische und strukturelle Aufbau der Nanopartikel, aber auch die Konzentration prägen die biologische Wirkung. Um die Nanopartikelkerne, die Hüllmaterialien und die Kern-Hülle-Teilchen hinsichtlich ihrer zellphysiologischen und toxikologischen Effekte bewerten zu können, soll ein standardisiertes *in vitro*-Testsystem etabliert werden.

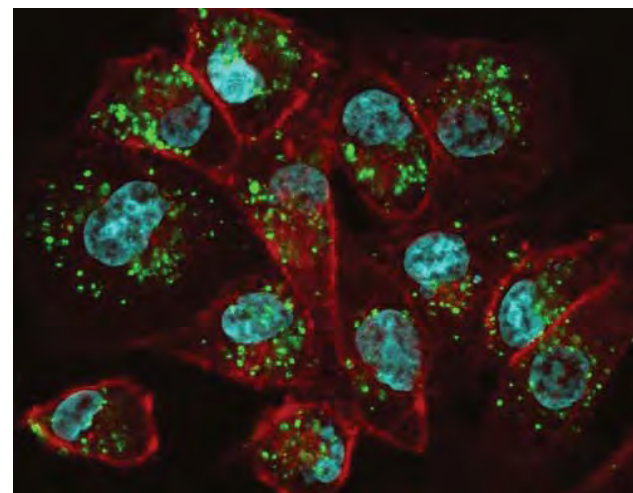


Abb.: Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (grün) in Endothelzellen (rot). Die Zellkerne sind mit DAPI angefärbt (blau).  
Fig.: Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (green) in endothelial cells (red). The cell nuclei are stained with DAPI (blue).

## Weitere Projekte

**Charakterisierung des NF $\kappa$ B-Signalweges in Zellmodellen sowie an Primärzellen der AML** (Dr. Sebastian Scholl) Deutsche José Carreras Leukämie – Stiftung, 2011-2013

**MiNa-CTC: Erarbeitung eines mobilen mikrosystem-technischen Gesamtsystems für Anreicherung, Nachweis und Charakterisierung zirkulierender Tumorzellen** (Dr. Joachim Clement), BMBF 2011-2013

**Eliminierung leukämischer Stammzellen** (Prof. Dr. Andreas Hochhaus), CIRM/BMBF 2011-2014

The main research topics of the Clinic of Hematology and Oncology consist of

- 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 multicenter phase I-IV studies.

## Research projects

### Tiger study

Advances in CML therapy led to an expected survival prolongation of >20 years after diagnosis. So far, discontinuation of tyrosine kinase inhibitors led to recurrence of disease in the majority of patients. The trial aims to improve treatment strategies in CML by improving induction therapy and deescalating maintenance therapy using low dose IFN as inducer of immuno-surveillance. The trial will provide important data on the duration of active therapy in CML patients. Considering the rapidly increasing prevalence of CML, this is of individual but also socio-economic importance.

### Standardization of molecular monitoring of CML patients

Under the leadership of the research labs of Mannheim, Salisbury and Jena the molecular follow-up procedures and the mutation diagnosis from CML patients is standardized. The project is under the auspices of the European LeukemiaNet within the EUTOS project. 67 laboratories all over Europe participate in the interlaboratory tests.

### Epigenetic dysregulation in myelodysplastic and myeloproliferative neoplasms as basis for novel therapies

Recently, novel and frequent mutations of epigenetic regulator genes were identified in patients with myelodysplastic and myeloproliferative neoplasms. Our research group has identified novel inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2. We will continue functional characterization of these mutations as well as further genome-wide mutation screens for epigenetic dysregulation using novel high-throughput technologies (e.g. next-generation sequencing). Based on these findings, we will assess the potential of new epigenetic abnormalities as therapeutic targets in clinical studies.

### Characterization of PDGF receptor specific auto-antibodies in chronic graft versus host disease

The aim of the project is the establishment of diagnostic procedures to detect autoantibodies directed against the PDGF (platelet-derived growth factor) receptor in patients who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. These methods will be used for analysis of patient sera dependent on the occurrence of a GvHD (graft versus host disease) following transplantation. The identification of patients who might benefit from a targeted therapy - e.g. with imatinib - prior to the development of GvHD reflects the main clinical aspect of this study.

### NanoMed: Toxicological characterization of nanomaterials for diagnostic imaging in medicine (Fig.)

The interaction of nanoparticles with biological systems is tissue and cell-type specific. After attachment to the extracellular matrix and the cell membrane the particles are internalized by endocytotic mechanisms. The chemical composition and structure of the nanoparticles as well as the concentration affect the interaction process. In order to systematically analyze and evaluate the physiological and toxicological effects of core-shell nanoparticles on biological systems, a standardized *in vitro* test system has to be established.

### Further projects

### Characterization of the NF $\kappa$ B signaling pathways in acute myeloid leukemia

**MiNa-CTC: Development of a mobile microsystems-based technical solution for the enrichment, detection and characterization of circulating tumor cells**

### Dual Targeting of Tyrosin Kinase and BCL2 Signaling for Leukemia Stem Cell Eradication

## Publications

- Schmidt T, et al. Loss or Inhibition of Stromal-Derived PIGF Prolongs Survival of Mice with Imatinib-Resistant Bcr-Abl1(+) Leukemia. 2011. Cancer Cell. 19:740-753
- Zirm E, et al. Ponatinib may overcome resistance of FLT3-ITD harbouring additional point mutations, notably the previously refractory F691I mutation. 2012. Brit. J. Haematol. 157:483-492
- Klag T, et al. Omacetaxine mepesuccinate prevents cytokine-dependent resistance to nilotinib in vitro: potential role of the common beta-subunit c of cytokine receptors. 2012. Leukemia. 26:1321-28
- Ernst T, et al. A somatic EZH2 mutation in childhood acute myeloid leukemia. 2012. Leukemia. 26:1701-3
- Hofheinz RD, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. 2012. Lancet Oncol. 13:579-88

# Innere Medizin II: Palliativmedizin

Chefärzte: PD Dr. Ulrich Wedding/Apl. Prof. Dr. Winfried Meißner  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
palliativ@med.uni-jena.de  
www.kim2.uniklinikum-jena.de/Palliativmedizin.html

Die Abteilung für Palliativmedizin wurde im Jahr 2009 eröffnet (Abb.). Für die stationäre Behandlung stehen zwölf Betten zur Verfügung. Die ambulante Mitbetreuung erfolgt über einen Vertrag zur integrierten Versorgung seit 2009. Forschungsaktivitäten finden in den Bereichen symptomorientierte Therapie, Patientencharakteristika als Basis von Versorgungsentscheidungen, Ergebnis und Qualität für Patienten und Angehörige und Geriatrische Onkologie statt.

Der Berichtszeitraum war geprägt durch die weitere klinische Etablierung der Abteilung, die Übernahme des spezialisierten ambulanten Palliativversorgungs (SAPV) für Jena und den Saale-Holzland-Kreis; wissenschaftlich von der Fortführung des Krebs-hilfeprojektes und der Etablierung klinischer Studien in der Geriatrischen Onkologie, vom Aufbau eines Qualitätssicherungsprojektes in der SAPV und eines Projektes zur Teamkommunikation.

In der Lehre konnte der neu geschaffene Querschnittsbereich 13 „Palliativmedizin“ etabliert werden, der in engem Dialog mit den Studierenden gestaltet wurde. Neben Bedside-Teaching-Formaten wurden zwei Skills-Lab-Module entwickelt, die im Rahmen von Rollenspielen mit Schauspielstudenten praktische Fähigkeiten in den Bereichen Kommunikation in End-of-Life-Situationen und Therapiebeendigung vermitteln.

## Forschungsprojekte

### QUAPS: Qualitätsverbesserung in der Spezialisierten Ambulanten Palliativversorgung

(Prof. Dr. Winfried Meißner), 2011–2013

Seit sechs Jahren haben Patienten Anspruch auf Spezialisierte Ambulante Palliativmedizinische Versorgung (SAPV). Außer allgemeinen Zielen wie „Verbesserung der Lebensqualität“ und „Verbleiben in der häuslichen Umgebung“ sowie wenigen Struktur- und Prozessvoraussetzungen existieren jedoch kaum Operationalisierungen von Parametern, die die Versorgungsqualität adäquat beschreiben. Ziel des Projektes ist die Entwicklung eines ergebnisorientierten Assessments relevanter Qualitätsparameter aus Patienten- und Angehörigenperspektive. Es handelt sich um ein multizentrisches Projekt mit Zentren in Thüringen und Sachsen.

### Etablierung eines ambulanten Palliativdienstes, eines palliativmedizinischen Konsiliardienstes und wissenschaftliche Begleitung der Inbetriebnahme des Zentrums für Palliativmedizin

(PD. Dr. Ulrich Wedding), Deutsche Krebshilfe 2009–2011

Patienten in palliativer Behandlungssituation können stationär auf der Normalstation, stationär in spezialisierten Einrichtungen, und ambulant mit Unterstützung eines spezialisierten ambulanten Palliativteams betreut werden. Ziel des Projektes ist es, Patientencharakteristika zu identifizieren, die helfen zu entscheiden, welche Versorgungsform für den jeweiligen Patienten die geeignete ist. Hierzu werden in den Bereichen der Versorgung prospektiv Patienten- und Krankheitscharakteristika erhoben. Diese Daten werden auf ihre Assoziation mit der Art der Betreuung und dem Verlauf der Betreuung untersucht.

### IN-GHO®: Patientenregister der Initiative Geriatrische Hämatologie und Onkologie

(PD. Dr. Ulrich Wedding), Janssen-Cilag 2006–2011

Das IN-GHO® Patientenregister ist ein multizentrisches prospektives Register. Es nehmen ca. 110 Einrichtungen teil. 3.300 sind rekrutiert. Die Nachbeobachtung abgeschlossen. Die Auswertung läuft derzeit. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 70 Jahren und älter mit maligner Erkrankung und aktueller Therapieentscheidung. Die Patienten erhalten ein umfassendes Geriatrisches Assessment, dessen Stellenwert für den Krankheitsverlauf untersucht wird. Ziel ist es Assessmenttools zu identifizieren, die sich als Teil einer strukturierten Entscheidung bei alten Patienten mit Krebserkrankungen eignen.

## Herausragende Leistungen

Ulrich Wedding und Winfried Meißner hatten die wissenschaftliche Leitung des 2. Palliative Care Congress Jena 2012 mit ca. 400 internationalen Teilnehmern inne.

Ulrich Wedding wurde zum Co-Chair des Publikationskomitees der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) und zum Schatzmeister der Arbeitsgruppe Cancer in the Elderly der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) gewählt.

# Internal Medicine II: Palliative Care

The Division of Palliative Care was established in 2009 (Fig.). For inpatient care twelve beds are allocated. Out-patient care at patients home is possible through a contract on integrated care which was extended to Jena and Saale-Holzland district in 2011 as specialized out-patients palliative care (SAPV). Research activities cover the following areas: symptom orientated therapy, patients' characteristics and treatment allocation, outcome and quality of care on patients' and relatives' level, and geriatric oncology.

The time period covered is dominated clinically by the further establishment of the Department, the contracted SAPV care for Jena and Saale-Holzland-Kreis; scientifically by continuation of the Cancer-Aid-Project on treatment allocation, establishing trials in Geriatric Oncology as well as team communication, piloting and outcome and quality assurance project in SAPV.

In teaching the cross-sectional curriculum „Palliative Care“ was established, based on a close dialogue with the students. It includes bedside teaching formats, skills-lab modules on communication in end of life care and treatment limitations, in addition to lectures and seminars.

## Research projects

### QUAPS: Outcome quality of specialized palliative home care program

Since six years patients in palliative treatment situation are granted specialized palliative home care, called SAPV. Besides general aims, as quality of life, and enabling care at home, and some recommendations for quality of personal and structure of care, hardly any outcome variables to measure quality of care are established. Aim of this project is to establish relevant and easy to measure outcome variables for patients and relatives supported by specialized palliative home care programs. It is a multi-centre trial with participating centres in the counties of Thuringia and Saxonia.

### Formation of an out-patient palliative care service, an in-patient palliative care service and scientific support of the initiation of the work of the Palliative Care Unit

Patient in palliative treatment situation can be treated as in-patients on a general ward, as in-patients on specialized wards, and as out-patients with support of a specialized out-patients palliative care team. Aim of the project is to find patients characteristics which help to decide on the most appropriate type of care for each patient. We prospectively collect data on patients' and disease characteristics. They will be analyzed for their association with the type of care and the process of care.

### IN-GHO®: Patient registry of the Initiative Geriatric Hematology and Oncology

The IN-GHO® patient registry is a multicentre prospective registry. 110 centres are participating. 3.300 patients are recruited. The follow-up period is completed. The analyses are in progress. Patients are included, when they are aged 70 years and older, suffer from cancer and have an active treatment decision. The patients receive a comprehensive geriatric assessment (CGA), which is analyzed for its association for the course of disease and treatment. It is the aim of the registry to identify assessments tools, which can be integrated in the structured decision making for elderly patients with cancer.



Abb.: Der Anbau für die Abteilung Palliativmedizin wurde von der Deutschen Krebshilfe maßgeblich unterstützt.  
Fig.: The palliative care building was constructed with financial support of the Deutsche Krebshilfe.

## Outstanding achievements

PD Dr. Ulrich Wedding and Prof. Dr. Winfried Meißner chaired the 2<sup>nd</sup> Palliative Care Congress in Jena in 2012 with about 400 international participants

PD Dr. Ulrich Wedding was elected as co-chair of the publication committee of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and as treasurer of the Task Force Elderly of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

## Publications

- Winkelmann N, Petersen I, Kiehnopf M, Fricke HJ, Hochhaus A, Wedding U. Results of comprehensive geriatric assessment effect survival in patients with malignant lymphoma. 2011. J Cancer Res Clin Oncol. 137:733–8
- Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, Batist G, Erdkamp F, Krzemieniecki K, Leonard R, Lluch A, Monfardini S, Ryberg M, Soubeyran P, Wedding U. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. 2011. Ann Oncol. 22:257–67
- Pallis AG, et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. 2011. Ann Oncol. 22:1922–6
- Möhler M, et al. „German S3-guideline „Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer“ 2011. Z Gastroenterol. 49:461–531
- Ilse B, Hildebrandt J, Posselt J, Laske A, Dietz I, Borasio GD, Kopf A, Nauck F, Elsner F, Wedding U, Alt-Epping B. Palliative Care teaching in Germany – concepts and future developments. 2012. GMS Z Med Ausbild. 29(3)

Die Klinik beteiligte sich 2011 und 2012 mit Kursen am Schülerlabor in Forschungszentrum Lobeda. Weiterhin wurde ein Kurs „real-time PCR“ für die IZKF Summer School 2012 organisiert.

Direktor: Professor Dr. Gunter Wolf, MHBA  
 Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
 gwolf@med.uni-jena.de  
 www.kim3.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

### Die Rolle von MORG 1 bei diabetischer Nephropathie (Prof. Dr. Gunter Wolf), DFG 2012-2015

In früheren Studien konnten wir nachweisen, dass HIF-1 $\alpha$  durch MORG1 negativ reguliert wird und dass MORG1 zu einer Aktivierung von PHD 3 führt. Wir haben inzwischen MORG1 Knockout-Mäuse hergestellt. Während die homozygoten MORG1 -/- Mutation embryonal-letal ist (E 10,5), entwickeln sich die heterozygoten MORG1 +/- Mäuse phänotypisch unauffällig. Sie haben in isolierten Glomeruli eine signifikant geringere PHD3-Enzymaktivität als Wildtyp-Glomeruli, passend zur Hypothese, dass MORG1 die PHD3 aktiviert. MORG1 +/- Mäuse weisen nach passagerer renaler Ischämie im Vergleich zu Wildtyp-Tieren eine bessere Nierenfunktion und weniger inflammatorische Veränderungen auf. *In-vivo*-Untersuchungen an verschiedenen Zelllinien zeigen, dass die MORG1 und PHD3-Expression durch advanced-glycation-endproducts sowie Angiotensin II moduliert wird. Ziel des Projektes ist es, den Einfluss von MORG1 auf die Regulation von HIF-1 $\alpha$  besser zu verstehen.

### Rolle von Kollagen Typ VIII bei der diabetischen Nephropathie (DN) (Dr. Ivonne Löffler), EFSD 2012-2013

Die EMT ist ein Mechanismus der tubulo-interstitiellen Fibrose bei der DN (Abb.). Zu den Initiatoren der EMT gehören neben TGF- $\beta$ 1 auch Kollagene, die bei fibrotischen Erkrankungen vermehrt gebildet werden. In Nieren von diabetischen Mäusen und von Patienten mit DN zeigte sich eine starke Induktion des Kollagens Typ VIII, die auch in kultivierten Zellen durch Stimulation mit TGF- $\beta$ 1 hervorgerufen werden konnte. Weiterhin zeigte sich, dass in diabetischen Col8-Knockout-Mäusen die DN geringer ausgeprägt ist als in diabetischen Wildtyp-Tieren. Die Zielstellung ist, die Rolle von Col8 bei der EMT in diabetischen Mäusen zu untersuchen.

### Der Einfluss von Advanced Glycated Endproducts (AGEs) auf die Genexpression in differenzierten renalen Podozyten (Prof. Dr. Gunter Wolf, Dr. Tzvetanka Bondeva), DFG 2012-2013

AGEs sind in Patienten mit Diabetes Mellitus stark akkumuliert, daher ist deren Rolle bei der Entwicklung von Diabetischer Nephropathie und im besonderem auf die Podozytenschädigung von großem Interesse. Wir sind an der Entdeckung von Genen interessiert, die in Podozyten unter AGE-BSA-Behandlung eine veränderte Regulation aufweisen, sowie an deren Einfluss auf Diabetes. Unter Nutzung des Differential-Display-Ansatzes haben wir 188 verändert regulierte PCR-Fragmente gefunden. Inzwischen haben wir die Gene Neuropilin-1, GAS-2L1 und NIPP1 identifiziert. Die Funktion dieser Gene in der Diabetischen Nephropathie wird im Detail sowohl in kultivierten murinen Podozyten, als auch im Mausmodell untersucht.

## Herausragende Leistungen

Prof. Ralf Mrowka erhielt 2012 den Förderpreis der BMBF-Innovationsakademie.

### Drug-iPS: Wirkstoff vermittelte Induktion von pluripotenten humanen Stammzellen aus humanen somatischen Zellen (Prof. Dr. Ralf Mrowka), BMBF 2009-2011

In diesem Projekt geht es um Gen-Regulation im Kontext der Stammzellforschung. Ziel des Projektes ist es, Daten aus postgenomischen Hochdurchsatzverfahren mit Hilfe von modernen systembiologischen Werkzeugen aufzubereiten, um kleine chemische Substanzen, so genannte „small molecules“ zu finden und zu optimieren, die in der Lage sind, die Re-Programmierung zu pluripotenten humanen Stammzellen zu optimieren.

### Bedeutung des AGE-RAGE- und IL-6-vermittelten Signalings in der Regulation des Knochenbaus (Prof. Peter Oelzner, PD Dr. Sybille Franke), Industrieförderung

AGEs induzieren in humanen Osteoblasten eine proinflammatorische (Induktion der Expression von RAGE und TNF- $\alpha$  sowie NF $\kappa$ B-Aktivierung), anti-osteogene (verminderte Expression von alkalischer Phosphatase, Kollagen Typ 1 und Osteocalcin) und osteoklastogene (Expression von RANKL) Antwort. Aktives Vitamin D Hormon verhindert die AGE-induzierten anti-osteogenen Effekte vollständig. Bei postmenopausalen Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA) konnte eine hohe sIL-6R/sgp130-Ratio als kritische Determinante einer hohen sRANKL/OPG-Ratio identifiziert werden, was die Bedeutung des IL-6-Transsignalings für die Knochenresorption bei RA belegt.

## Weitere Projekte

### quickTLR: Erarbeitung und Evaluierung eines zellbasierten Verfahrens zur schnellen Erfassung von Sepsis-Assoziierten Substanzen im Blut von Patienten basierend auf TLR Rezeptoraktivierung (Prof. Dr. Ralf Mrowka), BMBF 2012-2015

### Regionalzentrum der German Chronic Kidney Disease (GCKD)-Studie (Prof. Dr. Gunter Wolf, PD Dr. Martin Busch), 2012-2015

### Studie zur Prävalenz von agonistischen Autoantikörpern gegen den $\alpha$ -1-Rezeptor bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Dr. Nicolle Müller), 2012

### Ergebnisqualität nach Teilnahme an einem stationären Behandlungs- und Schulungsprogramm für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1: Vergleich zwischen Deutschland, England und Irland (Prof. Dr. med. Ulrich A. Müller), FWF 2011-2014

We have contributed to the Schülerlabor in the Research Center Lobeda in 2011 (Dr. Tzvetanka Bondeva, Dr. Ivonne Löffler, PD Dr. Sybille Franke) and 2012 (Dr. T. Bondeva, PD Dr. S. Franke). In August 2012, Dr. Tzvetanka Bondeva led a real time PCR course organized by IZKF Summer School.

## Research projects

### Role of MORG 1 in diabetic nephropathy

We identified that MORG1 (MAPK organizer 1) binds directly to PHD3 *in vitro* and *in vivo*. The interaction of MORG1 with PHD3 promotes the degradation of HIF-1 $\alpha$  through PHD3. We have previously demonstrated that MORG1 plays a renoprotective role in renal ischemia-reperfusion injury in hypoxic conditions. Aim of the project is to identify the potential role of MORG 1 and HIF-1 $\alpha$  in the development and progression of diabetic nephropathy.

### Role of collagen type VIII in diabetic nephropathy

EMT is a mechanism of renal tubulointerstitial fibrosis in DN (Fig.). Inducers of EMT are TGF- $\beta$ 1 as well as collagenes that are up-regulated and accumulated in fibrosis. We have found that collagen type VIII is enhanced in renal cells of diabetic mice and of patients with DN, and its expression was also inducible in cultivated cells by TGF- $\beta$ 1. Furthermore, we have shown that morphological and functional features of DN in diabetic Col8 knockout mice were significantly lower as compared to the wild type. The aim is to contribute to a deeper understanding of Col8 in diabetes and its role as key mediator in EMT.

### Influence of Advanced Glycated End-Products (AGEs) on the gene expression in differentiated kidney podocytes

AGEs strongly accumulate in patients with diabetes mellitus. We are interested in genes modulated by AGEs in podocytes. Using differential display analysis, we have so far identified more than 1888 genes that are differentially induced by AGEs in podocytes (among them are neuropilin 1, NIPP1 and GAS1).

### Drug-iPS: drug induces pluripotent stem cells

The topic relates to the field of gene regulation and stem cell research. The aim of the project is to exploit large scale post genomic data entities by employing state of the art tools of systems biology to identify and optimize small molecule drugs that are capable to support the generate pluripotent human stem cells from adult tissue.

### Significance of AGE-RAGE- and of IL-6-mediated - signaling in the regulation of bone turnover

AGEs induce a proinflammatory (up-regulation of RAGE, TNF- $\alpha$  expression and NF $\kappa$ B activation), anti-osteogenic (decreased expression of alkaline phosphatase, collagen type 1 and osteocalcin) and osteoclastogenic (expression of RANKL) response in human osteoblasts. Active vitamin D hormone prevented the AGE-induced antiosteogenic effects completely. In postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA) a high sIL-6R/sgp130 ratio were shown to be a critical determinant of a high sRANKL/OPG ratio indicating the significance of IL-6 transsignaling for bone resorption in RA.

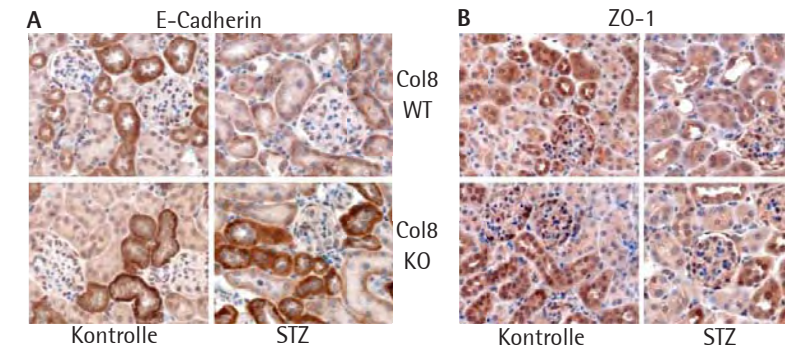


Abb.: Im Gegensatz zu Kollagen VIII-knockout-Mäusen (Col8-KO) ist in diabetischen Wildtyp-Tieren (COL8-WT) die Expression epithelialer Marker in Tubuluszellen reduziert.  
 Fig. In contrast to collagen VIII knockout mice (Col8-KO) the expression of epithelial markers are reduced in tubular cells of diabetic wildtype mice (COL8-WT).

## Further projects

### quickTLR: Evaluation of a cell based procedure to detect sepsis associated substances based on TLR-receptor activation

### Regional study center of the German Chronic Kidney Disease (GCKD)-Study

### Study on the prevalence of agonistic autoantibodies against the $\alpha$ -1 receptor in patients with type 2 diabetes mellitus

### The role of values and institutions in the comparative exploration of patient behaviour in structured education programmes for people with Type 1 diabetes: Ireland, UK and Germany

## Outstanding achievements

In 2012, Prof. Ralf Mrowka received a grant from the by the Innovation Academy of Federal Ministry of Education and Research.

## Publications

- Franke S, Rüster C, Pester J, Hofmann G, Oelzner P, Wolf G. Advanced glycation end products affect growth and function of osteoblasts. 2011. Clin Exp Rheumatol. 29:650-60
- Bondeva T, Wojciech S, Wolf G. Advanced glycation end products inhibit adhesion ability of differentiated podocytes in a neuropilin-1-dependent manner. 2011. Am J Physiol Renal Physiol. 301:F852-70
- Bondeva T, Heinzig J, Franke S, Wolf G. Angiotensin II differentially regulates MORG1 expression in kidney cells. 2012. Am J Nephrol. 35:442-55
- Loeffler I, Liebisch M, Wolf G. Collagen VIII influences epithelial phenotypic changes in experimental diabetic nephropathy. 2012. Am J Physiol: Renal Physiol. 303:F733-F745
- Fähring M, Bondke-Persson A, Klingere B, Benko E, Steege A, Kasim M, Patzak A, Persson PB, Wolf G, Blüthgen N, Mrowka R. Multi-level regulation of HIF-1 signalling by TTP. 2012. Mol Biol Cell. 23:4129-41

# Innere Medizin IV: Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie

Die Klinik für Innere Medizin IV entstand zum Jahresbeginn 2013 aus der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie.

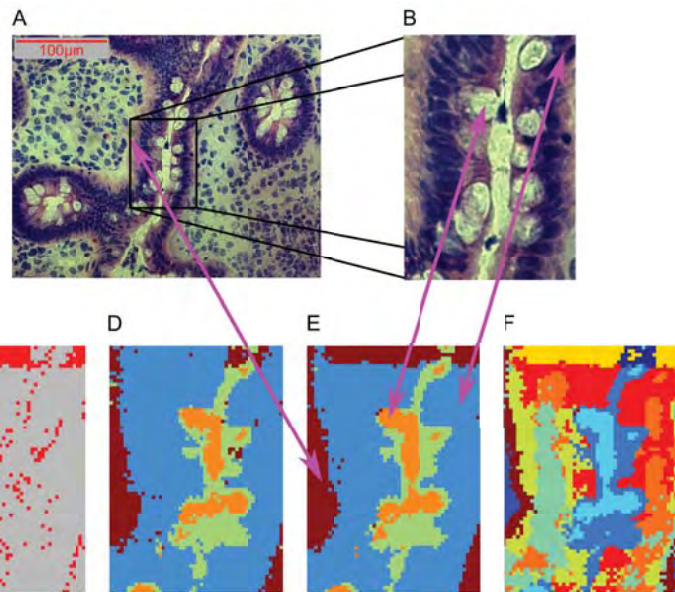
In der Interdisziplinären Endoskopie konnte für den Erwerb eines neuen Endoskopie-Radiologie-Arbeitsplatzes eine DFG-Förderung im Rahmen des Programms „Großgeräte der Länder“ eingeworben werden.

## Forschungsprojekte

### Innovative Bildgebung bei Entzündung und maligner Transformation

(Prof. Dr. Andreas Stallmach), DFG IZKF 2010-2012

Neue optische Technologien ermöglichen die nicht-destruktive Analyse von Geweben und deren molekulare Zusammensetzung auf zellulärer Ebene. Mit der Raman-Spektroskopie sowie MALDI-TOF-Imaging konnten Signaturen kolorektaler Enterozyten bzw. Hepatozyten bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen und der malignen Transformation klassifiziert werden. Diese Methoden stellen viel versprechende Strategien zur Differenzierung anhand molekularer GewebeeinFORMATION dar (Abb.).



### CED und Sepsis: Störungen der intestinalen Mikroperfusion bei entzündlichen Erkrankungen

(Prof. Dr. Andreas Stallmach), DFG 2010-2013

Störungen der mukosalen Mikrozirkulation im Gastrointestinaltrakt sind bedeutsam in der Pathophysiologie inflammatorischer Erkrankungen. Insbesondere bei der Sepsis bedingen diese Störungen eine bakterielle Translokation, die die Entzündung induzieren bzw. aggravieren kann. Mittels konfokaler Laserendoskopie erfassen wir im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung die gestörte Perfusion *in vivo* und können diese durch einen neu entwickelten PC-basierten Algorithmus objektiv quantifizieren.

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Andreas.Stallmach@med.uni-jena.de  
www.kim4.uniklinikum-jena.de

### Immundefizienz und Infektionen bei Leberzirrhose

(Dr. Tony Bruns, Dr. Philipp Reuken, Jack Peter), DFG BMBF CSCC seit 2009

In verschiedenen Studien wurden bei Patienten mit Leberzirrhose der Einfluss von Inflammation und Infektion auf die angeborene und adaptive Immunantwort untersucht, genetische Risikofaktoren für das Auftreten infektiöser Komplikationen nachgewiesen, sowie prognostische Biomarker der systemischen und peritonealen Immunaktivierung identifiziert und die prognostische Relevanz aufgetretener bakterieller Infektionen evaluiert. Die multizentrische Studie zur prognostischen Relevanz des Nachweises bakterieller DNA im Aszites konnte nach 220 eingeschlossenen Patienten im Dezember 2012 abgeschlossen werden.

### Nanopartikel zur gezielten Therapie entzündlicher Läsionen bei Patienten mit CED

(Christian Lautenschläger), Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung 2010-2012

Partikuläre Wirkstoffträger als funktionalisierte Mikro- und Nanopartikel könnten sich selektiv in der entzündeten Mukosa anreichern. PEGylierte PLGA-Mikropartikel zeigten eine starke selektive partikuläre Translokation und Akkumulation in der entzündeten Mukosa. Eine medikamentöse Therapie mit wirkstoffbeladenen-PEGylierten PLGA-Wirkstoffträgern stellt somit eine neue und innovative Behandlungsstrategie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar, die die therapeutische Effizienz erhöhen und systemische Nebenwirkungen vermindern kann.

### Modifikation der gestörten Barrierefunktion des Darms bei der Sepsis durch Phosphatidylcholin

(PD Dr. Carsten Schmidt), BMBF CSCC 2012-2015

Der den intestinalen Epithelzellen aufliegende Mucus stellt eine wesentliche Komponente der mukosalen Barriere dar. Die Reduktion der intestinalen Konzentration von Phosphatidylcholin (PC) und Lyso-PC ist mit einer Störung der mukosalen Barrierefunktion in der frühen Phase der Sepsis assoziiert. Wir spekulieren, dass diese Veränderung der angeborenen Immunität zu einer bakteriellen Translokation beiträgt und evaluieren die Möglichkeit einer Wiederherstellung der Barrierefunktion durch die orale Gabe von PC.

## Herausragende Leistungen

Dr. Tony Bruns und Dr. Philipp Reuken wurden 2012 von der European Association for the Study of the Liver EASL mit Reisestipendien für Nachwuchswissenschaftler ausgezeichnet.

# Internal Medicine IV: Gastroenterology, Hepatology, Infectious Disease

The Clinic of Internal Medicine IV was constituted from the Division of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Disease at the beginning of 2013.

Funding from the DFG 'large facilities' program has been obtained for purchasing a new endoscopic radiology workstation in the interdisciplinary endoscopy center.

## Research projects

### Innovative imaging modalities in inflammation and malignant transformation

New optical technologies enable non-destructive analysis of tissues at the cellular level. By Raman spectroscopy and MALDI-TOF imaging we were able to reproducibly classify patterns of colorectal enterocytes and hepatocytes in inflammatory disease and malignant transformation. Raman spectroscopy is a promising method for differentiation of gastrointestinal diseases using molecular tissue information (Fig.).

Abb. (S. 100): Raman-Analyse von Kryostat-Schnitten bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Die Abbildungen zeigen die Mukosa eines Patienten mit Colitis ulcerosa. (A) HE-Färbung mit Darstellung der Raman-Region innerhalb des Rechteckes; (B) Vergrößerung der Raman-Region in der HE-Färbung; (F) Falschfarbendarstellung der Cluster-Analyse der Raman-Analyse; (E) morphologische Darstellung durch den Pathologen; (D) SVM-basierte Darstellung; (C) Unterschiede zwischen den letzten beiden Analysen.

Fig. (p. 100): Raman analysis of cryostat sections of colonic biopsies from patients with chronic inflammatory bowel disease. Images show a Raman scan in ulcerative colitis (A) H&E-stained image where the Raman scanned region is marked by a rectangle; (B) H&E zoomed area investigated by Raman spectroscopy; (F) false-color-plot of a k-means-cluster-analysis of the Raman map; (E) (morphological) notation by a pathologist; (D) SVM based notation; (C) difference of both notations.

### Inflammatory bowel disease and sepsis: Disturbances of intestinal microperfusion in inflammatory disorders

Disturbances of mucosal microcirculation contribute to the pathophysiology of inflammatory conditions of the GI tract. Particularly, in sepsis these alterations give rise to bacterial translocation, resulting in induction or aggravation of inflammation. By using confocal laser endomicroscopy we are able to detect alterations of mucosal perfusion *in vivo* during an endoscopic examination and to quantify these alterations objectively by the use of a new computer-based algorithm.

### Immune dysfunction and infections in cirrhosis

Our group focuses on mechanisms and consequences of immune deficiency in cirrhosis. In basic and clinical studies we examined the impact of liver failure, inflammation and infections on the function of innate and adaptive immune responses, identified genetic risk factors for infectious complications of cirrhosis and biomarkers for systemic and peritoneal immune activation and infections, and evaluated the prognostic impact of bacterial infections in cirrhosis. We completed the recruitment of 220 patients for the multi-center study on prognostic relevance of ascitic fluid bacterial DNA in December 2012.

### Nanoparticles for targeted therapy of inflammatory lesions in patients with inflammatory bowel disease (IBD)

Functionalized micro- and nanosized targeted drug delivery systems selectively accumulate in inflamed mucosal areas. PEG-functionalized PLGA microparticles exhibit a strong targeted translocation and deposition in the inflamed intestinal mucosa. Medical therapy using drug-loaded particles may serve as an innovative, selective treatment strategy to inflamed mucosal areas in patients with IBD with a potential to improve therapeutic efficacy and to reduce adverse events.

### Modification of gut barrier dysfunction in sepsis by phosphatidylcholine

Intestinal mucus overlying epithelial cells is one of the main components of intestinal barrier integrity. Reductions of mucosal phosphatidylcholine (PC) and lyso-PC content are associated with a disturbance of mucosal barrier function in the early phase of sepsis. We speculate that these alterations of innate immunity may contribute to bacterial translocation and are currently evaluating the potential of oral phosphatidylcholine gavage as a therapy to restore sepsis-induced mucosal damage.

## Outstanding achievements

Dr. Tony Bruns and Dr. Philipp Reuken were awarded Young Investigators' Bursaries by the European Association for the Study of the Liver in 2012.

## Publications

- Bruns T, Peter J, Reuken P, Grabe D, Schuldes S, Brenmoehl J, et al. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. 2012. Liver Int. 32:223-30
- Shetty S, Bruns T, Weston CJ, et al. Recruitment mechanisms of primary and malignant B cells to the human liver. 2012. Hepatology. 56:1521-1531
- Schmidt C, Lautenschlaeger C, Collnot EM, Schumann M, Bojarski C, Schulzke JD, Lehr CM, Stallmach A. Nano- and microscaled particles for drug targeting to inflamed intestinal mucosa - a first in vivo study in human patients. J Control Release, doi: 10.1016/j.jconrel.2012.10.019. Epub 2012 Nov 2.
- Reuken PA, Kiehntopf M, Stallmach A, Bruns T. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM): An even better prognostic biomarker than C-reactive protein to predict short-term survival in patients with decompensated cirrhosis at risk of infection? 2012. J Hepatol. 57:1156-8
- Stallmach A, Schmidt C, Watson A, Kiesslich R. An unmet medical need: Advances in endoscopic imaging of colorectal neoplasia. 2011. J Biophotonics. 4: 482-9



# Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Die Klinik wurde 2012 umfassend umstrukturiert und in drei Bereiche unterteilt: Kinderpsychiatrie, Jugendpsychiatrie und Jugendpsychosomatik. Die Tagesklinik wurde um zehn Plätze erweitert und in zwei Bereiche unterteilt (Kinder 4-9 Jahre sowie Kinder älter als neun Jahre) zur Verbesserung der altersangemessenen Therapie (Abb. 1).

Im Juli 2011 wurde das Neurophysiologische Labor neu eröffnet, so dass die neurophysiologische Forschung (EEG/EKP und Peripherphysiologie) im Bereich verschiedener kinder- und jugendpsychiatrischer Krankheitsbilder wieder aufgenommen werden konnte.

## Forschungsprojekte

### Analyse zeitvarianter multivariater neuronaler Netzwerkaktivität bei der Sprachverarbeitung mittels Granger Causality und Partiiell gerichteter Kohärenz

(Dr. Carolin Ligges, Koop. mit Prof. Dr. Herbert Witte), seit 2007

An der Bearbeitung spezifischer kognitiver Aufgaben sind verschiedene Hirnareale beteiligt, die in so genannten neuronalen Netzen organisiert sind. Während bildgebende Studien in den vergangenen Jahren vorwiegend auf die Untersuchung der funktionellen Spezialisierung dieser Hirnareale fokussierten, steht derzeit immer mehr die Untersuchung der Konnektivität innerhalb dieser neuronalen Netze im Vordergrund. Mittels verschiedener Untersuchungsmethoden (Granger Causality und Partial Directed Coherence) werden die zeitlich-räumlichen Muster des Informationstransfers innerhalb neuronaler Netzwerke untersucht.

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Blanz  
Adresse: Philosophenweg 3 , 07743 Jena  
Bernhard.Blanz@med.uni-jena.de  
www.kjp.uniklinikum-jena.de

### Imaging Genetics bei der Lese-Rechtschreibstörung

(Dr. Carolin Ligges, Koop. mit Dr. Arndt Wilcke IZI Leipzig), 2008-2011

Der genetische Einfluss bei der Entstehung der Lese-Rechtschreibstörung wird auf 50-70% geschätzt, wobei der Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und phänotypischen Defiziten noch unklar ist. Unser Ziel ist die Untersuchung von Variationen verschiedener Gene, die einen starken Bezug zu gesprochener und geschriebener Sprache aufweisen, mittels des Imaging Genetics Ansatzes. Bei diesem Ansatz werden die Methoden der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und genetischen Analysen kombiniert, um den Einfluss genetischer Varianten auf die Hirnaktivität zu untersuchen. (Abb. 2)

### Voxel-basierte Morphometrie bei Lese-Rechtschreibstörung

(Dr. Carolin Ligges, Koop. mit Dr. Christian Gaser), seit 2006

Ziel des Projektes ist die Untersuchung, ob die Lese-Rechtschreibstörung (LRS) eine neurobiologische Basis in Form von abweichenden Hirnvolumina im Vergleich zu normallesenden Probanden aufweist und ob diese lokalen Unterschiede im Hirnvolumen altersabhängige Entwicklungsaspekte aufweisen. Hierzu wird die Methode der voxelbasierten Morphometrie (VBM) eingesetzt, um die lokalen Volumina der grauen und weißen Hirnsubstanz von verschiedenen Altersgruppen von Probanden mit einer LRS mit normallesenden Probanden zu vergleichen.

### Neuronale Korrelate der Verarbeitung von emotionalen Gesichtern bei Kindern mit Selektivem Mutismus

(Matthias Bolz), seit 2012

Im Rahmen dieser Studie wird mittels ereigniskorrelierter Potentiale zum einen die Fähigkeit zur Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke bei Kindern mit Selektivem Mutismus untersucht. Zum anderen werden diese neuronalen Korrelate mit den Informationsverarbeitungsmustern von Kindern mit einer Sozialen Phobie verglichen.

Abb. 1: Unter fachlicher Anleitung des Künstlers Robert Krainhöfer schufen Kinder und Jugendliche aus unserer Klinik gemeinsam mit Schülern aus Jena und Weimar in einem Kunstworkshop "Kinder Schmieden Ideen" eine Kugel mit 160 Tierfiguren. Das neue Wahrzeichen unserer Klinik wurde 2011 eingeweiht.

Fig. 1: Under the expert guidance of the visual artist Robert Krainhöfer, children and adolescents from our clinic and students from Jena and Weimar created a sphere of 160 animal figures in an art workshop 'Children Forging Ideas'. The new landmark of our clinic has been inaugurated in 2011.

# Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy

The Clinic of Child and Adolescent Psychiatry has been profoundly restructured in 2012 and was subdivided into three wards: child psychiatry, adolescent psychiatry, and adolescent psychosomatic medicine. The day-clinic increased its capacity by ten places and has been subdivided into a division for 4-9 year old children and a division for children older than nine years in order to improve the age adequate treatment (Fig. 1).

In July 2011, we reopened our neurophysiological lab and picked up again on our neurophysiological research in various child- and adolescent disorders.

## Research projects

### Analysis of the time variant multivariate neuronal network activity in language processing using Granger Causality and Partial Directed Coherence

The processing of specific cognitive tasks involves different brain regions organized in so called neuronal networks. Neuroimaging studies focused mainly on the investigation of functional specialization of those brain areas. Recent studies aim on the investigation of connectivity within these neuronal networks. The temporal-spatial pattern of information transfer within these networks is investigated using various methods like Granger Causality as well as Partial Directed Coherence.

### Voxel-based morphometry in dyslexia

The aim of the project is to determine whether dyslexia has a neurobiological basis related to differences in local brain volume, and whether these local brain volume differences show age-dependent developmental effects. Voxel-based morphometry (VBM) is used to investigate the local volume of gray and white brain matter in different age groups of dyslexic and normal reading subjects.

### Neuronal processing of emotional faces in children with selective mutism

Via event related potentials, this study investigates the ability of emotional face detection in children with selective mutism. Further, these neuronal correlates are compared with the neurobiological information processing patterns of children with social phobia.

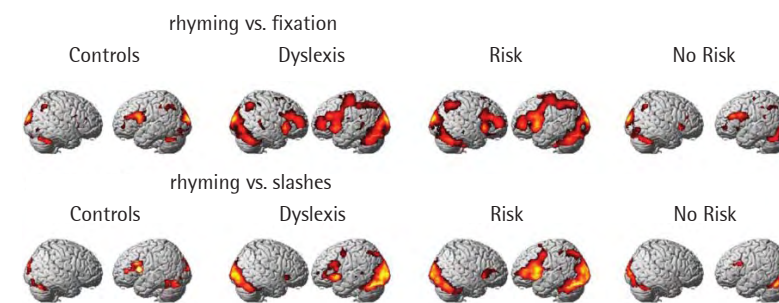


Abb. 2: Intragruppenvergleich zwischen Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung und Kontrollen sowie zwischen Probanden mit und ohne Genvariation auf rs12533005-G. Obere Reihe: Vergleich von Reimen vs. Fixation, untere Reihe: Vergleich von Reimen vs. Buchstaben. Aus Wilcke, Ligges et al. 2012.

Fig. 2: Intragroup results according to disorder state and genetic state. Above: Intragroup results for the contrast rhyming vs. fixation, below: Intragroup results for the contrast rhyming vs. slashes. Risk: Carriers of rs12533005-G. No Risk: Non-carriers of rs12533005-G.

### Imaging Genetics in Dyslexia

Dyslexia is a developmental disorder characterized by extensive difficulties in the acquisition of reading or spelling. Genetic influence is estimated at 50-70%, however, the link between genetic variants and phenotypic deficits is largely unknown. Our aim was to investigate the role of several genetic variants of genes related to speech and language in dyslexia using imaging genetics. This technique combines functional magnetic resonance imaging (fMRI) and genetics to investigate relevance of genetic variants on brain activation. (Fig. 2).

## Publications

- Burkhardt J, Kirsten H, Holland H, Krupp W, Ligges C, Quente E, Boltze J, Ahnert P, Wilcke A. Association of rs2069459 in the CDK5 gene with dyslexia in a German cohort. 2012. Psychiatr Genet. 22:307-308
- Halbleib A, Gratkowski M, Schwab K, Ligges C, Witte H, Hau-eisen J. Topographic Analysis of Engagement and Disengagement of Neural Oscillators in Photic Driving: A Combined Electroencephalogram/Magnetoencephalogram Study 2012. J Clin Neurophysiol. 29:33-41
- Kirsten H, Wilcke A, Ligges C, Boltze J, Ahnert P. Association study of a functional genetic variant in KIAA0319 in German dyslexics. 2012. Psychiatr Genet. 22:216-217
- Wacker M, Galicki M, Putsche P, Milde T, Schwab K, Hau-eisen J, Ligges C, Witte H. A Time-Variant Processing Approach for the Analysis of Alpha and Gamma MEG Oscillations During Flicker Stimulus Generated Entrainment. 2011. IEEE Trans Biomed Eng. 58:3069-3077
- Wilcke A\*, Ligges C\*, Burkhardt J, Alexander M, Wolf C, Quente E, Ahnert P, Hoffmann P, Becker A, Muller-Myhsok B, Cichon S, Boltze J, Kirsten H. Imaging genetics of FOXP2 in dyslexia. 2012. Eur J Hum Genet. 20:224-229

# Neurologie

Die Klinik für Neurologie besteht aus den Arbeitsbereichen:

1. Klinik mit neurologischer Intensivstation, Stroke-Unit, Monitoring-Einheit für Schlaf und Epilepsie, Normalstation, Tagesklinik und Ambulanz mit Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen, Botulinumtoxin, Epilepsie, Kopfschmerzen, Motoneuronenerkrankungen, neurovaskuläre Erkrankungen sowie Schwindel und Gedächtnisstörungen.

2. Die Klinik beherbergt das Mitteldeutsche Kopfschmerzzentrum, das Multiple Sklerose Zentrum (DMSG zertifiziert), das Epilepsiezentrum sowie das interdisziplinäre Schlaflabor.

3. Der Arbeitsbereich Experimentelle Neurologie analysiert in verschiedenen Arbeitsgruppen zerebrale Plastizität und alterungsabhängige Hirnerkrankung.

Im Rahmen des Verbundprojektes wurde ein kombinierter Versuchsstand für *in vivo* 2-Photonen Mikroskopie und Intrinsic optical imaging beschafft und installiert. Mit diesem Versuchsstand können sowohl Aktivitätskarten des Gehirns von Versuchstieren als auch die Aktivität einzelner Nervenzellen *in vivo* registriert werden.

## Forschungsprojekte

**JenAge: Jenaer Zentrum für die Systembiologie des Alterns** (Prof. Dr. Otto Witte), BMBF 2009-2014

Das Jenaer Zentrum für Systembiologie des Alterns - JenAge - hat das Ziel, durch milden Stress aktivierte Transkriptions- und metabolische Netzwerke zu identifizieren und ihre Rolle bei der Erhaltung der funktionellen Integrität im Alter zu studieren. Das grundlegende Ziel ist es, Einsichten in das komplexe Wechselspiel von Netzwerken zu Aufrechterhaltung und Reparatur biologischer Prozesse zu gewinnen, die die Akkumulation von Defekten zunächst erfolgreich verhindern, im höheren Lebensalter aber zunehmend zu altersbedingten Krankheiten führen. Die Ergebnisse können zum gesünderen Altern in einer insgesamt älter werdenden Gesellschaft beitragen.

**SOPHIA: Standardisierung, Optimierung und Harmonisierung von Biomarkern bei Amyotropher Lateralsklerose** (PD Dr. Julian Grosskreutz), BMBF 2012-2014

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist bestimmt durch Schwäche und Muskelschwund und führt innerhalb von 3 Jahren zum Tode. Leider gibt es keine validierten bildgebenden, elektrophysiologischen und neurochemischen Biomarker zur Bestimmung des Krankheitsverlaufes, zur Frühdiagnose oder zur prognostischen Einschätzung. Das übergreifende Ziel dieses Projektes ist es, eine gemeinsame europäische Strategie für die Priorisierung und Auswahl von Biomarkerdomänen für die Optimierung und Harmonisierung zur Verfügung zu stellen.

**NeuroSOS-ENC: Synaptische Übertragungsstörungen infolge experimenteller septischer Enzephalopathie** (Prof. Dr. Christian Geis), BMBF CSCC 2012-2015

Eine subakut auftretende Enzephalopathie ist eine häufig beobachtete Komplikation bei Patienten mit Sepsis. In der Akutphase ist die Enzephalopathie mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, nach Abklingen der entzündlichen Phase verursacht sie bleibende kognitive Einbußen. Ziel des Projektes ist es, die Veränderung der synaptischen Übertragung als Substrat der experimentellen septischen Enzephalopathie zu untersuchen. Die Übertragungsstörungen werden mit elektrophysiologischen sowie hochauflösenden mikroskopischen Methoden analysiert.

Direktor: Prof. Dr. Otto W. Witte  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Otto.Witte@med.uni-jena.de  
www.neuro.uniklinikum-jena.de

**Brainage: Einfluss von pränatalem Stress auf die Hirnfunktion im Alter** (Prof. Dr. Matthias Schwab), EU 2012-2017

Es werden die Auswirkungen mütterlicher Stressfaktoren vor der Geburt auf die Alterung des Gehirns und dessen Anfälligkeit für altersassoziierte Erkrankungen wie Demenz oder Schlaganfall untersucht. Psychischer mütterlicher Stress, eine moderate Mangelernährung oder die Gabe von Stresshormonen zur Lungenreife bei drohender Frühgeburt verändern die Verarbeitung von Stresssignalen im Gehirn des Kindes langfristig. Ziel ist die detaillierte Aufklärung der Mechanismen und die Entwicklung früher und später präventiver Maßnahmen (Abb.).

**Häm und Hämabbauprodukte: Einfluss von HHDPs auf die zerebrale Gefäßreaktivität** (Prof. Dr. Otto Witte, Prof. Dr. Knut Holthoff), DFG FOR 1738 2012-2015

Ziel des Projektes ist die Charakterisierung der Effekte von Häm und seiner Abbauprodukte auf zerebrale Gefäße. Hier sollen sowohl direkte Einflüsse als auch die Modulation physiologischer Regulationsprozesse untersucht werden.

## Weitere Projekte

**Bernstein Fokus: Neuronale Grundlagen des Lernens** (Prof. Dr. Knut Holthoff, Prof. Dr. Otto Witte), BMBF 2009-2014

**OSARST: Obstruktives Schlafapnoesyndrom als postoperativer Risikofaktor** (Dr. Sven Rupperecht), BMBF CSCC 2010-2013

## Herausragende Leistungen

Dr. Alexandra Kretz erhielt den 3. Preis des Oppenheim-Förderpreises für Multiple Sklerose 2012.

# Neurology

The Clinic of Neurology encompasses the following speciality units:

1. Neurological Intensive Care Unit, Stroke Unit, Sleep- and Epilepsy Monitoring Unit, Neurological Inpatient Ward, Out-patient Clinic with a special service for movement disorders, Botulinum Toxin Injection Therapy, Epilepsy, Headache Disorders, Motor Neuron Disease, Neurovascular Disorders as well as disorders related to dizziness and memory loss.

2. The Clinic accommodates the following Centres: Headache Centre, Centre for Multiple Sclerosis (certified by the German Multiple Sclerosis Society), Centre for Epilepsy, and the Interdisciplinary Sleep Centre.

3. The Department of Experimental Neurology accommodates several research groups working in the fields of cerebral plasticity and age-dependent brain disorders.

As a final point, a 2-Photon Microscope purchased within the framework of an interdisciplinary project is utilized for visualization of *in vivo* activity of single brain cells as well as for purposes of charting brain activity in experimental animal models.

## Research projects

**JenAge: Jena Centre for Systems Biology of Aging**

The JenAge Centre aims to identify conserved transcriptional and metabolic networks activated by mild stress and to investigate their role in preserving functional integrity in old age. The multi-species approach to characterize network modulations by environmental, pharmacological and life-style perturbations will provide knowledge regarding the complex interplay of maintenance and repair networks governing lifelong accumulation of damage and age-related diseases. Overall, the knowledge acquired should contribute to sustained health in an aging society.

**SOPHIA: Sampling and biomarker optimisation and harmonisation in ALS and other motor neuron diseases**

ALS, a motor neuron disorder characterized by weakness and wasting of muscles and even dementia, affects around 50,000 individuals in Europe and leads to about 10,000 deaths annually. ALS represents a good model for study of various neurodegenerative conditions. However, validated neurochemical biomarkers for monitoring disease activity are lacking. Thus, the overall aim of this project is to establish a common European Strategy for the prioritization and selection of candidate biomarker domains for optimization and harmonization of biomarker development.

**NeuroSOS-ENC: Synaptic transmission dysfunction due to experimental septic encephalopathy**

Subacute encephalopathy is a frequently observed complication in patients with sepsis. In the acute phase, encephalopathy is associated with increased mortality. In chronic disease following resolution of the inflammatory phase, it leads to long-term cognitive impairment. The project aims to examine the underlying synaptic transmission deficits in an experimental septic encephalopathy model. The transmission dysfunctions are analyzed using electrophysiological and high-resolution microscopy.

## Outstanding achievements

Dr. Alexandra Kretz was awarded the 3<sup>rd</sup> prize of the Oppenheim grant for Multiple Sclerosis in 2012.



Abb.: Selbst eine moderate mütterliche Mangelernährung während der Schwangerschaft führt zu subtilen Störungen der Hirnentwicklung, die sich auf die Hirnfunktion im späteren Leben auswirken  
Fig.: Even moderate maternal malnutrition during pregnancy leads to subtle disturbances in brain development and affects brain function in later life  
© Brainage

**Brainage: Impact of prenatal stress on brain aging**

We investigate the impact of prenatal stress factors on brain aging and its vulnerability to age-related diseases such as dementia or stroke. Maternal psychological stress, moderate malnutrition, or administration of stress hormones for lung maturation in preterm labour affects processing of stress signals in the brain in the long term. A detailed investigation of mechanisms affecting aging and disease vulnerability could lead to early and late measures that prevent development of age-related brain diseases (Fig.).

**Heme and heme degradation products: Influence of HHDPs on cerebral vascular reactivity**

The main aim of the project is to obtain a better understanding of the impact of HHDPs on the vascular system of the brain. In particular, we are interested in understanding the regulation of cerebral vascular reactivity and identifying possible mechanisms of vasospasm and secondary brain ischemia.

## Further projects

**Bernstein Focus: Neuronal Basis of Learning**

**OSARST: Obstructive sleep apnoea syndrome as post operative risk factor**

## Publications

- Antonow-Schlorke I, et al. Vulnerability of the fetal primate brain to moderate reduction in maternal global nutrient availability. 2011. Proc Natl Acad Sci U S A. 108:3011-6
- Turner MR, et al. Towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. 2011. Lancet Neurol. 10:400-3
- Schmidt S, et al. Age dependence of excitatory-inhibitory balance following stroke. 2012. Neurobiol Aging. 33:1356-63
- Gaser C, et al. Deformation-based brain morphometry in rats. 2012. Neuroimage.63:47-53
- Greifzu F, et al. Global impairment and therapeutic restoration of visual plasticity mechanisms after a localized cortical stroke. 2011. Proc Natl Acad Sci U S A. 108:15450-5

Nach der Sanierung der Klinik, die 2010 abgeschlossen wurde, wurde 2012 der neu errichtete Hörsaal fertiggestellt. Damit sind exzellente Bedingungen für die Krankenversorgung sowie für Forschung und Lehre gegeben.

Direktor: Prof. Dr. Heinrich Sauer  
Adresse: Philosophenweg 3, 07743 Jena  
Heinrich.Sauer@med.uni-jena.de  
www.psychiatrie.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

**Differentielle Verarbeitung von Oberflächen- und Tiefenschmerz bei Patienten mit Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörung** (Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär), DFG 2009-2011

Es werden die neurobiologischen Grundlagen der Schmerzverarbeitung von Patienten mit Depression untersucht. Wir postulieren eine verstärkte kognitive Kontrolle mit Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex als Ursache der verminderten Schmerzempfindlichkeit an der Haut. Eine gesteigerte Empfindlichkeit wurde für Tiefenschmerz gezeigt. Es soll das neuronale Aktivierungsmuster für ischämischen Muskelschmerz analysiert werden. Wir nehmen an, dass bei depressiven Patienten die affektive Bewertung des Tiefenschmerzes dominiert.

**Untersuchung der funktionellen und strukturellen Konnektivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex bei Schizophreniepatienten** (Prof. Dr. Ralf Schlösser), DFG 2011-2014

Das Ziel des Projektes ist die Untersuchung der gestörten funktionellen und strukturellen Konnektivität des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und verbundener Hirnareale bei Patienten mit Schizophrenie. Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie und der Diffusionstensorbildgebung wird in einem multimodalen Ansatz veränderte funktionelle Konnektivität in Beziehung zu Alterationen der strukturellen Integrität in definierten Faserverbindungen des DLPFC gesetzt, welche die Ursache kognitiver Beeinträchtigungen sein könnte.

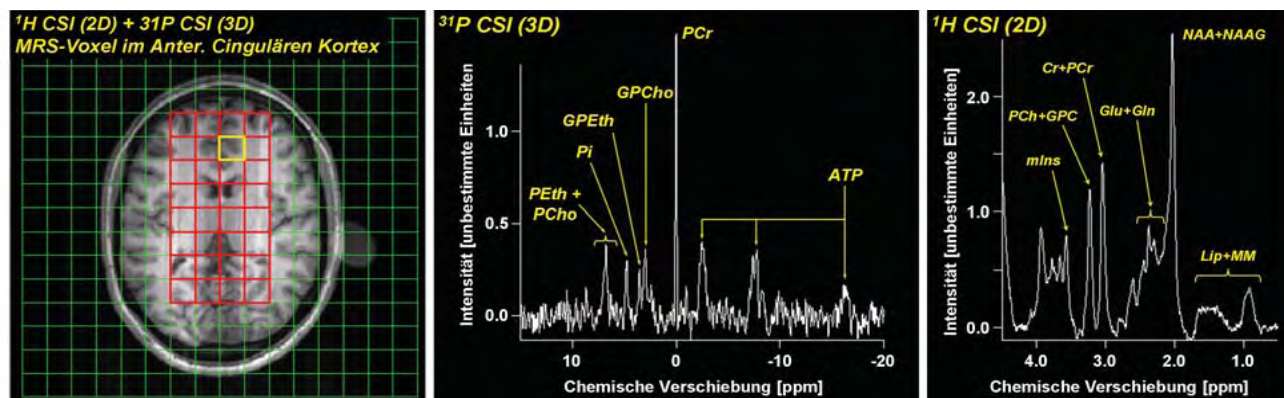


Abb.: Protonen- und Phosphor-Magnetresonanztomographie des anterioren cingulären Cortex  
Fig.: Proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate cortex

**Hirnstrukturelle Alterationen während der ersten Jahre einer schizophrenen Erkrankung – sind neurobiochemische Ursachen verantwortlich?** (Abb.)

(PD Dr. Stefan Smesny), DFG 2009-2012

Nach Erstmanifestation einer Schizophrenie treten progrediente Hirnstrukturabweichungen mit Zusammenhängen zur Symptomatik auf, die von Neuroleptika abhängig, aber sonst ungeklärt sind. Als mögliche Ursache werden im 2-Jahres-Follow-up glutamaterge Regulationsstörungen (<sup>1</sup>H-MR-Spektroskopie) und gesteigerter oxidativer Stress (<sup>31</sup>P-MRS) untersucht sowie Messungen der zytosolischen Phospholipase A<sub>2</sub> und diverser Parameter der antioxidativen Abwehr durchgeführt. Außerdem wird geklärt, ob neurobiochemische Ausgangsbefunde den Therapieverlauf vorhersagen können.

**Symptomspezifische funktionelle und strukturelle Konnektivität des fronto-striatalen Systems bei Patienten mit Zwangsstörung** (Dr. Gerd Wagner), DFG 2012-2015

Das Projekt hat zum Ziel, subgruppenspezifische Veränderungen der funktionellen und strukturellen Konnektivität bei Patienten mit einer Zwangsstörung zu untersuchen. Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie und der Diffusionstensorbildgebung wird in einem multimodalen Ansatz veränderte funktionelle Konnektivität in Beziehung zu Alterationen der strukturellen Integrität in definierten Faserverbindungen des fronto-striatalen Systems gesetzt. Anhand dieser Informationen soll eine Subgruppendifferenzierung erfolgen.

**Diskriminanzanalyse hirnstruktureller MR-Daten**

(Dr. Christian Gaser), BMBF 2007-2013

Ziel ist die Entwicklung neuer Diagnoseverfahren zur morphometrischen Analyse von Magnetresonanztomographie- (MRT-)Aufnahmen des Gehirns. Als Diagnosehilfe sollen dabei multivariate Diskriminanzverfahren eingesetzt werden, um eine bessere Früherkennung von Erkrankungen wie Schizophrenie oder Alzheimer zu erreichen.

**Weitere Projekte**

**Die genetische Grundlage einer veränderten cerebralen Struktur-Funktionsbeziehung bei der Schizophrenie**

(PD Dr. Carl Christoph Schultz)

**Hirnstruktur bei Schizophrenie und bipolaren Störungen: Gemeinsame Pathologien und differenzielle Altersprogression?** (Dr. Igor Nenadic), IZKF 2011-2012

**Multimodales MR-imaging zur Detektion schizotyper Persönlichkeitsmerkmale als dimensionaler Psychose-risikomarker** (Dr. Igor Nenadic), FSU 2011-2013

The reconstruction of the Psychiatric Hospital and the building of the new lecture hall were finished in 2010 and 2012, respectively. Excellent conditions for patient care, research and teaching were established.

## Research projects

**Differential processing of superficial and deep somatic pain in patients with depression and borderline personality disorder**

Increasing attention has been paid to elucidate the strong link between depression and pain. We hypothesize that differential pain processing in the dorsolateral prefrontal cortex might contribute to decreased pain perception of heat pain on the skin in patients. In contrast, we assume that altered processing in the affective domain causes increased pain perception of deep somatic pain as evoked by muscle ischemia. This discrepancy will be studied by means of functional magnetic imaging in healthy subjects and patients with major depression.

**Structural alterations within the first years of schizophrenia – consequence of neurochemical processes?**

Acute manifestation of schizophrenia is characterized by unresolved progressive focal brain structural changes, associated with severity of symptoms and modulated by antipsychotic medication. This 2 years follow-up study investigates glutamatergic deregulation (by <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy), and increased membrane lipid peroxidation (by <sup>31</sup>P-MRS) as possible pathomechanisms, and includes measurements of cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> and parameters of antioxidative defense. It also aims to elucidate the prognostic value of biochemical abnormalities in terms of clinical outcome (Fig.).

**Symptom-specific functional and structural connectivity of the fronto-striatal circuitry in obsessive-compulsive disorder**

The proposed project aims at investigating symptom-specific alterations in functional and structural connectivity of patients with obsessive-compulsive disorder (OCD). Using functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging, altered functional connectivity will be related in a multimodal procedure to postulated alterations in the structural connectivity in patients with OCD. This information allows for a neurobiological differentiation between different symptom dimensions or patient subgroups.

**Functional and structural connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia**

The project aims at investigating putative alterations in functional and structural connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and interconnected brain areas in patients with schizophrenia. Using functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging, altered functional connectivity will be related in a multimodal procedure to postulated alterations in the structural connectivity of the DLPFC. This should provide specific information about the pathophysiological basis of cognitive impairments in patients with schizophrenia.

**Patient classification using computational morphometry**

Aim of this project is to develop new classification methods of 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.

**Further projects**

**Genetic background of altered cerebral structure-function relationship in schizophrenia**

**Brain structure in schizophrenia and bipolar disorder: common pathologies, differential age progression?**

**Multi-modal MR imaging of schizotypal personality traits as dimensional markers of psychosis proneness**

## Publications

- Beissner F, Deichmann R, Henke C, Bär KJ. Acupuncture-deep pain with an autonomic dimension? 2012. Neuroimage. 60:653-660
- Nenadic I, Sauer H, Smesny S, Gaser C. Aging effects on regional brain structural changes in schizophrenia. 2012. Schizophrenia Bull. 38 :838-844
- Schultz CC, Koch K, Wagner G, Nenadic I, Schachtzabel C, Güllmar D, Reichenbach JR, Sauer H, Schlösser RG. Reduced anterior cingulate cognitive activation is associated with prefrontal-temporal cortical thinning in schizophrenia. 2012. Biol Psychiatry. 71:146-153
- Smesny S, Langbein K, Rzanny R, Gussev A, Burmeister HP, Reichenbach JR, Sauer H. Antipsychotic drug effects on left prefrontal phospholipid metabolism: a follow-up <sup>31</sup>P-2D-CSI study of haloperidol and risperidone in acutely ill chronic schizophrenia patients. 2012. Schizophrenia Res.138:164-170
- Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Schultz CC, Sauer H, Schlösser RG. Structural brain alterations in patients with major depressive disorder and high risk for suicide: evidence for a distinct neurobiological entity? 2011. Neuroimage. 54:1607-1614.



# Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas G. Wendt  
Adresse: Bachstrasse 18, 07743 Jena  
Thomas.Wendt@med.uni-jena.de  
www.strahlenklinik.uniklinikum-jena.de

Die Klinische Versorgung von jährlich etwa 1.200 ambulanten und stationären Patienten umfasst kurative und palliative Therapiekonzepte mit den Schwerpunkten:

- Durchführung von Radio- und Radiochemotherapieprotokollen einschließlich Antikörper bei einer Vielzahl von Tumorentitäten
- Einsatz von Spezialbestrahlungstechniken wie intensitätsmodulierter Strahlentherapie [IMRT], atemgetriggerte hypofractionierte Radiotherapie bei peripheren Lungentumoren, stereotaktische Strahlentherapie und Radiochirurgie im Kopf-Hals-Bereich sowie intracraniell bei gutartigen und malignen Hirn- und Schädelbasistumoren
- Ganzkörperbestrahlung vor Knochenmarktransplantation
- High-dose-Brachytherapie im Afterloadingverfahren bei Brust- und Lebertumoren (interstitiell), gynäkologischen Tumoren (intracavitär) und Ösophagus- und Bronchialtumoren (intraluminal)

Die Behandlungsmöglichkeiten konnten durch die Installation eines modernen Linearbeschleunigers mit höherauflösendem MLC im April 2011 und ein Upgrade beider Linearbeschleuniger mit ConeBeam-Bildgebung und Implementierung des Verfahrens für ausgewählte Indikationen im November 2011 weiter verbessert werden.

## Forschungsprojekte

### Dosismessung in klinischer Radioonkologie bei intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT)

(Dr.-Ing. Tilo Wiezorek), Industrieförderung

Ziel des Projektes ist die Entwicklung und Erprobung einer Software zur Dosisverifikation von IMRT-Plänen. Mit Hilfe dieser Software zur quantitativen fallbezogenen Qualitätssicherung auf der Basis eines Vergleichs der berechneten Dosismatrizen, welche aus dem Bestrahlungsplanungssystem exportiert werden, und den durch 2D-Messung bestimmten Dosismatrizen am Linearbeschleuniger wird die Sicherheit einer korrekten Bestrahlung erhöht und gleichzeitig einer neuen DIN Rechnung getragen.

### Rotations-IMRT-Techniken im Vergleich mit „fixed-gantry“ IMRT und Tomotherapie: Eine multizentrische Studie für HNO-Tumoren (Dr.-Ing. Tilo Wiezorek)

Die Bestrahlungsplanungstudie untersucht für die verschiedenen IMRT-Technologien zur Bestrahlung von HNO-Tumoren mit integriertem Boost, bei welchen optimierten Plänen welche Güte der Planparameter erreicht werden kann. Diese Planparameter sind Zielvolumenerfassung, Dosisinhomogenität, Dosiskonformität, Risikoorganodosen, Dosisbelastung des gesunden Gewebes, Monitor-einheiten und Behandlungszeit (Abb.).

## Weitere Projekte

### Evaluation der Leistungsfähigkeit der „Modulated Arc Therapy“ am Beispiel komplexer HNO-Bestrahlungen mit integriertem Boost im Rahmen einer Planungsstudie

(Dr.-Ing. Tilo Wiezorek, Tim Brachwitz)

### Integration von biologischen Modellen in die Optimierung von Bestrahlungsplänen

(Dipl.-Ing. Nico Banz)

### Low-Segment-IMRT: Optimierung von Dosisverteilungen bei gleichzeitig kurzen Behandlungszeiten

(Dr. Henning Salz)

### Untersuchungen zur Optimierung des Einsatzes von 4D-CT-Datensätzen bei ausgewählten Lungenbefunden

(Prof. Dr. Thomas Wendt, Dr. Kirsten Weibert)

### Untersuchungen zur Genauigkeit der Patientenrepositionierung bei Prostata-Karzinom anhand diverser implantierter Marker und Bildgebungssysteme (Cone beam CT vs. orthogonale beam view-Aufnahmen)

(Dr. Priska Bank)

# Radiation Oncology

We provide care for about 1200 in- and outpatients with curative intent and with palliative intent. Mainly applied therapies are:

- Simultaneous chemoradiation protocols for many tumor entities including antibody therapy
- Special irradiation techniques including intensity modulated radiotherapy (IMRT), hypofractionated breath gated radiotherapy for lung tumors situated in the periphery, 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)

The therapeutic options were improved by the installation of a high end linear accelerator with high resolution multileaf collimator in april 2011 and by the introduction of cone beam computer-tomography in november 2012.

## Research projects

### Dose measurement in clinical radiation oncology with intensity-modulated radiotherapy (IMRT)

The project aims at development and testing of software for dose verification of IMRT plans. The safety and accuracy of the treatment will be increased with the help of the software for the quantitative case related quality assurance on the basis of a comparison of the calculated dose matrices (exported from the planning system) and the measured 2D-matrices at the linac. In addition, the requirements of a new standard (DIN 6875-3) are met.

## Further projects

### Evaluation of effectiveness of ‚modulated arc therapy‘, in complex beam arrangements for radiation therapy of head and neck tumors with simultaneously integrated boost dose: a planning study

### Implementation of biological models for optimization of physical radiation dose distribution plans

### Low-Segment-IMRT: Optimierung von Dosisverteilungen bei gleichzeitig kurzen Behandlungszeiten

### Optimization of 4D- computertomography for selected cases of lung cancer

### Prospective analysis of different markers implanted into the prostate before radiotherapy and imaging (cone beam CT versus orthogonal beam view)

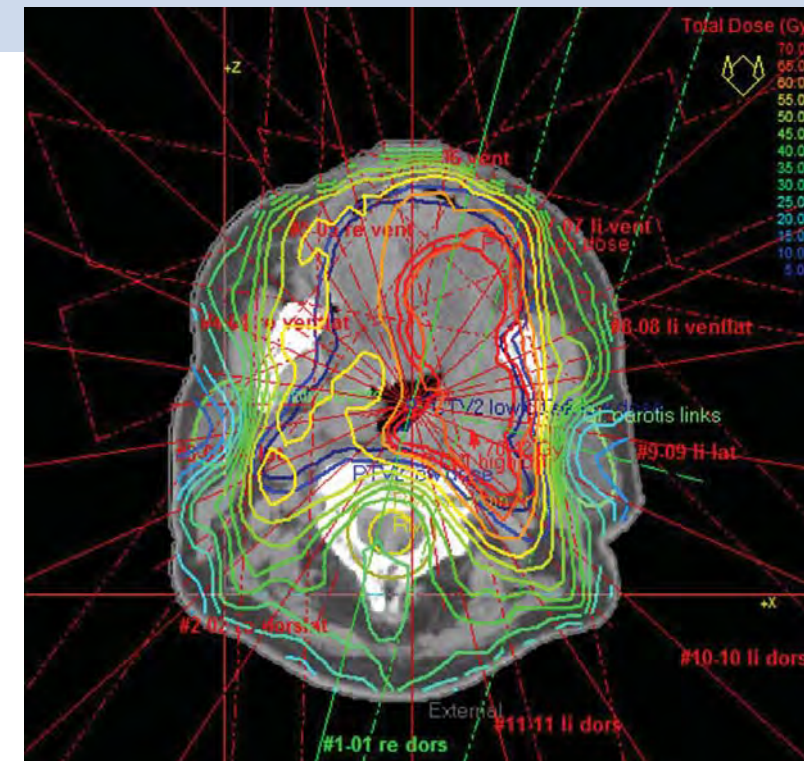


Abb.: Dosisverteilung bei intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) mit integrierter Boostdosis (rote Linien) im Bereich des linken Mundbodens bei einem inoperablen Kopf-Hals-Karzinom.

Fig.: Dose distribution plan of intensity modulated radiotherapy (IMRT) with integrated boost (red lines) at left floor of mouth in inoperable head and neck cancer.

### Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and Tomotherapy: Multi-center planning study for head-and-neck cases

The planning study investigates the use of different IMRT technologies for the treatment of head and neck tumors with integrated boost for which optimized plans which quality of planning parameters can be achieved. The planning parameters are target coverage, conformity and homogeneity, DVHs of OARs and the volume of normal tissue receiving more than 5Gy (V5Gy), the cumulative monitor units (MUs) and treatment times (Fig.).

## Publications

- Laurentius T, Altendorf-Hofmann A, Camara O, Runnebaum IB, Wendt TG. Impact of age on morbidity and outcome of concurrent radiochemotherapy in high-risk FIGO stage I to IVA carcinoma of the uterine cervix following laparoscopic surgery. 2011. J Cancer Res Clin Oncol. 137:481-487
- Wiezorek T, Brachwitz T, et al. Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and Tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases. 2011. Radiation Oncology. 6:20
- Gruen A, et al. Adjuvant Chemoradiation after laparoscopically assisted Radical Vaginal Hysterectomy (LARVH) in Cervical Cancer. 2011. Strahlenther Onkol. 187:344-9
- Blanchard P et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. 2011. Radiotherapy and Oncology. 100(1):33-40
- Budach W, et al. Evaluation of Time, Attendance of Medical Staff, and Resources During Radiotherapy for Head and Neck Cancer Patients. The DEGRO-QUIRO Trial. 2011. Strahlenther Onkol. 87:449-60

# Nuklearmedizin

Im Fokus der wissenschaftlichen Arbeit der Klinik stehen u.a. die Validierung und Weiterentwicklung der multimodalen Bildgebung (Hybridbildgebung). Daneben sind auch Technologien, die die softwarebasierte Bildfusion von nuklearmedizinischen und ultraschallbasierten Schnittbilddaten ermöglichen, von Interesse. Im Dezember 2012 wurde im radiopharmazeutischen Labor ein Synthesemodul installiert, das die Entwicklung und Herstellung neuer PET/CT-Tracer ermöglicht. In Kooperation mit dem Institut für anorganische und analytische Chemie sollen leber- und nierenspezifische Radiopharmaka entwickelt und validiert werden.

## Forschungsprojekte

### Navigierte Echtzeit-Fusion vorhandener nuklearmedizinischer Schnittbilder mit Ultraschall

(Dr. Martin Freesmeyer), 2011-2013

Die Möglichkeit der Echtzeit-Fusion von nuklearmedizinischen Schnittbildern mit Ultraschallbildern kann die Verifizierung nicht eindeutiger SPECT- und PET/CT-Befunde wesentlich erleichtern. Ziel der Arbeiten ist es, die Bedingungen für den Einsatz in der Routine zu bestimmen, zu entwickeln und umzusetzen (Abb.).

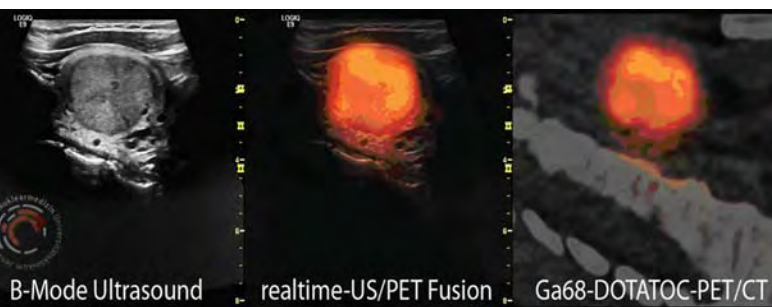


Abb.: Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Der sagittale PET/CT-Schnitt (150 MBq 68Ga-DOTATOC) des linken Schilddrüsenlappens zeigt eine fokale Speicherung, jedoch kein Korrelat im CT (rechts). Das korrespondierende sagittale B-Mode-Ultraschallschnittbild der Schilddrüse (links) zeigt einen echoarmen Knoten. Mitte: Die navigierte Echtzeit-Fusion (Mitte) erlaubt die sichere Zuordnung des PET-Befundes zum Ultraschallbefund.

Fig.: Medullary thyroid cancer. PET/CT section (150 MBq 68Ga-DOTATOC) of the left thyroid lobe demonstrates focal storage but no correlate at CT (right). Corresponding ultrasound section shows a hypoechoic nodule (left). Navigated realtime fusion (center) allows proper allocation of the PET finding to the hypoechoic nodule.

### Untersuchung des Potentials der <sup>124</sup>Iod-Niedrigdosis-PET/CT in der Diagnostik gutartiger Schilddrüsenkrankungen

(Dr. Martin Freesmeyer), 2011-2014

Die herkömmliche Schilddrüsenzintigraphie ist im räumlichen Auflösungsvermögen und der quantitativen Genauigkeit 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 <sup>124</sup>I bei Patienten mit gutartigen Schilddrüsenkrankungen.

Direktor: Dr. med. Martin Freesmeyer

Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena

nuklearmedizin@med.uni-jena.de

www.nuklearmedizin.uniklinikum-jena.de

### Entwicklung neuartiger Tracer für die Funktionsdiagnostik der Niere mittels PET/CT

(Dr. Martin Freesmeyer), 2012 bis 2015

Die Funktionsdiagnostik der Niere spielt in der Nuklearmedizin eine wichtige Rolle. Im Gegensatz zur etablierten szintigraphischen Untersuchungstechnik an Gammakameras ermöglicht die PET/CT eine deutlich höhere Auflösung und eine überlegene Quantifizierung. In Kooperation mit dem Institut für Anorganische und Analytische Chemie ist die Entwicklung und Strukturaufklärung mit Positronenemittern markierbarer nephrotroper Liganden geplant.

### Darstellung hypervaskularisierter Leberbefunde mit früh-dynamischen List-Mode-PET/CT-Studien

(Dr. Martin Freesmeyer), 2010-2013

Zur kontrastmittel-unterstützten Diagnostik hypervaskularisierter Leberherde werden in der Regel Ultraschall, CT oder MRT eingesetzt. Jedes dieser Verfahren hat spezifische Kontraindikationen. PET-Tracer sind auf Grund der minimalen Stoffmenge pharmakologisch betrachtet inert. Untersucht wird, ob im Vergleich zu den etablierten Verfahren mittels früh-dynamischer List-Mode-Studien gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich der Detektion hypervaskularisierter Leberläsionen erzielt werden können.

### Einführung und Validierung der 3D-Sonographie in die Schilddrüsenvolumetrie

(Dr. Martin Freesmeyer), 2012-2013

Die Volumetrie der Schilddrüse ist von großer Bedeutung bei der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankungen. Neuerdings stehen verschiedene 3D-Ultraschallverfahren zu Verfügung. Anhand von Phantommessungen sollen verschiedene bildgebende Verfahren (CT, MRT, Standard-US, 3D-US-Verfahren) hinsichtlich der Genauigkeit bei der Volumenbestimmung verglichen werden. Hierfür werden multimodal kompatible Schilddrüsenphantome entwickelt und untersucht.

## Weitere Projekte

### Entwicklung neuartiger Tracer für die Leberdiagnostik mittels PET/CT

(Dr. Martin Freesmeyer), 2012 bis 2016

### Verbesserung der PET-Bildgebung durch Atemhalte-technik

(Dr. Martin Freesmeyer), 2009-2013

### Entwicklung eines „handheld“-Szintillationsdetektors für die Erzeugung von nuklearmedizinischen Schnittbildern

(Dr. Martin Freesmeyer), 2010 bis 2013

# Nuclear Medicine

In the course of scientific research projects, we deal with the validation and development of multimodal imaging (hybrid imaging). In addition, are also technologies that can provide the software-based image fusion of nuclear medicine and ultrasound-based slice image data of interest. In December 2012, the radiopharmaceutical laboratory a synthesis module was installed, enabling the development and production of new PET / CT tracer. In cooperation with the Institute of Inorganic and Analytical Chemistry, liver and kidney-specific radiopharmaceuticals are developed and validated.

## Research projects

### Navigated real-time fusion of nuclear medicine 3D- tomographic images with ultrasound

The possibility of real-time fusion of nuclear medicine images with ultrasound images can make the verification of ambiguous SPECT and PET/CT findings much easier. The aim of this work is to determine, develop and implement the conditions for use in routine work (Fig.).

### Investigation of the potential of <sup>124</sup>Iodine-low-dose-PET/CT in the diagnosis of benign thyroid diseases

The conventional thyroid scintigraphy is limited in spatial resolution and quantitative accuracy. PET/CT imaging can gain additional relevant diagnostic information due to the superior spatial resolution, higher sensitivity, better quantification and the existing combination with a computertomograph. The objective is to examine the importance of low-dose-PET/CT using minimal amounts of <sup>124</sup>I in patients with benign thyroid disorders.

### Novel tracers for functional diagnostics of kidney by PET/CT

Functional diagnostics of the kidney plays an important role in nuclear medicine. Compared to established scintigraphic imaging with gamma cameras, the examination in a PET/CT scanner provides considerably improved resolution and the possibility of quantification. In collaboration with the Institute of Inorganic and Analytical Chemistry (IAAC), the development and structural analysis of new potential nephrotropic ligands suitable for radiolabelling with positron emitters is planned.

### Diagnosis of hypervascularized hepatic lesions using dynamic list mode PET/CT studies

Liver lesions with increased arterial blood supply are usually diagnosed with contrast-enhanced imaging techniques (CT, MRI, ultrasound). Each technique has disadvantages. Due to the minimal amount of substance PET tracers are pharmacologically considered nontoxic. It is examined whether compared to the established procedures the recording of the early arterial phase by dynamic list-mode studies leads to equivalent results regarding the detection of hypervascularized liver lesions.

### Implementation and validation of 3D sonography in the thyroid volumetry

The determination of volume of the thyroid gland is of great importance in the diagnosis and treatment of thyroid diseases. Recently, various 3D ultrasound methods is available. Based on phantom measurements, various imaging methods (CT, MRI, conventionell US, 3D-US method) are compared in terms of accuracy in the volume determination. For this multimodal compatible thyroid phantoms are developed and studied.

## Further projects

### Novel tracers for the diagnosis of liver by PET/CT

### Improvement of PET imaging with breath holding technique (deep breathhold scanning)

### Development of a ‚hand held‘ scintillation detector for the acquisition of nuclear medicine tomograms

## Publications

- Freesmeyer M. A severe haematologic adverse reaction after high dosage radioiodine therapy following blood stem cell mobilization with growth factors. 2011. Nuklearmed-Nucl Med. 50:N34-6.
- Schierz JH, Lopatta E, Settmacher U, Freesmeyer M. Early dynamic F18-FDG-PET shows a hypervascular pattern with central scar in a liver mass. 2012. Liver int. 32:1372
- Würbach L, Heidrich A, Opfermann T, Gebhardt P, Saluz H. Insights into Bone Metabolism of Avian Embryos In Ovo Via 3D and 4D 18F-fluoride Positron Emission Tomography. 2012. Mol Imaging Biol 14:688-98
- Freesmeyer M, Darr A, Schierz JH, Schleussner E, Wiegand S, Opfermann T. 3D ultrasound DICOM data of the thyroid gland. First experiences in exporting, archiving, second reading and 3D processing. 2012. Nuklearmed-Nucl Med. 51:73-8
- Freesmeyer M, Lopatta E, Schierz JH, Steenbeck J, Opfermann T, Settmacher U. Early dynamic PET imaging shows hypervascularization as exact as contrast-enhanced MR. 2012. Nuklearmed-Nucl Med. 51:N10-1.

Die Klinik und Poliklinik für Urologie bietet universitäre Hochleistungsmedizin bei Erkrankungen des Harntraktes und des männlichen Genitales mit allen modernen Operations- und Behandlungsverfahren einschließlich der Nierentransplantation.

Unser nach DIN EN ISO 9001 zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem gewährleistet höchste Qualitätsstandards. Die Klinik ist Teil des zertifizierten Onkologischen Zentrums sowie Prostatakarzinomzentrum der Deutschen Krebsgesellschaft.

Die Lehre ist auf häufige Krankheitsbilder der Urologie fokussiert: Tumoren des Urogenitaltraktes, Prostataadenom und Steinerkrankungen. Im Mittelpunkt der Forschung stehen onkologische Fragestellungen insbesondere zum Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinom sowie zu Nierentransplantationen. Ziel ist die Entwicklung klinisch relevanter diagnostischer, prognostischer und prädikativer Marker für eine individualisierte Therapie.

## Forschungsprojekte

### Behandlung des high-grade nicht muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase mit BCG-Instillationen

(Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm), Dt. Krebsgesellschaft 2012-2017

Intravesikale Instillation von BCG ist eine breit akzeptierte Strategie zur Prävention von Rezidiven des nicht muskelinvasiven Blasenkarzinoms. Das am weitesten verbreitete Behandlungsschema ist ein wöchentlicher Induktionszyklus in den Wochen 1-6 sowie eine s. g. Erhaltungstherapie (Wochen 1, 2, 3) sowie nach 3, 6 und 12 Monaten. Diese Phase-III-Studie soll prüfen, ob auch eine reduzierte Anzahl intravesikaler BCG Instillationen eine vergleichbare klinische Effektivität erzielen kann (Nicht-Unterlegenheitsstudie). Dies würde potentiell die nicht unerheblichen Nebenwirkungen sowie Kosten der BCG-Therapie reduzieren.

### Agonist-selektives somatostatinrezeptor-Signaling beim primären Prostatakarzinom

(Prof. Dr. Marc Oliver Grimm), 2011-2014

Dieses Projekt zeigt eine Reihe von Signalwegen, die durch Somatostatin-Analoga beeinflusst und mit Phosphor und signalwegspezifischen Antikörpern gescreent werden. Zu den spezifischen Zielen zählen die Identifikation von Signalwegen, die durch Exposition zu Oktreotid oder Pasireotid beeinflusst werden, die Korrelation von signalwegspezifischen Einflüssen mit dem Somatostatin-Rezeptorstatus der Tumorzellen sowie die Validierung spezifischer Targets als Biomarker für die Prädiktion einer Medikamentenantwort durch Immunhistochemie.

### Der FISH-Test in der Detektion von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes

(Prof. Dr. Kerstin Junker, Dr. Marcus Horstmann), 2006-2014

Aufgrund der relativ guten Sensitivität und Spezifität des FISH-Tests in der Detektion von Blasen Tumoren wird der Test auch als möglicher Marker für Urothelkarzinome des oberen Harntraktes diskutiert. Seit 2006 wird der FISH-Test an der Universität Jena zur Beurteilung des oberen Harntraktes im Rahmen der Standardabklärung bei Patienten mit Tumorverdacht aus endoskopisch gewonnenem Urin mitbestimmt. Ziel des Projektes ist, die Anwendbarkeit und Wertigkeit des FISH-Tests in dieser klinischen Situation zu evaluieren. Als Referenzwert dient dabei die Zytologie.

Direktor: Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm

Adresse: Lessingstr. 1, 07743 Jena

Nora.Hesse@med.uni-jena.de

www.urologie.uniklinikum-jena.de

### Identifizierung von prädiktiven Biomarkern im Serum von Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom

(Prof. Dr. Kerstin Junker), 2011-2014

Ziel dieser offenen, einarmigen Studie ist die Identifizierung von Serummarkern, die mit dem Ansprechen auf eine Therapie mit dem mTOR-Inhibitor RAD-001 nach vorheriger VEGF-zielgerichteter Therapie korrelieren. Hierzu erfolgt zunächst die massenspektrometrische Analyse von Serumproben der Gruppen Ansprechen/kein Ansprechen. Im nächsten Schritt sollen die unterschiedlich exprimierten Proteine unter Verwendung der 2D-Gelelektrophorese nach tryptischem Verdau und erneuter Massenspektrometrie identifiziert werden. Die Validierung der Kandidatenproteine erfolgt über Westernblot oder ELISA (Abb.).

### EuroTarget: Zielgerichtete Therapie beim Nierenzellkarzinom – Genetische und tumorassozierte Biomarker für Ansprechen und Toxizität

(Prof. Dr. Kerstin Junker), EU 2011-2016

Seit einigen Jahren sind so genannte zielgerichtete Therapieformen wie Tyrosinkinaseinhibitoren für die Behandlung von Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen verfügbar. Trotz studienbasierter Therapieempfehlungen ist eine individuelle Selektion der Patienten für die optimale Therapie nicht möglich. Das Ziel dieser Studie ist eine integrierte Analyse von klinischen (Ansprech- und Toxizitätsparameter) und experimentellen (Identifizierung von genetischen, Transkriptions- und Kinaseaktivitätsprofilen) Daten, um das Verständnis der kritischen Signalwege, die mit der Resistenz assoziiert sind, zu verbessern. Dies wird zur Definition neuer valider Kriterien zur Risikostratifizierung führen, die zukünftig ein personalisiertes Patientenmanagement, und hier vor allem für die Vorhersage des individuellen Therapieansprechens und der Therapieresistenz, ermöglichen.

## Herausragende Leistungen

Joana Heinzlmann wurde 2011 auf dem 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie mit einem Posterpreis ausgezeichnet.

Prof. Dr. K. Junker hatte die wissenschaftliche Leitung des 3. Symposiums Urologische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Urologie im November 2011 in Jena inne.

The Clinic of Urology provides highly specialized medical care for patients with genito-urinary tract diseases including renal transplantation in a multidisciplinary university hospital setting.

Highest quality of care is ensured due to a certification according to DIN EN ISO 9001. The clinic also is certified according to strict criteria by the Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (German Cancer Society) as an Oncological Center and a Prostate Cancer Center.

The training of medical students is focussed on the most frequently treated urological diseases: genito-urinary tumors, benign prostatic hyperplasia and stone disease. The focus of the patient-oriented, clinical and experimental research is on prostate-, bladder- and renal cell cancer as well as renal transplantations. Aim is to develop clinical relevant, prognostic and predictive markers in order to allow individualized patient care.

## Research projects

### Treatment of High Grade non-muscle invasive urothelial carcinoma of the Bladder by BCG instillations

Intravesical instillation of BCG is a widely accepted strategy to prevent recurrence of non muscle invasive bladder cancer. The most accepted treatment schedule is induction of BCG: weeks 1 through 6 plus maintenance (weeks 1, 2, 3) at months 3, 6 and 12, but it is unknown how many administrations are really necessary. Scientific evidence prones to the hypothesis that after an initial sensitization to BCG antigens has occurred and the number of instillations can be reduced for a proper anamnestic immune response resulting in similar clinical efficacy and potentially less side-effects and costs.

### Agonist-selective somatostatin receptor signaling in primary prostate carcinoma

This project will screen a number of signaling pathways likely to be altered in the presence of somatostatin analogs using phosphor and pathway-specific antibodies directly in freshly prepared human primary tumor samples under controlled conditions. We will address the following specific aims: 1. Identification of pathways altered after exposure to octreotide or pasireotide, 2. Correlation of pathway-specific effects to the somatostatin receptor status of the tumorcells, 3. Validation of selected targets by immunohistochemistry as biomarkers for prediction of drug response.

### FISH analysis in the detection of urothelial cancer of the upper urinary tract

Because of the relatively good sensitivity and specificity of the FISH test in the detection of bladder cancer, it is also discussed as a potential marker for urothelial cancers of the upper urinary tract. Since 2006, the FISH test is performed at the University of Jena during the routine work up of patients suspicious for tumors in endoscopically collected washing urine from the upper urinary tract. Aim of the project is to evaluate the applicability and the value of the FISH test in this clinical situation. Cytology is used as a reference standard.

## Outstanding achievements

Joana Heinzlmann was awarded a poster prize at the 63. German Urology Congress in 2011. Prof. Dr. Kerstin Junker headed the 3<sup>rd</sup> German Symposium 'Research in Urology' held in Jena in 2011.

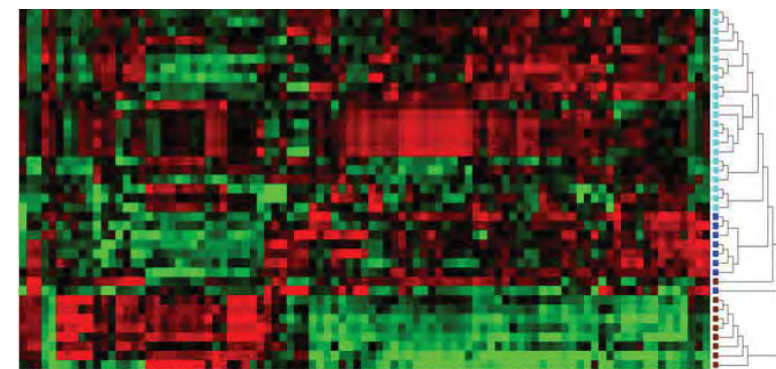


Abb.: 93 miRNAs unterscheiden nicht malignes Gewebe (braun) vom Primärtumor (hellblau) und Metastasen (dunkelblau, Lunge).  
Fig.: 93 miRNAs differentiate between non-malignant tissue (brown), primary tumor (light blue) and metastasis (dark blue, lung).

### Identification of predictive biomarkers in serum of patients with metastatic renal cell carcinoma

The aim of this open label, single arm study is the identification of serum markers which correlate with response to therapy using mTOR inhibitor RAD-001 after VEGF-targeted therapy. In order to define specific protein pattern, mass spectrometry will be performed comparing groups response/ no response. Furthermore, differentially expressed proteins have to be identified using 2D gel electrophoresis, tryptic digestion and mass spectrometry. Western blot and ELISA were used for validation (Fig.).

### EuroTarget: European collaborative project on Targeted therapy in Renal cell cancer – Genetic and Tumor related biomarkers for response and toxicity

Our aim is to perform an integrated analysis of clinical data (including response and toxicity parameters) and genetic, transcription, and kinase activity profiling to improve our understanding of the critical molecular and resistance pathways involved. This will lead to the definition of new validated risk stratification criteria to be used in personalized mRCC patient management, i.e. prediction of individual therapy response and resistance leading to optimal treatment outcome while reducing unnecessary drug use and expense.

## Publications

- Voigt S, Hüttig F, Koch R, et al. Risk factors for Incidental Prostate Cancer – Who should not undergo vaporisation of the prostate for benign prostate hyperplasia? 2011. Prostate. 71:1325-31
- Herrmann E, Marschner N, Grimm MO, et al. Sequential therapies with sorafenib and sunitinib in advanced or metastatic renal cell carcinoma. 2011. World J Urol. 29:361-6
- Sanjmyatav J, Steiner T, Wunderlich H, et al. A specific gene expression signature characterizes metastatic potential in clear cell renal carcinomas. 2011. J Urol. 186:289-94
- Pilchowski R, Stöhr R, von Eggeling F, et al. Specific protein patterns characterize metastatic potential of advanced bladder cancer. 2011. J Urol. 186:713-20
- Sanjmyatav J\*, Junker K\*, Matthes S, et al. Identification of Genomic Alterations Associated With Metastasis and cancer-specific survival in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. 2011. J Urol. 186:2078-83

## Geriatric

Unsere Klinik ist eine internistische Klinik mit dem Schwerpunkt Akutgeriatrie und geriatrische Frührehabilitation (Abb.). Wir behandeln Patienten mit Erkrankungen des gesamten internistischen Spektrums und berücksichtigen dabei die besonderen Aspekte des Alters und der damit häufig verbundenen Mehrfacherkrankungen. Die Klinik umfasst 39 vollstationäre und 10 tagesklinische Behandlungsplätze und wurde 2011 vom Bundesverband Geriatrie nach dem Qualitätssiegel Geriatrie zertifiziert.

### Forschungsprojekte

**PneumoCaRe: Naso- und oropharyngeale Besiedlung bei Pflegeheimbewohnern** (Dr. Anja Kwetkat), Robert Bosch Stiftung, Pfizer Pharma GmbH 2010-2015

Primäres Ziel ist die Erfassung der Besiedlung des Naso- und Oropharynx von Pflegeheimbewohnern mit *Streptococcus pneumoniae* und deren Serotypisierung in Abhängigkeit von Multimorbidität und funktionellem Status der Bewohner. Sekundäres Ziel ist die Erfassung der Besiedlung des Naso- und Oropharynx mit anderen Bakterien ebenfalls in Abhängigkeit von Multimorbidität und funktionellem Status. Dies ist eine multizentrische epidemiologische Beobachtungsstudie mit prospektiver Datenerhebung.



Abb.: Mobilisierung und Sturzprophylaxe in der Tagesklinik  
Fig.: Mobilization and fall prevention in the day hospital

**Erfassung und Beurteilung der Multimorbidität und Funktionalität geriatrischer Patienten anhand der Datensätze einer zentralen geriatrischen Datenbank** (Dr. Anja Kwetkat), Wilhem-Woort-Stiftung 2009-2011

Im Projekt wurden ca. 150.000 Datensätze aus der Datenbank Gemidas Pro analysiert, anhand derer Aussagen zur Qualität und Quantität geriatrischer Versorgung getroffen werden können. Die Entwicklung eines Vorhersagemodells zu positivem oder negativem Outcome ist aus den Routinedaten nicht gelungen.

### Herausragende Leistungen

Dr. Anja Kwetkat wurde 2012 in das Amt des Sekretärs in den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie wiedergewählt.

## Geriatrics

Leiter: Dr. Anja Kwetkat  
Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena  
anja.kwetkat@med.uni-jena.de  
www.geriatrie.uniklinikum-jena.de

Our clinic is an internal medicine department with focus on acute geriatrics and early geriatric rehabilitation (Fig.). Taking into account the specific aspects of the age and its tendency to multiple diseases, we treat patients with diseases of the entire spectrum of internal medicine. The clinic comprises 39 inpatient and ten day hospital treatment courts.

### Research projects

**PneumoCaRe: Nasopharyngeal and Oropharyngeal Carriage in Nursing Home Residents**

Primary objective is to determine serotype-specific nasopharyngeal and oropharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in nursing home residents adjusted for multimorbidity and functional status. Secondary objective is to determine other bacterial nasopharyngeal and oropharyngeal carriage among nursing home residents adjusted for multimorbidity and functional status. It is a multicenter observational epidemiological cross-sectional study with prospective data collection.

**Detection and evaluation of multimorbidity and functionality of geriatric patients on the basis of a central geriatrics-specific database**

Nearly 150,000 records from the database Gemidas Pro were analyzed, by which the quantity and quality of geriatric care could be assessed. These routine data were not sufficient to develop the intended predictive model.

### Outstanding achievements

Dr. Anja Kwetkat has been re-elected for secretary in the board of the German Geriatrics Society in August 2012.

### Publications

- Kwetkat A. Particularities of immunisation in the elderly. 2012. Dtsch Med Wochenschr. 137:2545-7
- Heppner HJ, Singler K, Kwetkat A, Popp S, Esslinger AS, Bahrman P, Kaiser M, Bertsch T, Sieber CC, Christ M. Do clinical guidelines improve management of sepsis in critically ill elderly patients? A before-and-after study of the implementation of a sepsis protocol. 2012. Wien Klin Wochenschr. 124:692-8
- Heppner HJ, Christ M, Sieber CC, Popp S, Kwetkat, A. Sepsis in geriatric patients: process oriented knowledge management 2011. Infection. 39:S127-8
- Hartung V, Reise K, Kloos C, Keil S, Kwetkat A, Lehmann T, Wolf G, Muller UA. Are older patients with type 2 diabetes and insulin therapy under worse glycaemic control? 2011. Diabetologica. 54:S263
- Schmidt D, Kwetkat A, Gogol M. Chronic inflammation and biomarkers. Is ageing an expression of chronic inflammation? 2011. Z Gerontol Geriatr. 44:153-7

## Zentrum für Notfallmedizin Central Emergency Unit

Leiter: Raik Schäfer  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
ZNA@med.uni-jena.de  
www.zna.uniklinikum-jena.de

In der Zentrale Notfallaufnahme ZNA werden jährlich etwa 34.000 Notfallpatienten versorgt. 2012 erhielt die ZNA Qualitätszertifikate nach DIN-ISO und von der Fachgesellschaft DGINA. Die Zentrale Notfallaufnahme bildet die „Nahtstelle“ zwischen ambulanter und stationärer Versorgung für nahezu alle Fachrichtungen des Klinikums und wirkt in zahlreichen Forschungsprojekten mit (z.B. Akutschmerzprojekt QUIPS, Traumaregister der DGU, MEDUSA-Studie des CSCC, CAPNETZ, ACTION-Studie).

### Forschungsprojekte

**Kritische Ereignisse in der präklinischen und klinischen Notfallmedizin** (Dr. Christian Hohenstein), agbn DGINA, seit 2005

Über die Internetadresse [www.cirs-notfallmedizin.de](http://www.cirs-notfallmedizin.de) ist es möglich, kritische Ereignisse aus der Notfallmedizin online zu melden. Dieses Internetportal existiert seit 2005, es sind knapp 1000 anonyme Meldungen eingegangen, die sich zur Zeit in Auswertung befinden und als Grundlage für ein verbessertes Risikomanagement in der Notfallmedizin dienen.



**Epidemiologie in der Notfallmedizin** (Dr. Steffen Herdtle)

Alle Einweisungen und Selbstvorstellung in der ZNA werden nach medizinischen Gesichtspunkten triagiert und entsprechend der Erkrankung behandelt und den Fachabteilungen zugeordnet. Bisher gibt es kaum aktuelle Daten über Auftreten von Krankheiten bezogen auf Alter, Geschlecht, Zeitliche Einordnung etc. Daher wird derzeit die Datenbank der ZNA entsprechend ausgewertet, um aktuelle Verteilungsmuster zu identifizieren. Als erste Auswertung liegt die Erhebung von alkoholisch bedingten Aufnahmen vor, die im Rahmen des DGINA-Kongresses präsentiert wurde (Abb.).

**Die hepatische und renale Glukoseproduktion bei insulininduzierter Hypoglykämie** (Dr. René Schiffrer),

Die menschliche Blutglukosehomöostase stellt ein in engen Grenzen reguliertes, redundantes System dar. Die Steuerung der hepatischen und renalen Glukoseproduktion und -freisetzung erfolgt zum Teil über Hormonsysteme. Zahlreiche physiologische und pathophysiologische Zustände können die Glukoneogenese stimulieren und beeinflussen. Im Versuchsvorhaben untersuchen wir systemphysiologisch die Effekte von endogenen und exogenen Faktoren auf die renale und hepatische Glukoseproduktion.

Annually about 34,000 emergency patients are treated in the Central Emergency. In 2012, the department received quality certificates according to DIN-ISO and by the medical society DGINA. The department acts as an „interface“ between outpatient and inpatient care for nearly all disciplines and cooperates in numerous research projects.

### Research projects

**Critical events in preclinical and clinical emergency medicine**

The website [www.cirs-notfallmedizin.de](http://www.cirs-notfallmedizin.de) enables the online-reporting of critical events from emergency medicine. Existing since 2005, the portal received nearly 1,000 anonymous reports that are currently being exploited and used as a basis for improved risk management in emergency medicine (Fig.).

### Epidemiology in emergency medicine

All admissions and self-presentations in the emergency department are triaged to clinical aspects, accordingly treated, and allocated to the special departments. So far, there is little current data on the incidence of diseases related to age, gender, etc. Therefore, we are evaluating our database at present to identify current distribution patterns. The first result is the collection of alcohol-related recordings, which has been presented at DGINA Congress (Fig.).

Abb.: Vermehrte Alkoholbedingte Einweisungen, oft wegen Gewalttätigkeit polizeilich begleitet, stellen eine Herausforderung für die Notfallversorgung dar.

Fig.: Increasing alcohol-related admissions, often accompanied by police because of rowdiness, pose a challenge for emergency care.

**The hepatic and renal glucose production in insulin induced hypoglycemia**

Representing a redundant system, the human glucose homeostasis is regulated within narrow limits. The hepatic and renal glucose production and release are partly controlled by hormone systems. Numerous physiological and pathophysiological states can stimulate and influence gluconeogenesis. In the experimental project, we system-physiologically investigate the effects of endogenous and exogenous factors on the renal and hepatic glucose production.

### Publications

- Lotter O, Stahl S, Hohenstein C, et al. Comparison of Pedicle and Free Tissue Transfers in the German DRG System. 2011. Handchir Mikrochir Plast Chir. 43:384-92
- C Hohenstein, P Rupp, T Fleischmann. Critical Incidents During Prehospital Cardiopulmonary Resuscitation – What Are The Problems Nobody Wants To Talk About? 2011. Eur J Emerg Med. 18:38-40.
- Hohenstein C, Fleischmann T, Hempel D. Kritische Ereignisse in der Notfallmedizin. 2011. Notfallmedizin Up2Date 6:89-105

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 ISO EN 9001:2008 zertifiziert. Darüber hinaus ist die Klinik im „Leading Medicine Guide 2012“ gelistet und zählt somit zu den 100 renommiertesten medizinischen Fachrichtungen Deutschlands. Im Bereich der Ausbildung werden Vorlesungen, Seminare, Praktika sowie eine E-Learning-Plattform angeboten. Im Berichtszeitraum wurden 12 Promotionen abgeschlossen, über 50 Vorträge gehalten und 19 Publikationen (Gesamt-IF<sub>2011</sub> 35,634) veröffentlicht.

## Forschungsprojekte

### Biomechanisch optimierte und gewebeadaptierte Keramikimplantate für die dentale Implantologie

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau), TAB 2007-2011

Reintitan (Ti) ist das derzeitige Standardmaterial enossaler Implantate. Zirkoniumdioxid (ZrO<sub>2</sub>), welches als Alternative beschrieben wurde, zeichnet sich im Gegensatz dazu durch das Fehlen unerwünschter elektrochemisch-physikalischer Eigenschaften sowie seine zahnähnliche Farbe aus. Glatte Zirkoniumdioxidoberflächen fördern die Osseointegration dentaler Implantate jedoch nicht. Ziel vorliegendes Tierversuchsvorhabens ist die vergleichende Untersuchung der Osseointegration von Zirkoniumdioxidimplantaten mit sechs verschiedenen, neuartigen Oberflächenmodifikationen im Modell des Göttinger Minischweins.

### Präfabrikation myo-cutaner Weichgewebetransplantate durch lokalisierte Neoangiogenese-Stimulation mittels zell-basierter VEGF-Gentherapie

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau), DFG 2008-2012

Autochthone Gefäße bilden die Basis für Gewebetransfer, begrenzen aber auch die ohne Gefahr Hypoxie-bedingter Nekrosen zu transplantierende Gewebemenge. Durch Angiogenesestimulation lässt sich eine Verbesserung der Transplantatüberlebensrate erreichen. Unter Nutzung autologer Fibroblasten als Gensphäre konnten wir ein System zur kontrollierten Freisetzung von Vascular Endothelial Growth Factor, einem proangiogenen Zytokin, etablieren. Das Release-System zeigte im Rattenmodell Potential zur effizienten Angiogeneseinduktion ohne detektierbare Nebenwirkungen (Abb).

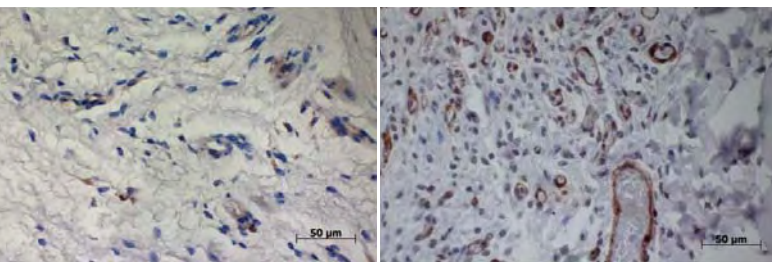


Abb.: Das Transgen stimuliert *in-vivo* die Neoangiogenese: native Fibroblasten (links), VEGF-transgene Fibroblasten (rechts).

Fig.: The transgene *in vivo* stimulates neoangiogenesis: native fibroblasts (left), VEGF transgenic fibroblasts (right).

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Stefan Schultze-Mosgau  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Stefan.Schultze-Mosgau@med.uni-jena.de  
www.mkg.uniklinikum-jena.de

### Fotogestützte anthropometrische Evaluation Maxillofazialer Chirurgie

(Dr. Dr. Gregor F. Raschke), 2011-2014

Anthropometrische Indizes und Winkel sind essentieller Bestandteil der Planung und Evaluation Maxillofazialer Chirurgie. Die indirekten Messanalysen des Weichgewebes können hierbei zweier- oder dreidimensional erfolgen. 2010-2012 wurde in einem ersten Schritt die Analysemethode erfolgreich etabliert. Um eine Steigerung der Effizienz zu gewährleisten, ist derzeit in einem zweiten Schritt geplant, eine auf die Bedürfnisse der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie abgestimmte Analysesoftware zu programmieren. Im weiteren Verlauf soll diese Software weiterentwickelt werden, um die Vorhersagbarkeit des Ergebnisses operativer Eingriffe zu verbessern.

### Weitere Projekte

#### Korrelation kephalometrischer und subjektiver sowie objektiver Weichgewebeparameter nach skelettverlagernden Eingriffen

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau), 2011-2013

#### Korrelation der TGF- $\beta$ 1 und Sp1-Expression mit kliniko-pathologischen Parametern, rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau), 2011-2013

#### Therapiestrategien bei Bisphosphonat-assoziiertes Kiefernekrose

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau), 2010-2013

#### Lebensqualität und Ergebnisevaluation nach mikrovasculärer Rekonstruktion im Kopf-/Hals-Bereich

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau), 2012-2015

The medical expert staff of the Clinic 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 ISO EN 9001:2008. Furthermore, the clinic is listed in the „Leading Medicine Guide 2012“ and consequently belongs to the 100 most respected medical departments throughout Germany. In the field of students education the department offers a plenty of lectures, seminars and practical courses as well as an e-learning platform. During the reporting period 12 doctoral thesis were finished successfully, more than 50 scientific lectures were presented and 19 papers (IF<sub>2011</sub> 35,634) were published.

## Research projects

### Biomechanically optimized and tissue adapted zirconium oxide implants for dental implantology

Pure titanium is seen as the „gold standard“ in dental implantology. In contrast to titanium zirconium oxide, which has been described as an alternative, has no unwanted electro-chemical properties as well as a tooth-like color. However, smooth zirconium oxide surfaces do not facilitate osseointegration. The present project aims at the comparative investigation of the osseointegration of six different zirconium oxide surfaces in the goettinger minipig.

### Cell-based VEGF gene therapy for the stimulation of localized neoangiogenesis in the prefabrication of myocutaneous soft tissue flaps

Autochthonous vessels are the basis of surgical tissue transfer. However, they also limit the amount of tissue that can be transferred safely without hypoxia-induced necrosis. Stimulation of angiogenesis might have the potential to improve transplant survival. Using autogenous fibroblasts, it was possible to establish a system for controlled release of the proangiogenic growth factor VEGF. The release system already proved to be safe and efficient in the rat model (Fig.).

### Photograph-assisted anthropometry in maxillofacial surgery

Anthropometric indices and angles are fundamental in the planning and evaluation of maxillofacial surgery. The presented project aims at the investigation of indirect two- and three-dimensional anthropometric measurements in various fields of maxillofacial surgery to optimize surgical techniques and develop predictive vectors of the soft tissue result.

## Further projects

### Correlation of cephalometric and subjective as well as objective soft tissue parameters after orthognathic surgery

### Correlation of TGF- $\beta$ and Sp1 expression with clinicopathologic parameters, relapse free and overall survival rate in patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC)

### Therapeutic strategies in bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws

### Analysis of outcome and life quality after microvascular reconstruction in head and neck surgery

## Publications

- Raschke GF, Rieger U, Bader RD, Guentsch A, Schaefer O, Schultze-Mosgau S. Soft tissue outcome after mandibular advancement – an anthropometric evaluation of 171 consecutive patients. 2012. Clin Oral Investig. Epub Ahead of Print
- Raschke G, Rieger U, Bader RD, Schaefer O, Guentsch A, Schultze-Mosgau S. Outcomes analysis of eyelid deformities using photograph-assisted standardized anthropometry in 311 patients after orbital fracture treatment. 2012. J Trauma Acute Care Surg. 73:1319-26
- Raschke GF, Rieger UM, Bader RD, Guentsch A, Schaefer O, Schultze-Mosgau S. Objective anthropometric analysis of eyelid reconstruction procedures. 2012. J Craniomaxillofac Surg. Epub Ahead of Print
- Mueller CK, Solcher P, Peisker A, Mtsariashvili M, Schlegel KA, Hildebrand G, Rost J, Liefelth K, Chen J, Schultze-Mosgau S. Analysis of the influence of the macro- and microstructure of dental zirconium implants on osseointegration: a minipig study. 2012. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Epub Ahead of Print
- Raschke GF, Rieger UM, Bader RD, Schaefer O, Guentsch A, Schultze-Mosgau S. Transconjunctival versus subciliary approach for orbital fracture repair – an anthropometric evaluation of 221 cases. 2012. Clin Oral Investig. Epub Ahead of Print

# Konservierende Zahnheilkunde

Im April 2012 konnte ein Laser-Scanning-Mikroskop im Bereich des Wissenschaftlichen Labors der Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde in Betrieb genommen werden. Derzeit werden intensiv Methoden erarbeitet, um diese neue Technik auf Fragestellungen aus dem dentalen Wissenschaftsbereich zu adaptieren bzw. sie für interdisziplinäre Anwendungen nutzbar zu machen.

## Forschungsprojekte

### Entwicklung eines photodynamisch aktivierbaren Biomaterials zur Therapie parodontaler Läsionen

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch), TAB 2008-2012

Im Rahmen eines Verbundprojektes konnten neuartige Biomaterialien zur Regeneration des alveolären Knochens bei entzündlichen Parodontalerkrankungen entwickelt werden. Diese Materialien zeichnen sich durch eine gute Biokompatibilität aus und bieten nach Applikation durch ihre unmittelbare Aushärtbarkeit eine gute Sofortstabilität. Außerdem konnte durch die Kopplung mit Photosensitizern und deren Aktivierbarkeit durch Laserlicht eine antibakterielle Wirkung dieser Materialien erzielt werden (Abb. 1).



Abb. 1: Die photodynamische Therapie zur Behandlung parodontaler Läsionen.

Fig. 1: Photodynamic therapy for treatment of periodontal lesions.

### Anwendungsorientierte Verwertung der heterogenen Photokatalyse

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch), BMBF, INNO-KOM-Ost 2012-2014

Wir untersuchen die antibakterielle Wirksamkeit trägerfixierter Katalysatoren (nanoskalige  $\text{TiO}_2$ -Immobilisate) im Rahmen verschiedener mikrobiologischer Screeningmethoden. Neben den bisherigen Einsatzgebieten werden Anwendungen auch in der Medizintechnik erwartet.

### Beschichtung von Implantaten zur Vermeidung von Infektionen

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch), TAB 2009-2012

In Zusammenarbeit mit drei Partnern (Königsee Implantate GmbH, Institut für Materialwissenschaften der FSU Jena, Innovent e.V. Technologieentwicklung e.V.) und dem Universitätsklinikum, vertreten durch die Klinik für Unfall- u. Wiederherstellungschirurgie, der Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie werden derzeit medizinische Implantatoberflächen getestet, die mit antibakteriellen Wirkstoffen modifiziert sind. Ziel ist es, lokale Antibiotika- bzw. Antiseptikaträger mit einstellbarer Wirkungskinetik zu entwickeln.

Direktor: Univ.-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

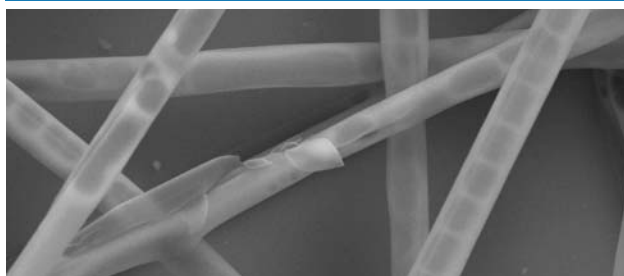


Abb. 2: REM-Bild der Polylactidfasern.

Fig. 2: SEM image of metronidazole-loaded electrospun fibers.

### Metronidazol-beladene elektrogenessponnene Vliese zur lokalen Parodontitistherapie

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch)

In Kooperation mit der AG Biomaterialien der Innovent Technologieentwicklung e.V. Jena wurden elektrogenessponnene, Metronidazol beladene Poly(L-Lactid-co-D/L-Lactid) Vliese entwickelt. In geeigneten *in-vitro*-Untersuchungen analysierten wir deren antimikrobielle Potenz auf ausgewählte parodontopathogene Bakterien und belegten ein entsprechendes Wirksamkeitsspektrum. Die Vliese könnten als lokal applizierbare Wirkstoffträgersysteme bei parodontalen Entzündungsprozessen eingesetzt werden (Abb. 2).

### Etablierung einer Methode zur dreidimensionalen Beurteilung der Zahnoberfläche

(PD Dr. Arndt Güntsch), Heraeus Kulzer GmbH 2011-2011

Veränderungen an Zahnoberflächen wie Erosionen und Abrasionen, aber auch Auflagerungen durch biomimetische Verfahren lassen sich in klinischen Studien zwar qualitativ erfassen, jedoch schwer quantifizieren. Es wurde daher eine Methodik zur dreidimensionalen Beurteilung der Zahnoberfläche etabliert und *in vitro* sowie *in situ* validiert. Die 3D-Analyse erlaubt qualitative und quantitative Aussagen zu Veränderungen der Zahnmorphologie und scheint für klinische Studien geeignet (Abb. 3).

## Weitere Projekte

### Untersuchung der Wirksamkeit von zwei neu entwickelten rotierend-oszillierenden Aufsteckbürsten

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch), Procter & Gamble 2011

### Untersuchung der desensibilisierenden Wirkung zweier Zahnpasten

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch), Procter & Gamble 2012

### Bestimmung der Zahnfarbe unter verschiedenen Lichtbedingungen

(PD Dr. Arndt Güntsch), VITA Zahnfabrik 2011-2012

## Herausragende Leistungen

Im Juni 2011 fand die 3. Jahrestagung des Arbeitskreises für die Weiterentwicklung der Lehre in der Zahnmedizin in Jena statt mit über 100 Vertretern der medizinischen Fakultäten Deutschlands sowie nationalen und internationalen Referenten.

PD Dr. Arndt Güntsch und Dr. Oliver Schäfer entwickelten ein dreidimensionales Verfahren zur Passungsanalyse an dentalen Oberflächen. Ein Patent ist angemeldet.

# Conservative Dentistry

A laser-scanning microscope was set into operation in the scientific laboratory of the Polyclinic of Conservative Dentistry in April 2012. This new tool enlarged the possibilities for future research projects. New methods are currently under development to adapt this technique for dental research and inter-disciplinary issues.

## Research projects

### Development of a Photosensitive Biomaterial for Treatment of Periodontal Lesion

In collaboration with two local partners, we are currently developing new biomaterials for bone regeneration in periodontal disease. These materials are characterized by good biocompatibility and stability after application. Further, an antibacterial effect can be reached through the combination of the material with a photosensitizer, which can be activated by laser light (Fig. 1).

### Application of heterogeneous photocatalysis

The scopes of this research project are to investigate the antimicrobial efficacy of carrier-fixed catalysts (nano-scaled  $\text{TiO}_2$ ) with microbiological screening methods and to evaluate if there are possible applications in medicine technology.

### Coated Implants for Prevention of Infection

New implants with antibacterial surfaces are under investigation in a joint project with Königsee Implantate GmbH, Innovent Technology development e.V., the Institute of Materials Science and Technology (University of Jena), the Clinic of Trauma, Hand, and Reconstructive Surgery, the Polyclinic of Conservative Dentistry and the Institute of Medical Microbiology (all three: Jena University Hospital). The research is focused on the development of different carrier systems with antibacterial and antiseptic properties.

### Metronidazole-loaded electrospun fibers for local periodontitis treatment

Metronidazole-loaded electrospun poly(L-lactide-co-D/L-lactide) fibers were developed in our department in cooperation with the section biomaterials of the Innovent Technology development e.V. Jena. The antibacterial potency on several periodontopathogens and efficacy testings were evaluated in suitable *in vitro* studies. These drug-loaded fibres may be used in local periodontal inflammatory processes (Fig. 2).

## Further projects

### A study to assess the efficacy of two experimental oscillating-rotating toothbrushes

### A study to assess the desensitizing effect of two dentifrices

### Influence of different light conditions on dental color measurement

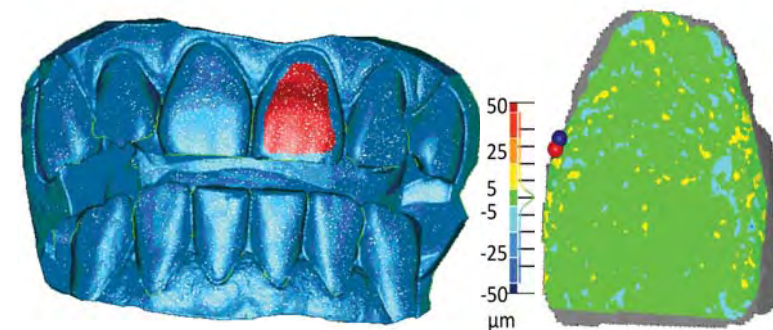


Abb. 3: 3D-Abbildung der Frontzahnoberflächen. Veränderungen frei wählbarer Bereiche (li.: rot) lassen sich anhand der Datensätze im Verlauf quantitativ und qualitativ (farbcodiertes Bild) analysieren. Fig. 3: 3d characterization of the tooth surface. Changes in tooth morphology can be investigated qualitatively (color-coded image) and quantitatively over a time period. Red zone: area of interest.

### A method for three-dimensional evaluation of the tooth surface

Changes on the tooth surface, like erosion and abrasion, but also like growth of biomimetic layers can be evaluated qualitatively but not quantitatively in clinical studies. The aim of this study was to establish a new and three-dimensional method, which allows such quantitative and qualitative analysis. The method was tested and validated *in-vitro* and *in-situ* and seems to be suitable for clinical studies (Fig. 3).

## Outstanding achievements

The 3rd annual meeting of the Working group for Development of Teaching in Dentistry was held in Jena in June 2011. Over 100 participants of all German faculties of medicine discussed new trends in teaching and learning with national and international speakers. PD Dr. Arndt Güntsch and Dr. Oliver Schäfer developed a novel and three-dimensional method to assess the marginal and internal fit of dental surfaces. A patent application is filed by the Jena University Hospital.

## Publications

- Sigusch BW, Pflaum T, Völpel A, Gretsche K, Hoy S, Watts DC, Jandt KD. Resin-composite cytotoxicity varies with shade and irradiance. 2012. Dent Mater. 28:312-319
- Güntsch A, Seidler K, Nietzsche S, Hefti AF, Preshaw PM, Watts DC, Jandt KD, Sigusch BW. Biomimetic mineralization: long-term observations in patients with dentin sensitivity. 2012. Dent Mater. 28:457-464
- Kranz S, Guellmar A, Völpel A, Gitter B, Albrecht V, Sigusch BW. Photodynamic suppression of Enterococcus faecalis using the photosensitizer mTHPC. 2011. Lasers Surg. Med. 43:241-248
- Reise M, Wyrwa R, Müller U, Zylinski M, Völpel A, Schnabelrauch M, Berg A, Jandt KD, Watts DC, Sigusch BW. Release of metronidazole from electrospun poly(L-lactide-co-D/L-lactide) fibers for local periodontitis treatment. 2012. Dent Mater. 28:179-188
- Papastamou V, Nietzsche T, Staudte H, Orellana G, Sigusch BW. Photoinactivation of F. nucleatum and P. gingivalis using the ruthenium-based RD3 sensitizer and a conventional halogen lamp. 2011. Arch Oral Biol. 56:264-268

# Kieferorthopädie

Das Team der Poliklinik für Kieferorthopädie besteht aus drei Fachzahnärzten sowie vier Hospitanten und befasst sich mit der Diagnose und Therapie von dentalen und skelettalen Fehlstellungen. Besondere Schwerpunkte bilden dabei die Behandlungen von Patienten mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten sowie von Patienten mit schweren Dysgnathien, Syndromen und craniomandibulären Dysfunktionen, welche im Rahmen unserer interdisziplinären Sprechstunden betreut werden. Die Ausbildung der Studierenden wie auch die postgraduale Ausbildung zum Fachzahnarzt für Kieferorthopädie verläuft evidenzbasiert nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO). So konnten in den letzten vier Jahren insgesamt 20 Assistenz Zahnärzte zum Fachzahnarzt für Kieferorthopädie ausgebildet werden.

## Forschungsprojekte

**Vergleich zwei- und dreidimensionaler radiologischer Aufnahmetechniken zur Lokalisation verlagelter Zähne**  
(Dr. Christine Küpper), 2010–2013

Die korrekte Positionsbestimmung verlagelter Zähne bedeutet eine klinische und radiologische Herausforderung, da nur mit exakt gesicherter Diagnosestellung Prognosen über den Erfolg von Stellungskorrekturen a priori möglich werden. Das Ziel dieser Studie ist es daher, drei unterschiedliche radiologische Aufnahmetechniken hinsichtlich ihrer Reliabilität zu vergleichen. Anhand identischer Kriterien werden Panoramaschichtaufnahmen (PSA in 2-D), Computertomographien (CT in 3-D) und digitale Volumentomographien (DVT in 3-D) verglichen. Dabei sollen die Betrachter nach Lagebestimmung der Zähne eine individuelle Einschätzung ihrer Mobilisierbarkeit abgeben (Abb. 1).

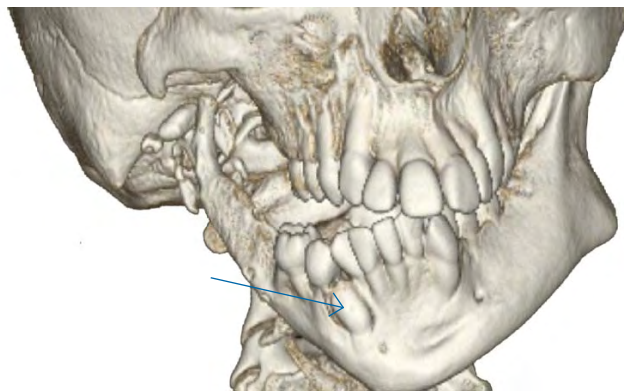


Abb. 1: Dreidimensional rekonstruiertes Computertomogramm (3DCT) eines verlagerten Eckzahnes (blauer Pfeil) zur Befundung vor operativer Freilegung und Anschlingung.  
Fig. 1: Three-dimensionally reconstructed computer tomogram (3DCT) of a dislocated canine (blue arrow) prior to surgical exposure and connection to an arch wire.

Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Harald Küpper  
Adresse: An der Alten Post 4, 07743 Jena  
harald.kuepper@med.uni-jena.de  
www.kfo.uniklinikum-jena.de



Abb. 2: Schliffacetten eines Patienten mit leicht ausgeprägter craniomandibulärer Dysfunktion (CMD).  
Fig. 2: Wear facets of a patient suffering from a mild form of craniomandibular dysfunction (CMD).

**Erfassung von craniomandibulären Dysfunktionen im Praxisalltag**  
(Dr. Christine Küpper), 2010–2013

Umfangreiche okklusionsverändernde Therapien wie z.B. ausgedehnte konservierende und prothetische Versorgungen oder kieferorthopädische Maßnahmen erfordern noch vor Therapiebeginn Klarheit über den Funktionszustand des stomatognathen Systems. Eine Vielzahl der dazu verfügbaren Screening-Protokolle gehen jedoch über das in der täglichen Routinepraxis umsetzbare Maß hinaus. In diesem Projekt soll daher die für den Praktiker relevante Quintessenz zusätzlicher Untersuchungsmaßnahmen zur Funktionsdiagnostik evidenzbasiert zusammengetragen werden (Abb. 2, 3).

**Positionsbestimmung von Mini-Implantaten mit digitaler Volumentomographie**  
(Prof. Dr. Harald Küpper), 2012

Mini-Implantate zur skelettalen Verankerung kieferorthopädischer Apparaturen gewinnen besonders in der Therapie erwachsener Patienten zunehmend an Bedeutung, schon allein, um aufwendige extraorale Verankerungssysteme zu umgehen. Ziel dieser Studie ist es, verschiedene Strategien der Implantat-Positionierung zu evaluieren und konkrete Therapieempfehlungen abzuleiten, um einem frühzeitigen Implantatverlust vorbeugen zu können (Abb. 4).

## Herausragende Leistungen

Dr. Marten Hensgens hielt einen Vortrag auf der Jahrestagung der DGKFO zum Thema: „*In-vivo*-Studie zur Messung von Demineralisation mittels quantitativer lichtinduzierter Fluoreszenz (QLF)“. In einer mehrwöchigen internen Fortbildung zur Biomechanik wurden praktische Übungen am Typodonten absolviert.

# Orthodontics

The team of the Polyclinic of Orthodontics consists of 3 specialized dentists and at present 4 assistant dentists, whose main focus is the diagnosis and treatment of dental and skeletal malocclusions, ranging from mild to severe forms. The treatment of patients with clefts of the lip, jaw and palate as well as severe malocclusion or temporomandibular dysfunction syndromes represents a main therapeutic focus and is organized by interdisciplinary consultation hours. The education of students and post-graduate orthodontic training are evidence based according to the latest guidelines of the German Society of Orthodontics (DGKFO). In the past four years, 20 assistant dentists from our polyclinic have become a specialist in orthodontics.

## Research projects

**Comparison of two- and threedimensional radiographic imaging techniques to locate disrupted teeth**

Evaluating the correct position of displaced and/or impacted teeth marks a clinical and radiological challenge, since knowledge about exact teeth locations are requirements for successful orthodontic therapy. The aim of this study is to compare the reliability of three different radiological techniques. Therefore, panoramic radiographs, computer tomographs and digital volume tomographs are assessed, before observers are asked to make an individual statement on mobilisation possibilities (Fig. 1).



Abb. 3: Bimanuelle Palpation der Kiefergelenke zur Detektion von Gelenkgeräuschen.  
Fig. 3: Bimanual palpation of the temporomandibular joint to detect joint noises.

**Tracing craniomandibular dysfunctions in day-to-day clinical practice**

Occlusion-changing-therapies such as extensive conservative, prosthetic or orthodontic treatments require a-priori information on functional aspects of the masticatory system. However, most available screening protocols are difficult to be translated in daily practice. Therefore, this project aims at summarizing the essence of function-related diagnostics in dentistry (Fig. 2, 3).

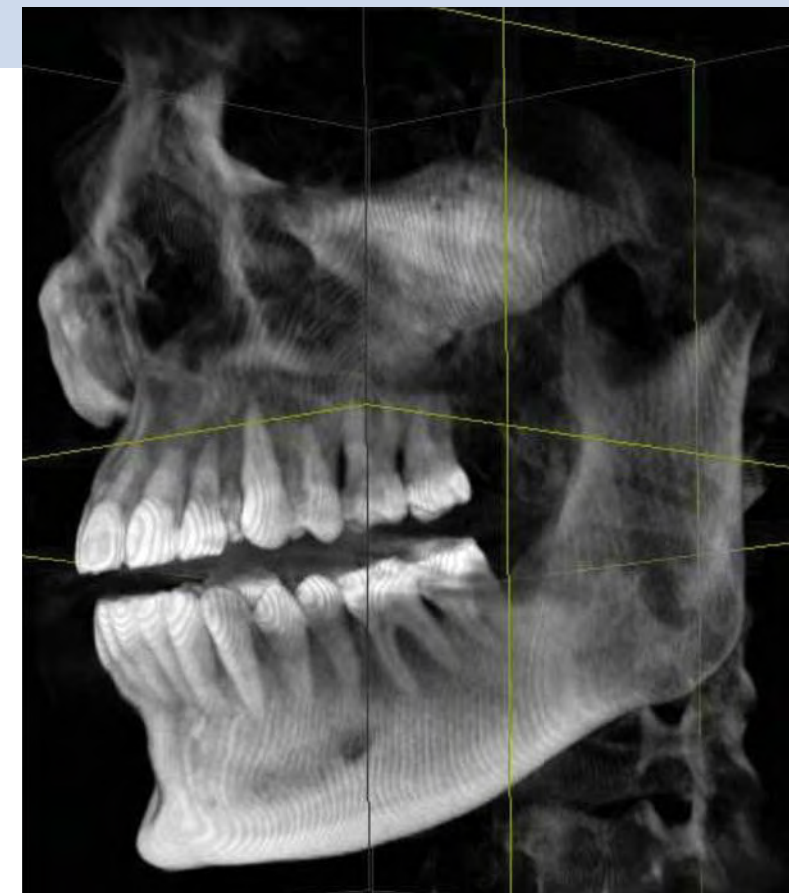


Abb. 4: Software-gestützte Planung zur Positionierung von Mini-Implantaten (basierend auf DVT-Datensatz).  
Fig. 4: Software-based planning strategy for mini-implants of orthodontic purposes (based on DVT-file).

**Determining the placement of temporary anchorage devices using DVT technology**

Mini-implants to anchor orthodontic appliances are gaining an increased popularity especially with adult patients, because they avoid uncomfortable extraoral anchorage systems. The scope of this study is to evaluate different implant-positioning-strategies in order to offer specific treatment recommendations that can prevent early failure (Fig. 4).

## Outstanding achievements

Dr. Marten Hensgens gave a lecture at the annual meeting of the German Society of Orthodontics entitled „*In vivo* studies on the measurement of demineralization by quantitative light-induced fluorescence (QLF)“. The staff passed an internal education program on the biomechanics with live demonstrations and several weeks of hands on courses.

## Publications

- Kuepper C, Savvaidis S, Kuepper H. Wie erkenne ich als Praktiker craniomandibuläre Dysfunktionen (CMD)? ZWR 2012. 121:30-36
- Kinzinger GS, Savvaidis S, Gross U, Gülden N, Ludwig B, Lisson J. Effects of Class II treatment with a banded Herbst appliance on root lengths in the posterior dentition. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2011. 139:465-9

# Präventive Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde

In das Curriculum des 5. Fachsemesters wurde ein Themenschwerpunkt „Prävention in der Alterszahnheilkunde“ mit zwei Vorlesungen, wöchentlichem Praktikum auf Geriatrischen Stationen des UKJ, Seminar und Hands-On Kurs zur Mund- und Prothesenpflege für Senioren und pflegebedürftige Menschen eingeführt.

## Forschungsprojekte

### Kariesepidemiologische Trendanalysen in Thüringen

(Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien, Dr. Ina Schüler) 2011 - 2013

Einschätzung des kariesepidemiologischen Trends bei Grundschulern in einer Stichprobe von 2.949 Kindern zwischen 2004-2009. Im fünfjährigen Beobachtungszeitraum wurde eine Stagnation von Kariesverbreitung und -befall registriert. Der Sanierungsgrad stieg im Milchgebiss an und blieb im bleibenden Gebiss konstant. Um die Zahngesundheit von Grundschulern zu verbessern, müssen Präventionsprogramme effektiver umgesetzt werden.

### Fachwissen und subjektive Belastung der zahnärztlichen Behandlung von Kindern mit Behinderungen – Eine Befragung der Thüringer Zahnärzteschaft

(Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien), 2010-2012

Selbsteinschätzung von universitärer Ausbildung, Fachwissen, Belastung und Barrieren der Behandlung von Kindern mit Behinderungen wurde fragebogenbasiert untersucht. Selbsteingeschätztes Fachwissen und universitäre Ausbildung waren positiv assoziiert. Die Behandlung wurde häufiger als belastend empfunden, wenn das Fachwissen lückenhaft war. Die zeitaufwändige und subjektive Belastung der Behandlung und die ungenügende Honorierung wurden als häufigste Barrieren der zahnärztlichen Behandlung genannt.

### Mundgesundheit und mundgesundheitsbezogene Lebensqualität stationärer geriatrischer Patienten am UKJ

(Dr. Ina M. Schüler), 2012-2014

Ziel dieser Untersuchung ist es, die Mundgesundheit und Mundhygiene stationärer geriatrischer Patienten neben der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erfassen und zu verbessern. Im Rahmen einer aufsuchenden Betreuung werden die stationären Patienten bei der Durchführung von Mundhygienemaßnahmen während des Klinikaufenthalts durch Zahnärzte und Studierende während des planmäßigen Gruppenprophylaxe-Praktikums individuell beraten und unterstützt (Abb.).



komm. Direktorin: Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien

Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena

Roswitha.Heinrich-Weltzien@med.uni-jena.de

www.kiza.uniklinikum-jena.de

### Evaluation eines zahnärztlichen Präventionsprogramms für Kleinkinder der Stadt Jena

(Dr. Yvonne Wagner), Bamed AG, DGMZK 2012-2014

Das intersektorale Projekt zielt auf die Umsetzung evidenzbasierter zahnärztlicher Präventionsempfehlungen zur Vorbeugung der frühkindlichen Karies. Der Erstbesuchsdienst informiert alle Eltern neugeborener Kinder über die Zahngesundheit. Mit Zustimmung der Eltern werden die Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres durch das Jugendamt zu einem Zahnarztbesuch in die Poliklinik eingeladen. Die Kinder wurden seitdem risikoorientiert viertel- bzw. halbjährlich zahnärztlich betreut. Die Effizienz dieses Präventionsprojekts wird 2013 evaluiert.

### Evaluation der Umstellung von einem gewöhnlichen auf einen speziellen Saugertyp auf Sauger bedingte Fehlentwicklungen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich

(Dr. Yvonne Wagner), Bamed AG, 2012-2014

Ziel ist es, den Einfluss der Umstellung von einem gewöhnlichen auf einen speziellen Saugertyp auf vorliegende Sauger-bedingte Fehlentwicklungen im Zahn-, Gebiss- und Kieferbereich zu bewerten. 150 Kleinkinder im Alter von 16 bis 24 Monaten, bei denen eine Sauger bedingte Fehlentwicklung (frontal offener Biss, vergrößerte Frontzahnstufe) vorliegt, werden zufällig 3 Versuchsgruppen zugeordnet (I spezieller Nuckeltyp, II gewöhnlicher Nuckel, III Nuckelabgewöhnung). Nach 3, 6 und 9 Monaten erfolgt die Nachuntersuchung.

## Weitere Projekte

### Untersuchungen zur Kompetenzentwicklung von Studierenden in Lehrveranstaltungen zur Präventiven Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde

(Dr. Ina M. Schüler), 2012-2014

### Untersuchungen zur Zufriedenheit von Patienten und Zahnärzten mit herausnehmbarem Zahnersatz in Thüringen

(Dr. Ina M. Schüler), 2012-2013

## Herausragende Leistungen

Die Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde zeichnete 2011 Beiträge der Poliklinik mit einem Vortragspreis sowie dem Oral-B-Prophylaxepreis aus. Außerdem konnten die Wissenschaftler den Erwin-Reichenbach-Förderpreis 2011 und den 1. Posterpreis des Bundesverbandes der Zahnärzte im Öffentlichen Gesundheitsdienst 2012 erringen.

Abb.1: Untersuchung der Mundgesundheit und mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität stationärer geriatrischer Patienten.

Fig.1: Examination of oral health and oral health related quality of life in geriatric patients.

# Preventive Dentistry and Paediatric Dentistry

Into the curriculum of the 5<sup>th</sup> semester of study, the subject 'Prevention in Geriatric Dentistry' has been implemented with two lectures, weekly practical course at the Geriatric Clinic, seminar and hands-on-course in oral hygiene techniques for people with special health care needs.

## Research projects

### Analysis of the caries epidemiological trend in Thuringia

Analyzing the epidemiological trend of dental caries experience in a sample of 2,949 elementary school students between 2004 and 2009. Caries prevalence and experience stagnated in the primary and permanent dentition in the 5-year observation time. The care index increased in the primary dentition and was unchanged in the permanent dentition. For improving oral health in this age group more effective preventive strategies are essential.

### Knowledge and subjective strain of dental treatment of children with special needs – Results of a representative questioning of Thuringian dentists

The questionnaire based study investigates self-assessment of undergraduate dental education, knowledge, subjective strain and barriers concerning treatment of children with special needs (CSN). Self-rated knowledge was positive associated with the undergraduate education. Subjective strains were higher if dentists rated their knowledge insufficient. Time consuming treatment, insufficient reimbursement and subjective strains were the most frequent barriers to deliver oral care for CSN.

### Assessment and improvement of oral health and oral health related quality of life in geriatric Patients

Survey and improvement of oral health, oral hygiene status and oral-health related quality of life of hospitalized geriatric patients. Individual counseling, residential dental care and hands-on tooth cleaning are provided to hospitalized geriatric patients by dentists and dental students in order to improve oral health and oral health related quality of life (Fig.).

### Evaluation of a preventive program for young children in the city of Jena

Aim of the intersectoral program is the implementation of evidence based guidelines for prevention of early childhood caries. The initial visit service of the city of Jena informed all parents of newborns about the oral health. With informed consent of the parents the children were invited to a dental appointment in the Department of Preventive Dentistry by the youth office. Children were examined quarterly. In 2013, the efficiency of the program will be evaluated.

### Evaluation of the change from a conventional to a special pacifier on soother-caused maldevelopment in dento- and maxillofacial area (RCT)

Purpose of this study is to evaluate the impact of the change from a conventional to a special pacifier on soother-caused maldevelopment in dento- and maxillofacial area. 150 children aged 16 to 24 months who have a soother caused maldevelopment (anterior open bite, increased overjet) in dento- and maxillofacial area, will randomly assigned to 3 experimental groups (I special pacifier, II conventional pacifier, III weaning of the pacifier). The re-examination will be after 3, 6 and 9 months.

## Further projects

### Analysis of students competencies development in Preventive and Paediatric Dentistry Courses

### Analysis of patient's and dentist's satisfaction with removable prosthodontics in Thuringia

## Outstanding achievements

In 2012, contributions of the department were awarded the Lecture Prize and the Oral-B-Prophylaxis-Prize of the German Society of Paediatric Dentistry. Furthermore, the scientists received the Erwin-Reichenbach-Award 2011 and the 1<sup>st</sup> Poster Award of the Dental Association of the Public Health Service in 2012.

## Publications

- Bartsch B, Heinrich-Weltzien R. Zahngesundheit von Kindern mit und ohne Black-Stain-Befall. 2011. Oralprophylaxe und Kinderzahnheilkunde 34:3-7
- Kühnisch J, Bücher K, Henschel V, Albrecht A, Garcia-Godoy F, Mansmann U, Hickel R, Heinrich-Weltzien R. Diagnostic performance of the universal visual scoring system (UniViSS) on occlusal surfaces. 2011. Clin Oral Invest. 15:215-223
- Monse B, Benzian H, Araojo J, Holmgren C, v Palenstein Helderman W, Naliponguit EC, Heinrich-Weltzien R. A Silent Public Health Crisis: Untreated Caries and Dental Infections Among 6- and 12-Year-Old Children in the Philippine National Oral Health Survey 2006. 2012. Asian-Pacific J Public Health, DOI: 10.1177/1010539512469250
- Schmied K, Faßheber P, Heinrich-Weltzien R. Videobasierte Kommunikationsanalyse der zahnärztlichen Patientenführung bei Kindern und Jugendlichen mit psychischen Störungen. 2012. Kinder- und Jugendmedizin. 12:54-59
- Heinrich-Weltzien R, Monse B, Benzian H, Heinrich J, Kromeyer-Hauschild K. Association of dental caries and weight status in 6-to 7-year-old Filipino children. 2012. Clin Oral Invest. DOI 10.1007/s00784-012-0849-3



Die Poliklinik vereint die zahnärztliche Regel- und Maximalversorgung mit Aufgaben der Forschung und Lehre im Freistaat Thüringen. Wesentliche Schwerpunkte sind dabei:

- die dreidimensionale Erfassung von Zahn-, Weichgewebs- und Gelenkstrukturen als Basis für eine patientenindividuelle und hochfunktionelle Gestaltung prothetischer Versorgung,
- die Entwicklung digitaler Verfahren zur Planung, Fertigung und klinischen Prüfung dieser Restaurationen,
- die Analyse mechanischer, chemischer und biologischer Charakteristika der verwendeten zahnärztlichen Werkstoffe.

## Forschungsprojekte

**Genauigkeit und Reproduzierbarkeit digitaler Abformverfahren** (Prof. Dr. Harald Küpper), Kettenbach GmbH & Co KG, DMC Cologne GmbH 2011-2013

Da die Abformung mit elastomeren Materialien für viele Patienten eine enorme Belastung darstellt, wurden Methoden entwickelt, die Zähne und umliegendes Zahnfleisch berührungslos digitalisieren können. In diesem Projekt soll geprüft werden, ob diese Verfahren die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des klassischen Verfahrens erreichen und welche klinischen Faktoren den Erfolg einer digitalen Abformung beeinflussen (Abb. 1).

**Passungsdiskrepanzen bei computergestützter Planung und Fertigung dentaler Restaurationen** (Dr. Oliver Schäfer), Kettenbach GmbH & Co KG, 2011-2013

Computergestützte Planungs- und Fertigungsprozesse erlauben ästhetisch anspruchsvolle und zugleich funktionsorientierte dentale Rehabilitationen. Obgleich diese aus hochfesten und uneingeschränkt biokompatiblen Materialien gefertigt werden, hängt ihre klinische Langzeitprognose doch maßgeblich von der Adaptation an die verbliebene Zahnhartsubstanz ab. Ziel dieses Projektes ist es, Passungsdiskrepanzen, die während Planung und Fertigung auftreten können, zu analysieren und schließlich durch eine optimierte Fertigungsstrategie zu minimieren (Abb. 2).



Abb. 1: Für implantatgetragenen Zahnersatz gilt die konventionelle Abformung noch immer als Goldstandard. Besonders in diesem Bereich entwickelt die Poliklinik digitale Verfahren aktiv weiter.  
Fig. 1: When fabricating implant-retained fixed partial dentures, conventional impressions still outpace digital procedures.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Harald Küpper  
Adresse: An der Alten Post 4, 07743 Jena  
harald.kuepper@med.uni-jena.de  
www.prothetik.uniklinikum-jena.de

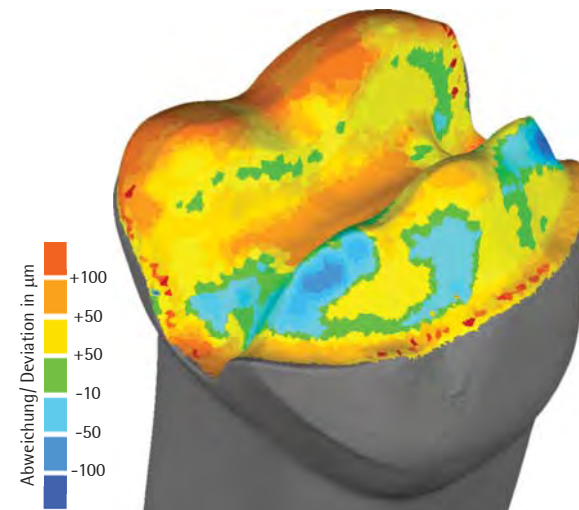


Abb. 2: Farbcodiertes Differenzbild zur qualitativen Passungsanalyse  
Fig. 2: Color-coded difference image for qualitative deviation analysis.

**Entwicklung eines Finite-Elemente-Modells zur Belastungsanalyse und Versagensprognose prothetischer Versorgungen** (Prof. Dr. Harald Küpper) 2012-2015

In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut für Optik und Angewandte Feinmechanik IOF und der Fachhochschule Magdeburg-Stendal wird ein Finite-Elemente-Modell zur virtuellen Kausimulation entwickelt (Abb. 3).

**Invasion oraler Keime in die Zahnhartgewebe: Biofilmmodell zur Bewertung von Kariespräventiva** (Prof. Dr. Susanne Kneist), DMG Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH 2011-2013

In der präventiv orientierten Zahnheilkunde gewinnen ätiologische Fragestellungen der Kariesinitiation und -progression zunehmend an Bedeutung. Das Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung eines Biofilmmodells, das orale Keime mit unterschiedlich ausgeprägten Invasionsgeschwindigkeiten enthält und so zur klinisch orientierten Prüfung verschiedener Kariespräventiva beitragen kann.

## Herausragende Leistungen

Prof. Harald Küpper und Prof. Sascha A. Jovanovic (Global Institute for Dental Education/University of California, Los Angeles) initiierten Webinars zur „Esthetic Dentistry“ unter besonderer Beachtung der Implantat- und Perioprothetik.

Dr. Oliver Schäfer wurde mit dem Dissertationspreis 2012 des Kuratoriums „Perfekter Zahnersatz“ ausgezeichnet. Der Preis ist mit 1.000 € dotiert.

Unter der wissenschaftlichen Leitung von Univ.-Prof. Dr. Harald Küpper gelang es der Arbeitsgruppe um Dr. Oliver Schäfer und PD Dr. Arndt Güntsch, ein dreidimensionales Verfahren zur Passungsanalyse an dentalen Oberflächen zu entwickeln. Ein Patent ist angemeldet.

The polyclinic provides basic, intermediate and maximum dental care while carrying out research and teaching students in the field of Prosthodontics. Current topics include:

- three-dimensional detection of hard- and soft-tissue structures to deliver individually shaped and highly-functional dental prostheses
- development of digital procedures to design, manufacture, and verify oral restorations properly
- mechanical, chemical and biological analyses of biomaterials used to fabricate fixed- and removable dentures.

## Research projects

**Accuracy and reproducibility of digital impression-taking procedures**

Taking conventional impressions to reproduce oral soft- and hard tissues is unpopular with most patients. Therefore, digital procedures have been developed that capture teeth and their surroundings in a more comfortable fashion. This project aims to investigate whether novel procedures can already reach both the accuracy and reproducibility of a conventional impression. Furthermore, clinical conditions that promote successful digital data acquisition are examined (Fig. 1).

**Influence of computer-aided design and manufacturing on the spatial fit of prosthetic restorations**

Computer-aided design and manufacturing steps allow clinicians to restore defective teeth with esthetically-pleasing restorations, which are made from high-strength ceramics and feature an unprecedented biocompatibility. However, they will fail if proper adaption to the remaining hard tissue cannot be ensured. Therefore, the objective of this project is to analyze discrepancies in spatial fit, which are likely to occur during design and/or manufacturing but can possibly be prevented by individualized production strategies (Fig. 2).

**Development of a novel finite-element-model to analyze strain and predict failure of prosthetic restorations**

The scope of this study is to develop a novel finite-element-model that allows a purely virtual chewing simulation. This research is conducted in association with the Fraunhofer Institute for Applied Optics and Precision Engineering IOF (Division Optical Systems) and the University of Applied Sciences Magdeburg-Stendal (Institute of Mechanical Engineering). The model is based on non-destructive mCT-measurements that can be used to predict the long-term-success of restorations even before they are definitely incorporated in the stomatognathic system (Fig. 3).

**A biofilm model for testing caries preventives**

The objective of this study is to establish a novel *in vitro* model that represents bacteria commonly associated with cariogenic lesions and accounts for their diverse ability to penetrate dental hard tissues. Finally, this model should help to evaluate the efficiency of different varnishes in preventing early caries lesions.

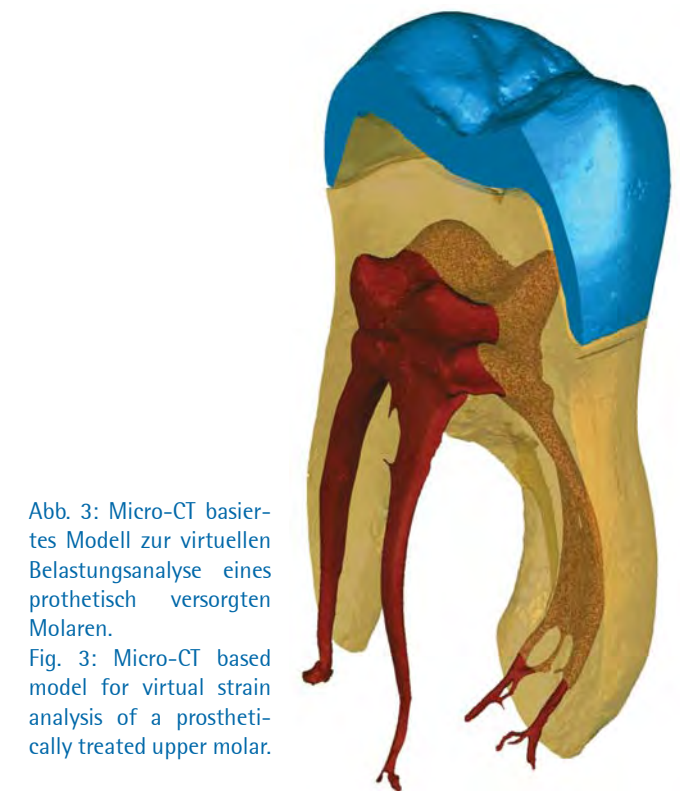


Abb. 3: Micro-CT basiertes Modell zur virtuellen Belastungsanalyse eines prothetisch versorgten Molaren.  
Fig. 3: Micro-CT based model for virtual strain analysis of a prosthetically treated upper molar.

## Outstanding achievements

Prof. Harald Küpper and Prof. Sascha A. Jovanovic (Global Institute for Dental Education/University of California, Los Angeles) initiated Webinars on „Esthetic Dentistry“, especially covering implant- and perio-prosthetics. The „Kuratorium Perfekter Zahnersatz“ awarded its Dissertation Prize 2012 to Dr. Oliver Schäfer. The prize is endowed with 1.000 €. Prof. Harald Küpper, PD Dr. Arndt Güntsch, and Dr. Oliver Schäfer developed a novel and three-dimensional method to assess the marginal and internal fit of dental surfaces. A patent application is filed by the Jena University Hospital.

## Publications

- Schaefer O, Watts DC, Sigusch BW, Kuepper H, Guentsch A. Marginal and internal fit of pressed lithium disilicate partial crowns in vitro: A three-dimensional analysis of accuracy and reproducibility. 2012. Dent Mater. 28:320-6
- Decker M, Prell T, Schelhorn-Neise P, Kuepper H, Witte OW, Grosskreutz J. Specially designed palate prosthesis reconstitutes speech in amyotrophic lateral sclerosis. 2012. Amyotroph Lateral Scler. 13:560-1
- Schaefer O, Kuepper H, Sigusch BW, Hefti AF, Thompson GA, Guentsch A. Three-dimensional fit of lithium disilicate partial crowns in vitro. 2012. J Dent. doi: 10.1016/j.jdent.2012
- Schaefer O, Schmidt M, Goebel R, Kuepper H. Qualitative and quantitative 3-dimensional accuracy of a single tooth captured by elastomeric impression materials: An in vitro study. 2012. J Prost Dent. 108:165-72
- Kneist S, Kubieziel H, Willershausen B, Küpper H, Callaway A. Modeling of *S. mutans* and *A. naeslundii* acid production in vitro with caries incidence of low- and high-risk children. 2012. Quintessence Int. 43:413-20

# Klinikumsapotheke

Die Aufgabe in der Krankenversorgung umfasst die Versorgung von 2.784 Krankenhausbetten, davon 1.460 in externen Häusern, mit Arzneimitteln, sowie die individuelle Beratung bei klinisch-pharmazeutischen und -ökonomischen Fragen zur Arzneimitteltherapie. Darüber hinaus besitzt die Klinikumsapotheke zur Unterstützung von investigator initiated trials eine Herstellungserlaubnis für Klinische Prüfmuster nach dem Arzneimittelgesetz. Im Bereich Lehre wird in der Medizinerbildung der Querschnittsbereich Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemvergleich abgedeckt. Lehraufträge erteilten die Fachhochschule Jena und das Institut für Pharmazie an der FSU Jena.

Direktor: apl. Prof. Dr. Michael Hartmann, MBA, MPH  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
apotheke@med.uni-jena.de  
www.apotheke.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

### Cost-Alerts: Kosten-Effektivität von Maßnahmen zur Vermeidung von Krankenhausinfektionen

(Steffen Heublein), BMBF CSCC 2010-2015

Mit Hilfe eines Multistate-Markov Modells wird die zusätzliche Verweildauer im Krankenhaus kalkuliert, die durch Krankenhausinfektionen verursacht wird. Dazu werden die Daten von Patienten mit und ohne Krankenhausinfektionen in das Modell eingearbeitet. Durch die ökonomische Bewertung mit DRG-Entgelten ist es dann möglich, die Durchschnittskosten pro Verweildauer in der Interventions- und Kontrollgruppe zu berechnen. Weiterhin können die durch Krankenhausinfektionen verursachten zusätzlichen Kosten kalkuliert werden, indem die durch die Krankenhausinfektion verursachte zusätzliche Verweildauer ökonomisch bewertet wird (Abb. 1).

### Kosten-Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren: ein Markov-Modell basierte Entscheidungsanalyse

(Marcus Himmel), 2009-2011

Trotz einiger vereinfachender Annahmen zeigt das entwickelte Markov-Modell in der Kohortenanalyse, dass für operable Tumoren eine Induktionstherapie mit Paclitaxel, Cisplatin und Fluorouracil, gefolgt von Operation und postoperativer Radio-Chemotherapie kostengünstig ist. Dieses Ergebnis wurde in der Monte-Carlo-Simulation bestätigt (Abb. 2).

## Weitere Projekte

### Kosten der Sepsis

(Steffen Heublein), BMBF CSCC 2010-2015

### Adipositas-Kostenanalyse in Ost- und Westdeutschland anhand der Bundesländer Thüringen und Hessen

(Juliane Gless), 2011

### Leitlinienadäquate Antibiotikatherapie bei der Sepsis

(Elisabeth Halle), 2011

## Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Michael Hartmann ist in die Expertengruppe „Indicators of the quality of pharmaceutical care“ beim Europarat berufen worden.

# Hospital Pharmacy

Medical care includes supplying 2.784 hospital beds, 1.460 of them in external houses, with drugs, as well as individual consultation regarding clinical-pharmaceutical and economic questions about medical therapy. Furthermore, the hospital pharmacy is entitled to produce study drugs for the support of investigator initiated trials according to the drug law. As to teaching, the education of physicians covers the cross-section of health economy and comparison of health care systems. Teaching assignments were granted by the University of Applied Science Jena and the Pharmaceutical Institute of Jena University.

## Research projects

### Cost-Alerts: Cost-effectiveness of interventions for preventing hospital acquired infections

To calculate the additional length of stay due to hospital acquired infections we employ a multistate markov model. The data required to run this model is synthesized by combining infection data collected and basic data collected from every patient. The costs of stay are based upon the diagnosis related group of each patient. Dividing the costs of care by its average length of stay yields us the average costs of stay per day of each patient in the control and intervention group. Finally, multiplying this result with the patient's additional length of stay gives us the economic burden due to hospital acquired infections (Fig. 1).

### Cost effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced operable head and neck cancer followed by surgery and postoperative radiotherapy: a Markov model-based decision analysis

Although a model always represents a simplification of reality, the developed Markov Model indicates that for operable tumors induction with paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil therapy before surgery followed by radio-chemotherapy is cost effective in the cohort analysis. This result was confirmed in the Monte Carlo simulation (Fig. 2).

## Further projects

### Cost of sepsis

### Adiposity cost analysis in East- and West Germany guided by the States of Thuringia and Hesse

### Adequate antibiotic therapy for sepsis according to guidelines

## Outstanding achievements

Prof. Dr. Michael Hartmann has been appointed to the expert group „Indicators of the quality of pharmaceutical care“ of the Council of Europe.

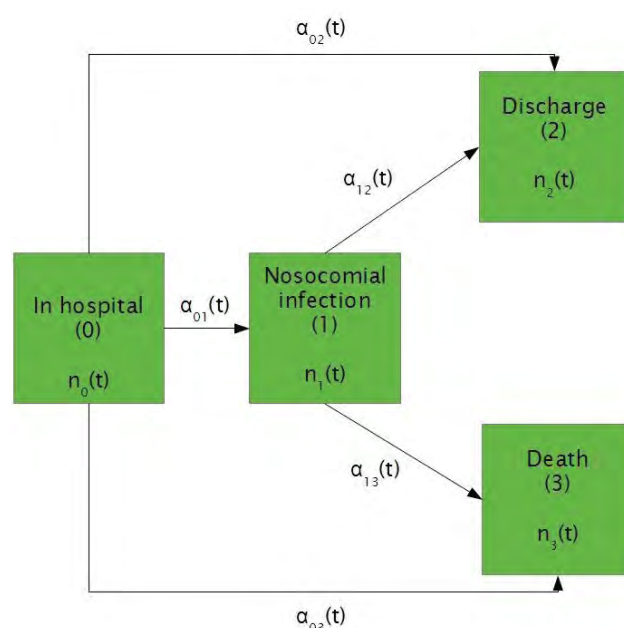


Abb. 1: Multistate-Modell zur Simulation der Verweildauer bei Krankenhausinfektionen.

Fig. 1: Multi-State modell simulating the length of stay due to hospital acquired infections.

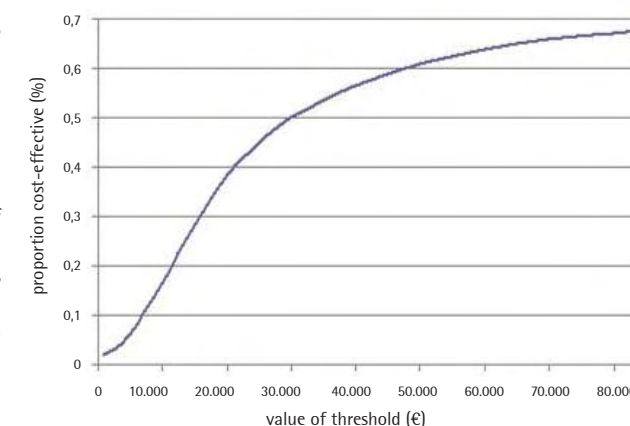


Abb. 2: Kosten-Nutzen-Kurve für die Induktionstherapie mit anschließender Operation und postoperativer Radio-Chemotherapie im Vergleich zur Behandlung ohne Induktionstherapie.  
Fig. 2: Cost-effectiveness acceptability curve for induction therapy followed by surgery with postoperative radio-chemotherapy versus surgeries with postoperative radio-chemotherapy.

## Publications

- Younis M, Jaber S, Mawson A, Al-Hajeri M, Hartmann M. Estimating the unit costs of public hospitals and primary healthcare centers. 2012. Int J Health Plann Mgmt. DOI: 10.1002/hpm.2147
- Kretschmar D, Jung C, Otto S, Utschig S, Hartmann M, Lehmann T, Yilmaz A, Pörner T, Figulla R, Ferrari M. Detection of coronary microembolization by Doppler ultrasound in patients with stable angina pectoris during percutaneous coronary interventions under an adjunctive antithrombotic therapy with abciximab: design and rationale of the High Intensity Transient Signals ReoPro (HITS-RP) study. 2012. Cardiovascular Ultrasound. 10:21.
- Kiehntopf M, Mönch B, Salzer R, Kupfer M, Hartmann M. Quality control of cytotoxic drug preparations by means of Raman Spectroscopy. 2012. Pharmazie. 67:95-96.
- Boettcher K, Meissner W, Edel B, Hartmann M. Microbiological stability of solutions containing local anesthetics and opioids in closed infusion systems and used for epidural analgesia. 2011. Pharmazie 66:810.
- Younis M, Jabr S, Smith P, Al-Hajeri M, Hartmann M. Cost-Volume-Profit Analysis and Expected Benefit of Health Services: A Study of Cardiac Catheterization Services. 2011. J Health Care Finance. 37:87-100.

In den Jahren 2010 bis 2012 wurden im CSCC die Organisationsstrukturen geschaffen und über 100 Wissenschaftler rekrutiert. 26 davon werden aus Mitteln der Medizinischen Fakultät, des UKJ und der FSU finanziert. Die Wissenschaftler verschiedener prä- und postgradualer Karrierestufen arbeiten in mehr als 50 Projekten und haben die Entwicklung eines kooperativen Netzwerks ermöglicht. Gleichzeitig schärfen sie das Profil der Grundlagen- und der translationalen Forschung am UKJ und an der FSU, vor allem in Bezug auf klinische Aspekte der Infektionsbiologie und der Sepsisforschung. Der sektorenübergreifende Forschungsansatz des CSCC deckt alle Aspekte der Sepsisforschung ab:

- Risikoabschätzung und Prävention
- Neue diagnostische Technologien und Verfahren
- Intensivmedizinische Versorgung
- Sepsisbedingtes Organversagen
- Langzeitfolgen

Das BMBF fördert das integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) CSCC von 2010 bis 2015 mit 23 Millionen Euro.

## Forschungsprojekte

### Alerts (Dr. Stefan Hagel, Prof. Frank M. Brunkhorst)

Ziel dieser Studie ist die Implementierung eines krankenhausesweiten Präventionsprogramms zur Reduzierung der Rate von im Krankenhaus erworbenen, s.g. nosokomialen Infektionen und damit verbundenen septischen Komplikationen um bis zu 20%. In den Arbeitspaketen werden u.a. die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Krankenhausinfektion bzw. Sepsis identifiziert sowie Laborparameter zur frühzeitigen Erkennung von Risikopatienten ermittelt. Fortbildungsmaßnahmen für Ärzte und Pflegepersonal zur Optimierung und Kontrolle von Abläufen auf den Stationen begleiten die Präventionsmaßnahmen und sichern deren nachhaltige Wirkung (Abb. 1).

### Spade (Dr. Ute Neugebauer)

Die unverzügliche Einleitung einer spezifischen Antibiotikatherapie bei Sepsis-Patienten erhöht die Überlebensrate und verbessert das Behandlungsergebnis. Ziel des Projektes ist die Entwicklung eines Chips, mit dessen Hilfe die Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern gegenüber Antibiotika mit optischer Spektroskopie detektiert werden kann, ohne eine zeitraubende bakterielle Kultivierung durchführen zu müssen. Darüber hinaus werden Spektroskopie-basierte Methoden für eine zuverlässige Diagnose von Sepsis anhand der Wirtsantwort erforscht.

### PCT-Diagnostik und Therapie (Prof. Dr. Peter Schlattmann)

Die Studie untersucht die Treffsicherheit und den klinischen Wert von Procalcitonin (PCT) als Marker für die Diagnose von Sepsis und die Auswirkungen einer Procalcitonin-gesteuerten Therapie im Vergleich zur Standard-Behandlung bei kritisch kranken Patienten. Die Meta-Analysen zeigen, dass PCT ein hilfreicher Biomarker zur Früherkennung der Sepsis und die PCT-gesteuerte Therapie eine sichere Methode ist, die zu einer verkürzten antibiotischen Behandlung und, möglicherweise, zu einer kürzeren Verweildauer auf der Intensivstation führt.

Sprecher: Prof. Dr. Michael Bauer  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
csc@med.uni-jena.de  
www.csc.uniklinikum-jena.de



Abb. 1: Plakatkampagne des Alerts-Projekts zur Händehygiene  
Fig. 1: Poster of the hand hygiene campaign within the Alerts project

### Candida (Prof. Bernhard Hube, Dr. Falk Gonnert)

Die Verbreitung von *Candida albicans* über die Blutbahn führt zu einer systemischen Infektion und zu Sepsis. Das Projekt soll die frühen Schritte der Anheftung an und der Invasion in Endothelien und die anschließende Kolonisierung eines Organs durch *C. albicans* aufklären. Ein Intravitalmikroskopie-Modell der Mäuseleber wurde so angepasst, dass die Beobachtung von Pilzzellen im Organ zuverlässig und reproduzierbar möglich ist. Erste Ergebnisse haben gezeigt, dass die zeitliche Kinetik der Anheftung von Pilzzellen an die Leber-Sinusoiden deutlich schneller ist als erwartet (Abb. 2).

### NeuroSOS-Nerve und CIP (Prof. Hubertus Axer)

Die Mehrzahl der Patienten mit schwerer Sepsis erleidet eine schwere Beeinträchtigung der peripheren Nerven (Critical Illness Polyneuropathie, CIP) und der Muskulatur (Critical Illness Myopathie, CIM), die wiederum eine Verlängerung der Beatmungsdauer, des Krankenhausaufenthalts und der Rehabilitationen sowie eine höhere Mortalität der Patienten verursachen. Die Studien untersuchen sowohl kleine somatische c-Fasern und autonome Fasern während einer Sepsis in Haut-Biopsien der Patienten, als auch CIP und CIM mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Erste Analysen zeigen eine signifikante Schwächung der kleinen Nervenfasern im Vergleich zu normalen Kontrollen.

## Herausragende Leistungen

Doktoranden sowohl der Naturwissenschaften als auch der Medizin, die in den CSCC-Projekten arbeiten, werden in der im März 2012 gegründeten Research Training Group betreut. Das strukturierte Ausbildungsprogramm umfasst Vorträge, Seminare, methodische und praktisch-experimentelle Kurse. Das CSCC gehört zu den Organisatoren des Welt-Sepsis-Tages, der am 13. September 2012 zum ersten Mal stattfand. Weltweit mehr als 1300 Krankenhäuser und Organisationen unterstützten an diesem Tag vielfältige Aktivitäten, um auf die gesundheitsökonomische Bedeutung der Sepsis aufmerksam zu machen.

In its first two years of funding, the CSCC established organizational structures and recruited over 100 scientists, 26 of whom are supported by funding from the Medical Faculty or by in-house funding from the JUH and FSU. They work on more than 50 projects at all pre- and post-graduate levels. This has enabled the development of a collaborative network that shapes the profile of research into basic, translational, and most notably clinical aspects of infection biology and sepsis research at the FSU and JUH. This sector-bridging research approach at the CSCC covers every aspect of sepsis research:

- Risk Assessment and Sepsis Control
- Novel Diagnostic Tools and Approaches
- Acute Care
- Sepsis related Organ Failure
- Long-term Sequelae

The BMBF has granted financial support of 23 million euros for the integrated research and treatment center from 2010 until 2015.

## Research projects

### Alerts

The aim of this study is the implementation of a hospital-wide prevention program to reduce the rate of hospital-acquired, so-called nosocomial infections and related septic complications by up to 20%. The objectives of the different work packages are to identify risk factors for the development of nosocomial infection or sepsis and to determine laboratory parameters for the early identification of patients at risk. Training for doctors and nurses to optimize and control the processes on the wards accompany the prevention measures and ensure their sustainability (Fig. 1).

### Spade

The appropriate and immediate antibiotic treatment of sepsis patients increases survival and improves outcome. This project aims to develop an on-chip device to probe the antibiotic susceptibility patterns of sepsis pathogens based on optical spectroscopy without the need of time-consuming bacterial cultivation. Furthermore, spectroscopy-based methods are explored for a reliable identification of sepsis based on the host response.

### PCT-Diagnostics and Therapy

The study assessed a) the accuracy and clinical value of procalcitonin (PCT) as a marker for diagnosis of sepsis and the impact of procalcitonin-guided therapy compared to standard treatment in critically ill patients. The Meta-Analyses indicate that PCT is a helpful biomarker for early diagnosis of sepsis and PCT-guided therapy is a safe approach which leads to a shortened antibiotic treatment and, possibly, to a shorter stay on intensive care unit.

### Candida

*Candida albicans* dissemination via the bloodstream leads to systemic infections and sepsis. The project aims to elucidate the early steps of attachment to and invasion into endothelia and subsequent organ colonization by *C. albicans*. An intravital microscopy model of the murine liver was adapted to allow for the reliable and reproducible observation of fungal cells within the organ. First results showed that the temporal kinetics of fungal attachment to the liver sinusoids is significantly faster than expected (Fig. 2).

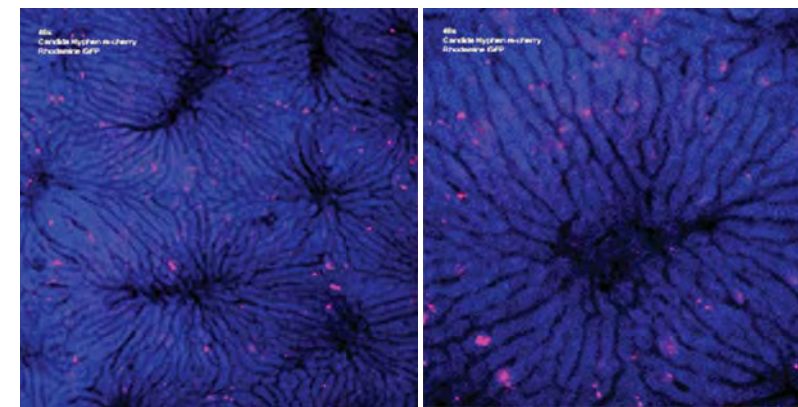


Abb. 2: *C. albicans* in der murinen Leber. Zusammengesetztes Bild: Blau, Gewebeautofluoreszenz, rot, mCherry markierte Pilze. Links: Übersicht bei 40-facher Vergrößerung; rechts: hepatischer Lobulus bei 63-facher Vergrößerung.

Fig. 2: *C. albicans* in the murine liver. Composite picture: Blue, tissue autofluorescence; red, mCherry labeled fungi. Overview at 38x magnification (left); single hepatic lobule at 60x magnification (right).

### NeuroSOS-Nerve and CIP

The majority of patients with severe sepsis suffer a severe deterioration of peripheral nerves (critical illness polyneuropathy, CIP) and muscles (critical illness myopathy, CIM), which cause elongated times of ventilation, hospital stay and rehabilitation, as well as increased mortality. The studies investigate small somatic c- and autonomic fibres in skin biopsies in the course of sepsis as well as CIP/CIM by magnetic resonance imaging (MRI). First results show a significant reduction of small nerve fibres in comparison to normal controls.

## Outstanding achievements

As a common platform for all MD and PhD students working in the projects, the CSCC established its own Research Training Group in March 2012, which provides e.g. lab and soft skills courses. The CSCC is one of the organizers of the World Sepsis Day on the 13th September 2012. More than 1,300 hospitals and organizations around the world supported activities to draw attention to the health implications and economic burden of sepsis.

## Publications

- Bruns T, Reuken PA, Fischer J, Berg T, Stallmach A. Further evidence for the relevance of TLR2 gene variants in spontaneous bacterial peritonitis. 2012. J Hepatol. 56:1207-8
- Citiulo F, Jacobsen ID, Miramon P, et al. Candida albicans Scavenges Host Zinc via Pra1 during Endothelial Invasion. 2012. PLoS Pathog. 8:e1002777
- Kiehntopf M, Schmerler D, Brunkhorst FM, et al. Mass spectrometry based protein patterns in the diagnosis of sepsis/systemic inflammatory response syndrome. 2011. Shock. 36:560-9
- Recknagel P, Gonnert FA, Westermann M, et al. Liver Dysfunction and Phosphatidylinositol-3-kinase Signaling in Early Sepsis: Experimental Studies in Rodent Models of Peritonitis. 2012. PLoS Med 9:e1001338
- Ramoji A, Neugebauer U, Bocklitz T, et al. Toward a Spectroscopic Hemogram: Raman Spectroscopic Differentiation of the Two Most Abundant Leukocytes from Peripheral Blood. 2012. Anal Chem. 84:5335-5342

# Biomagnetisches Zentrum

Das Biomagnetische Zentrum ist eine Struktureinheit der Klinik für Neurologie (S. 106) mit eigenen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen. Schwerpunkt der Arbeit ist die Analyse elektromagnetischer Felder, die von Hirnnerven oder 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“. 2012 wurde die Stelle des Leiters mit Prof. Dr. Stefan Kiebel (Professur für Computational Neuroscience) neu besetzt. Das Biomagnetische Zentrum in seinem Kern (fünf Wissenschaftler, ein Techniker, eine MTA) betreibt vier Untersuchungslabore: ein 306-kanal Ganzkopf-MEG, ein 168-kanal Vektor-MKG, ein 16-kanal MicroSQUID sowie ein EEG-Labor.

## Forschungsgruppen und -projekte

### AG Computational Neuroscience

#### Computationale und neuronale Mechanismen der Inferenz über Entscheidungs-Strukturen

(Prof. Stefan J. Kiebel), BMBF 2012–2015

Die Arbeitsgruppe Computational Neuroscience verfolgt zwei Forschungsziele: (i) Die mathematische Modellierung kognitiver Prozesse wie Entscheidungsfindung, Wahrnehmung und Lernen von komplexen, dynamischen Mustern, z.B. in der auditorischen Wahrnehmung. (ii) Die Entwicklung von Analysemethoden für MEG/EEG Daten mit einem Schwerpunkt auf der Analyse von Gehirnnetzwerken und Veränderungen der Konnektivität.

### AG Systemanalyse

#### PRED-SEP: Autonome Marker von Schlaganfall-induzierter Immundepression und Infektionsrisiko

(Prof. Dr. Dirk Hoyer), BMBF CSCC 2012–2013

Die Aktivität des autonomen Nervensystems spielt eine wesentliche Rolle bei der komplexen Steuerung des Organismus und spiegelt sich in Mustern der Herzfrequenzvariabilität wider. Fetale magnetokardiografische Messungen stellen dabei eine einzigartige Methodik der pränatalen Diagnostik dar, fetale Entwicklungsstörungen zu erkennen, die sowohl akute pränatale Konsequenzen haben können als auch durch „fetale Programmierung“ zu Störungen im späteren postnatalen Alter führen können. Klinische Studien befassten sich mit der normalen fetalen Reifung sowie deren Veränderungen nach Glucocorticoidexposition und bei fetaler Wachstumsrestriktion, sowie mit der Infektionsrisikoeinschätzung nach Schlaganfall bei Erwachsenen.

### AG Modellierung

#### Interaktive Visualisierung hochkomplexer Struktur- und Funktionsdaten aus Medizin und Neurowissenschaft

(Prof. Dr.-Ing. Jens Haueisen), AIF 2009–2011

Die Arbeitsgruppe Modellierung implementiert in einem Projekt (bestehend aus drei Forschungseinrichtungen und einem mittelständigen Unternehmen) Verfahren zur interaktiven Visualisierung multimodaler Daten aus Medizin und Neurowissenschaften. Die zu entwickelnden Softwarelösungen beziehen vor allem die diffusionsgewichtete Magnetresonanz-Bildgebung (und die daraus berechneten Nervenfaserverläufe) sowie EEG und MEG-Daten verschiedener sensorischer Modalitäten ein.

Leiter: Prof. Dr. rer. nat. Stefan Kiebel

Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena

info@biomag.uni-jena.de

www.neuro.uniklinikum-jena.de/Biomag.html

Abb. (S. 133): Quellenrekonstruktion der Hirnantworten nach Stimulation des Mittelarmnerves. Unter anderem durch räumliche Filter können die Hirnregionen identifiziert werden, in denen die ankommenden Reize verarbeitet werden.

Fig. (p. 133): Source reconstruction of evoked brain responses to stimulation of the median nerve. Brain regions processing incoming stimuli can be identified by spatial filters.

### AG Sepsis

#### Neurologische Folgen von Sepsis: Neuronale Oszillationen und Synchronisation

(Dr. Albrecht Günther), BMBF CSCC 2010–2013

Die Arbeitsgruppe untersucht kognitive Langzeitfolgen nach Überleben einer Sepsis. Dazu existieren bis jetzt keine Verlaufsstudien. Neurophysiologische Folgen werden anhand kombinierter MEG/EEG-Untersuchungen quantifiziert. Dies liefert Beiträge zum Verständnis der neurophysiologischen Folgen der Sepsis anhand der Identifikation charakteristischer Parameter und damit für spätere evidenz-basierte Richtlinien zur Therapie neurologischer Dysfunktionen nach Erholung von der Sepsis.

### AG Optische Magnetometrie

#### Optisches Viel-Kanal-Vektormagnetometer in einer Abschirmung für den klinischen Einsatz

(Dr. Gertrud Lembke), BMBF 2011–2014

Das Ziel der Arbeitsgruppe ist es, einen wichtigen Beitrag auf dem Weg zur breiten Akzeptanz des Magnetfeld Imaging (MFI) bzw. der Magnetokardiographie (MKG) zu leisten. MFI ist ein hoch innovatives, vielversprechendes nichtinvasives Herzdiagnoseverfahren. Der Beitrag der Gruppe besteht darin, den technischen (und finanziellen) Aufwand für MFI durch die Entwicklung einer neuen optischen Sensortechnologie deutlich zu reduzieren.

## Kooperationspartner

**UKJ:** Institute für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation; Physiologie I; Diagnostische und Interventionelle Radiologie I; Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Innere Medizin I; Center for Sepsis Control and Care

**Regional:** Institut für Festkörperphysik, Universität Jena; Ernst-Abbe-Fachhochschule Jena; Technische Universität Ilmenau

**National:** Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig; Institut für Psychologie, Universität Oldenburg

**International:** California Institute of Technology

**Industrie:** BMDSys, Jena; Elekta Oy, Helsinki, Finnland; JenaSQUID GmbH & Co KG

# Biomagnetic Center

The Biomagnetic Center is part of the Clinic of Neurology (p. 107) and comprises several research groups. Research focus is on the study of neurophysiological, cognitive, and neurovegetative processes as well as the analysis of electromagnetic fields generated by cortical neurons or muscle cells in relation to cardiological processes. The Biomagnetic Center develops and improves methodical approaches and models and offers courses on biomagnetism and computational neuroscience. Prof. Dr. Kiebel has been appointed as head of the Biomagnetic Center as of October 2012 and holds a professorship in Computational Neuroscience.

The core of the Biomagnetic Center comprises: five scientists, a technician, an assistant medical technician, four laboratories and a 306-channel whole-head MEG, a 168-channel vector-MCG, a 16-channel MicroSQUID and an EEG-Lab.

## Research groups and projects

### Research Group Computational neuroscience:

#### Computational and Neural Mechanisms of Inference over Decision-Structure

The research group Computational Neuroscience pursues two goals: (i) mathematical modelling of cognitive processes such as decision making and perception and learning of complex dynamic patterns, e.g. in auditory perception, (ii) development of analytical methods for MEG/EEG data with a focus on the analysis of brain networks and changes in connectivity.

### Research Group Systems Analysis

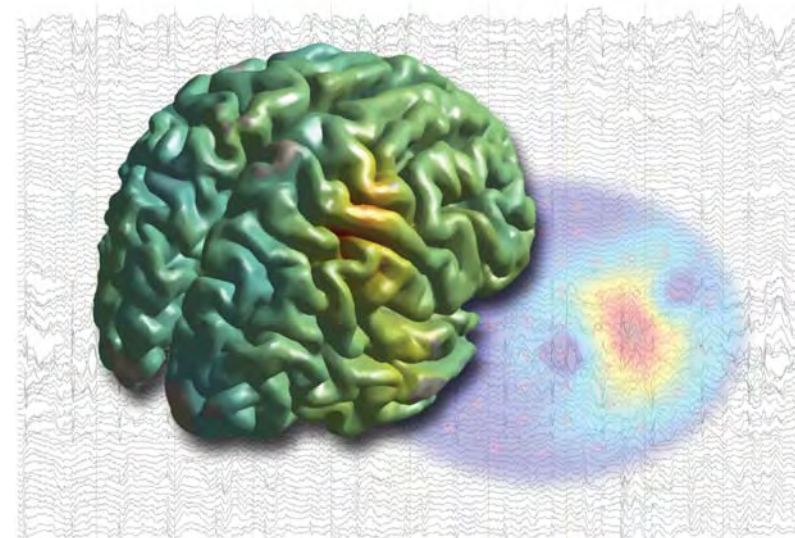
#### PRED-SEP: Independent marker of stroke-induced immunodepression and infection risk

The activity of the autonomic nervous system plays a dominant role with respect to complex control in the organism and is reflected in heart rate variability characteristics. Fetal magnetocardiographic recordings provide a unique methodology for prenatal diagnosis with regard to identification of fetal maturation disturbances with instantaneous prenatal consequences as well as ‚fetal programming‘ of diseases in later postnatal age. In clinical studies, normal fetal development and disturbances due to glucocorticoid treatment and growth restriction are investigated, as well as stroke-induced infection risk in adults.

### Research Group Modelling

#### Interactive visualization of highly complex structural and functional data from clinical and neurosciences

The research group takes an active part in a project comprising three research facilities and a medium-sized enterprise. The main focus is on the implementation of interactive visualization methods of multimodal data from clinical and neurological sciences. The software solutions to be developed are primarily diffusion-weighted MR-imaging (and the resulting distribution of fiber tracts) as well as multimodal EEG and MEG data.



### Research Group Sepsis

#### Project: Neurological consequences of sepsis: Neural oscillations and synchronization

The research group aims to study cognitive long-term consequences of sepsis. Neurophysiological consequences are quantified by means of combined MEG/EEG-examinations thereby contributing to our knowledge of neurological sequel of sepsis via identification of characteristic parameters and, thus, to evidence-based guidelines for therapy of neurophysiological dysfunctions after recovery from sepsis.

### Research Group Optical Magnetometry

#### Project: Optical multi-channel vector magnetometer (in a shielded room) for clinical use

The aim of the group is to contribute to the broad acceptance of magnetic field imaging (MFI) and magnetocardiography (MCG), respectively. MFI is a highly innovative, promising non-invasive method in heart-related diagnoses. The group contributes by reducing the technical effort (and expense) of MFI via development of a new optical sensor technology.

## Publications

- Haueisen J, Fleissig K, Strohmeier D, Elsarnagawy T, Huonker R, Liehr M, Witte OW. Reconstruction of quasi-radial dipolar activity using three-component magnetic field measurements. 2012. Clin Neurophysiol. 123:1581–85
- Sens E, Teschner U, Meissner W, Preul C, Huonker R, Witte OW, Miltner WHR, Weiss T. Effects of Temporary Functional Deafferentation on the Brain, Sensation, and Behavior of Stroke Patients. 2012. J Neurosci. 32:11773–9
- Yildiz IB, Kiebel SJ. A hierarchical neuronal model for generation and online recognition of birdsongs. 2011. PLoS Comput Biol. 7(12):e1002303.
- Goetz T, Huonker R, Miltner WHR, Witte OW, Dettner K, Weiss T. Task requirements change signal strength of the primary somatosensory M50: Oddball vs. one-back tasks. 2011. Psychophysiology. 48: 569–77
- Klingner C, Huonker R, Flemming S, Hasler C, Brodoehl S, Preul C, Burmeister H, Kastrup A, Witte OW. Functional Deactivations: Multiple Ipsilateral Brain Areas Engaged in the Processing of Somatosensory Information. 2011. Hum Brain Mapp. 32:127–40

# Elektronenmikroskopisches Zentrum

Das Elektronenmikroskopische Zentrum (EMZ) ist ein zentraler Kooperationspartner für alle Arbeitsgruppen des Universitätsklinikums mit ultrastrukturellen und elektronenmikroskopischen Fragestellungen, z.B. in der medizinischen Zellbiologie, Tumorforschung, Sepsisforschung, Morphologie, Zahnheilkunde, bei speziellen Diagnoseverfahren oder in der Bio-Nanotechnologie.

Die Elektronenmikroskopie bietet die einzigartige Möglichkeit, morphologische Befunde bei 100.000-facher Vergrößerung zu erzielen und zelluläre Strukturen in Nanometergröße darzustellen. Die an unserem Zentrum bearbeiteten Projekte haben dabei unmittelbare klinische oder molekularmedizinische Bezüge, z. B. in der Tumor- oder Sepsisforschung. Einige klinische Diagnosen (z.B. Neuropathien) können nur mit Hilfe der Elektronenmikroskopie gesichert werden. Besonders lebensnahe 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.

## Forschungsprojekte

**Häm, Hämmauflösungsprodukte und Systembiologie des Sepsis-assoziierten Organversagens**  
Projektpartner: CSCC (Abb.1.)

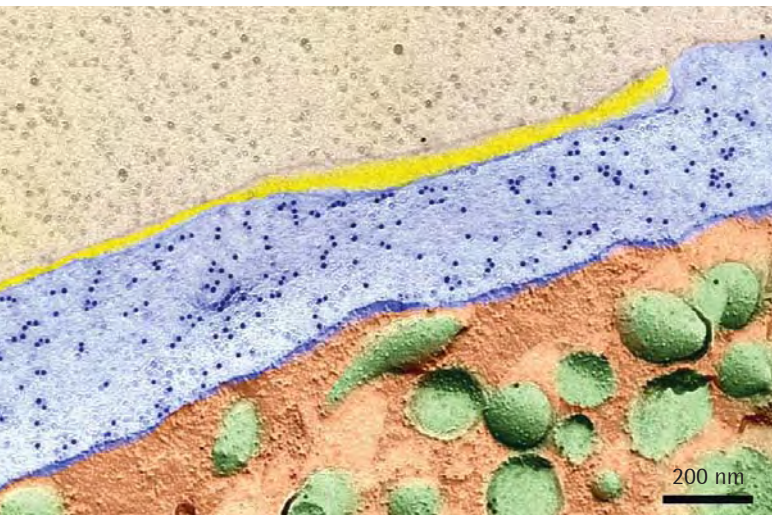


Abb. 1: Isolierte Leberzellen bei 75.000-facher Vergrößerung in der Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie. Das Protein NTCP ( $\text{Na}^+$ -taurocholate cotransporting polypeptide) wurde an der Plasmamembran (Innenseite, blau) mittels Immunmarkierung lokalisiert (schwarze Punkte). Im unteren Bereich (braun) verläuft der Bruch quer durch die Zelle und die Membranen intrazellulärer Vesikel (grün) sind dargestellt. Die Plasmamembran-Außenseite (beige) einer Nachbarzelle oben zeigt keine Markierung, weil der NTCP Antikörper das Protein nur an der Membran-Innenseite markiert. Fig. 1: Isolated liver cells at 75,000 times magnification in freeze-fracture electron microscopy. The protein NTCP ( $\text{Na}^+$ -taurocholate cotransporting polypeptide) was localized at the plasma membrane (inner side, blue) by immunolabeling (black dots). The lower region (brown) shows a cross fracture through the cell and membranes of intracellular vesicles are visible (green). The plasma membrane outside of a neighbour cell (above, beige) shows no label.

Komm. Leiter: PD Dr. Martin Westermann  
Adresse: Ziegmühlweg 1, 07743 Jena  
Martin.Westermann@med.uni-jena.de  
www.emz.uniklinikum-jena.de

Die 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: lebensnahe Darstellung von Zellen oder biologischen Nano-Strukturen (z. B. Nanopartikel, Liposomen) nach dem schnellen Einfrieren.
- Oberflächen-Elektronenmikroskopie: Untersuchung der Oberflächen von Zellen oder Geweben sowie von Implantaten oder Gewebersatzmaterialien bei Vergrößerungen bis 100.000x.

Für alle diese Methoden gibt es keine Alternativen, die ähnliche Vergrößerungen oder Vielfalt liefern. Daher kooperiert das EMZ zurzeit mit 20 Instituten und Kliniken des Universitätsklinikums Jena und unterstützt dabei über 30 Forschungsprojekte dieser Einrichtungen. Aus diesen Kooperationen entstanden 2011 und 2012 51 Publikationen mit wissenschaftlicher Beteiligung des EMZ.

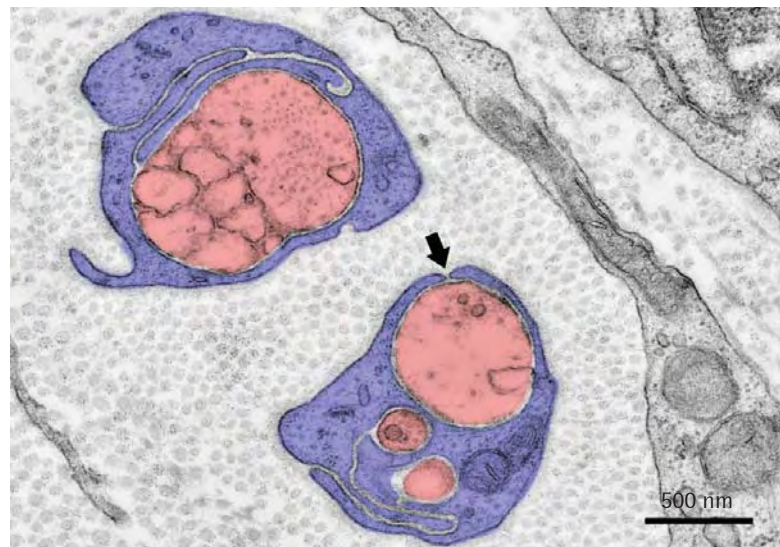
**Veränderung der Innervation des Synovialgewebes bei Kniegelenkerkrankung**  
Projektpartner: Physiologie I, Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie (Abb.2.)

**Morphologische Charakterisierung lern- und alterungsbedingter Hirnplastizität**  
Projektpartner: Neurologie (Abb. 3)

**Zellbiologische Charakterisierung von Geweben genetisch veränderter Mäuse**  
Projektpartner: Humangenetik (Abb. 4.)

Abb. 2: Nervenfasern (Axone, rot, mit einhüllenden Schwann-Zellen, blau) im Synovialgewebe des Kniegelenkes der Ratte (Ultradünnschnitttechnik, Transmissionselektronenmikroskop). Sensorische Fenster (Pfeil, beginnende Öffnung) dienen der Schmerzvermittlung und Ausschüttung von Neuropeptiden.

Fig. 2: Nerve fibers (axons, red, with enclosing Schwann-cells, blue) within the synovial layer of the rat knee joint (ultra-thin cut, transmission electron microscopy). The gap in the Schwann-cell (arrow) marks the beginning of a sensory area where the nociception and release of neuropeptides are initiated.



# Electron Microscopy Center

The Electron Microscopy Center (EMZ) is a key facility for ultra-structural and electron microscopic requests of the clinics and institutes in the fields of medical cell biology, morphology, dentistry, special diagnostic procedures, or bio-nanotechnology. 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 were directly frozen very rapidly within milliseconds and cleaved along a fracture plane. Moreover, a special immunolabeling technique allows localizing even single protein molecules.

For these methods no alternative solutions are available featuring comparable magnification or diversity. Therefore the EMZ presently supports more than 20 institutes and clinics of the Jena University Hospital in more than 30 studies. This collaborative work led to 51 peer-reviewed scientific publications in 2011 and 2012.

## Research projects

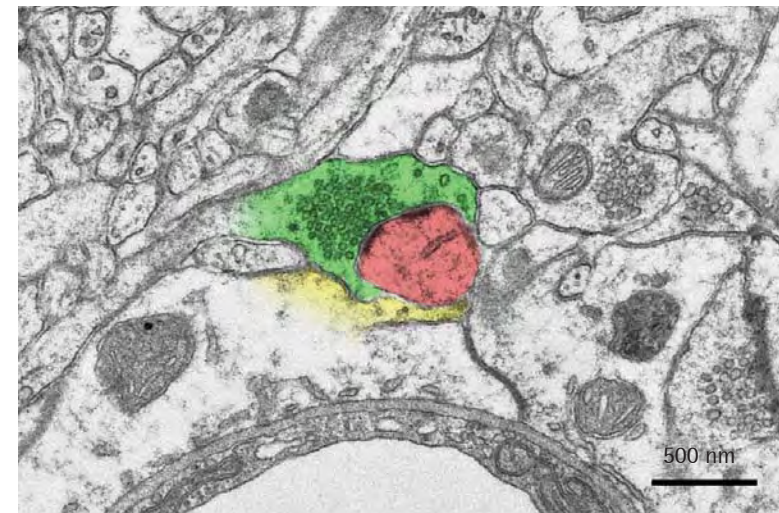


Abb. 3: Synaptische Triade bestehend aus vesikelgefüllter Präsynapse (grün), Postsynapse (rot) und Astrozyt (gelb) im motorischen Kortex der Ratte (Ultradünnschnitttechnik, Transmissionselektronenmikroskop).

Fig. 3: Synaptic triad formed by the presynaptic part filled with synaptic vesicles (green), the postsynaptic part (red), and an accompanying astrocyte (yellow) in the motor cortex of a rat (ultra-thin cut, transmission electron microscopy).

**Heme, heme degradation products and systems biology of sepsis-associated organ failure**  
Collaborator: CSCC (Fig. 1)

**Alteration of the innervation pattern of synovial tissue during joint diseases**  
Collaborators: Physiologie I, Traumatology and Orthopedic Surgery (Fig. 2)

**Morphologic characterization of neuronal plasticity and aging**  
Collaborator: Neurology (Fig. 3)

**Cell biological characterization of tissue of transgenic- and knockout-mice**  
Collaborator: Human Genetics (Fig. 4)

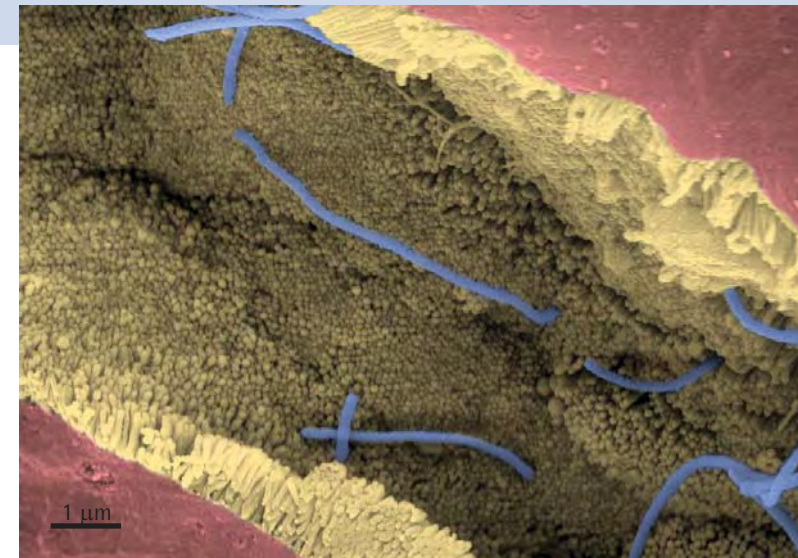


Abb. 4: Innenansicht eines Nierentubulus im Mausmodell mit polycystischer Nierenerkrankung im Rasterelektronenmikroskop. Die Bürstensaum-Auskleidung ist gelb dargestellt. Die für die Steuerung der Transportvorgänge wichtigen primären Zilien (blau) sind deutlich verlängert und dadurch vermutlich in ihrer Funktion gestört. Fig. 4: Inside view of a kidney tubule from a mouse model with a cystic kidney disease using scanning electron microscopy. The brush border is colored in yellow. Primary cilia (blue) play an important role in reabsorption and urine flow. Their proper function is disturbed due to a changed length.

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.

## Publications

- Recknagel P, Gonnert FA, Westermann M, et al. Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis. 2012. PLoS Med. 9:e1001338
- Sobke A, Klinger M, Hermann B, et al. The urinary antibiotic 5-nitro-8-hydroxyquinoline (nitroxoline) reduces the formation and induces the dispersal of Pseudomonas aeruginosa biofilms by chelation of iron and zinc. 2012. Antimicrob. Agents Chemother. 56:6021-5
- Koch D, Westermann M, Kessels MM, Qualmann B. Ultrastructural freeze-fracture immunolabeling identifies plasma membrane-localized syndapin II as a crucial factor in shaping caveolae. 2012. Histochem. Cell Biol. 138:215-30
- Haeghe S, Einer C, Thiele S, et al. CXC chemokine receptor 7 (CXCR7) regulates CXCR4 protein expression and capillary tuft development in mouse kidney. 2012. PLoS One. 7:e42814
- Sinning A, Liebmann L, Kougioumtzes A, et al. Synaptic glutamate release is modulated by the  $\text{Na}^+$ -driven  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  exchanger Slc4a8. 2011. J. Neurosci. 31:7300-7311

# Forschungszentrum Lobeda

Das Forschungszentrum Lobeda (FZL) umfasst als Bestandteil des ersten Neubauabschnittes für das Klinikum im Stadtteil Lobeda sowohl molekular- und zellbiologische als auch experimentelle Forschungslabore von 13 Kliniken und Instituten in unmittelbarer Nähe zum Klinikstandort.

Das FZL ist die größte Forschungsinfrastruktur der Medizinischen Fakultät mit einem hohem Ausstattungsstandard für Grundlagen- und translationale Forschungsprojekte, aber auch für die klinische und patientenorientierte Forschung. Einrichtungsübergreifend eingeworbene Ressourcen stehen zur gemeinsamen Nutzung zur Verfügung. So wurde z.B. 2012 der Gerätepool um ein Maus-CT erweitert. Die Vergabe der Forschungsflächen erfolgt leistungsorientiert im dreijährigen Rhythmus. Die Grundlage hierfür bilden Laborevaluierungen anhand der Drittmiteleinwerbungen.

Nachwuchs- und Graduiertenförderung haben einen sehr hohen Stellenwert. Hierbei spielen der jährliche Nachwuchswettbewerb „Tag der Nachwuchswissenschaftler“ sowie das einwöchige „Schüler-Labor des UKJ“ eine wichtige Rolle.

Das Forschungszentrum, das im Mai 2012 sein zehnjähriges Bestehen feierte, funktioniert als Kommunikations- und Kooperationsdrehscheibe zur weiteren Vernetzung der Forschergruppen innerhalb des Klinikums, aber auch mit universitären Instituten, industriellen Partnern, der Fachhochschule Jena und zahlreichen Einrichtungen auf dem Beutenberg-Campus.



© Jan-Peter Kasper

## Zahlen und Fakten

Gesamtnutzfläche	4000 m <sup>2</sup>
fest an die Nutzer vergeben	700 m <sup>2</sup>
Leistungsorientiert vergeben	800 m <sup>2</sup>
zentrale Räume zur gemeinsamen Nutzung	750 m <sup>2</sup>
Radioisotopenbereich	200 m <sup>2</sup>
Serviceeinheit Kleinnager	1000 m <sup>2</sup>
Seminar- und Kursbereich für Lehre	260 m <sup>2</sup>
<b>Nutzerkreis</b>	
wissenschaftliche Mitarbeiter	130
Medizin-, Bachelor- und Master-Studenten	80
Medizinisch-technische Assistenten	40

## Geräte und Methoden

- Laser-Scanning-Mikroskopie, 2-Photonen Mikroskopie
- Maus-Computertomographie
- Kleintier-Echokardiographie
- *In-vitro* und *in-vivo* Imaging-Systeme
- Durchflusszytometrie und Zellsortierung
- Hochdurchsatz-Sequenzierung
- Radioisotopenbereich
- Histologielaor
- Qualitätsgesicherte Kühlkapazität und Kryokonservierung (-80, -150, -196°C)

Koordinatorin: Dr. Katrin Hoffmann  
 Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
 Katrin.Hoffmann@med.uni-jena.de  
 www.fzl.uniklinikum-jena.de

## Beteiligte Einrichtungen

Kliniken für

- Anästhesiologie und Intensivtherapie
- Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
- Herz- und Thoraxchirurgie
- Innere Medizin I, II, III
- Kinderchirurgie
- Mund- Kiefer und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie
- Neurologie
- Neurochirurgie
- Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Institute für

- Diagnostische und Interventionelle Radiologie I
- Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Besondere Ereignisse

- 25. Mai 2011 8. Tag der Nachwuchswissenschaftler des FZL (8 Vorträge, 6 Poster)
- 17.-21.10.2011 Schülerlabor 2011 des UKJ
- 25. Nov. 2011 Lange Nacht der Wissenschaften (Beteiligung mit 15 Projekten)
- 04. Mai 2012 10-Jähriges Jubiläum des FZL  
9. Tag der Nachwuchswissenschaftler des FZL (11 Vorträge, 10 Poster)
- 05. Mai 2012 Tag der Offenen Tür „Volkskrankheiten im Fokus“
- 22.-26.10.2012 Schülerlabor 2012 des UKJ



Abb.: Das Schülerlabor des FZL bietet eine Woche lang Einblicke in die Grundlagen und Methoden der modernen Biomedizin  
 Fig.: The Student Lab offers a one-week course in the basics and techniques of biomedicine

# Research Center Lobeda

The Forschungszentrum Lobeda (FZL, Research Center in Lobeda) was established during the first construction phase of the Lobeda Campus in 2002 and pools the laboratories for molecular- and cell-biological work and experimental research in close proximity to thirteen clinicals and institutes.

The Center forms the largest, in a specific location coherent research unit of the medical faculty and exhibits optimal infrastructural resources with high and complex standard equipment for clinical and patient-oriented medical research. Special equipment is supplied for shared, cross-institutional use, so e.g. a new animal CT scanner was purchased in 2012. The allocation process of lab space bases on a performance-oriented approach.

Great store is set by the promotion of young scientists, graduate students, post-doctoral fellows and even future scientists. By way of example, young scientist contests and one-week lab courses for pupils are regularly organized.

Since its inception, the FZL has fortified a synergistic approach resulting in an efficient exchange of information and ideas between the research facilities of the clinics at the faculty, institutes of the university, partners from biotech industry abroad, the Jena University of Applied Science and numerous partners from the Beutenberg Campus.

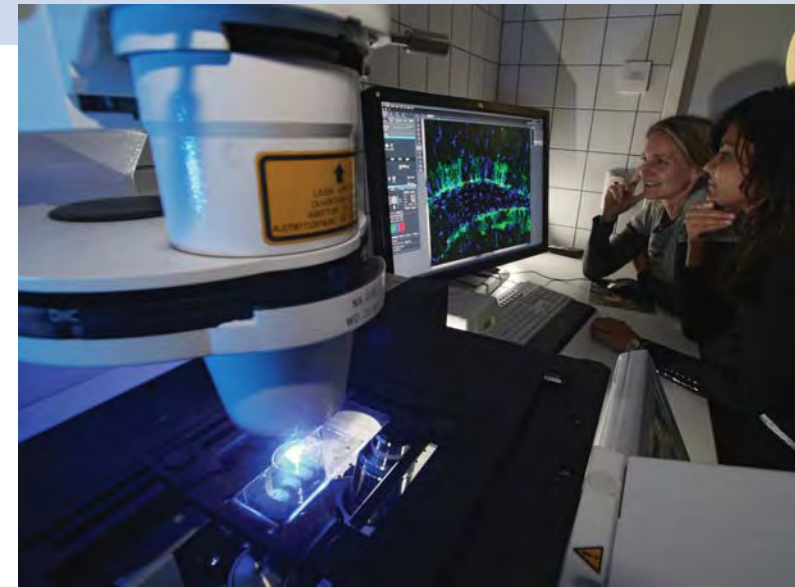


Abb.: Laser-Scanning-Mikroskopie-Arbeitsplatz  
 Fig.: Laser-Scanning-Microscopy work station

© Jan-Peter Kasper

## Special facilities, equipment and methods

- Laser-Scanning-Microscopy, 2-Photon-Microscopy
- Live-Cell-Microscopy
- Small animal echocardiography
- *In-vitro* and *in-vivo* Imaging Systems
- Flow-Cytometry and Cell Sorting
- large-scale DNA sequencing
- Radioisotope Labs
- Histology
- Quality-controlled Freezing and Cryo-Conservation (-80, -150, -196°C)

## Participating Institutions

Clinics of

- Anesthesiology and Intensive Care
- Otorhinolaryngology
- Cardiothoracic Surgery
- Internal Medicine I, II, III
- Pediatric Surgery
- Oral and Maxillofacial Surgery/ Plastic Surgery
- Neurology
- Neurosurgery
- Trauma, Hand and Reconstructive Surgery

Institutes of

- Diagnostic and Interventional Radiology I
- Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

## Special events

- May 10<sup>th</sup> 2011 8<sup>th</sup> Day of young scientists of the FZL (8 oral presentations/ 6 posters)
- Oct 2011 2<sup>nd</sup> Student Lab of the JUH
- Nov 25 2011 Science Night in Jena (15 projects)
- May 4<sup>th</sup> 2012 10<sup>th</sup> anniversary of the FZL  
9<sup>th</sup> Day of young scientists of the FZL (11 oral presentations/ 10 posters)
- May 5<sup>th</sup> 2012 open house presentation "health in focus"
- Oct 2012 3<sup>rd</sup> Student Lab of the JUH



Abb.: Über 800 Besucher interessierten sich in der Langen Nacht der Wissenschaften für die Forschungsprojekte im FZL.  
 Fig.: More than 800 visitors experienced the presentations of FZL scientists during the Science Night in 2011.

## Facts and Figures

A total of research area	4000 m <sup>2</sup>
Permanent allocated space	700 m <sup>2</sup>
Performance-oriented allocated space	800 m <sup>2</sup>
Common facilities	750 m <sup>2</sup>
Radioisotope space	200 m <sup>2</sup>
Animal facility	1000 m <sup>2</sup>
Study and teaching facilities	260 m <sup>2</sup>
<b>Employees and users</b>	
Scientists	130
Students of Medicine, Bachelor- and Masterstudents	80
Asistant Medical Technicians	40

# Zentrum für Klinische Studien

Das Zentrum für Klinische Studien (ZKS) steht mit seinem erfahrenen Team von Mitarbeitern aus den Bereichen Projektmanagement, Informationstechnologie, Datenbanken und Datenmanagement, Monitoring und Biostatistik den Wissenschaftlern und Ärzten zur Seite, die eine klinische Studie konzipieren und durchführen möchten. Es bietet Beratung und Unterstützung bei Konzeption, Planung, Durchführung, Auswertung und Publikation klinischer Studien.

Seit 2009 etabliert das ZKS ein Qualitätsmanagement-System für klinische Studien. Es richtet Fortbildungen für Ärzte, Wissenschaftler und Assistenzpersonal zu regulatorischen, organisatorischen und methodischen Grundlagen klinischer Studien (Prüferkurse, GCP-Kurse etc.) aus.

Im Juni 2011 bezog das Zentrum sechs neue Räume innerhalb des „Department Klinische Studien“ in unmittelbarer Nähe zum Klinikum in Lobeda.

Um das ZKS als Partner für die klinischen Forscher des Universitätsklinikums Jena zu präsentieren, um aktuelle Projekte vorzustellen aber auch um über Nutzen, Kooperationshindernisse und deren Überwindung zu diskutieren, fand im Jahr 2012 das erste ZKS-Kolloquium statt.

Das Zentrum kooperiert mit verschiedenen Kliniken und Instituten innerhalb des Universitätsklinikums Jena, aber auch mit externen Auftraggebern. Das Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (IMSID) ist Kooperationspartner des ZKS in den Bereichen Studienmethodik und Biometrie. Darüber hinaus besteht enge Zusammenarbeit mit dem Center for Sepsis Control and Care mit dem wesentlichen Schwerpunkt, eine IT-Infrastruktur für klinische Studien am UKJ zu etablieren.

Komm. Leiterin: Isabella Schiller  
 Adresse: Salvador-Allende-Platz 29, 07747 Jena  
 isabella.schiller@med.uni-jena.de  
 www.zks.uniklinikum-jena.de

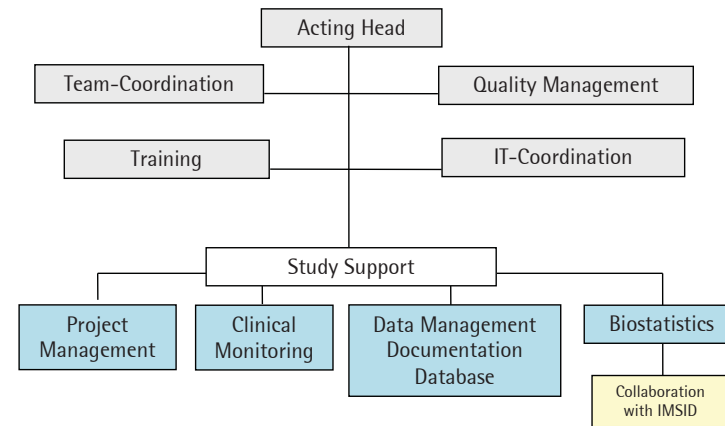


Abb.: Organisationsstruktur des ZKS  
 Fig.: Organization structure of the center

## Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- **OSARST:** Studie zur postoperativen Risikostratifizierung bei obstruktiver Schlaf-Apnoe; Dr. Sven Rupperecht, CSCC (BMBF)
- **ACTION:** Prognostische und diagnostische Relevanz des Nachweises bakterieller DNA bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites; Dr. Phillipp Reuken, CSCC (BMBF)
- **PRED-SEP:** Autonome Marker von Schlaganfall-induzierter Immundepression und Infektionsrisiko; Dr. Dirk Brämer, CSCC (BMBF)
- **Jena Paradies:** Evaluation eines praxisteam-unterstützten, selbst gesteuerten Expositionstrainings für Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie in der Primärversorgung; Prof. Dr. Jochen Gensichen, BMBF, S. 24
- **PRAISE:** Prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zur Evaluation von Iloprost in der frühen postoperativen Phase nach Lebertransplantation; Prof. Dr. Utz Settmacher, CSCC (BMBF)
- **MORE PrePARd:** Prognostische Wertigkeit der Mikropartikelbestimmung zur Vorhersage einer Präeklampsie innerhalb einer Hochrisikogruppe; Dr. Justine Fitzgerald, DFG, S. 86
- **ESBL-ALERTS:** Einfluss verschiedener Antibiotikaregime auf die Selektion von multiresistenten gramnegativen Erregern aus der intestinalen Flora bei stationär behandelten Patienten – eine prospektive Kohortenstudie; Prof. Dr. Mathias Pletz, (BMBF)
- **NITRO-UTI:** Prospektive Kohortenstudie zur Beurteilung der mikrobiologischen Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie mit Nitroxolin (3 x 250 mg p.o.) bei Patienten mit unteren Harnwegsinfektionen und therapiepflichtiger asymptomatischer Bakteriurie; Prof. Dr. Mathias Pletz, BMBF
- **NaCl 6.0%-nasal-CF:** Sinonasale Inhalation von hypertoner 6%iger vs. 0.9%iger Saline mit dem Pari-Sinus-Vernebler bei Patienten mit Mukoviszidose und chronischer Rhinosinusitis; Dr. Jochen Mainz, Mukoviszidose e.V./Luxemburger Mukoviszidose e.V., S. 102
- **LOSS-Cog-Train:** Langzeiteffekte eines computergestützten kognitiven Trainingsprogramms auf das kognitive und funktionelle outcome bei Überlebenden einer schweren Sepsis; Prof. Dr. Farsin Hamzei, CSCC (BMBF)
- **Colistin nasal CF pilot:** Nasale Inhalation von Colistin mit dem Pari Sinus-Vernebler bei Patienten mit Mukoviszidose und Pseudomonasnachweis im Nasen-Nasennebenhöhlenbereich; Dr. Jochen Mainz, Grüenthal GmbH
- **PneumoCaRe:** Streptococcus pneumoniae: Nasopharyngeale und oropharyngeale Besiedelung bei Pflegeheimbewohnern; Dr. Anja Kwetkat, Robert Bosch Stiftung GmbH, Pfizer Pharma GmbH, S. 116

# Center for Clinical Studies

Non-commercial, patient-oriented clinical research demands high requirements of all participants. The Center for Clinical Studies (ZKS) with its experienced team in the areas of project management, information technology, database and data management, monitoring, and biostatistics supports scientists and clinicians to design and conduct a clinical trial. It provides advice and support in designing, planning, conducting, analyzing and publication of clinical trials.

Since 2009 the ZKS establishes a quality management system for clinical trials. The ZKS conducts training for clinicians, scientists and study personnel to regulatory, organizational and methodological aspects of clinical trials (fundamentals and practice of clinical trials, good clinical practice etc.).

In June 2011, the ZKS-Team moved into six new rooms within the „Department Klinische Studien“.

The first ZKS-Colloquium was held in 2012. The ZKS was demonstrated as a partner for clinical researchers at the Jena University Hospital (JUH), current projects were presented and benefits and ways to overcome collaboration barriers were discussed.

The ZKS cooperates with various clinics and institutes within the JUH but also with external sponsors.

The Institute of Medical Statistics, Computer Sciences and Documentation is a partner in the areas of study methodology and biometrics. There is also close cooperation with the Center for Sepsis Control and Care (CSCC) mainly to establish an IT infrastructure for clinical trials at the JUH.



## Selected research collaborations

- **OSARST:** Obstructive sleep apnea postoperative risk stratification trial
- **ACTION:** Prognostic and diagnostic relevance of detecting bacterial DNA in patients with liver cirrhosis and ascites
- **PRED-SEP:** Predictors of Sepsis
- **Jena Paradies:** Evaluation of a practice team-supported, self-managed exposure training for patients with panic disorder and agoraphobia in primary care, p. 25
- **PRAISE:** A prospective, multi-center, randomized, double blinded, placebo-controlled study for the evaluation of Iloprost in the early postoperative period after liver transplantation
- **MORE PrePARd:** Microparticle orientated risk evaluation and prediction of preeclampsia among risk gravidas – a multicenter prospective phase I prognostic marker study (p. 87)
- **ESBL-ALERTS:** Influence of various antibiotics regimens on selection of multi-resistant gram-negative pathogens of the intestinal flora in hospitalized patients – a prospective cohort study
- **NITRO-UTI:** Prospective cohort study to assess the microbiological efficacy of antibiotic therapy with nitroxoline (3 x 250mg p.o.) in patients with lower urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria requiring therapy
- **NaCl 6.0%-nasal-CF:** Sino-nasal Inhalation of NaCl 6.0% in patients with cystic fibrosis and chronic rhinosinusitis, p. 103
- **LOSS-Cog-Train:** Long-term cognitive and functional outcome of survivors of severe sepsis following a computerized cognitive training
- **Colistin nasal CF pilot:** Nasal Inhalation of Colistin in patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa colonization
- **PneumoCaRe:** Streptococcus pneumoniae: Nasopharyngeal and Oropharyngeal Carriage in Nursing Home Residents, p. 116

# Zentrale Forschungswerkstätten

In den Zentralen Forschungswerkstätten bearbeiten neun Mitarbeiter technische Probleme aus Forschung und Lehre. Die Leistungen umfassen die Entwicklung von medizinischen und wissenschaftlichen Geräten und Apparaturen, die technische Betreuung des studentischen Praktikums im Institut für Physiologie, einen Reparaturservice für Laborgeräte und die Beratung in technischen Fragen.

## Ausstattung

Der mechanischen Abteilung stehen zwei CNC-Fräsmaschinen und drei konventionelle Fräsmaschinen, drei Drehmaschinen, eine elektrische Schlagschere, eine Kunststoffbiegemaschine, ein Schutzgas-Schweißgerät, ein Acetylschweißgerät und diverse andere Kleinmaschinen zur Verfügung.

In der elektronischen Abteilung bestehen zwei Elektronikarbeitsplätze und ein Mikroskoparbeitsplatz.

Wir nutzen Software zur mechanischen Konstruktion, elektronischer Schaltungssimulation, Leiterplattenlayoutgestaltung sowie für die Programmentwicklung diverser Mikrocontroller.

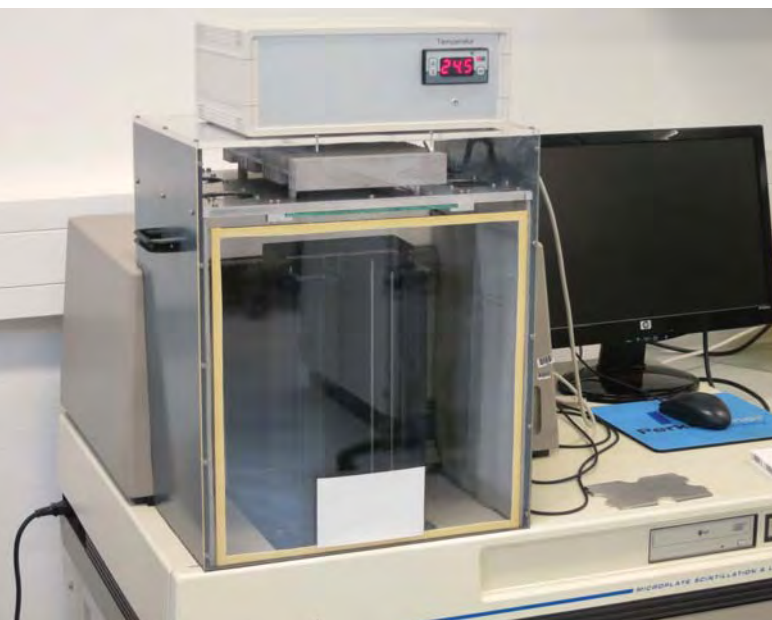


Abb. 1: Zusätzliche externe Wärmekammer für ein Plattenluminometer zur Temperierung des Plattenmagazins während langer kinetischer Messungen.

Fig. 1: Additional heating chamber for plate luminometer enabling constant temperature of the plate magazine during long kinetic measurements.

Leiter: Dipl.-Ing. Günter Ditze  
 Adresse: Teichgraben 8, 07743 Jena  
 Guenter.Ditze@mti.uni-jena.de  
 www.uniklinikum-jena.de/Zentralwerkstatt.html

## Entwicklungsprojekte

- Entwicklung und Herstellung von zwei Wärmekammern (Abb. 1) für Plattenluminometer mit Stacker zur Messung von Genaktivitäten an lebenden Zellen (Experimentelle Nephrologie)
- Entwicklung und Herstellung eines Maus-EKG (Physiologie I)
- Zahlreiche prototypische Lösungen, Zubehör und Hilfseinrichtungen für Projekte „HighOmics“ und „Adaptation der Dialyse-einheiten an Liquidhandling Systeme, Prüfung und Applikationen“ (Biochemie I)
- Entwicklung und Herstellung einer verstellbaren Tierhalterung zur Betrachtung des Augenhintergrundes am Inversmikroskop (Augenheilkunde)
- Aufbau eines Faradaykäfigs (Biomolekulare Photonik)
- Forschungs- und Entwicklungsarbeiten zur „schnellen Umschaltung zwischen verschiedenen Lösungskonzentrationen“, Aufbau eines Oozyten-Injektionsplatzes (Abb. 2), Herstellung von verschiedenen Fluidikkammern (Physiologie II)
- Futterabsperreinrichtung (Abb. 3) mit Zeitschaltung (Herz- und Thoraxchirurgie), Aorten-Modell für Herz-Lungen-Maschinen-Simulator (Kardiotechnik)
- Aufbau von Kraftmesseinrichtungen für den Oberkörper zur Anwendung im MRT „Multiparametrischer Ansatz zur Charakterisierung der Ermüdungsphysiologie der Rückenmuskulatur“ (Medizinische Physik und FB Motorik)
- Verbesserung von bestehenden Prothesen/Prothesenaufbauten mit einem Sensor zur intraoralen pH-Messung (Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde)
- Entwicklung und Herstellung einer Halterung für Polarisationsfilterwürfel und einem Spincoater (Mikroskopie Methodik)
- Aufbau eines Faradaykäfigs für einen Voltage-clamp-Messplatz, Messelektroden (Molekulare Zellbiologie)
- MRT-Kompatibler Medienkonverter zum Einsatz im MRT-Bereich (Diagnostische und Interventionelle Radiologie II)
- Lastenaufnahme für das sichere Heben und Senken von Turmeinsätzen für Stickstoffbehälter (Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik)
- Inserts für Ussing-Kammern und Superstrukturhalterungen (Infektologie)
- Verstellbarer Arbeitsplatz (Anatomie)

# Central Scientific Workshops

The workshop staff consists of nine 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

- development and manufacturing of two heating chambers (Fig. 1) for plate luminometer with stacker for the measuring of gen activity in living cells (Experimental Nephrology)
- development and manufacturing of a mouse-EKG (Physiology I)
- numerous prototypical solutions, accessories and auxiliary devices for the projects ‚HighOmics‘ and ‚Adaptation of the Dialysis unit to Liquidhandling Systems, testing and applications‘ (Biochemistry I)
- development and manufacturing of a variable animal holder for microscopic investigations at the ocular fundus using an inverted microscope (Ophthalmology)
- construction of a Faraday cage (Biomolecular Photonics)
- research and development works of the issue ‚fast switching of different fluid concentrations‘, installation of an oocyte-injection setup (Fig. 2), manufacturing of different fluid chambers (Physiology II)



Abb.2: Oozyten-Injektionsplatz zur Injektion von RNA in positionierte Frosch-Oozyten

Fig. 2: Oocyte-injection setup to inject RNA in positioned frog oocytes

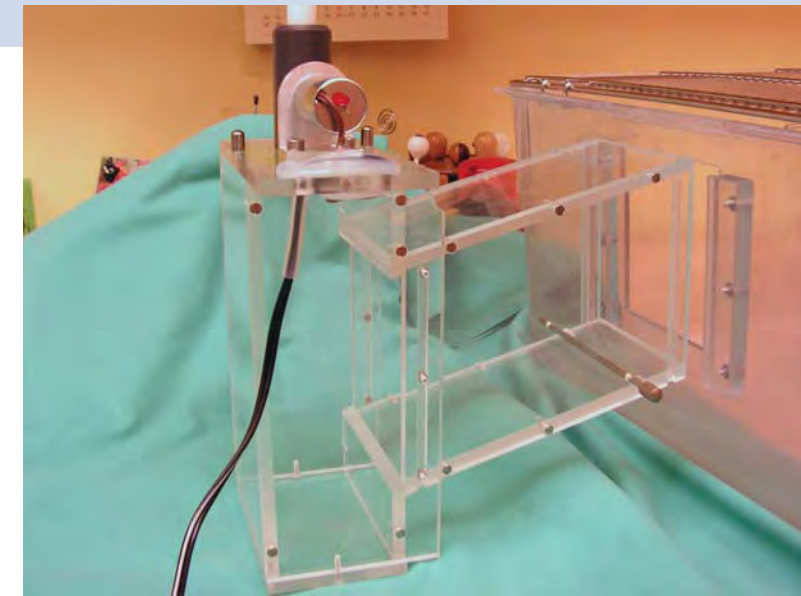


Abb. 3: Futterabsperreinrichtung mit Zeitschaltung für Mäuse zum Futterentzug unter kontrollierten, gleichbleibenden Bedingungen zur Untersuchung von Glukosestoffwechsel und Insulinwirkung.  
 Fig. 3: Automatic feeder enabling reproducible, controlled fasting of animals to study glucose metabolism and insulin action.

- Automatic feeder (Fig. 3), (Cardiothoracic Surgery), simulation of the heart-lung machine aorta (Cardiovascular Technology)
- development and manufacturing of trunk force measuring devices in compliance with MR application requirements ‚Multi parametric approach for characterizing of fatigue physiology of back muscles‘ (Medical Physics and Motor Research, Pathophysiology and Biomechanics)
- improvement of existing denture design incorporating a sensor for intraoral ph-measuring (Prosthetic Dentistry and Material Science)
- development and manufacturing of a holder for polarisation filter cube and a spincoater (Single Molecule Microscopy)
- construction of a Faraday cage for a voltage-clamp-measuring station, measuring electrodes (Molecular Cell Biology)
- MRI compatible media converter in compliance with MR application requirements (Diagnostic and Interventional Radiology II)
- a device equipped with eyebolts to safely lift tower cartridges into a nitrogen container (Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)
- inserts for ussing chambers and superstructure holders (Infectology)
- variable workplace (Anatomy)



Impressum:

Forschungsbericht 2011/2012  
Herausgeber: Wissenschaftlicher Vorstand des Universitätsklini-  
kums Jena und Dekan der Medizinischen Fakultät,  
Bachstraße 18, 07743 Jena

[www.uniklinikum-jena.de](http://www.uniklinikum-jena.de)

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des Her-  
ausgebers  
Redaktion und Gestaltung: Dekanat, Klinisches Medienzentrum  
Redaktionsschluss: 25. April 2013  
Fotos und Abbildungen wurden, wenn nicht anders angegeben,  
von Mitarbeitern des Universitätsklinikums Jena erstellt.  
Druck: Druckhaus Gera GmbH

Imprint:

Research Report 2011/2012  
Publisher: Scientific Board of Jena University Hospital  
and Dean of the Faculty of Medicine,  
Bachstrasse 18, 07743 Jena, Germany

[www.uniklinikum-jena.de](http://www.uniklinikum-jena.de)

Reproduction in whole or in part only with permission of the  
publisher  
Editing and layout: Office of the Dean, Clinical media center  
Editorial deadline: April 25, 2013  
Photos and illustrations were, unless otherwise stated, created by  
employees of the University Hospital of Jena.  
Printing: Druckhaus Gera GmbH