

Forschungsbericht  
research report

2009/10

Impressum:

Forschungsbericht 2009/2010

Herausgeber: Wissenschaftlicher Vorstand des Universitätsklinikums 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 Herausgebers

Redaktion und Gestaltung: Dekanat, Klinisches Medienzentrum  
Redaktionsschluss: 15. September 2011

Fotos und Abbildungen wurden, wenn nicht anders angegeben, von Mitarbeitern des Universitätsklinikums Jena erstellt.

Druck: Druckhaus Gera GmbH

*Unser Titelbild zeigt die elektronenmikroskopische Aufnahme eines Erythrozyten in einem Kapillargefäß der Niere.*

Imprint:

Research Report 2009/2010

Publisher: Scientific Director of Jena University Hospital Jena, 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: 15 september 2011

Photos and illustrations were, unless otherwise stated, created by employees of the University Hospital of Jena.

Printing: Druckhaus Gera GmbH

*Our cover picture shows the electron micrograph of a erythrocyte in a kidney capillary*



# Universitätsklinikum Jena University Hospital

Forschungsbericht  
Research report

**2009/2010**

# Inhalt

Vorwort	4	Klinik für Urologie	110
Forschung am Universitätsklinikum Jena	6	Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie	112
Lehre am Universitätsklinikum Jena	8	Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde	114
Institut für Anatomie I	10	Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik	116
Institut für Anatomie II	12	Poliklinik für Kieferorthopädie	118
Institut für Biochemie I	14	Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde	120
Institut für Biochemie II	16		
Institut für Physiologie I	18	Biomagnetisches Zentrum	122
Institut für Physiologie II	20	Elektronenmikroskopisches Zentrum	124
		Forschungszentrum Lobeda	126
Institut für Allgemeinmedizin	22	Klinikumsapotheke	128
Institut für Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und -hygiene	24	Zentrum für Klinische Studien	130
Institut für Geschichte der Medizin	26	Zentrale Forschungswerkstätten	131
Institut für Immunologie	28	Zentrale Notaufnahme	132
Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation	30		
Institut für Molekulare Zellbiologie	32		
Institut für Vasculäre Medizin	34		
AG Biomolekulare Photonik	36		
AG Molekulare Hämostaseologie	38		
Lehrstuhl Molekulare und zelluläre Biophysik	40		
AG Experimentelle Rheumatologie	42		
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie I	44		
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie II	46		
Institut für Humangenetik	48		
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik	50		
Institut für Medizinische Mikrobiologie	52		
Institut für Pathologie	54		
Institut für Pharmakologie und Toxikologie	56		
Institut für Physiotherapie	58		
Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie	60		
Institut für Rechtsmedizin	62		
Institut für Transfusionsmedizin	64		
Institut für Virologie und Antivirale Therapie	66		
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin	68		
Klinik für Augenheilkunde	70		
Klinik für Allgemeine, Viszerale und Gefäßchirurgie	72		
Klinik für Kinderchirurgie	74		
Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie	76		
Klinik für Neurochirurgie	78		
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe			
Abteilung Gynäkologie	80		
Abteilung Geburtshilfe	82		
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	84		
Klinik für Hautkrankheiten	86		
Klinik für Innere Medizin I	88		
Klinik für Innere Medizin II			
Hämatologie und Internistische Onkologie	90		
Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie	92		
Palliativmedizin	94		
Klinik für Innere Medizin III	96		
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	98		
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie	100		
Klinik für Neurologie	102		
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie	104		
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	106		
Klinik für Nuklearmedizin	108		

# Content

Preface	5	Clinic of Urology	111
Research	7	Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery/ Plastic Surgery	113
Teaching	9	Policlinic of Conservative Dentistry	115
		Policlinic of Prosthetics Dentistry	117
Institute of Anatomy I	11	Policlinic of Orthodontics	119
Institute of Anatomy II	13	Policlinic of Preventive Dentistry and Dentistry for Children	121
Institute of Biochemistry I	15		
Institute of Biochemistry II	17	Biomagnetic Center	123
Institute of Physiology I	19	Center of Electron Microscopy	125
Institute of Physiology II	21	Research Center Lobeda	127
		Hospital Pharmacy	129
Institute of General Practice and Family Medicine	23	Centre of Clinical Studies	130
Institute of Occupational, Social- and Environmental Medicine	25	Central Research Workshops	131
Institute of the History of Medicine	27	Emergency Department	132
Institute of Immunology	29		
Institute for Medical Statistics, Computer Sciences and Documentation	31		
Institute of Molecular Cell Biology	33		
Institute of Vascular Medicine	35		
Biomolecular Photonics Group	37		
Molekulare Hämostaseologie Group	39		
Chair Molecular and Cellular Biophysics	41		
Experimental Rheumatology Group	43		
Institute of Diagnostic and Interventional Radiology I	45		
Institute of Diagnostic and Interventional Radiology II	47		
Institute of Human Genetics	49		
Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	51		
Institute of Medical Microbiology	53		
Institute of Pathology	55		
Institute of Pharmacology and Toxicology	57		
Institute of Physiotherapy	59		
Institute of Psychosocial Medicine and Psychotherapy	61		
Institute of Forensic Medicine	63		
Institute of Transfusion Medicine	65		
Institute of Virology and Antiviral Therapy	67		
Clinic of Anesthesiology and Intensive Care	69		
Clinic of Ophthalmology	71		
Clinic of General, Visceral and Vascular Surgery	73		
Clinic of Pediatric Surgery	75		
Clinic of Cardiothoracic Surgery	77		
Clinic of Neurosurgery	79		
Clinic of Gynecology and Obstetrics			
Division of Gynecology	81		
Division of Obstetrics	83		
Clinic of Otorhinolaryngology	85		
Clinic of Dermatology	87		
Clinic of Internal Medicine I	89		
Clinic of Internal Medicine II			
Hematology and Oncology	91		
Gastroenterology, Hepatology and Infectiology	93		
Palliative Care	95		
Clinic of Internal Medicine III	97		
Clinic of Pediatrics	99		
Clinic of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy	101		
Clinic of Neurology	103		
Clinic of Psychiatry and Psychotherapy	105		
Clinic of of Radiation Oncology	107		
Clinic of Nuclear Medicine	109		

Die Medizinische Fakultät befindet sich gegenwärtig in einem Prozess der Schärfung ihres Forschungsprofils, in dem die Forschungsstrukturen an der Fakultät evaluiert und neu ausgerichtet werden. Ziel dieses Prozesses ist die Stärkung der Forschungsschwerpunkte der Fakultät und die Entwicklung sich daran orientierender Berufs- und Förderstrategien.

Mit dem Start des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums für Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC) ist die Sepsis zu einem international sichtbaren Schwerpunkt des Universitätsklinikums Jena geworden. Zusammen mit weiteren öffentlich geförderten Projekten wie dem Zentrum für Innovationskompetenz „Septomics“ und dem „SepNet“, Partnern an der Friedrich-Schiller-Universität, den außeruniversitären Instituten auf dem Beutenberg-Campus und Biotech-Unternehmen in Jena hat sich ein Cluster herausgebildet, in dem sich Ärzte, Naturwissenschaftler und Entwickler mit allen Aspekten dieser Erkrankung, von innovativen Diagnoseverfahren und -tools über große Therapiestudien bis hin zur Versorgungsforschung in der Sepsisnachsorge befassen. Neben dem inhaltlichen Schwerpunkt werden im CSCC ambitionierte Konzepte zur Karriereförderung in der klinischen Forschung umgesetzt.

In anderen Schwerpunktbereichen der Forschung an der Medizinischen Fakultät steht eine solche Konsolidierung noch aus. Die Antragsinitiative für einen Sonderforschungsbereich „Plasticity and Maintenance in the Aging Brain“ und das bewilligte Graduiertenkolleg „Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses“ sind Ansätze, auch in diesen Themengebieten große Verbundprojekte einzuwerben.

Die Gründung des Zentrums für Medizinische Optik und Photonik ZeMOP im November 2010 ging auf die Initiative der Medizinischen und der Physikalisch-Astronomischen Fakultät zurück. Es soll die Kooperationen mit der Physikalisch-Astronomischen und der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät, die beide beteiligt sind, intensivieren. Der Erfolg des Zentrums wird davon abhängen, wie die jetzt begonnenen Projekte, gemeinsame Fachveranstaltungen, gemeinsame Lehrangebote und vor allem die Initiierung gemeinsamer Forschungsprojekte umgesetzt werden.

Sowohl die Stellungnahme des Wissenschaftsrates im Januar 2010, die regelmäßig vom Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen veröffentlichten Ergebnisse der schriftlichen Examina als auch das Votum der Studierenden in einschlägigen Umfragen bestätigen eine fachlich solide und didaktisch anspruchsvolle Lehrleistung für das Studium der Humanmedizin in Jena. Im Vergleich zu anderen Medizinischen Fakultäten in Deutschland besteht allerdings Nachholbedarf bei der systematischen Integration klinischer Inhalte in den vorklinischen Studienabschnitt.

Vonseiten der Medizinischen Fakultät werden deshalb gegenwärtig Möglichkeiten ausgelotet, die Mediziner Ausbildung zu überarbeiten und den geänderten Anforderungen anzupassen. Erste Schritte in Richtung einer verstärkten Praxisorientierung und wurden mit der Eröffnung des „SkillsLab“ im Wintersemester 2010/2011 bereits getan. Noch sind die hier angebotenen Kurse Ergänzungsangebote; perspektivisch ist eine feste Integration in das Curriculum geplant.

Darüber hinaus gehend haben die Hochschullehrer der Medizinischen Fakultät die Diskussion begonnen, welche Neuerungen im Jenaer Medizinstudium notwendig sind, um den sich verändernden gesellschaftlichen Rahmenbedingungen und den erhöhten Anforderungen an die Absolventen gerecht werden zu können. In diesen Diskussionsprozess werden die Erfahrungen anderer Fakultäten in Deutschland und die Vorstellungen der Studierenden einbezogen.

Nach dem Start des Masterstudienganges Molekulare Medizin im Wintersemester 2009/2010 haben sich die Bewerberzahlen im zweiten Jahr fast verdoppelt – ein Zeichen für die große Attraktivität dieses Studienangebotes. Auch Medizinstudierende höherer Semester zeigten großes Interesse. Solchen besonders leistungsstarken Interessenten soll künftig durch organisatorische Änderungen im Studienablauf und Anerkennung entsprechender Vorleistungen das Doppel- bzw. ein verkürztes Aufbaustudium ermöglicht werden. Dies würde für forschungsinteressierte Studierende die Attraktivität der Ausbildung an der Medizinischen Fakultät Jena weiter steigern und ihnen hier in Jena den Weg zur international anerkannten Doppelqualifikation MD/PhD eröffnen.

Die Wissenschaftler des UKJ konnten in den Jahren 2009 und 2010 Drittmittel in Höhe von 18,2 und 19,5 Millionen Euro einwerben, das entspricht jeweils einer deutlichen Steigerung im Vergleich zum Vorjahr. Diese themengebundenen Mittel entlasten die Sach- und Personalkonten des UKJ für die Projektlaufzeit. Oft aber bedingen große Förderprojekte Investitionen in die Infrastruktur oder Zusagen für die Zeit nach dem Ende des Projektes. In den vergangenen Jahren war der Freistaat Thüringen dem Universitätsklinikum Jena ein zuverlässiger Partner, wie der Neubau des Septomics-Laborgebäudes oder die Erweiterung des Klinischen Studienzentrums eindrucksvoll belegen.

The Medical Faculty is currently in the process of adjusting its research strategy by evaluating the research infrastructure and refocusing research activities. The objective of this process is to strengthen the core research topics and to develop appropriate strategies for resource allocation and appointment of professors.

Through the establishment of the integrated research and treatment center CSCC, sepsis has evolved to an internationally visible research focus at JUH. In collaboration with additional large federally funded projects, such as the Center for Innovation Competence ‚Septomics‘ and the Competence Center SepNet, partners of the FSU Jena, several institutes of the Beutenberg Campus and Biotech companies, a cluster has formed, in which physicians, scientists, and developers can study all aspects of this disease – from innovative diagnostics methods to therapy alternatives and follow up care in the recovery and re-integration process. Also, the CSCC has presented viable concepts to guide and support young physicians seeking a career in clinical research.

Other major research areas of the Medical Faculty yet need to be consolidated. Promising approaches are the proposal initiative/dedicated funding initiative for a special research area 'Plasticity and Maintenance in the Aging Brain' and the already approved graduate college 'Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses'. Based on these two ventures, we hope to acquire various large collaborative projects in these research areas.

The founding of the ZeMOP in November 2010 was initiated by the faculties of Medicine and of Physics and Astronomy. We hope therewith to intensify the collaboration between the three founding faculties (Faculties of Medicine, Physics and Astronomy, Chemical and Earth Sciences). It is now our task to translate the concepts for an ongoing mutually beneficial exchange by continuing the pioneer projects and educational offerings to ensure the success of the ZeMOP.

The high quality of medical education at the Medical Faculty has been confirmed by the Wissenschaftsrat in 2010, the results of the written exams of the students from Jena as well as by the students themselves in various rankings. Though having received such recognition for excellent teaching, compared to other medical faculties in Germany, we must better manage to integrate clinical aspects of medical education earlier in the curriculum.

We are currently in the process of revising the catalogue for medical education to better serve the needs of today's students. The first steps into this direction of focusing earlier on practical skills have already been taken with the creation of the SkillsLab, which opened in winter 2009. Presently, most of the courses of the Skillslab are voluntary. Integration into the curriculum is planned for winter 2011.

Also, the faculty has started to discuss necessary changes in the medical education we provide in order to equip our graduates with the knowledge and skills they need to succeed in a rapidly changing demanding environment. The experiences of other faculties as well as of our students are taken into account in this important process.

The new master program Molecular Medicine, which started in winter 2009, has proven to be a very attractive offer for students of medicine and other disciplines alike. The number of applicants has almost doubled in its second year. For students of medicine with a strong academic performance it will be easier in the future to achieve a double qualification by allowing them more flexibility in the curriculum and accepting eligible transfer-credits from related studies. To assist and promote students with an interest in a career in research by enabling them to pursue the internationally recognized double qualification MD/PhD is a vital aim in rounding up our education portfolio as a first-class Medical Faculty.

Acquirement of third-party research funding also increased during the past two years. Scientist of JUH successfully applied for 18.2 and 19.5 million Euro in 2009 and 2010, respectively. These monies, which relieve the financial pressure on JUH for the time of the project, are often tied to flanking investments in infrastructure for the time of and after the project. The State of Thuringia has been a reliable partner in our quest to provide medical education, research and patient care on the highest possible level, as was demonstrated by the financial aid for the new Septomic Laboratory Building or the expansion of the Center for Clinical Studies.

Prof. Dr. Klaus Benndorf  
Wissenschaftlicher Vorstand und  
Dekan der Medizinischen Fakultät

Prof. Dr. Klaus Höffken  
Medizinischer Vorstand

Dr. Brunhilde Seidel-Kwem  
Kaufmännischer Vorstand

Prof. Dr. Klaus Benndorf  
Scientific Board and  
Dean of the Faculty of Medicine

Prof. Dr. Klaus Höffken  
Medical Board

Dr. Brunhilde Seidel-Kwem  
Commercial Board

# Forschung

## Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum am UKJ

Im August 2010 nahm das „Center for Sepsis Control and Care“ (CSCC) am Universitätsklinikum Jena seine Arbeit auf. Das von Intensivmedizinern, Internisten, Chirurgen und Neurologen getragene Zentrum zielt auf die Verringerung der Sepsiserkrankungen und eine Verbesserung der Akut- und Nachsorgebehandlung. Es wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung als Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum fünf Jahre lang mit insgesamt 23 Millionen Euro gefördert.

Zu den Forschungsvorhaben zählen die Verbesserung der Diagnosemöglichkeiten durch molekularbiologische Tests, die Untersuchung der Mechanismen, die zum Organversagen bei Sepsis führen, neue Therapieansätze bei Entzündungsprozessen und die Entwicklung neuer Wirkstoffe. Weitere Themen sind das Qualitätsmanagement der intensivmedizinischen Behandlung von Sepsispatienten und medizin-ethische Aspekte der Versorgung. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Erforschung der neurologischen, neuropsychologischen und psychosomatischen Langzeitfolgen der Sepsis, zu denen es noch sehr wenige Untersuchungen gibt.

Im Zentrum werden Ärzte und Wissenschaftler von über zwanzig Kliniken und Instituten arbeiten, allein in 17 Einrichtungen am Universitätsklinikum Jena. Etwa 100 Mitglieder wird das CSCC haben, wenn alle Stellen für Doktoranden, Nachwuchsgruppenleiter, Forschungsprofessuren und Ärzte, die ein Forschungsjahr absolvieren wollen, besetzt sind. Das CSCC will engagierten Ärzte und Naturwissenschaftler neue Karriereperspektiven in der klinischen Forschung bieten.

## Optik und Photonik in der Medizin

Die Medizinische, die Physikalisch-Astronomische und die Chemisch-Geowissenschaftliche Fakultät der FSU gründeten im November das Zentrum für Medizinische Optik und Photonik, ZeMOP. In dessen Mittelpunkt stehen Kooperationen, die auf die Entwicklung optischer und photonischer Verfahren zur Beantwortung medizinischer Fragestellungen zielen.

In einer Auftaktveranstaltung stellten Arbeitsgruppen dieser Fakultäten ihre Forschungsthemen und Methoden vor, etwa 30 Wissenschaftler wurden Mitglieder des Zentrums. Die Gründungsveranstaltung stand im Zeichen aktueller Entwicklungen auf dem Gebiet der Mikroskopie. Weitere Veranstaltungen, wie zum Beispiel zum Thema Ophthalmologie, sind geplant. Dabei zielt das Zentrum nicht nur auf die Vernetzung in der Forschung, sondern auch auf ein fakultätsübergreifendes Lehrangebot für dieses zukunftsträchtige Fachgebiet.

## Sommerkurs Molekulare Medizin

Im September arbeiteten in den Forschungslabors des Jenaer Universitätsklinikums 22 Gäste aus 15 Ländern. Die jungen Wissenschaftler nahmen an der ersten „Summer School Molecular Medicine“ teil, die die Wissenschaftler des Klinikums organisierten. Unterstützt vom Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung stellten sie einen vierwöchigen Intensivkurs zu Grundlagen, Spezialthemen, Arbeits- und Untersuchungstechniken der Molekularen Medizin zusammen. Die Teilnehmer waren aus über 100 Bewerbern ausgewählt worden, auch anhand von Telefoninterviews. Fast alle stehen weiterhin in engem Kontakt zu den Arbeitsgruppen, neun arbeiten inzwischen als Doktoranden am UKJ.

## Förderinstrument IZKF

Das interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung IZKF fördert Forschungsprojekte vor allem für den Nachwuchs und in den Schwerpunkten an der Medizinischen Fakultät. In den Jahren 2009 und 2010 unterstützte es zusammen mit dem Förderverein des Klinikums 57 Medizinstudenten mit Promotionsstipendien und förderte 30 Juniorprojekte sowie 21 Forschungsrotationsstellen. Aus Mitteln des IZKF ermöglicht die Fakultät eine eigene Nachwuchsförderung im ZeMOP. Im ehemaligen Schwerpunkt Onkologie tätige Arbeitsgruppen und Kooperationen bilden die Grundlage für die Forschungslandschaft des UniversitätsTumorZentrums. So ist das IZKF zu einem wichtigen Strukturförderinstrument für die Forschung geworden, das in den kommenden Jahren weiterhin gezielt zur Unterstützung des wissenschaftlichen Nachwuchses, zur Anschubfinanzierung und zur Zuförderung großer Drittmittelprojekte eingesetzt wird. Bei aller strategischer Ausrichtung und gewollter Profilbildung muss das entscheidende Kriterium für die Förderung aber immer der wissenschaftliche Gehalt des beantragten Projektes sein.

	2009		2010	
	Frauen/ women	Frauen/ women	Frauen/ women	Frauen/ women
Absolventen/ Graduates	291	193 (66%)	294	194 (66%)
Humanmedizin/ Medicine	244	174 (71%)	232	160 (69%)
Zahnmedizin/ Dentistry	47	19 (40%)	62	34 (55%)
Promotionen/ Doctorates	157	93 (59%)	199	117 (59%)
Humanmedizin/ Medicine	129	76 (59%)	160	96 (60%)
Zahnmedizin/ Dentistry	28	17 (60%)	39	21 (54%)
Habilitationen	20	2 (10%)	10	3 (30%)
Mediziner/ Medicine	16	1	10	3
Zahnmediziner/ Dentistry	1			
andere/ others	3	1		
Apl-Professuren	4		7	

	2008	2009	2010
Veröffentlichungen/ Publications	700	667	784
Impact-Faktor	2565	2318	2862

# Research

## Integrated Research and Treatment Center

The Center for Sepsis Control and Care CSCC started its work at JUH in August 2010. The objective of the center, which is promoted by physicians of various disciplines is to significantly reduce the incidence of sepsis cases and to improve the treatment during and after the acute illness phase. The BMBF has granted financial support of 23 million Euro for the 2010-2015.

The major topics of research are the improvement of diagnostics by innovative molecular biological tests, expanding the knowledge about the molecular and cellular patho-mechanisms of sepsis-induced organ failure and the development of novel therapeutic approaches to fight inflammation processes as well as the evaluation of novel causal and adjunctive pharmacological agents.

Furthermore, quality management and ethical aspects of intensive care treatment of sepsis patients are important research subjects. A special focus is set on the investigation of neurological, neuropsychological and psychosomatic long-term sequelae of sepsis survivors, because very few studies exist in this area of research. Approximately 100 physicians and scientist from more than twenty clinics and institutes – seventeen of these belonging to JUH – will work and do research at the CSCC. There are positions for doctoral students, leaders of junior research groups, research professors and for physicians enabling a sabbatical, thus providing new career perspectives for committed physicians and scientists in clinical research.

## Optics and Photonics in Medicine

ZeMOP, the Center for Medical Optics and Photonics, was founded by the Faculties of Medicine, Physics and Astronomy, and Chemical and Earth Sciences in November 2010. The ZeMOP promotes the development of optical and photonic applications to address medical issues in an interdisciplinary approach. At the kick-off event, which focused on the latest developments in microscopy, various research groups of the founding faculties presented their research topics and methods, and 30 scientists spontaneously joined the ZeMOP on this occasion. More such events dedicated to specific topics, the next being ophthalmology, will be held. Besides networking in research, the ZeMOP is concerned with the development and implementation of a modern interfaculty curriculum in this promising field of science.

## Summer School Molecular Medicine

In September 2010, 22 graduate students from 15 countries were working and doing research in the labs at JUH. These young visiting scientists participated in the first Summer school Molecular Medicine, which was organized by physicians and scientist from JUH with support from the Interdisciplinary Center for Clinical Research. The summer school offered a four-week intensive course covering the basic and special topics of molecular medicine as well as molecular biological methods and techniques. Most of the participants, who were chosen from more than 100 applicants partly by phone interviews, maintain close contact to their research groups and nine of them are currently working on their PhD thesis at JUH.



## Interdisciplinary Center for Clinical Research - IZKF

The IZKF promotes research projects, especially projects of young scientists and projects within the priority research areas at the Medical Faculty. In 2010, the IZKF and the JUH sponsoring association supported 57 students of medicine with scholarships for doctoral dissertations, 30 junior research projects and 21 rotation positions.

Furthermore, the faculty successfully established a program for the promotion of young scientist within the ZeMOP with IZKF funds. Work groups and cooperations with a focus on oncology, a previous funding priority of the IZKF, are now the foundation of the research landscape of the UniversityTumorCenter.

Thus, the IZKF has evolved to a vital catalyst for the development of an appropriate research infrastructure and it will continue to support young scientists and work groups by scholarships, by providing start-up capital for promising projects or co-funding major third-party projects. Despite all strategic orientation, the scientific quality of a proposed project has to decide on its funding.

## Humanmedizinstudium

### Staatsexamensergebnisse

Die Jenaer Medizin-Studierenden erreichten im bundesweiten Vergleich mit einem sechsten bzw. ersten Platz sowohl 2009 als auch 2010 Spitzenplatzierungen beim Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Beim Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ist ein deutlicher Aufwärtstrend zu konstatieren: Während die Jenaer Absolventen im Herbst 2008 und 2009 noch auf Platz 23 bzw. 26 (von 36 deutschen Medizinfakultäten) landeten, teilten sie sich im Herbst 2010 mit Leipzig, Mainz und Marburg den Platz 14.

### Curriculum

Das in Themenblöcke gegliederte Curriculum im Zweiten Studienabschnitt ist weiter schrittweise verbessert worden. Das betraf sowohl die Lehrorganisation als auch die Qualität der Lehrveranstaltungen selbst. Dabei wurden Vorschläge der Studierenden aufgegriffen und Evaluationsergebnisse berücksichtigt. So sind aus methodischen Gründen im 6. und 8. Semester Themenblöcke vertauscht worden. Der Ernährungsblock im 7. Semester wurde um fallorientierte Pflichtseminare „Leber“ ergänzt, weil solche Seminare von den Studierenden vermisst worden waren. Das Blockpraktikum Chirurgie im 8. Semester wurde grundlegend umstrukturiert. Die Klausuren im prüfungintensiven 9. Semester wurden – ebenfalls auf studentischen Vorschlag hin – umorganisiert, so dass sie sich über ein halbes Semester verteilen.

### SkillsLab

Das SkillsLab Jena wurde im Herbst 2010 als interdisziplinäres Trainingszentrum für ärztliche Fertigkeiten eröffnet. Diese Einrichtung des Studiendekanats soll die Lücke zwischen dem theoretischen Wissensaufbau in Vorlesungen und Seminaren und der praktischen Ausbildung am Patienten schließen. Hier können die Studierenden in Kleingruppen (sechs Teilnehmer) an Phantomen und mit Schauspielpatienten praktische – sowohl manuelle als auch kommunikative – Fähigkeiten trainieren, bevor sie diese in klinischen Praktikum anwenden. Die Übungen werden von speziell geschulten Medizinstudierenden, den Tutoren (peer teachers), geleitet. Deren Ausbildung wird in Zusammenarbeit mit verschiedenen Kliniken und Instituten realisiert. Die Tutoren müssen eine Lehrprobe ablegen, bevor sie ihr Wissen weiter geben dürfen. Zum Start wurden drei Kurse entwickelt und angeboten: das zweistündige Modul „Händedesinfektion“, das ebenfalls zweistündige Modul „Kommunikation im palliativen Setting“ und der aus fünf zweistündigen Modulen bestehende, den klinischen Untersuchungskurs im 5. Semester ergänzende Kurs „Klinische Untersuchung“. Insgesamt wurden im ersten Betriebssemester 180 zweistündige Unterrichtseinheiten für insgesamt 540 Teilnehmer durchgeführt. Die Studierenden haben die Eröffnung des SkillsLabs begeistert aufgenommen und die Veranstaltungen sowohl bezüglich praktischer Relevanz, Akzeptanz und Kompetenz der Tutoren, als auch hinsichtlich der zeitlichen und räumlichen Rahmenbedingungen hervorragend evaluiert. Nach dem gelungenen Start ist eine inhaltliche und kapazitive Erweiterung der Kurspalette geplant.

### Lehrkrankenhäuser

Den Studierenden stehen inzwischen für ihre PJ-Ausbildung 18 Lehrkrankenhäuser zur Verfügung. Die Zusammenarbeit mit ihnen erstreckt sich nicht nur auf das PJ und den mündlichen Teil des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung, sondern auch auf ergänzende Lehrveranstaltungen im Zweiten Studienabschnitt (Wahlfachangebote, fakultative Angebote).

## Zahnmedizinstudium

### OSCE Zahnmedizin

Die Studierenden des 6. Fachsemesters Zahnmedizin beendeten den Kurs „Präklinische Konservierende Zahnheilkunde“ im Juni 2009 erstmals mit einem OSCE (Objective Structured Clinical Examination). An insgesamt zwölf Stationen mussten die 60 Prüflinge sowohl kommunikative Fähigkeiten zeigen, z. B. an der Station „Anamnese bei der Erstvorstellung“, als auch praktische Fertigkeiten wie das Legen von Unterfüllungen, das Anlegen eines Kofferdams oder das Anfertigen von provisorischen Füllungen unter Beweis stellen. Ablauf, Inhalt und Aussagekraft der aufwändig vorbereiteten Prüfung überzeugten Studierende und Prüfer, so dass der OSCE nun regelmäßig durchgeführt werden soll.



### Neue Behandlungsplätze

Für die klinische Ausbildung der Studierenden erhielt das Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 26 moderne, komplett ausgestattete Behandlungseinheiten für insgesamt 650.000 Euro. Die Studierenden des 4. und 5. Studienjahres absolvieren hier ihre praktische Ausbildung in den Kursen für Konservierende Zahnheilkunde, Parodontologie, Prothetische Zahnmedizin und Kieferorthopädie. An den Behandlungsplätzen erlernen die Studierenden unter der Aufsicht approbierter Zahnärzte und Oberärzte alle Teildisziplinen der zahnmedizinischen Behandlung von Patienten, von der einfachen Füllung bis zur Totalprothese.

### Masterstudiengang Molekulare Medizin

Mit 25 Studierenden, etwa einem Drittel aller Bewerber, startete im Wintersemester 2009/2010 der neue Masterstudiengang Molekulare Medizin an der Medizinischen Fakultät. Im Folgejahr hatte sich die Bewerberzahl bereits verdoppelt. Das zweijährige forschungsorientierte Studium soll zur Bearbeitung biomedizinischer Fragestellungen in der Forschung, Labordiagnostik und der Biotechnologie befähigen. Neben den Grundlagenfächern wie Humangenetik, Pathologie, Pharmakologie und Klinische Chemie ist ein Großteil des Studienprogramms medizinisch-klinischen Spezialisierungsfächern gewidmet, die auch Hospitation auf Intensivstationen und am Krankenbett beinhalten. Unterrichtssprache ist englisch. Für die vielen Studierenden und Absolventen der Humanmedizin, die sich für den Masterstudiengang interessieren, wird ein individuell zugeschnittenes Lehrprogramm als einjähriges Zusatz- bzw. Aufbaustudium entwickelt, so dass ihnen auf diese Weise der Weg zur international anerkannten Doppelqualifikation MD/PhD eröffnet wird.

## Study of Medicine

### Results of the Staatsexamen

In the first major exam of the study of medicine, students from Jena ranked sixth in the nation in 2009 and even excelled this result with a first place in 2010. They could also improve their position in the second major exam from 23rd and 26th (of totally 36 German medical faculties) in the years 2008 and 2009 respectively to 14th in 2010 (together with Leipzig, Mainz und Marburg).

### Curriculum

We have continued to develop the thematic modules of the clinical study phase during the past two years. Ideas and recommendations of the students as well as the results of students' evaluations were taken into account to develop a more efficient course schedule and to improve the quality of the lectures and seminars. Thus, modules were switched between the sixth and the eighth semester, case-oriented mandatory seminars about the liver were added to the module diet and nutrition upon students' request and the practical training module 'surgery' was restructured. Written exams in the ninth semester are now spread out over three months instead of taking place within a period of two weeks, a fact often complained about by students.

### SkillsLab

The SkillsLab Jena is an interdisciplinary training center for practical medical skills. It was operational in September 2010 with three courses tailored to medical students of different levels in order to close the gap between lecture-based theoretical education and practical on-patient training in the clinic. The courses, which are open to all students, are taught in small groups of six students by specially trained medical students (tutors) by the peer-teaching principle. With the help of phantoms and patient-actors, the students can develop and improve manual as well as communicational skills in a stress-free setting before they face real-life patient care when completing their mandatory practical training in the hospital. The education of the tutors is realized in collaboration with many clinics and institutes of JUH. An exam is mandatory for the tutors before they can start training their fellow students. Seven tutors are employed on student assistant positions. They accomplished 180 course units (2 h each) for 540 students in their first semester of operation. Among students, the SkillsLab is a great success, which is shown by the excellent evaluation of the courses with regard to their relevance and applicability, the competence of the tutors as well as the general conditions of the learning environment. Due to the great demand for some of the courses, especially the course 'Clinical examination', the course schedule is extended continuously.

### Academic Teaching Hospitals

The number of academic teaching hospitals, where students can complete their practical year, has increased to 18 during the past two years. Also, these hospitals assist the Medical Faculty by administering the oral exam in the second major exam and offer additional courses and advanced education.

## Study of Dentistry

### OSCE in Dentistry

Students of dentistry of the sixth semester finished the course 'Pre-clinical Conservative Dentistry' for the first time with an OSCE (Objective Structured Clinical Examination) in 2009. The OSCE consists of 12 settings, where communication ability as well as practical skills of 60 candidates were assessed. Because the OSCE convinced students and examiners alike in every respect, it will be performed on a regular basis from now on.



### New dental treatment units

The dentistry department obtained 26 modern dental treatment units totaling 650.000 Euro for the clinical training of the fourth and fifth year students of dentistry in the subjects Conservative Dentistry, Parodontology, Dental Prosthetics and Orthodontics. Here, they can practise every aspect of dental treatment of patients under the supervision of licensed dentists.

### Masterprogram Molecular Medicine

The new master program Molecular Medicine, which was established by the Faculty of Medicine, began teaching the first 25 students in September 2009. 75 candidates submitted their application for the program in 2009 – a number that had doubled a year later. The two-year research-oriented curriculum is designed to enable students to work on biomedical problems in research, laboratory diagnostics and biotechnology. Beside acquiring basic knowledge in 'Human Genetics', 'Pathology', 'Pharmacology' and 'Clinical Chemistry', a large amount of time is dedicated to medical-clinical specialization subjects, which also contain hospitalizations on intensive care wards or patient beds as part of compulsory elective modules of the program. The courses are all taught in English.

For interested medical students or physicians, a special one-year course schedule for the internationally accepted qualification MD/PhD is currently developed.

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 hauptsächlich die molekularen Grundlagen der Hirnentwicklung untersucht. Weitere Forschungsprojekte gibt es auf den Gebieten der experimentellen Ästhetik und der klinischen 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.

**Molekulare Grundlagen für die funktionelle Organisation und Dysfunktion des Cortex cerebri** (Prof. Dr. Dr. Christoph Redies, Dr. Krishna-K, Nicole Hertel), 2009-2013

Die Expression von 15 verschiedenen Cadherinen wurde im Telencephalon von Maus und Frettchen kartiert. Die Ergebnisse zeigen, dass während der Entwicklung und im adulten Telencephalon jede telencephale Region und jede Schicht des Cortex cerebri eine bestimmte Kombination von Cadherinen aufweist. Auf Grundlage dieser Ergebnisse werden die Fehlbildungen im Cortex cerebri von Mausmutanten untersucht. Z.B. zeigte sich in der Reeler-Mutante eine fast völlige Auflösung der kortikalen Schichten.

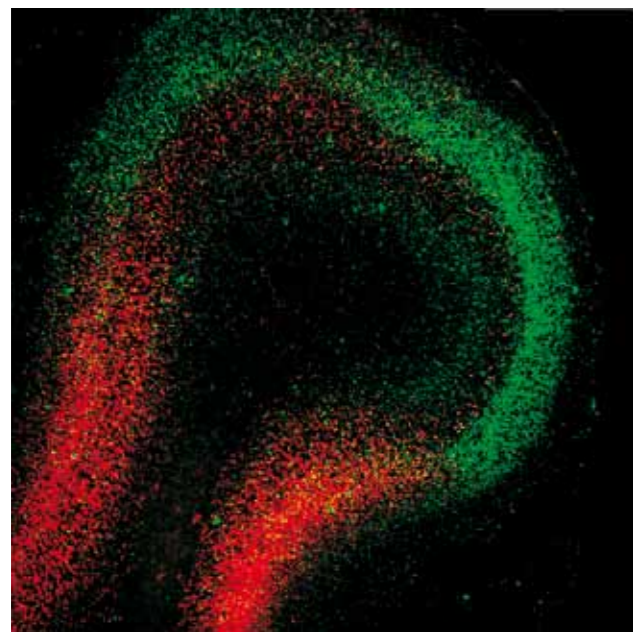


Abb.1: Expression der Adhäsionsmoleküle Cadherin-8 (rot) und Protocadherin-10 (grün) im visuellen Cortex des postnatalen Frettchens

Fig.1: Expression of the adhesion molecules cadherin-8 (red) and protocadherin-10 (green) in the visual cortex of the postnatal ferret

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

**Analyse der Expression und Funktion von Cadherinen während der Entwicklung des ZNS** (Prof. Dr. Dr. Christoph Redies, Dr. Juntang Lin, Dr. Johannes Etzrodt), 2008-2012

Die Cadherin-Familie von Zell-Adhäsionsmolekülen bildet einen adhäsiven Code für die Entwicklung und funktionelle Differenzierung des Nervensystems von Vertebraten. In diesem Projekt wird die Expression einzelner Cadherin-Gene in ausgewählten Hirnregionen untersucht. Zum Beispiel wird Cadherin-19 nur auf myelinisierenden Zellen des Nervensystems exprimiert. In der Retina des Frettchens wird jedes der 14 untersuchten Cadherine nur in Subpopulationen retinaler Zellen und in bestimmten Schichten gefunden (Abb.1).

**Analyse der Expression von Mitgliedern der ADAM-Familie während der Entwicklung des embryonalen Nervensystems des Huhns** (Dr. Juntang Lin), 2007-2012

In diesem Projekt wird die Expression von Mitgliedern der ADAM-Familie im Nervensystem des sich entwickelnden Huhns untersucht. Jedes ADAM-Gen wird nur von bestimmten Zelltypen und Gehirnregionen exprimiert. Dies weist auf eine spezifische Rolle jedes der ADAM-Moleküle bei der Entwicklung des Nervensystems hin (Abb.2).

## Weitere Projekte

**Die Expression und Funktion von Merlin/Nf2 und MTSS1 (MIM) im Kleinhirn der Maus** (Prof. Dr. Stephan Baader, Alexander Schulz, Dr. Gregor Leichsenring)

**Adaptation des menschlichen Sehsystems auf attraktive Gesichter und ästhetische Gesichtsdarstellungen** (Dr. Gregor Leichsenring)

**Analyse der Cadherin-Expression in einem Mausmodell der Alzheimer-Erkrankung** (Prof. Dr. Dr. Christoph Redies, He Zhou)

**Analyse der Cadherin-Expression während der Nierenentwicklung** (Dr. Cornelius Lemke)

**Biomechanische Studien zu Knochen, Knochenbrüchen und Knochenimplantaten** (Dr. Rosemarie Fröber)

**Freilegung des Nervus plantaris lateralis bei Kompression** (Dr. Rosemarie Fröber)

**Akzessorische extrahepatische Arterien** (Dr. Rosemarie Fröber)

## Besondere Leistungen

Professor Christoph Redies organisierte das Öffentliche Satelliten-symposium der Anatomische Gesellschaft „Anatomie im Nationalsozialismus“ an der Universität Würzburg am 29. September 2010.

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 and clinical 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.

**Molecular basis of functional organization and dysfunction in the cerebral cortex**

The expression of 15 cadherins was mapped in the developing and mature cerebral cortex of the mouse and the ferret. Each telencephalic gray matter region and layer of cerebral cortex is characterized by the expression of a particular combination of cadherins. On the basis of these results, the cerebral cortical disorganization of mouse mutants is analyzed. For example, the Reeler mutant mouse exhibits an almost complete disorganization of cortical layering.

**Analysis of the expression and function of cadherins during CNS development**

The cadherin family of adhesion molecules provides an adhesive code for the development and functional differentiation of the vertebrate nervous system. In this project, individual members of the cadherin family are studied in specific brain regions. For example, cadherin-19 is selectively expressed by myelinating cells of the nervous system. In the ferret retina, each of 14 cadherins studied is expressed by subpopulations of retinal cells and in specific retinal layers (Fig.1).

## Further projects

**Expression and function of merlin/Nf2 and MTSS1 (MIM) in the mouse cerebellum**

**Adaptation of the human visual system to attractive faces and aesthetic face representations**

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

**Analysis of cadherin expression during kidney development**

**Biomechanical studies of bones, bone fractures and bone implants**

**Release of the lateral plantar nerve in case of entrapment**

**Accessory extrahepatic arteries**



Abb.2: Seitenansicht eines 4 Tage alten Huhnembryos, in dem mit einer RNA-Sonde durch In-situ-Hybridisierung das Molekül ADAM12 nachgewiesen wurde. Die violette Färbung gibt die Expression dieses Moleküls wieder.

Fig.2: Sideview of a 4 days-old chicken embryo hybridized in situ with an RNA probe for the molecule ADAM12. The purple color indicates expression of this molecule.

**Analysis of the expression of ADAM family members in the chicken embryonic nervous system**

In this project, the expression of ADAM family members during the development of the chicken embryo is investigated. Each ADAM gene is expressed in specific cell types and subregions of the nervous system. This result suggests a specific role of each ADAM during nervous system development (Fig.2).

## Outstanding achievements

Professor Christoph Redies organized the Satellite Symposium of the German Anatomical Society „Anatomy in the Third Reich“ at the University of Würzburg in September 2010.

## Publications

- Koch M, et al.  $1/f^2$  Characteristics and isotropy in the Fourier power spectra of visual art, cartoons, comics, mangas, and different categories of photographs. PLoS One, 2010, 19:e12268
- Krishna-K, et al. Layer-specific expression of multiple cadherins in the developing visual cortex (V1) of the ferret. Cerebral Cortex, 2009, 19:388-401
- Krishna-K, Redies C. Expression of cadherin superfamily genes in brain vascular development. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2009, 29:224-229
- Hertel N, Redies C. Absence of layer-specific cadherin expression profiles in the neocortex of the Reeler mutant mouse. Cerebral Cortex, 2010, [Epub, doi: 10.1093/cercor/bhq183]
- Schulz A, et al. Merlin inhibits neurite outgrowth in the CNS. Journal of Neuroscience, 2010, 30:10177-10186



Nach der Emeritierung von Prof. Dr. Karl-Jürgen Halbhuber zum 31.3.2009 wurde Prof. Dr. Gustav Jirikowski mit der kommissarischen Leitung des Institutes beauftragt. Zum 1.11.2010 nahm Prof. Dr. Andreas Gebert den Ruf auf diesen Lehrstuhl an. Wissenschaftlicher Schwerpunkt in den Jahren 2009 und 2010 war die Erforschung der Wechselwirkung von Steroidhormonen und Neuropeptiden im zentralen Nervensystem. Das methodische Spektrum umfasst licht- und elektronenmikroskopische Histochemie, in situ Hybridisierung, RT-PCR sowie Immunoassays.

## Forschungsprojekte

### Lokalisation von Steroid-Bindungsproteinen in Nervenzellen des Hypothalamus

(Prof. Dr. Gustav Jirikowski)

Der Hypothalamus ist ein Teil des Zwischenhirns, der unter anderem die Hormone Vasopressin und Oxytocin produziert. Die Bildung und Ausschüttung dieser Hormone, die den Blutdruck bzw. die Reproduktion steuern ist von Steroidhormonen der Nebenniere und der Keimdrüsen abhängig. Bisher wurde angenommen, dass die Steroidwirkung ausschließlich über spezifische Rezeptoren im Zellkern funktioniert. Unsere Befunde legen nahe, dass es noch weitere Mechanismen geben muß, die Steroid-Bindungsglobuline mit einem eigenen Rezeptorweg involvieren. Diese Bindungsproteine werden auch in hypothalamischen Nervenzellen produziert.

### Fluoreszenz-Markierung von Steroidhormonen

(PD Dr. Reimar Krieg, Prof. Dr. Gustav Jirikowski, Dr. Annett Eitner)

Aufnahme und Bindung von Steroidhormonen *in vivo* und *in vitro* kann bisher nur schlecht untersucht werden. Im Zeitraum 04/2009 bis 12/2010 wurden deshalb 46 Steroid-Fluorochrom-Konjugate mit potentieller Hormonaktivität und mit variierenden physikochemischen Eigenschaften synthetisiert und patentiert. Sie werden z.T. sehr effizient bei sehr geringer Zytotoxizität von lebenden Zellen aufgenommen und sind Ausgangspunkt für Echtzeit-*in-vivo*-Untersuchungen zur Aufklärung von Steroid-Protein-Wechselwirkungsmechanismen.

### Synthese und Charakterisierung von Steroide-Derivaten als neuartige oral wirksame Antimalaria-Wirkstoffe

(PD Dr. Reimar Krieg)

Gegenwärtig sind in 108 Ländern ca. 3 Milliarden Menschen von einer Malaria-Infektion bedroht (1 Mio Tote jährlich allein in Afrika). Die schnelle Entwicklung von Arzneimittel-Resistenzen durch den Erreger Plasmodium falciparum macht die Suche nach prinzipiell neuen Wirkstoffen zu einem zentralen Anliegen. Anknüpfend an zurückliegende Arbeiten mit Steroiden konnten in Kooperation mit der JLU Giessen Verbindungen mit starker Antimalaria-Aktivität im Tiermodell gefunden, modifiziert und patentiert werden. Sie sind Ausgangspunkt für vielversprechende Struktur-Eigenschaftsuntersuchungen mit dem Ziel der Entwicklung eines Pharmakons.

### Weitere Projekte

### Elektronenmikroskopische Untersuchungen zu Veränderungen der Niere nach Schwermetallvergiftung

(Dr. Hartmut Oehring)

### Polarisationsmikroskopische Untersuchungen zur zellulären Aufnahme von Nanopartikeln (Dr. A. Eitner)

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

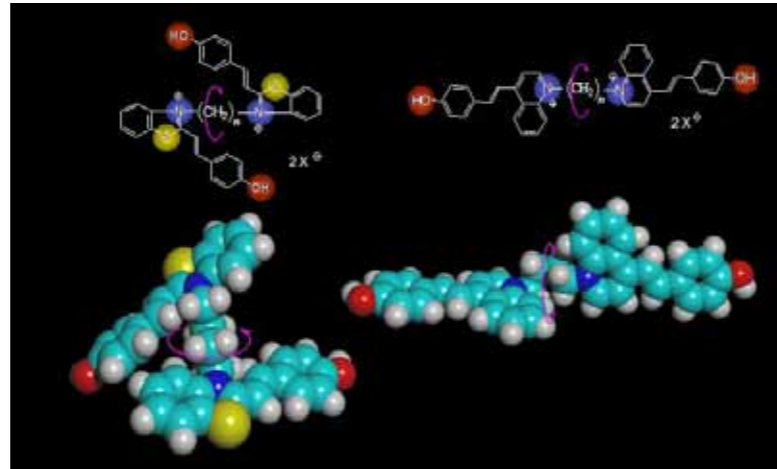


Abb.1: Beispiel für Struktur-Eigenschafts-Betrachtungen an synthetisierten iso- $\pi$ -elektronischen Reaktiv-Farbstoffen: Von Peroxidasesubstraten (linkes Beispiel) zu Kernfarbstoffen (rechts).

Fig.1: Example for structure-property-considerations on iso- $\pi$ -electronic reactive stains: left: PO-substrates, right: nucleic stains.

### Neuartige Reaktiv-Fluorochrome zum histochemischen Nachweis peroxidatischer Aktivität

(PD Dr. Reimar Krieg, Dr. Annett Eitner)

Peroxidase (PO) nimmt als Enzymmarker, insbesondere in amplifizierenden Detektionssystemen, eine Spitzenstellung ein. Im Gegensatz dazu und angesichts rasanter gerätetechnischer Fortschritte und wachsender Anforderungen an moderne Detektionssysteme (z.B. „IHC-multiplexing“) ist die Zahl an leistungsfähigen Substraten sehr begrenzt und unzureichend (nur rot-braune bis schwarze Chromogene, Fluoreszenz: nur „Tyramide“). Arbeiten zu inzwischen patentierten neuartigen PO-Substraten zum Nachweis immungebundener und endogener PO-Aktivität wurden fortgeführt. Struktur-Eigenschafts-Studien, Synthese und histologisches Screening führten auch zur Entwicklung neuartiger Fluoreszenzsonden für andere Targets, z.B. zu Markern für Mastzellen, Keratin, Knorpel, Nucleinsäuren und cytotoplasmatischer RNA (Abb.1).

### Einfluss der Beschichtung von Nanopartikeln auf deren Internalisierung und Zelltoxizität (Dr. Annett Eitner)

Die Oberflächeneigenschaften von Nanopartikeln haben einen großen Einfluss auf die Aufnahme und die Verträglichkeit der Partikel in Zellen. Die Beschichtung der Nanopartikel bestimmt deren Membranaffinität sowie deren zelluläre Toxizität unabhängig vom eigentlichen Kernmaterial. Eine hohe Aufnahme von Nanopartikeln ist erwünscht bei therapeutischen Anwendungen sowie bei der Wärmebehandlung in der Tumorthherapie. Aus diesem Grund untersuchten wir 20 Eisenoxid-Nanopartikel mit unterschiedlichen Beschichtungen hinsichtlich ihres Verhaltens zur Internalisierung und Zytotoxizität mittels konfokaler Laserscanningmikroskopie und Rasterelektronenmikroskopie. Es zeigten sich hierbei große Unterschiede in Abhängigkeit der Beschichtung (Abb.2).

After the retirement of Prof Halbhuber, 31.3.2009, Prof Jirikowski was appointed temporary director of the institute. Prof Gebert accepted chairmanship Nov. 1st 2010. Scientific focus in 2009, 2010 was the interaction of steroid hormones and neuropeptides in the central nervous system. Methods include light and electron microscopical histochemistry, in situ hybridization, RT PCR and immunoassays.

## Research projects

### Localization of steroid-binding proteins in hypothalamic neurons

The hypothalamus, part of the diencephalon is source of the posterior lobe peptides vasopressin and oxytocin. Synthesis and secretion of these hormones, controlling blood pressure and reproduction depends on serum levels of adrenal and gonadal steroids. So far it has been assumed that steroid actions are exclusively mediated through nuclear receptors and direct genomic effects. Our findings suggest that additional mechanisms exist which involve steroid binding globulins and specific membrane receptors. These binding proteins are expressed in hypothalamic neurons.

### Fluorescence labeling of steroid hormones

Uptake and binding of steroid hormones *in vivo* and *in vitro* has been difficult to observe so far. Therefore, a series of 46 chimeric steroid-fluorochrome conjugates with varying physico-chemical properties was synthesized. Some of these compounds exhibit high uptake rates by living cells and negligible cytotoxicity and provide promising tools for real time *in vivo* investigation of steroid-protein interactions.

### Synthesis and characterization of steroid-derived compounds as novel orally active antimalarials

Currently, there are around 3 billion people at risk of malaria infection in 108 countries and there are up to 1 million deaths only in Africa. Due to rapid development of resistance by the causative parasite Plasmodium falciparum to established antimalarials, urgent efforts are needed to identify effective, affordable, alternative drugs. In connection with previous work on steroids and in collaboration with the JLU Giessen, compounds with strong antimalarial activity could be prepared. They now serve as lead compounds for SAR and ongoing antimalarial drug discovery

### Novel reactive fluorochromes for histochemical detection of peroxidatic activity

Peroxidase (PO) plays a key role in many sophisticated detection systems. However, the number of powerful PO substrates lags behind technical advances and increasing demands on modern detection systems (e.g. IHC-multiplexing). The small number of chromogenic substrates currently available yields red-brown to brownish-black reaction products only, while fluorescence applications are based exclusively on „tyramides“. Thus, novel substrates for histochemical detection of immunobound and endogenous PO activity were developed by our group and optimized by chemical tailoring. Also, in continuation of this work, novel stains for histochemical detection of mast cells, keratin, cartilage, nucleic acids, and cytoplasmic RNA were obtained by structure-property-investigations, chemical synthesis, and histochemical screening (Fig.1).

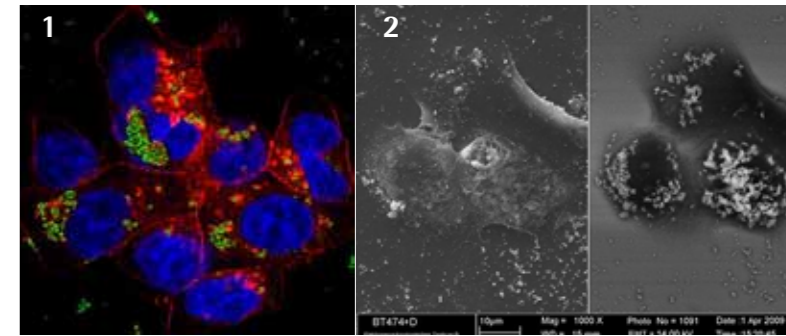


Abb.2: Internalisierung von Stärke-beschichteten magnetischen Nanopartikeln in BT474-Zellen: 1) CLSM-Aufnahme, Darstellung der Zellkerne (blau), Nanopartikel (grün) und Zellmembran (rot) 2) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme: Detektion der Sekundärelektronen bzw. der Rückstreuungselektronen.

Fig.2: Internalization of magnetic nanoparticles in BT474-cells: 1) CLSM-image, nuclei (blue), nanoparticles (green) and cell membrane (red) 2) Scanning electron microscopy: Detection of secondary electrons and back-scattered electrons (BSE).

### Influence of nanoparticle coatings on internalization and cytotoxicity

The chemical and surface properties of nanoparticles have major impact on the internalization process and biocompatibility. The coating material, and in particular the surface charge, often determines membrane affinity as well as cytotoxicity of nanoparticles independently of their core material. A high internalization of nanoparticles is desirable for drug or gene delivery as well as for hyperthermia cancer treatment. We investigated 20 different types of magnetic nanoparticles with identical core materials but different coatings. The intracellular uptake of these particles was observed using confocal laser scanning microscopy and scanning electron microscopy. The nanoparticles showed a heterogeneous behaviour depending on their coating materials (Fig.2).

### Further projects

### Electron microscopical investigations on renal morphology after heavy metal intoxication

### Polarization microscopical observations of cellular uptake of nanoparticles

## Publications

- Jirikowski GF, et al. Distribution of vitamin D binding protein (DBP) expressing neurons in the rat hypothalamus. Histochem. Cell Biol., 2009, 131:365-370
- Pusch L, et al. Expression of corticosteroid binding globulin in human astrocytoma cell line. Cell. Mol. Neurobiol., 2009, 29:583-588
- Sivukhina E, et al. Altered hypothalamic-pituitary adrenal axis activity in patients with chronic heart failure. Horm. Metab. Res., 2009, 41:1-7
- Sivukhina E, et al. Comparison of vasopressin and oxytocin expressions in the hypothalamo-neurohypophysial system of patients with chronic heart failure. Horm. Metab. Res. 2010, 42:56-60
- Krieg R, Halbhuber KJ. Detection of endogenous and immunobound peroxidase - The status quo in histochemistry. (Review) Progress in Histochem. Cytochem., 2010, 45/2:81-142

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. Bei den Prüfungen im 1. Staatsexamen erzielten die Humanmedizinstudenten im deutschlandweiten Vergleich 2010 im Fach Biochemie/Molekularbiologie, welches wir gemeinsam mit dem Institut für Biochemie II lehren, einen hervorragenden 3. Platz.

## Forschungsprojekte

### Mechanismus, Kontrolle und zelluläre Funktion von Cobl-vermittelter Aktinnukleation

(Prof. Dr. Britta Qualmann, PD Dr. Michael Kessels), DFG 2010-2013

Die korrekte Ausbildung und Plastizität zellulärer Morphologie ist für alle Eukaryonten 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 nun die mechanistische Wirkungsweise und die Proteininteraktionen dieser Cytoskelettkomponente und analysieren die zellbiologischen Funktionen von Cobl in der neuronalen Morphogenese und Netzwerkbildung (Abb.1).

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

(Prof. Dr. Britta Qualmann), DFG 2009-2012

Syndapine vernetzen und koordinieren cytoskeletale und Vesikelbildungsmaschinerien. Diese Funktionen basieren auf Syndapin-Selbstassoziation und der Bildung von multivalenten, Syndapin-Interaktionspartner vernetzenden Überstrukturen, die mit Membranen assoziieren und zu deren Krümmung führen. Weitere Untersuchungen *in vivo* zeigen, dass diese Funktionen für Membrantransportprozesse (Salvareza et al., 2009) und Zellmorphologiekontrolle (Dharmalingam et al., 2009) kritisch sind.

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

(Prof. Dr. Britta Qualmann), DFG 2008-2011

Die Geschwindigkeit und Effizienz der synaptischen Signalübertragung dürfte in einer hoch geordneten räumlichen Organisation der Maschinerien dieser Prozesse und/oder ihrer funktionellen Kopplung begründet liegen. Cytoskeletale Komponenten könnten hierbei eine maßgebliche Rolle spielen. Ziel des Projektes ist daher die Aufklärung der Bedeutung einer Syndapin-vermittelten Verbindung von Cytoskelett und Membrantransport für neuronale Struktur, Funktion und Plastizität (Abb.2).

### Die Funktion von Abp1, einem Signal-responsiven Verbindungsglied zwischen Aktincytoskelett und Membrantransport

(PD Dr. Michael Kessels), DFG 2006-2010

Nervenzellkommunikation benötigt spezielle subzelluläre Kompartimente und Strukturen. Das Protein Abp1 – ein Verbindungsglied von Cytoskelett und Membrantransport – interagiert mit wesentlichen Gerüst-Komponenten der Prä- und Postsynapse, spielt eine wichtige Rolle in der Bildung und Plastizität von synaptischen Zell-Zellverbindungen (Häckel et al., 2008, J. Neurosci.) und ist mittels Steuerung von cortikaler Aktindynamik für die Neuromorphogenese wichtig (Pinyol et al., 2007, PLoS ONE).

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

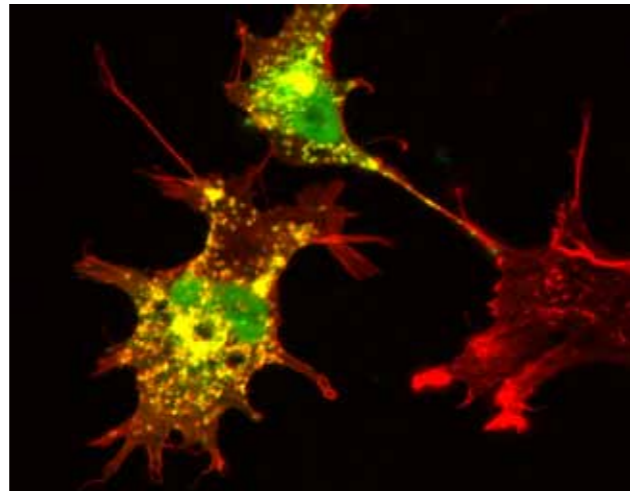


Abb.1: Ein mittels einer mitochondrialen Lokalisationssequenz an der äußeren Mitochondrienmembran verankerter Aktinnukleator (grüne Fluoreszenz) initiiert in transfizierten Zellen zusätzlich zum cortikalen Aktincytoskelett Aktinfilamente (rot) auf den Mitochondrien.

Fig.1: An actin filament nucleator (green fluorescence) anchored to the outer mitochondrial membrane by a mitochondrial targeting sequence, induces actin filaments (red) at mitochondria of transfected cells in addition to the cortical actin cytoskeleton.

### Entwicklung und Applikation nativer und automatisierter Proteomics-basierter Biomarkersuche

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

Teilprojekt im Verbundprojekt: Etablierung von High-Throughput-Verfahren zur postgenomischen Biomarkersuche für die Routinediagnostik. Ziel ist Entwicklung, Erprobung und Applikation von automatisierten High-Throughput-Analysetools unter Verwendung mehrdimensionaler nativer Fraktionierungsschritte zur Aufbereitung und Analyse mehrerer tausend Fraktionen pro Probe. Dabei soll der erforderliche High-Throughput-Durchsatz mit robusten und reproduzierbaren nicht-denaturierenden chromatographischen Verfahren ermöglicht werden, wobei der native Zustand des Untersuchungsmaterials erhalten bleibt und keinerlei Probenbestandteile ausgeschlossen werden.

### Weitere Projekte

### Die funktionelle Rolle des endocytotischen Proteins Syndapin in der Kontrolle der Organisation und Dynamik des Aktincytoskeletts

(Prof. Dr. Britta Qualmann, PD Dr. Michael Kessels)

### Koordination postsynaptischer Plastizitätsmechanismen durch molekulare Verknüpfung der Modulation von Membrantransportprozessen und synaptischer Organisation

(Prof. Dr. Britta Qualmann)

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.

In 2010, medical students in Jena achieved in their first major exam (1. Staatsexamen) in biochemistry/molecular biology, which we teach together with the Institute for Biochemistry II, an outstanding third place in the Germany-wide ranking.

## 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 eukaryots. 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).

We are currently characterizing the molecular mechanism and the protein interactions of this cytoskeletal component and analyze the cell biological functions of Cobl in neuronal morphogenesis and network formation (Fig.1).

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

Syndapins link and coordinate cytoskeletal and vesicle formation machineries. These functions are based on syndapin self-association and the formation of multivalent superstructures linking syndapin interaction partners allowing membrane association and membrane bending. Further investigations *in vivo* demonstrate that these functions are crucial for membrane trafficking (Salvareza et al., 2009) and cell morphology control (Dharmalingam et al., 2009).

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

The speed and efficiency of synaptic transmission is likely based on a highly ordered spatial organization of the machineries for these processes and/or on their functional coordination. Cytoskeletal components are predestined to play an important role in these functions. The aim of the project therefore is to unravel the importance of a syndapin-mediated interconnection of the cytoskeleton with membrane transport processes for neuronal structure, function and plasticity (Fig.2).

### The function of Abp1, a signal-responsive link between the actin cytoskeleton and membrane transport

Communication between nerve cells requires special subcellular compartments and structures. The F-actin-binding protein Abp1 – a molecular link between the cytoskeleton and membrane transport – interacts with components of the presynapse and the postsynapse, plays an important role in the formation and plasticity of synaptic cell-cell contacts (Häckel et al., 2008, J. Neurosci.) and is crucial for proper neuromorphogenesis via controlling cortical actin dynamics (Pinyol et al., 2007, PLoS ONE).

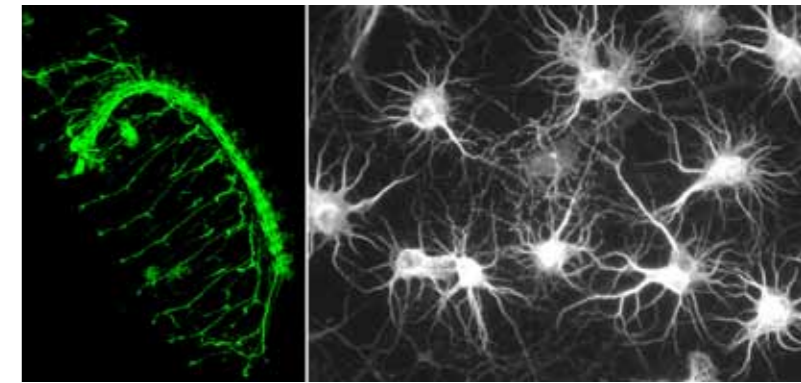


Abb.2: Die Zellen des zentralen Nervensystems zeichnen sich funktionell aber auch strukturell durch einen hohen Spezialisierungs- und Differenzierungsgrad aus. Dies ist sowohl für hippocampale Neuronen in Kultur (rechts) als auch in Drosophilaembryonen (links) deutlich sichtbar.

Fig.2: Cells of the central nervous system are characterized by a particularly high degree of specialization and differentiation not only functionally but also structurally, as visualized for cultured hippocampal neurons (right) as well as for Drosophila embryos (left).

### Development and application of a native automated proteomics-based biomarker search method

Part of the joint project: Establishment of a high-throughput procedure for postgenomic biomarker search for routine diagnostics. Development, evaluation and application of automatised high-throughput tools using multi-dimensional native fractionation for sample preparation and analysis of several thousand fractions per sample. Thereby the necessary high-throughput will be realized by robust and reproducible non-denaturing chromatographical methods. The native state of all constituents will be maintained and no component will be excluded throughout the procedure.

### Further projects

### The functional role of the endocytic protein syndapin in controlling actin cytoskeletal organization and dynamics

### Coordination of postsynaptic plasticity mechanisms

## Publications

- Dharmalingam E, Haeckel A, Pinyol R, Schwintzer L, et al. F-BAR proteins of the syndapin family shape the plasma membrane and are crucial for neuromorphogenesis. J. Neurosci., 2009, 29:13715-13727
- Fricke R, et al. Drosophila Cip4/Toca-1 Integrates Membrane Trafficking and Actin Dynamics through WASP and SCAR/WAVE. Curr. Biol., 2009, 19:1429-1437
- Qualmann B, Kessels MM. New players in actin polymerization – WH2-domain-containing actin nucleators. Trends Cell Biol., 2009, 19:276-285
- Salvareza SB, et al. LIM kinase 1 and cofilin regulate actin filament population required for dynamin-dependent apical carrier fission from the trans-Golgi network. Mol. Biol. Cell., 2009, 20:438-451
- Kessels MM, et al. Controlling actin cytoskeletal organization and dynamics during neuronal morphogenesis. Eur. J. Cell Biol., 2010, in press

Nach fast zwei Jahren Umbauzeit konnte das Institut für Biochemie II Ende September 2010 nun endgültig alle Räumlichkeiten beziehen. Die in enger Kooperation mit der Bauabteilung geschaffene neue Infrastruktur erlaubt ein wesentlich effizienteres Arbeiten und wird von allen Mitarbeitern sehr geschätzt.

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

## 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 eukaryotischer 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 krankheitsrelevanter Signalwege und als Ausgangssubstanzen für die Erzeugung inhibitorischer Antikörper.

### Östrogenkonversion und Entzündung

(Dr. Martin Schmidt), DFG 2006-2009

Es werden die Wirkungen von Entzündung und inflammatorischen Faktoren auf die Östrogenkonversion in hämatopoetischen Zellen und in primären Synovialzellen untersucht und in Beziehung zur Wirkung der Östrogenmetaboliten auf das Entzündungsgeschehen gesetzt. Daraus wurden die tatsächlich entzündungsmodulierenden Östrogenmetaboliten identifiziert. Derzeit werden die relevanten Enzyme identifiziert und wirksame Knock-down-Systeme entwickelt, um die Relevanz der Befunde im Tiermodell zu überprüfen.

### Weitere Projekte

### Posttranslationale Modifikation der Tight Junction-Struktur und -Funktion

(Prof. Dr. Otmar Huber)

### Estrogen and androgen-receptor crosstalk with $\beta$ -catenin signaling and sex differences in myocardial hypertrophy

(Prof. Dr. Otmar Huber)

## Besondere Leistungen

Professor Karlheinz Friedrich organisierte jeweils im Oktober 2009 und 2010 das 13. und 14. „STS Meeting Signal Transduction – Receptors, Mediators and Genes“ in Weimar. Mit seinem Vortragsantrag TOOLBOX war er im „EUROSTARS“-Programm erfolgreich.

### Fhit-mediated modulation of LEF/TCF- $\beta$ -catenin transcriptional activity

(Prof. Dr. Otmar Huber), DFG 2007-2010

Der FRA3B Locus auf Chromosom 3p14.2 enthält das Fhit (fragile histidine triad) Gen und stellt einen der instabilsten Bereiche im gesamten humanen Genom dar. Fhit wirkt als Tumorsuppressor und ist an der Regulation der Apoptose und Kontrolle des Zellzyklus beteiligt. Jedoch sind zurzeit die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen wenig verstanden und sollen in diesem Projekt aufgeklärt werden (Abb).

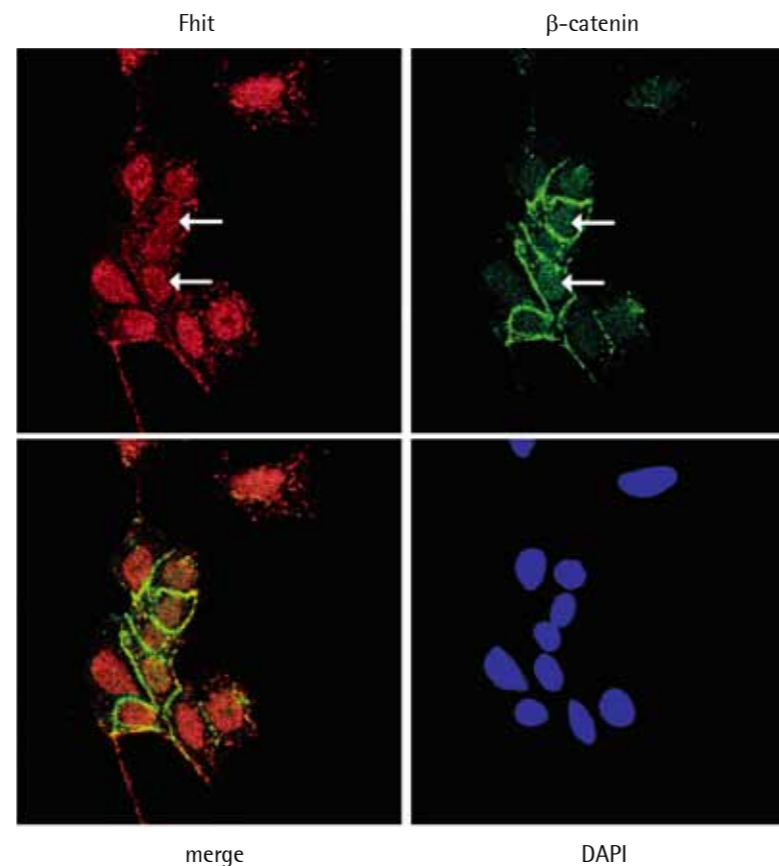


Abb.: Fhit und  $\beta$ -Catenin kolokalisieren im Zellkern, wo Fhit die Transkriptionsaktivität von  $\beta$ -Catenin hemmt.  
 Fig.: Fhit and  $\beta$ -catenin colocalize in the nucleus, where Fhit represses the transcriptional activity of  $\beta$ -catenin.

After nearly two years of reconstruction the Institute of Biochemistry II finally moved into all of their new premises. In close contact with the bureau of construction a new infrastructure was created, which allows more efficient working processes and is highly appreciated by all members of the institute.

## Research projects

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

Recombinant glycoproteins of native, eukaryotic structure are expressed employing high density cell culture. Two proteins are investigated as examples: EMMPRIN (inducer of proteases with relevance in tumor cell invasiveness) and TSLP receptor (signal mediator in allergic asthma) were prepared in profound quantities and in bioactive form. Currently, they serve as tools for the elucidation of disease-relevant signaling pathways and as starting material for the generation of inhibitory antibodies.

### Fhit-mediated modulation of LEF/TCF- $\beta$ -catenin transcriptional activity

The Fhit (fragile histidine triad) gene is encoded in the FRA3B locus on chromosome 3p14.2 and represents one of the most fragile regions of the human genome. A tumor suppressor function has been shown for Fhit involved in the regulation of apoptosis and cell proliferation. This project aims to elucidate molecular mechanisms involved in the tumor suppressor function of Fhit (Fig.).

### Estrogen conversion in inflammation

The project is focussed on estrogen metabolism in inflammatory diseases. The relationship of inflammation and estrogen metabolism led to identification of estrogen metabolites, which modulate inflammation. Currently, the enzymes involved in generation of these metabolites are identified, their *in vivo* relevance will be tested using knock-down systems.

### Further projects

### Posttranslational modification of the tight junction structure and function

### Estrogen and androgen-receptor crosstalk with $\beta$ -catenin signaling and sex differences in myocardial hypertrophy

## Outstanding achievements

Professor Karlheinz Friedrich organised the 13th and 14th „STS Meeting Signal Transduction – Receptors, Mediators and Genes“ in Weimar in October 2009 and 2010. His pre-proposal TOOLBOX was successful in the „EUROSTARS“-programm.

## Publications

- Schmidt M, et al. Estrone/17 $\beta$ -estradiol conversion to, and tumor necrosis factor inhibition by, estrogen metabolites in synovial cells of patients with rheumatoid arthritis and patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2009, 60:2913-2922
- Schwappacher R, et al. Novel crosstalk to BMP signaling: cGMP-dependent kinase I modulates BMP receptor and Smad activity. *EMBO J*, 2009, 28:1537-1550
- Telleria-Diaz A\*, Schmidt M\*, et al. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. *Pain*, 2010, 148:26-35.
- Westphal JK, et al. Tricellulin forms homomeric and heteromeric tight junctional complexes. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67:2057-2068
- Wohlmann A, et al. Signal transduction by the atopy-associated human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor depends on Janus kinase function. *Biol Chem*, 2010, 391:181-186.

Die Schwerpunkte unserer neurophysiologischen Forschung bilden die neurobiologischen Grundlagen der Schmerzentstehung, Auslösung und Ausbreitung der Spreading Depression und Untersuchungen zum auditiven System. Der erfolgreiche Start des gemeinsam mit den Immunologen des UKJ koordinierten Verbundprojektes zu muskuloskelettalen Erkrankungen im Juli 2010 rückt die Erforschung peripherer und zentraler Aspekte des Gelenkschmerzes bei akuter und chronischer Gelenkentzündung weiter in den Mittelpunkt. 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. Im schriftlichen Physikum des Sommersemesters 2010 erreichte die Physiologie in Jena bundesweit den 1. Platz.

## Forschungsprojekte

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

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible), DFG 2009-2011

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.

### 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 (Abb.). 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.

### Untersuchung der „schmerzhaften Hitzegrill-Illusion“ im Tiermodell

(Dr. Michael Böttger), DFG 2009-2010

Beim Menschen tritt Schmerz auf, wenn er z.B. seine Hand auf ein Röhrensystem legt, in dem die Röhren abwechselnd kalt oder warm sind, jedoch für sich genommen keine schmerzhaften Empfindungen erzeugen (deshalb Hitzegrill-Illusion). Es ist nicht bekannt, ob eine solche Schmerzillusion auch bei Tieren auftritt (und ob grundlegende Untersuchungen dazu beim Tier durchgeführt werden können).

### Validierung der Blut-assoziierten Arthropathie der Ratte hinsichtlich schmerz-assoziiertem Verhalten als Modell für Gelenkschmerz bei Hämophilie

(Dr. Michael Böttger), IASP 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.

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Georg Schaible

Adresse: Teichgraben 8, 07743 Jena

Hans-Georg.Schaible@mti.uni-jena.de

www.physiologie.uniklinikum-jena.de/Physiologie\_I.html

### 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 im Hirnstamm der adulten Ratte auf die neuronale Erregbarkeit im Trigemuskern

(Prof. Dr. Frank Richter)

#### Röntgenvideographische Untersuchungen zur Veränderung der Motorik im Rahmen einer experimentellen Antigen-induzierten Arthritis der Ratte

(Dr. Michael Böttger)

#### Nozizeptive und antinozizeptive Prostaglandinwirkungen im peripheren Nervensystem und im Rückenmark

(PD Dr. Andrea Ebersberger)

#### Die spinale Interaktion von Cyclooxygenase 2-Hemmern mit dem spinalen Endocannabinoidsystem

(PD Dr. Andrea Ebersberger)

## Besondere Leistungen

Prof. Dr. Frank Richter erhielt das Bundesverdienstkreuz für seine Verdienste für den medizinischen Fakultätentag.

Im Jahr 2010 erhielt Dr. Böttger einen Early Career Research Grant von der International Association for the Studies of Pain (IASP).

Our neurophysiological research is focussed on the neurobiological principles of pain generation, elicitation and propagation of spreading depression and studies on the auditory system. In July 2010, a collaborative project to study musculoskeletal disorders was successfully launched. The consortium consists of six groups and is coordinated by immunologists of the JUH and us. The project will strengthen our focus on research concerning peripheral and central aspects of joint pain in acute and chronic joint inflammation.

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. In the written examination 'Physikum' of the summer semester 2010, the Physiology in Jena reached the 1st place in Germany.

## 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.

### Neuroimmune mechanisms of inflammatory joint pain

In this project we investigate how immune factors in the course of joint inflammation alter the nociceptive system (Fig.) 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.

### Investigation of the painful heatgrill illusion in the animal model

Humans experience pain when they put a hand on a system of tubes which are alternately warm and cold, but each of which does not evoke pain by themselves (therefore called heatgrill illusion). It is unknown whether such an illusion exists in animals (and whether research on neuronal mechanisms can be carried out in animals).

### 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 in the brainstem on the neuronal excitability in the spinal trigeminal nucleus

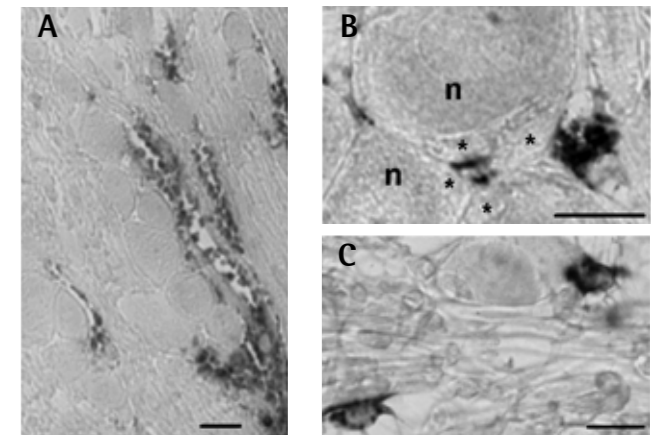


Abb.: Invasion von Makrophagen (Cluster „dunkler Zellen“) in ein spinales Hinterwurzelganglion während der akuten Phase einer antigen-induzierten Arthritis. n = Neurone, \* = Satellitenzellen. A zeigt Makrophagen in angeschnittenen Gefäßen.

Fig.: Invasion of macrophages (clusters of „dark cells“) in a spinal dorsal root ganglion during the acute phase of antigen-induced arthritis. n = neurons, \* = satellite cells. A shows macrophages in vessels.

### Videographic analysis of the changes of motor behaviour in the course of experimental antigen-induced arthritis in rats

### Nociceptive and antinociceptive effects of prostaglandins in the peripheral nervous system and in the spinal cord

### The spinal interaction of cyclooxygenase 2 inhibitors with the spinal endocannabinoid system

## Outstanding achievements

Prof. Dr. Frank Richter received the Bundesverdienstkreuz for his merits for the Medical Fakultätentag.

In 2010, Dr. Böttger was awarded a research prize by the International Association for the Studies of Pain (IASP).

## Publications

- Segond von Banchet G, et al. Experimental arthritis causes tumor necrosis factor- $\alpha$  dependent infiltration of macrophages in rat dorsal root ganglia which correlates with pain-related behavior. Pain, 2009, 145:151-159
- Boettger MK, et al. Spinally applied ketamine 5 or morphine attenuate peripheral inflammation and hyperalgesia in acute and chronic phases of experimental arthritis. Brain Behav Immun, 2010, 24:474-485
- Richter F, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) causes persistent sensitization of joint nociceptors for mechanical stimuli. Arthritis Rheum, 2010, 62:3806-3814
- Boettger MK, et al. Spinal TNF- $\alpha$  neutralization reduces peripheral inflammation and hyperalgesia and suppresses autonomic responses in experimental arthritis. A role for spinal TNF- $\alpha$  during induction and maintenance of peripheral inflammation. Arthritis Rheum, 2010, 62:1308-1318
- Telleria-Diaz A, et al. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: involvement of prostaglandins and endocannabinoids. Pain, 2010, 148:26-35

Forschungsschwerpunkt des Institutes ist die Untersuchung der Struktur-Funktionsbeziehungen von Ionenkanälen. Im Mittelpunkt stehen dabei sowohl die spannungsgesteuerten kardialen Natriumkanäle, als auch die durch zyklische Nucleotide gesteuerten CNG- und HCN-Schrittmacherkanäle. Ein weiterer Themenschwerpunkt beschäftigt sich mit der Untersuchung kardialer Ionenkanäle und des Stoffwechsels in isolierten Herzmuskelzellen unter ischämischen Bedingungen. Es kommen molekularbiologische, elektrophysiologische und optische Methoden zum Einsatz.

## Forschungsprojekte

### Mechanistisch-strukturelle Aufklärung der Regulationsmechanismen in TREK-Kanälen

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

TREK Kanäle sind u.a. von Bedeutung für die Anästhesie, Epilepsie, Ischämieprotektion und Depressionen. Eine Vielzahl von Mechanismen (Lipide, Temperatur, mechanischer Stress und pH) regulieren ihre Aktivität. Mit dem Ziel, Informationen über die Struktur der Pore und die strukturelle Basis der Schaltmechanismen zu gewinnen, wurden große Bereiche des Proteins mutiert. Die Mutanten wurden genutzt, um die Bindungsstelle von Porenblockern zu identifizieren, den Mechanismus des pH-Schaltverhaltens aufzuklären und ein Strukturmodell der Kanalpore zu generieren.

### Analyse des Schaltverhaltens von Schrittmacherkanälen

(Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Jana Kusch, Dr. Susanne Thon), DFG 2008-2012

HCN-Schrittmacherkanäle sind von großer Bedeutung für die spontane Rhythmicität bestimmter neuronaler und kardialer Zellen. Unter Anwendung der konfokalen Patch-Clamp-Fluorometrie untersuchen wir mit Hilfe fluoreszierender Liganden das spannungs- und ligandenabhängige Schaltverhalten dieser Ionenkanäle. Die experimentellen Daten werden u.a. genutzt, um mittels globaler mathematischer Analyse kinetische Modelle zur Beschreibung des Schaltverhaltens zu entwickeln.

### Ligandenbindung und Aktivierungsgating in olfaktorischen CNG-Kanälen

(Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Vasilica Nache), DFG 2008-2012

Durch zyklische Nucleotide gesteuerte Kationenkanäle (CNG-Kanäle) vermitteln die Signaltransduktion in Photorezeptoren und Riechsinneszellen. Unser Interesse liegt in der Aufklärung der molekularen Prozesse, die Ligandenbindung und Kanalöffnung miteinander verknüpfen. Die Patch-Clamp-Technik sowie verschiedene molekularbiologische und optische Methoden erlauben uns, die Rolle der individuellen Kanaluntereinheiten innerhalb eines Heterotetramers zu untersuchen (Abb.).

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

### Die Bedeutung spannungsgesteuerter Na<sup>+</sup>-Kanäle im gesunden und erkrankten Herzen (PD Dr. Thomas Zimmer)

Das Projekt untersucht die molekularen Ursachen des kardialen Na<sup>+</sup>-Stromes im gesunden und erkrankten Herzen. Dies beinhaltet die Charakterisierung der verschiedenen Herzkanäle und ihrer Spleißvarianten, die Erstellung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei *SCN5A*-Ionenkanalerkrankungen, Untersuchungen zum therapeutischen Effekt von Antiarrhythmika und zum Einfluss alternativen Spleißens auf die klinische Manifestation vererbbarer Herzerkrankungen wie LQT3 und Brugada-Syndrom.

### Elektro- und Zellphysiologie in Pikokammern: Messung von Ionenströmen und Ionenkonzentrationen in isolierten ischämischen Herzzellen

(Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Vladimir Ganitkevitch), DFG 2007-2011

Im Projekt wird untersucht, wie eine einzelne Myokardzelle auf die infolge eines Herzinfarkts ausgelöste Ischämie reagiert. Die Ergebnisse zeigen, dass akuter Sauerstoffmangel Oszillationen des Metabolismus und der Erregbarkeit auslöst, die auf Oszillationen der anaeroben Glykolyse zurückzuführen sind.

### Weitere Projekte

#### Molekulare Mechanismen der Regulation von Kir-Kanälen durch intrazelluläre Faktoren (Prof. Dr. Thomas Baukrowitz)

#### Direkte Beobachtung von Ligandenbindung und Kanalöffnung an einzelnen liganden-gesteuerten Ionenkanälen (Dr. Ralf Schmauder, Prof. Dr. Klaus Benndorf)

#### Rolle von ROS bei der Interaktion eines Kardiomyozyten mit neutrophilen Leukozyten bei gradueller Ischämie und Reperfusion (Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Vladimir Ganitkevitch)

The main interest of the Institute of Physiology II is the structure-function relation of ion channels. We focus on voltage-gated cardiac sodium channels and on the family of cyclic-nucleotide gated channels (CNG and HCN pacemaker channels). Another focus lies on the analysis of ion channels and metabolism under ischemic conditions in cardiac myocytes. We use molecular biological, electrophysiological and optical methods.

## Research projects

### Structural/mechanistic insight into the mechanisms of regulation in TREK channels

TREK channels of the K2P channel family are strongly expressed in the brain and involved in anaesthesia, protection against ischemia and depression. These channels are regulated by many mechanisms including lipids, temperature, mechanical stress and pH. With the aim to gain insight into the structure of the pore and the structural basis of gating, many residues in the transmembrane segments were mutated. The mutants were used to identify the binding site for pore blockers, to understand the mechanism of pH gating and to generate a structural model of the TREK channel pore.

### Gating behaviour of HCN pacemaker channels

HCN pacemaker channels play an important role for generating spontaneous rhythmicity in certain neuronal and cardiac cells. To investigate the voltage- and ligand-dependent gating behaviour of these channels, we combine molecular biological, optical and electrophysiological methods. For measuring ligand binding and channel gating simultaneously, we apply the confocal patch-clamp fluorometry by using fluorescent ligands. Using global mathematical analysis, we develop kinetic models to describe the gating behaviour of the channels.

### Ligand binding and activation gating in olfactory CNG channels

Cyclic nucleotide-gated (CNG) channels play an important role in the signalling cascades of vision and olfaction. We are interested in understanding the complex mechanism of CNG channel activation, in particular the molecular processes underlying the translation of ligand binding to channel gating. The patch-clamp technique, as well as a variety of molecular biological and optical methods allow us to characterize the contribution of each subunit to the mechanism of channel opening. These data will add up to the general understanding of the ligand-induced receptor activation (Fig.).

### 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.

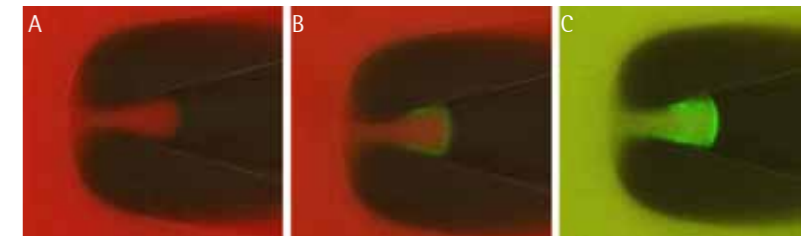


Abb.: Konfokales Bild einer Pipette mit einem aus der Zelle herausgerissenen Membranpatch, der olfaktorische CNG-Kanäle enthält: Verschiedene fcGMP-Konzentrationen verursachen unterschiedlich hohe Fluoreszenzintensitäten (A: 0  $\mu$ M, B: 1.2  $\mu$ M, C: 17.5  $\mu$ M).

Fig.: Confocal image of a pipette with an excised membrane patch containing olfactory CNG channels. Different fcGMP concentrations cause different fluorescence intensities.

### Electro- and cellphysiology in picochambers: measurements of ionic currents and ion concentrations in isolated ischemic cardiomyocytes

This project studies the responses of a single cardiomyocyte to ischemia. The results show that during anoxia the metabolic state as well as the excitability of cardiomyocytes start to oscillate and that they are due to oscillations of the anaerobic glycolysis.

### Further projects

#### Molecular mechanisms of regulation in Kir channels by intracellular factors

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

#### The role of reactive oxygen species in the interaction of cardiomyocytes with neutrophils during graded ischemia/reperfusion

## Publications

- Ganitkevich V, et al. Glycolytic oscillations in single ischemic cardiomyocytes at near anoxia. *J. Gen. Physiol.*, 2010, 135:307-319
- Kusch J, et al. Interdependence of receptor activation and ligand binding in HCN2 pacemaker channels. *Neuron*, 2010, 67:75-85
- Kusch J, et al. Role of the S4-S5 linker in CNG channel activation. *Biophys. J.*, 2010, 99:2488-96
- Blechschmidt S, et al. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel transcript patterns in the mammalian heart are species-dependent. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2009, 98:309-318
- Schroeter A, Structure and function of splice variants of the cardiac voltage-gated Na<sup>+</sup> channel. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2010, 49:16-24

Die Thüringer Ministerin für Soziales, Familie und Gesundheit, Heike Taubert, hat das Institut am 11. Februar 2010 besucht. Thema war auch das Thüringer Netzwerk zur hausärztlichen Nachwuchsförderung.

## Forschungsprojekte

**SMOOTH – Strukturierte Langzeitbegleitung für Patienten nach Sepsis** (Dr. Konrad Schmidt, Prof. Dr. Jochen Gensichen), BMBF 2010–2015

Durch älter werdende Bevölkerung und steigende Invasivität der modernen Hochleistungsmedizin nehmen Sepsiserkrankungen in Deutschland kontinuierlich zu. Etwa 50% der Patienten überleben diese schwere Infektion und leiden über Jahre unter Komplikationen wie Neuropathien, Myopathien, Depressionen oder chronischem Schmerz. Für diese Langzeitverläufe existieren kaum Einrichtungen, Programme oder Leitlinien für eine effektive Nachbetreuung. Der Großteil dieser oft multimorbiden Patienten wird in Hausarztpraxen versorgt. Diese Studie soll untersuchen, ob sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität und weitere klinische Zielgrößen im Langzeitverlauf von Sepsispatienten durch ein strukturiertes Disease Management Programm (DMP) verbessern lassen.

**MultiCare – Multimorbiditätsmuster in der hausärztlichen Versorgung, eine prospektive Beobachtungsstudie** (Dr. Michael Freitag, Prof. Dr. Jochen Gensichen), BMBF 2008–2010

Es handelt sich um eine multizentrische prospektive Kohortenstudie mit 3000 multimorbiden Patienten (älter als 70 Jahre und mit mindestens drei chronischen Erkrankungen) der hausärztlichen Versorgung in acht deutschen Studienregionen. In der 1. Phase (3 Jahre) werden Untersuchungen zu Krankheiten, -schweregraden, psychosoziale Faktoren, Behandlungsbedürfnissen, Inanspruchnahme und Kosten von Gesundheitsleistungen sowie zu soziodemographischen Faktoren durchgeführt (Abb.1). Diese Versorgungsforschung will Prädiktoren für den Verlauf von Multimorbidität und deren Kosten identifizieren.



Abb.1: Gesundheit im Alter – das Thema der MultiCare Studie  
Fig.1: Health in advanced in years – issue of MultiCare study

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

**Priorisierung in der Medizin – Eine theoretische und empirische Analyse unter besonderer Berücksichtigung der Gesetzlichen Krankenversicherung**

(Dr. Michael Freitag, Prof. Dr. Jochen Gensichen), DFG 2007 – 2010

Die DFG-Forschergruppe FOR 655 „Priorisierung in der Medizin: Eine theoretische und empirische Analyse unter besonderer Berücksichtigung der Gesetzlichen Krankenversicherung“ besteht aus elf Teilprojekten und zwölf beteiligten Universitäten. Im Teilprojekt B5 werden die Priorisierungskriterien „Evidenzbasierte Medizin“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ am Beispiel der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit Hilfe von Stakeholder Interviews und Conjoint Analyse untersucht.

**PRoMPT I und II: Depressionsbehandlung in der Primärversorgung** (Prof. Dr. Jochen Gensichen), BMBF 2008 – 2010

Das Projekt ist eine zweiarmige randomisiert-kontrollierte multizentrische Interventionsstudie zum Depressionsmonitoring durch hausarztpraxisbasierte Medizinische Fachangestellte für 624 hessische Patienten mit Major Depression in 64 Praxen [ISRCTN66386086 / www.prompt-projekt.de] (Abb.2).  
PRoMPT I: Abschluss mit signifikanten Effekten für Symptome und Compliance.  
PRoMPT II: Erfassung der Langzeiteffekte (12 Monate post).

## Weitere Projekte

**Entwicklung eines medikamentenbezogenen Chronic Disease Score (Med-CDS)** (Dr. Michael Freitag, Prof. Dr. Jochen Gensichen)

**Borreliosis Care – Inanspruchnahme von Gesundheitsversorgung im Zusammenhang mit der Lyme Borreliose: Analyse von Krankenkassendaten** (Dr. Freitag Michael)

## Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Jochen Gensichen leitete die "EQuiP research summer school" 2009 der Europäischen Gesellschaft für Qualität in der Allgemeinmedizin. Thema der Veranstaltung in Helsinki war die Verbesserung der Forschungskapazitäten zur Qualitätssicherung in der Primärversorgung.

Dr. Michael Freitag wurde für das "International Primary Care Research Leadership Programme" (2008–2010) der Brisbane Initiative mit Sitz in Oxford/UK ausgewählt. Die BI ist eine internationale Vereinigung von Universitäten mit dem Ziel, Führungskräfte in der Primärversorgung zu fördern.

The Thuringian Minister of Social Affairs, Family and Health, Heike Taubert, has visited the department on 11 February 2010. One topic was the Thuringian Network for the promotion of young physicians.

## Research projects

**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 consequences of sepsis have been investigated insufficiently so far – neither facilities, programs nor guidelines for an effective care are existing. The majority of these often multi-morbid patients is treated by general practitioners. Aim of this study is to evaluate clinical effects of a specific outpatient monitoring and coordination program for survivors of severe sepsis or septic shock.

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

Multi-center prospective cohort study with 3000 multimorbid patients (older than 70 years and with at least three chronic diseases) in primary care in eight German study centres. In the 1st phase (3 years), investigations to: disease-severity, psychosocial factors, treatment requirements, utilization and costs of health services, socio-demographic factors (Fig.1). This health care research wants to identify predictors of progression of multimorbidity and costs, respectively.

**Prioritizing in medicine – a theoretical and empirical analysis in consideration of the public health insurance system**

The DFG Research Group FOR 655 „Prioritization in medicine: A theoretical and empirical analysis with special reference to the statutory health insurance“ consists of 11 sub-projects and 12 participating universities. In sub-project B5 the prioritization criteria "evidence-based medicine" and "health-related quality of life" will be studied with the help of stakeholder interviews and conjoint analysis studies on the example of peripheral arterial disease.

## Further projects

**Development of a medication-based Chronic Disease Score**

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

## Outstanding achievements

Prof. Dr. Jochen Gensichen lead the "EQuiP research summer school" of the European Society for Quality in Family Practice in 2009. Topic of the summer school in Helsinki was "Improving research capacities in primary care quality improvement".

Dr. Michael Freitag got selected for the International Primary Care Research Leadership Programme (2008–2010) of the Brisbane Initiative based in Oxford/UK. The BI is an international collaboration of universities which aims to foster and develop future leaders in primary care research.



Abb.2: In der PRoMPT-Studie kontaktierten Medizinische Fachangestellte der Hausarztpraxis Patienten mit Depression regelmäßig mit Hilfe spezieller Monitoring-Listen, klärten die aktuelle Situation ab und berichteten unmittelbar an den behandelnden Hausarzt.

Fig. 2: The PRoMPT study evaluated the effects of practice-based health care assistants making structured monthly follow-up phone calls to patients with depression, with the aim of assessing depression symptoms and reporting back to the general practitioner.

**PRoMPT I & II – Primary care Monitoring for depressive Patients Trial**

Two-arm randomized control multicenter intervention study. Monitoring for depression by practice based health care assistant on 624 patients with major depression in 64 German practices [ISRCTN66386086 / www.prompt-projekt.de] (Fig.2).

PRoMPT I: Completion with significant effects on symptoms and compliance.

PRoMPT II: Recording of long-term effects (after 12 months).

## Publications

- Gensichen J, et al. Case management for depression by health care assistants in small primary care practices – a cluster randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009,151:369–80
- Gensichen J, et al. Health care assistants in primary care depression management: role perception, burdening factors, and disease conception. *Ann Fam Med*, 2009, 7:513–9
- Gensichen J, et al. Predictors of suicidal ideation in depressive primary care patients. *J Affect Disord.*, 2010, 125:124–7
- Gensichen J, et al. Physician support for diabetes patients and clinical outcomes. *BMC Public Health*, 2009, 9:367
- Gensichen J, The Patient Assessment of Chronic Illness Care Questionnaire: Evaluation in Patients with Mental Disorders in Primary Care. *Community Ment Health J*, 2010 [Epub ahead of print]

Das Institut vertritt die Fächer Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin und deren hygienische Teilbereiche. Die Aufgaben des Institutes umfassen neben der Aus- und Weiterbildung die Forschung mit dem Schwerpunkt gesundheitsschädlicher Umweltfaktoren, insbesondere toxikologischer Art. Es bietet außerdem ein umfangreiches praktisches medizinisches Leistungsangebot mit komplexer betriebsärztlicher Betreuung von Firmen in der näheren Umgebung und Begutachtungen in Sozialrechtsverfahren, insbesondere von Berufskrankheiten.

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

## Forschungsprojekte

**Umweltmedizinische Untersuchungen zur Belastung und gesundheitlichen Beanspruchung von Anwohnern eines Tagebaus** (Prof. Dr. Rainer Schiele) Gemeinde Unterwellenborn 2010–2012

An einem freiwilligen Probandenkollektiv von Anwohnern eines Tagebaus (Abb.1) erfolgt die Bestimmung von Blei in Blutproben und Arsen in Urinproben. Ziel ist die Feststellung einer gesundheitlichen Belastung durch die Tagebautätigkeit.



Abb.1: Staubentwicklung im Tagebau  
Fig.1: Dust evolution in open-pit mining

**HealthVent: Gesundheitsorientierte Belüftungsrichtlinien für Europa** (PD Dr. Wolfgang Bischof), EU, EAHC 2010–2012

Mit der HealthVent-Studie werden Lüftungsvorschriften für nicht-gewerblich genutzte Gebäude (Büros, Wohnungen, Schulen, Kindergärten, Pflegeheime, ...) in Europa entwickelt. Dabei gilt es, gesundheitliche und energetische Aspekte der Raumlüftung aufeinander abzustimmen. Gesundheitsrisiken, die durch Luftverunreinigungen für den Raumnutzer bestehen, und die Notwendigkeit verstärkter rationeller Energienutzung werden in diesen Normierungsprozess einbezogen.

**Q-Fieber I und II**

(PD Dr. Wolfgang Bischof), BMBF 2007–2013

2005 ereignete sich in Jena einer der größten Q-Fiebersausbrüche Deutschlands mit 320 gemeldeten Erkrankungen innerhalb von zwei Monaten. Die Arbeitsgruppe Raumklimatologie untersucht in Zusammenarbeit mit zwei weiteren Arbeitsgruppen des Universitätsklinikums die epidemiologischen Aspekte des Ausbruchs.

**Energieoptimiertes Bauen (Passiv-Kühl)**

(PD Dr. Wolfgang Bischof), BMAS 2009–2012

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

**HESO: Hitzebeanspruchung in Bürogebäuden**

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

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 eines Büroarbeitsplatzes (Abb.2) 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.

**Weitere Projekte**

**Demografischer Wandel und seine Implikationen für Gesundheitsförderung, Prävention und Versorgung** (Dr. Christine Salzmann)

The Institute for Occupational-, Social- and Environmental Medicine represents the medical as well as the 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 with complex occupational health care for local companies as well as medical opinions in labour and social lawsuits, especially for occupational diseases.

## Research projects

**Environmental medical study on the exposure and health effects on citizens living near to an open-pit mine**

In a collective of citizens living near to an open-pit mine (Fig.1), the concentrations of lead in blood and arsenic in urine will be analyzed. The aim of the study is to determine the health effects of open pit mining on neighboring residents..

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

The project will develop health-based ventilation guidelines for non-industrial buildings in Europe (offices, homes, schools, nurseries, and day-care centres). They will reconcile health and energy aspects of adequate ventilation thus protecting people staying in these buildings against risk factors, and at the same time taking into account the need for responsible energy consumption and the need for more energy-efficient buildings.

**Q-Fever I und II**

2005 happened one of the greatest Q-fever outbreaks of Germany in Jena with 320 recorded cases in two months. The working group indoor climatology coworking with two other research groups of the university hospital Jena will investigate the epidemiologic aspects of the Q-fever outbreak.

**Energy optimized building (passive-cool)**

We develop theoretical concepts to ensure high thermal comfort in buildings without active cooling or climatization.



Abb.2: Probandenuntersuchungen zur Hitzebeanspruchung in Bürogebäuden

Fig.2: Experimental investigation of elevated temperatures during hot summer periods in office buildings

**HESO: Heat Stress in Office Buildings**

Our object is the development of detailed measures for the health protection of employees in working rooms with low technically conditioned temperature exchange, e.g. offices during heat periods in summer. Using a real working place in an office (Fig.2) with elevated temperatures the expected decrease in productivity will be quantified. The necessary measures will be summarized in practically orientated recommendations.

**Further projects**

**Demographic change and its implication for health promotion, prevention and medical care**

## Publications

- Chen CM, et al. LISA and GINI Study Group. Common variants in FCER1A influence total serum IgE levels from cord blood up to six years of life; Allergy, 2009, 64:1327–32
- M. Erler, R. Schiele, A. Löffler: Gibt es Zusammenhänge zwischen der Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen und Ergebnissen testpsychologischer Fragebogen-Untersuchungen? Versicherungsmedizin, 2009, 61:163–6
- Spahn G, et al. Knorpelschaden des Kniegelenks und berufliche Belastung. Ergebnisse einer arthroskopischen Studie; Z. Orthop Unfall, 2010, 148:292–299
- Chen CM, et al. LISA Study Group. Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life; Clin Exp Dermatol, 2010, 35:238–244
- Boden K, et al. Diagnosis of acute Q fever with emphasis on enzyme-linked immunosorbent assay and nested polymerase chain reaction regarding the time of serum collection. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010, 68:110–6

# Institut für 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 (Abb.).

## Forschungsprojekte

### Medizin in Jena um 1800: Theorie und therapeutische Praxis

(PD Dr. Susanne Zimmermann, Dr. Joachim Bauer), DFG 2001-2010

Das Teilprojekt E3 des SFB 482 rekonstruiert das Verhältnis zwischen medizinischen Konzeptionen und therapeutischer Praxis um 1800 im Raum Weimar-Jena. In der zum 30.6.2010 auslaufenden letzten Phase wurde untersucht, wie sich die um 1800 betriebene Gesundheitspolitik als Teil des umfassenden Reformprozesses etablierte. Es wurde analysiert, auf welche Weise sich der Diskurs zwischen den intellektuellen (praktischen Medizinern und Akademikern) und politischen Eliten (Herrschaft und Verwaltung) im Herzogtum vollzog und inwiefern reformorientierte Positionen Eingang in die herrschaftliche Willensbildung sowie die gesetzgeberische Praxis fanden.

### Wissenschafts- und Institutionengeschichte im 18./19. Jh.

(PD Dr. Jürgen Kiefer), Akademie gemeinnütziger Wissenschaften zu Erfurt 1996-2015

Untersuchung 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)

Untersucht werden Strukturen des Spitals, die Geschichte der Armenfürsorge und Krankenpflege sowie alle Aspekte des Hospitalwesens.

### Medizin im Nationalsozialismus

(PD Dr. Susanne Zimmermann)

Untersucht wird die Medizin im Nationalsozialismus, insbesondere die Geschichte der Medizinischen Fakultät Jena von 1933-1945 sowie die Geschichte der Euthanasie.

### Lebanseweisungen, Krankheiten und Heilung in der Geschichte der Medizin

(PD Dr. Jürgen Kiefer)

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

Direktor: Priv.-Doz. Dr. Jürgen Kiefer  
Adresse: Steubenstraße 2, 07743 Jena  
juergen.kiefer@med.uni-jena.de  
www.uniklinikum-jena.de/Einrichtungen/Institute.html

## Weitere Projekte

### Neubeschreibung der Jenaer medizinhistorischen Sammlung Meyer-Steineg

(PD Dr. Susanne Zimmermann)

### Geschichte der Medizinischen Fakultät Jena

(PD Dr. Susanne Zimmermann, PD Dr. Jürgen Kiefer)

## Publikationen

- Zimmermann, S., H. G. Walther: Jenaer medizinhistorische Sammlung. In: Lorke, A., H. G. Walther (Hg.): Schätze der Universität. Die wissenschaftlichen Sammlungen der Friedrich-Schiller-Universität. Jena 2009, S. 171-178
- Kublik, St., S. Zimmermann: Zum akademischen Leben an der Medizinischen Fakultät der Universität Jena um 1800. In: Bauer, J. Breidbach, O., H-W. Hahn (Hg.): Universität im Umbruch. Universität und Wissenschaft im Spannungsfeld der Gesellschaft um 1800. Franz Steiner Verlag Stuttgart 2010, S. 225-257
- Zur akademischen Vernetzung von Leipzig und Erfurt, in: Leipzig - Erfurt: Akademische Verbindungen. Festgabe zur 600-Jahrfeier der Universität Leipzig, Hrsg. von Jürgen Kiefer, Werner Köhler und Klaus Manger, Erfurt 2009, S. 17-30
- Zur personellen und institutionellen Verflechtung der Wissenschaftsakademien mit den Universitäten im 18. Jahrhundert, in: Universitäten und Akademien. Beiträge der Tagung vom 19. und 20. Juni 2009, Hrsg. von Ingrid Kästner und Jürgen Kiefer (= Europäische Wissenschaftsbeziehungen, hg. von Dietrich von Engelhardt, Ingrid Kästner, Jürgen Kiefer und Karin Reich, Bd. 2), Aachen 2010, S. 161-176
- Die Rolle der gelehrten Zeitungen im Rahmen der europäischen Wissenschaftskommunikation - Das Beispiel Erfurt, in: Wissenschaftskommunikation in Europa im 18. und 19. Jahrhundert, hrsg. von Ingrid Kästner (= Europäische Wissenschaftsbeziehungen, Bd. 1), Shaker Verlag Aachen 2009, S. 191-211

# Institute of the History of Medicine

The Institute of the History of Medicine at the University Hospital of Jena deals with medical and scientific historical research, in particular of the 18th to 20th Century. It focusses on the investigations of health and medicine, training in universities, 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 (Fig).

Abb.: Einblicke in die Institutssammlung  
Fig.: Insights into the collection of the institute



## Research projects

### Medicine in Jena in 1800: theory and therapeutic practice

The E3 project of the SFB 482 reconstructs the relationship between medical concepts and therapeutic practice in 1800 in the Weimar-Jena area. In the last phase of the project, we investigated how health policy at the time around 1800 was established as part of the comprehensive political reform process. It was analyzed how the discourse between the intellectual (practitioners and academics) and political elites (government and administration) took place in the duchy and how reform-oriented positions were included in the decision-making and the stately legislative practice.

### History of sciences and institutions in the 18th and 19th Century

Study of the scientific organization and scientific development, modes 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

Studies on the structure of hospitals, the history of poor relief and nursing, and all aspects of the hospital system.

### Medicine in National Socialism

The project studied medicine in the National Socialism, especially the history of the Medical Faculty Jena in the years 1933-1945, and the history of euthanasia.

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

Studies on the theories of health and disease and the living and healing instructions (dietetics in ancient times and the age of Enlightenment, medicine in the 18th century and philanthropy).

## Further projects

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

### History of the Medical Faculty of Jena



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

**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.

**Verbund IMPAM, TP 3: 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

Verbundziel ist die interdisziplinäre Erforschung der molekularen Interaktionen zwischen Zellen des Immunsystems und mesenchymalen Zellen im Gelenk, die zur Pathogenese der chronischen Arthritis beitragen und die therapeutische Modulation dieser Interaktionen. Im TP 3 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.

**Verbund Neuroimmunverbindungen bei Entzündung und Schmerz, TP 6: Neuroimmunmodulation der Arthritis** (Prof. Dr. Thomas Kamradt), BMBF 2010-2013

Verbundziel ist die Erforschung der Bedeutung der Interaktion zwischen Immun- und Nervensystem für Entzündung und Schmerz. Im TP 6 erforschen wir die neuronalen und immunologischen Mechanismen der Neuro-Immunmodulation der Arthritis.

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

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

B-Lymphozyten sind für die Pathogenese entzündlicher Erkrankungen wichtig. Eine zentrale Frage lautet: Welche Funktion der B-Zellen ist pathogenetisch relevant? Neben der Antikörperproduktion kommen hier u.a. die Fähigkeiten der B-Lymphozyten zur Antigenpräsentation, Ko-Stimulation und Zytokinproduktion in Frage. Dies wird in einem Mausmodell der Arthritis untersucht. B-Zellen werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Arthritis-Pathogenese depletiert. Mit geeigneten knockout-Mäusen und Antikörpern werden bestimmte Funktionen der B-Zellen gezielt blockiert.

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

**PET/CT zur Darstellung von Infektion und Entzündung: Reduction, Refinement und Replacement von Tierversuchen** (Prof. Dr. Thomas Kamradt), BMBF 2008-2011

Ersatz der in murinen Arthritismodellen für die Bewertung von Entzündung und Destruktion verwendeten histopathologischen und immunhistochemischen Methoden durch die nicht-invasive 18F-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie (PET/CT)-*In vivo*-Bildgebung (Abb.)

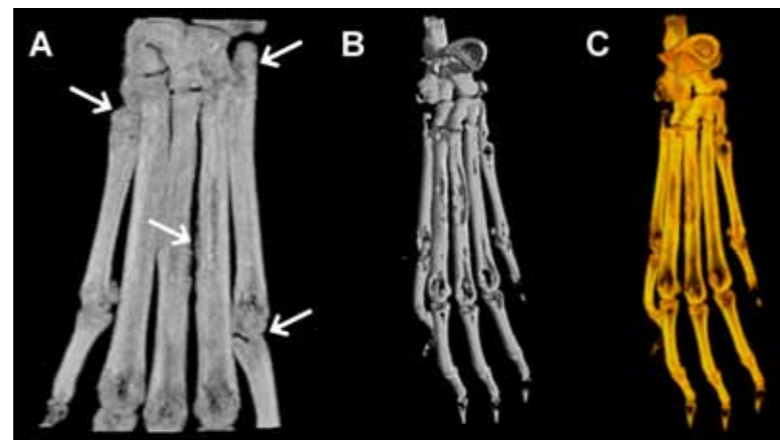


Abb:  $\mu$ CT-Aufnahme der Hinterpfote einer Maus mit chronischer G6PI-Arthritis. A, In hochauflösenden CT-Aufnahmen der Hinterpfote einer Maus mit fortgeschrittener G6PI-Arthritis zeigen sich erosive Läsionen an den Oberflächen der Gelenkknochen (Pfeile). B, Durch Oberflächenrenderung lassen sich Bereiche mit pathologischen Veränderungen der Knochenoberfläche identifizieren. C, Bereiche mit verringerter Dichte des Knochens werden in der Volumenrenderung dunkel dargestellt.

Fig:  $\mu$ CT imaging of a mouse hind paw with chronic G6PI arthritis. A, High resolution CT imaging of a mouse hind paw reveals erosive lesions in the stage of advanced G6PI arthritis (arrows).

B, Surface rendering allows identification of areas with pathological alterations of bone surface.

C, Reduction of bone density is visualized by volume rendering.

## Weitere Projekte

**Funktion von regulatorischen T-Lymphozyten bei der Modulation autoimmuner Attacken auf das ZNS - Untersuchungen anhand des Tiermodells EAE**

(Dr. Sylvia Heink)

Research at the Institute of Immunology focuses 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

**Osteoimmunological Interactions at the Switch from Acute to Chronic Arthritis**

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

**Imprinting of the Pathogenic Memory for Rheumatic Inflammation, TP 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 time points 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. The planned experimental work will therefore consist of selective depletion of Treg at different time points during arthritis pathogenesis. Complementing this approach, we will adoptively transfer Treg into arthritic or pre-arthritic animals. The transgenic mouse-model employed allows for the selective transfer of either naive or antigen-experienced Treg, which means that we will be able to assess the relevance of the Tregs' prior history for their effector function. Finally, we will assess if Tregs can regulate joint resident cells (fibroblast like synovial cells, osteoclasts) in addition to regulating Th cells.

**Neuroimmune connections in inflammation and pain, TP 6: Neuro-Immunomodulation of Arthritis**

Aim of the consortium: investigation into the importance of the interaction between the immune system and the nervous system in inflammation and pain. Aim of subproject 6: Research into the neuronal and immunological mechanisms of neuro-immunomodulation of arthritis.

## Further projects

**Capacity of regulatory T-lymphocytes to influence autoimmune attacks on the brain - examination of different EAE models**

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

B-Lymphocytes are essential in the pathogenesis of inflammatory diseases. A central question thereby is: Through which function do B-lymphocytes contribute to the pathogenesis? They can either be involved through the production of (auto-)antibodies, through antigen presentation, co-stimulation or through the production of cytokines. This is currently investigated in an animal model for the human autoimmune disease Rheumatoid Arthritis, the Glucose-6-Phosphate-Isomerase induced arthritis model. After arthritis induction in susceptible mouse strains, we are depleting the B cells at different time points in the course of the disease. By using appropriate knock out mice or by applying specific antibodies, the different functions, through which B lymphocytes may contribute to the pathogenesis, are specifically inhibited and can thereby be analysed.

**PET/CT for non-invasive monitoring of joint inflammation. Reduction, refinement and replacement of animal experimentation**

Replacement of histopathological and immunohistochemical methods used for inflammation and destruction assessment in murine arthritis models by non-invasive 18F-FDG F-18 positron emission tomography computed tomography imaging *in vivo* (Fig.)

## Publications

- Drube S, et al. The receptor tyrosine kinase c-Kit controls IL-33 receptor signaling in mast cells. *Blood*. 2010, 115:3899-906
- Irmeler IM, et al. In vivo molecular imaging of experimental joint inflammation by combined 18F-FDG positron emission tomography and computed tomography. *Arthritis Res Ther*. 2010, 12:R203
- Frey O, et al. Inducible costimulator (ICOS) blockade inhibits accumulation of polyfunctional T helper 1/T helper 17 cells and mitigates autoimmune arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010, 69:1495-501
- Frey O, et al. Regulatory T cells control the transition from acute into chronic inflammation in glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010, 69:1511-8.
- Muñoz M, et al. Interleukin (IL)-23 mediates *Toxoplasma gondii*-induced immunopathology in the gut via matrix metalloproteinase-2 and IL-22 but independent of IL-17. *J Exp Med*. 2009, 206:3047-59.

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 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 (BA) sowie für weitere Lehraufgaben (Zahnmedizin, Pharmazie, Molekulare Medizin).

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

## Forschungsprojekte

### GAMMA: 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 2008–2010

Mit neuen Methoden auf der Basis der Kalman-Filtertheorie und gekoppelter Hilbert-Resonanzfilter soll ein neues qualitatives Niveau der zeitvarianten multivariaten Synchronisations- und Phasenkopplungsanalyse erreicht werden. Dies betrifft die Adaptionsfähigkeit und die Optimierung der Zeit-Frequenzauflösung (Filter) der Verfahren. Die Neuentwicklungen werden mit EEG/MEG-Daten (Sensorraum) und mit Aktivitätsverläufen von modellierten EEG/MEG-Quellen (Quellenraum) getestet. Der Gamma-Frequenzbereich soll bevorzugt untersucht werden.

### NEO: Zeitvariante multivariate Analyse und Modellierung des EEG und vegetativer Größen (Herzfrequenz, Atmung) und deren Wechselwirkungen vor, während und nach EEG-Burstaktivität im ruhigen Schlaf von unreifen und reifen Neugeborenen

(Prof. Dr. Herbert Witte), DFG 2008–2010

Die zeitliche Dynamik von Signal- und Kopplungseigenschaften vegetativer Größen und des EEG sollen mit zeitvarianten Verfahren untersucht werden. Im Mittelpunkt stehen Verfahren zur Identifikation und Quantifizierung dynamischer, gerichteter Interaktionen als Indikatoren für Wechselbeziehungen zwischen dem autonomen und dem zentralen Nervensystem. Dafür werden lineare und nichtlineare Verfahren entwickelt bzw. weiterentwickelt. Zur Testung werden Simulationen (Systemmodelle) und gemessene Daten eingesetzt.

### 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. Schlechte SNPs zeichnen sich vor allem dadurch aus, dass sich a) die Signal-Intensitäten der verschiedenen Genotypen überlappen oder b) die Ellipsen der Signal-Intensitäten langgestreckt sind oder c) mehr als drei Clusterschwerpunkte vorliegen. Ziel des Projekts ist die Entwicklung statistischer Methoden zur Identifikation der Anzahl von Clustern in einem Cluster-Plot. Für die Nutzung in Anwendungen sollen die Verfahren in einer benutzerfreundlichen Software, z.B. in R implementiert werden, und zwar so, dass sie auch in genomweiten Assoziationsstudien mit einer Million SNPs angewendet werden kann.

### Bernstein-Gruppe Computational Neuroscience Jena (BGCNJ) (Prof. Dr. Herbert Witte), BMBF 2007–2010

Die wissenschaftlichen Zielstellungen der Forschergruppe (Förderung: 1,3 Mio. für 3 Jahre, u.a. eine W2-Professur) sind auf die Analyse und die Modellierung der zeitvarianten gerichteten Informationsübertragung zwischen interagierenden Hirnarealen der Schmerzverarbeitung auf der Grundlage von Daten der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie, der Elektroenzephalographie und der Magnetoenzephalographie fokussiert. Diese Forschergruppe (J. Haueisen, W. Miltner, J. Reichenbach, H. Witte) ist Teil des Nationalen Bernstein-Netzwerkes „Computational Neuroscience“.

### Entwicklung von Verfahren zur Musterdetektion und -klassifizierung und Einsatz von Verfahren zur zeitvarianten Quantifizierung des gerichteten Informations-transfers für simultan registrierte, ereigniskorrelierte sensorische EEG/MEG- und fMRT/EEG-Aktivität

(Prof. Dr. Herbert Witte), IZKF 2007–2009

Das Projekt hat die Weiter- und Neuentwicklung von Methoden zur Analyse der Informationsübertragung zwischen Hirnarealen aus fMRT- sowie EEG/MEG-Daten zum Inhalt. Diese Methoden werden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie und der Klinik für Neurologie für klinische Fragestellungen adaptiert und getestet. Insbesondere für multivariate EEG/MEG-Daten werden modellbasierte Verfahren zur Analyse linearer und nichtlinearer Phasen- und Frequenzbeziehungen entwickelt und eingesetzt (Abb).

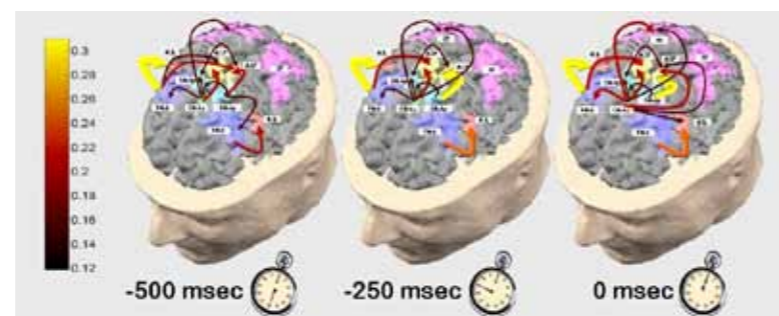


Abb: Modellbasierte Analyse der gerichteten kortikalen Interaktionen vor der Ausführung einer komplexen Bewegung

Fig: Model-based analysis of directed cortical interactions preceding a complex movement (Witte et al., *Methods Inf Med*, 2009, 48:18–28)

## Weitere Projekte

### NEUROMATH: Neue Methoden zur Schätzung von Aktivität und Konnektivität im menschlichen Gehirn

(Prof. Fabio Babiloni, Rom)

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 (ZKS).

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

## Research projects

### GAMMA: New methods and analysis strategies for the quantification of time-variant coupling and synchronization characteristics between oscillatory EEG/MEG-activity of different frequencies with a focus on Gamma-activity

New methods to quantify time-variant synchronization and phase coupling using new approaches based on the Kalman-filtering theory and coupled Hilbert-filter will be developed. The aim is to improve the adaptability and optimization of the time-frequency resolution of the methods. The new methods shall be tested using EEG/MEG data and activity characteristics of modeled EEG/MEG sources. The gamma frequency will be primarily analyzed.

### Time-variant multivariate analysis and modelling of the EEG and vegetative parameters (heart rate, respiration) and their interactions before, during and after EEG-burst activity of preterm and fullterm neonates during quiet sleep

The temporal dynamics of signal and coupling characteristics of vegetative parameters and the EEG shall be examined with time-variant methods. Methods for the identification and quantification of dynamic directed interactions as an indicator of coordination between the autonomic and central nervous system will be the focus of the investigation. Therefore, linear and non-linear methods will be developed or refined. Simulations (system models) and measured data will be used for the testing of system characteristics.

### Automatic evaluation of ABC-Clusterplots

Visual inspection of the clusterplot for each trait-associated SNP still remains the recommended strategy for determining accuracy in genotyping, yet this requires two independent reviewers and is time-consuming. Automated procedures are increasingly necessary to enable large-scale genotyping of up to hundreds of thousands of SNPs per assay. This project aims to establish model-based gene calling algorithms, which can be performed unsupervised. A further aim of the project is the development of user-friendly software e.g. the statistical package R.

## Further projects

### NEUROMATH: Advanced methods for the estimation of human brain activity and connectivity

### Bernstein Group Computational Neuroscience Jena (BGCNJ): „Model-based, spatiotemporal systems analysis of the brain's neuromatrix of pain“

The scientific objectives of the Bernstein Group are the identification and quantification of time-variant directed information transfer between interacting areas of the brain's neuromatrix of pain on the basis of data derived from functional magnetic resonance imaging, electroencephalography and magnetoencephalography. The research group (J. Haueisen, W. Miltner, J. Reichenbach, H. Witte) is part of the "National Network Computational Neuroscience – Bernstein Partner".

### Development of methods for pattern recognition and classification of simultaneously registered event-correlated sensory EEG/MEG and fMRI/EEG activity, and application to the time-variant quantification of directed information transfer

The aim of this project is the development of methods for the analysis of information transfer between brain areas by means of fMRT- and EEG/MEG-data. These methods will be adapted and tested in cooperation with the departments of psychiatry and neurology. Model-based methods for the analysis of linear and non-linear phase- and frequency correlation will be developed and applied, particularly to multivariate EEG/MEG data (Fig.).

## Publications

- Schlattmann P, et al. Statistics in experimental cerebrovascular research; comparison of more than two groups with a continuous outcome variable. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 2010, 30:1558 – 1563
- Milde T, et al. A new Kalman filter approach for the estimation of high-dimensional time-variant multivariate AR models and its application in analysis of laser-evoked brain potentials. *Neuroimage*, 2010, 50:960 – 969
- Schwab K, et al. Nonlinear analysis and modeling of cortical activation and deactivation patterns in the immature fetal electrocorticogram. *Chaos*, 2009, 19:015111/1–8
- Hemmelmann D, et al. Modelling and analysis of time-variant directed interrelations between brain regions based on BOLD-signals. *Neuroimage*, 2009, 45:722 – 737
- Levy M, et al. Population pharmacokinetic analysis of the active product of dipyrone. *Int J Clin Pharmacol Ther.*, 2010, 48(12):791–7

Die Forschungsaktivitäten des Institutes sollen zu einem besseren Verständnis der komplexen Funktionen von Signalproteinen beitragen. Signalproteine erfüllen regulatorische Funktionen in Zellen und Organismen. Mit biochemischen Methoden sowie Techniken der molekularen Zellbiologie und Physiologie untersuchen die verschiedenen Projektgruppen 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 geben uns Einblick in die molekulare Pathologie ausgewählter Krankheiten. Das Institut koordiniert den seit dem WS 2009/10 angebotenen Studiengang MSc „Molekulare Medizin“ im Rahmen des interfacultären Studienprogramms „Biochemie/Molekularbiologie/Molekulare Medizin“.

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

## Forschungsprojekte

### Kompartimentierung der Ras Aktivität in Tumorzellen

(PD Dr. Ignacio Rubio/Prof. Dr. Frank-D. Böhmer), DFG 2007-2010

Ras-Proto-Onkogene kodieren für transformierende kleine GTPasen, die im Rahmen eines Reifungsprozesses an Endomembranen (endoplasmatisches Retikulum (ER) und Golgi-Apparat) auf dem Wege zur Plasmamembran post-translational modifiziert werden. Im vorliegenden Projekt untersuchen wir die Kompartimentierung der Ras Aktivität in Krebszellen, darunter Zellen der Akuten Myeloischen Leukämie, um zu klären, ob onkogenes Ras in Endomembranen vorkommt und dort funktionell wichtige Signale zur zellulären Transformation beiträgt.

### PI3K $\gamma$ als Mediator der septischen Enzephalopathie

(Prof. Reinhard Wetzker, Prof. Reinhard Bauer), DFG 2008-2013

Im Projekt wird der Beitrag des Signalproteins PI3K $\gamma$  in der Pathogenese der Septischen Enzephalopathie untersucht. Als Untersuchungsmodell dienen Mäuse, in denen durch bakterielle Infektion oder mit dem Mediator LPS septische Reaktionen induziert werden. Vergleichende Untersuchungen des Nervensystems an Mäusen, die PI3K $\gamma$  exprimieren, an PI3K $\gamma$ -defizienten Mäusen und an transgenen Tieren erlauben einen Einblick in das Funktionsmuster des Signalproteins PI3K $\gamma$  in der Pathogenese dieser Erkrankung. Diese Experimente werden durch entsprechende pharmakologische Ansätze mit spezifischen PI3K-Inhibitoren ergänzt. Die Untersuchungen sollen auch zur Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte zur Behandlung pathologischer Erscheinungen der Sepsis beitragen.

### Protein-Tyrosin-Phosphatasen: Struktur, Regulation und biologische Funktion

(Prof. Dr. Frank-D. Böhmer), EU 2007-2011

Der Schwerpunkt dieses Marie-Curie-Vorhabens, an dem 12 Labore aus Europa beteiligt sind, liegt auf der exzellenten Ausbildung junger Wissenschaftler auf dem gesamten Gebiet der Forschung zu Protein-Tyrosinphosphatasen (PTPs). Dies umfasst Strukturuntersuchungen ebenso, wie umfassende Screening-Vorhaben und vertiefte Forschungen zu Zellfunktionen. Die Forschung in Jena konzentriert sich auf die Identifizierung und Charakterisierung von PTPs für FLT3, ein Onkoprotein in der Akuten Myeloischen Leukämie.

### Kooperation von Onkogenen bei der AML – Tyrosinkinaseinhibitoren und Protein-Tyrosinphosphatasen

(Prof. Dr. Frank-D. Böhmer), Deutsche Krebshilfe 2008-2011

Das Netzwerk widmet sich der Aufklärung grundlegender Transformationsmechanismen in der Akuten Myeloischen Leukämie. Das Teilprojekt in Jena untersucht zum einen die Ursachen und Folgen der veränderten Lokalisation des mutierten Onkoproteins FLT3-ITD. Zum anderen werden neue Hemmstoffe für die FLT3-Signaltransduktion als potentielle Antitumormittel identifiziert und charakterisiert (Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Siavosh Mahboobi, Universität Regensburg).

### Regulation und Funktion der AMPK in Endothelzellen

(Prof. Dr. Regine Heller), DFG 2009-2011

Die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) agiert als Sensor des zellulären Energiestatus und ist zudem in die Regulation von zellulärer Homöostase und Signalübertragung einbezogen. Eigene Daten haben gezeigt, dass die AMPK in Endothelzellen durch angiogene Wachstumsfaktoren aktiviert wird und in die Regulation der Angiogenese einbezogen ist (Abb.) Im vorliegenden Projekt untersuchen wir Mechanismen, die dieser Wirkung zugrunde liegen. Insbesondere interessieren uns potentielle Targets der AMPK im Zytoskelett und die Rolle der AMPK in der Regulation von Barrierefunktion und Motilität der Endothelzellen.

The research activities in the institute are aimed at contributing 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 mouse 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. The institute coordinates the Master course „Molecular Medicine“ which started in WS 2009/2010 as a part of the interfaculty study program „Biochemistry/Molecular Biology/Molecular Medicine“.

## Research projects

### Compartmentalized signaling of Ras in cancer cells

Ras proto-oncogene(s) code for transforming GTPases that become post-translationally modified at endomembranes (Golgi and endoplasmic reticulum) on their way to the plasma membrane. In this project we address whether signaling by Ras-GTP at endomembranes is important for oncogenic transformation. To this end we attempt to determine the spatial dynamics of Ras signalling in cancer cells, such as Acute Myeloid Leukemia cells, and close an important gap in our understanding of the pathobiochemistry of Ras.

### PI3K $\gamma$ as a mediator of septic encephalopathy

The project aims at elucidating the contribution of PI3K $\gamma$  in the pathogenesis of septic encephalopathy. Using mice treated with LPS as a disease model, the signaling activities of PI3K $\gamma$  will be affected by genetic and pharmacological means, and typical behavioral and neuroanatomical changes in the animals will be investigated in a comparative manner. Mutational analysis includes PI3K $\gamma$  deficient mice and transgenic animals expressing biochemically-defined mutants of the signaling protein. Pharmacological treatment of mice administered with LPS allows comparative investigations of the effects of inhibitors specifically suppressing the enzymatic activity of the PI3K species  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  and  $\delta$ .

### PTP: Structure, Regulation and Biological Function

Focus of this Marie-Curie-Project is providing excellent education to young researchers in the field of protein-tyrosine phosphatase (PTP) research. 12 research labs in Europe participate in the network. The activities involve structural studies, screening projects, and in-depth studies of the cellular functions of specific PTPs. Research in Jena concentrates on the identification of PTPs for FLT3, an oncoprotein in Acute Myeloid Leukemia.

### Oncogene cooperation in AML – Tyrosine kinase inhibitors and protein-tyrosine phosphatases

The network addresses the fundamental mechanisms of cell transformation in Acute Myeloid Leukemia. The project in Jena investigates causes and consequences of the aberrant localization of the mutated oncoprotein FLT3-ITD. Alos, novel inhibitors for FLT3 signal transduction are identified and characterized as potential anti-leukemic agents (collaboration with Prof. Dr. Siavosh Mahboobi, Regensburg).

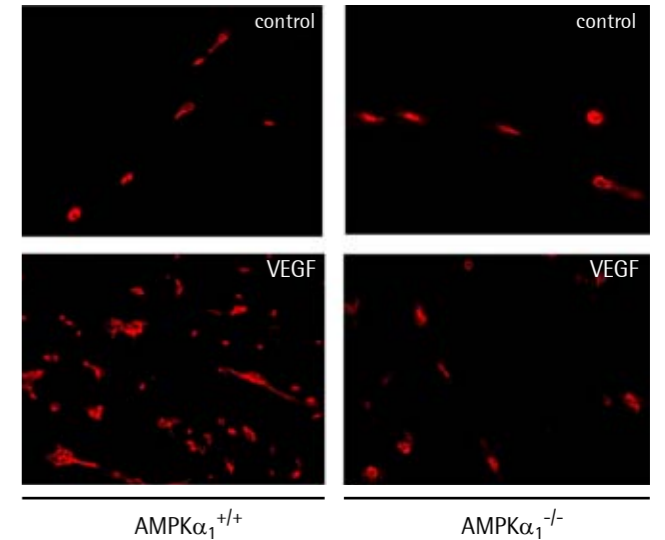


Abb.: AMPK $\alpha_1$  vermittelt die VEGF-induzierte Angiogenese in Matrigel Plugs. Matrigel mit oder ohne VEGF-Zusatz wurde subkutan in Wildtyp- oder AMPK $\alpha_1$  knockout-Mäuse injiziert. Die Plugs wurden nach 7 Tagen entfernt. Der Nachweis der Vaskularisierung erfolgte durch Anfärbung von Gewebeschnitten gegen den endothelialen Marker CD31.

Fig.: AMPK $\alpha_1$  mediates VEGF-induced angiogenesis in Matrigel Plugs. Matrigel with or without VEGF was subcutaneously injected in wild type or AMPK $\alpha_1$  knockout mice. Plugs were removed after 7 days. Vascularisation was evaluated by staining tissue sections against the endothelial marker protein CD31.

### Regulation and function of AMP-activated kinase in endothelial cells

AMPK generally acts as a sensor of cellular energy status but is also involved in the regulation of cellular homeostasis and signaling. Previous studies have shown that AMPK in endothelial cells is stimulated by angiogenic growth factors and involved in the regulation of angiogenesis (fig.) The current project addresses the underlying mechanisms. We are especially interested to identify potential cytoskeletal targets of AMPK and to understand its role in the regulation of endothelial barrier function and motility.

## Publications

- Rubio I, et al. Ras activation by the T-cell receptor proceeds at the plasma membrane and requires palmitoylation of N-Ras. *J Immunology*, 2010, 185:3536-43
- Walter B, et al. Age-dependent effects of gradual decreases in cerebral perfusion pressure on the neurochemical response in swine. *Intensive Care Med*, 2010, 36:1067-75
- Schmidt-Arras D, et al. Anchoring of FLT3 in the endoplasmic reticulum alters signaling quality. *Blood*, 2009, 113:3568-76
- Lehmann K, et al. PI3K $\gamma$  controls oxidative bursts in neutrophils via interactions with PKC $\alpha$  and p47phox. *Biochem J*, 2009, 419:603-10
- Stahmann N, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by vascular endothelial growth factor mediates endothelial angiogenesis independent of no synthase. *J Biol Chem*, 2010, 285:10638-52

Während des Berichtszeitraums wurde die Forschung auf Untersuchungen der adaptiven Immunreaktion der Atherosklerose weiter fokussiert. Die Zusammenarbeit mit dem Fritz Lipmann Institut (FLI) für Altersforschung (AG Falk Weih) wurde ausgebaut und intensiviert. Die Zusammenarbeit mit der University of Glasgow wurde initiiert, um die Untersuchungen mit Hilfe der Multiphotonenmikroskopie in Mausmodellen zu beschleunigen.

## Forschungsprojekte

### Rekrutierungsmechanismen von Blutmonozyten in die atherosklerotische Arterienwand hyperlipidämischer Mäuse

(G. Randolph, Mount Sinai School of Medicine), NIH 2008-2013

Die Rekrutierung von Blutmonozyten in die erkrankte Arterienwand wird durch Chemokine und deren Rezeptoren vermittelt; mit Hilfe hyperlipidämischer Mäuse und mehrerer Knockoutmodelle für Chemokinrezeptoren sollen die molekularen Mechanismen der Rekrutierung charakterisiert werden.

### Glukokortikoid-Rezeptor- und PPAR $\gamma$ -medierte Genmodulation Endotoxin-aktivierter Monozyten und der Kontaktallergie *in vivo*

(Dr. Rainer Spanbroek, Dr. Jan Tuckermann), DFG-2008-2012

Glukokortikoide (GK) werden zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen eingesetzt, teilweise mit erheblichen Nebenwirkungen. Untersucht werden soll, ob in Blutmonozyten *in vivo* – ähnlich wie in Makrophagen *in vitro* – eine synergistische Wirkung von GK und Proliferativen Peroxisomen Aktivator Rezeptor Gamma (PPAR $\gamma$ ) Agonisten besteht und dadurch die Verwendung geringerer Mengen an GK in entzündlichen Erkrankungen ermöglicht wird.

### Weitere Projekte

In einem weiteren Forschungsprojekt untersuchen wir die Innervation der erkrankten atherosklerotischen Arterienwand in Zusammenarbeit mit dem Institut für Molekularbiologie des Friedrich-Löffler Instituts für Tiergesundheit (Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas Mettenleiter) in Greifswald Insel Riems. Die Abbildung zeigt die Arbeitshypothese. Um die Existenz einer direkten axonalen Verknüpfung der erkrankten atherosklerotischen Arterienwand und dem zentralen Nervensystem nachzuweisen, werden retrovirale Tracermethoden (Pseudorabies Bartha Viren) eingesetzt.

Abb.: Hypothetische Choreographie einer Atherosklerose - Nervensystem Achse (ANSA). Aorta tertiäre Lymphorgane (ATLOs; Gräbner et al. 2009) werden durch Axone des peripheren Nervensystems innerviert, die aus para-aortalen Ganglien stammen. Diese sind mit Axonen primärer Neurone des zentralen Nervensystems verbunden (rote Pfeile). Die Entzündungsreaktion in ATLOs aktiviert die sekundären Neurone. Im zentralen Nervensystem werden die Signale der erkrankten Arterienwand integriert und projizieren in die Peripherie (schwarze Pfeile). Der Nachweis von ANSAs eröffnet die Möglichkeit neuer Therapiestrategien der Atherosklerose.

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas J. R. Habenicht  
 Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena  
 Andreas.Habenicht@mti.uni-jena.de  
 www.ivm.uniklinikum-jena.de

### Regulation adaptiver Immunreaktionen der Atherosklerose durch tertiäre Lymphorgane

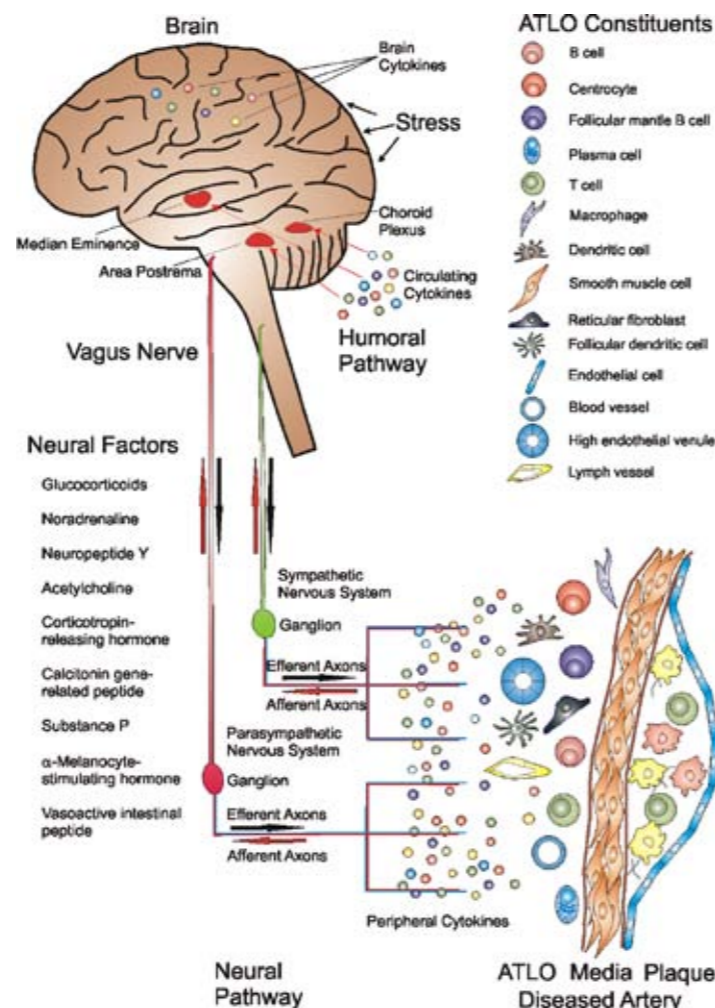
(Prof. Dr. Andreas Habenicht, Prof. Dr. Falk Weih), DFG 2007-2010

Adaptive Immunreaktionen gegen unbekannte Autoantigene der erkrankten Arterienwand werden in sogenannten tertiären Lymphorganen der Aorta durchgeführt. Wir verwenden eine Reihe molekularbiologischer Methoden, um die molekularen Mechanismen dieser Immunreaktionen aufzudecken (Abb.).

### Charakterisierung adaptiver Immunreaktionen in der ApoE Maus Aorta durch Multiphotonenmikroskopie

(Prof. Dr. Andreas Habenicht), DFG 2010-2013

Mechanismen und Bewegungsparameter von Leukozyten (T-Zellen, B-Zellen) in die erkrankte Arterienwand sind unbekannt. In diesem Projekt werden mit Hilfe der Multiphotonenmikroskopie Parameter der Leukozytenbewegung untersucht.



During this reporting period, the research of the institute focused on adaptive immune reactions in atherosclerosis. Collaborations with the Fritz Lipmann Institute for Ageing Research (group of F. Weih) were intensified. Collaborations with the University of Glasgow were initiated to examine leukocyte movement parameters using multiphoton microscopy in mouse models.

## Research projects

### Recruitment of Blood monocytes into the diseased arterial wall in hyperlipidemic mice

The recruitment of blood monocytes is mediated by a group of small molecular weight cytokines, i.e. chemokines and their receptors. We study molecular mechanisms of blood monocyte recruitment using hyperlipidemic mice.

### Glucocorticoid receptor- and PPAR $\gamma$ -mediated gene modulation of endotoxin activated monocytes and contact allergy *in vivo*

Glucocorticoids (GCs) are widely used in the treatment of inflammatory diseases despite having numerous side effects. We study if GCs and Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) act synergistically on blood monocytes *in vivo* -as they do on macrophages *in vitro*- thus reducing the dosage of GCs during the treatment of inflammatory disorders.

### Further projects

In a further research project we study direct axonal and polysynaptic connections between the diseased atherosclerotic aorta and the central nervous system in collaboration with the Friedrich-Löffler Institute for Animal Health in Greifswald Insel Riems (Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas Mettenleiter). The figure shows the working hypothesis. To delineate direct axonal and polysynaptic connections between the aorta and the central nervous system, we will use retroviral tracing technologies (pseudorabies virus Bartha).

Fig.: Hypothetical choreography of an atherosclerosis nervous system axis (ANSA). Aorta tertiary lymphoid organs (ATLOs; Gräbner et al. 2009) emerge from diseased arteries in atherosclerosis (lower right). There is a dense network of afferent (red) parasympathetic and sympathetic nerve axons (that extend into ATLOs) of neuronal cell bodies in parasympathetic paraaortic ganglia. The secondary neurons synapse to afferent axons of primary central nervous system (CNS) neuronal cell bodies which are located either in the spinal cord or brain (upper left). The afferent signals that have been received by CNS afferent/sensory neurons are integrated and then relayed to efferent axons (black) of CNS neuronal cell bodies. Efferent signals synapse in ganglia to the secondary efferent neuronal cell bodies of the peripheral nervous system which extend their axons directly to immune cells in ATLOs thereby completing the ANSA.

### Regulation of adaptive immune reactions in atherosclerosis by aorta tertiary lymphoid organs

Adaptive immune reactions against atherosclerosis are carried out in aorta tertiary lymphoid organs. We use a variety of molecular biology techniques and mouse models to investigate these mechanisms (Fig.).

### Application of multiphoton microscopy to uncover the regulation of adaptive immune reactions in atherosclerosis

Adaptive immune reactions against atherosclerosis are carried out in aorta tertiary lymphoid organs. Here, we use multiphoton microscopy and mouse models to investigate these mechanisms in collaboration with the University of Glasgow.

## Publications

- Mahshid Y, et al. High expression of 5-lipoxygenase in normal and malignant mantle zone B lymphocytes. BMC Immunol., 2009,10:2
- Gräbner R, et al. Lymphotoxin  $\beta$ -receptor signaling promotes tertiary lymphoid organogenesis in the aorta adventitia of aged ApoE<sup>-/-</sup> mice. J Exp Med., 2009, 206(1):233-248
- Ingersoll MA, et al. Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets. Blood, 2010, 115(3):e10-19
- Lötzer K, et al. Mouse Aorta Smooth Muscle Cells Differentiate Into Lymphoid Tissue Organizer-Like Cells on Combined Tumor Necrosis Factor Receptor-1/Lymphotoxin  $\beta$ -Receptor NF- $\kappa$ B Signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(3):395-402
- Rauch A, et al. Glucocorticoids Suppress Bone Formation by Attenuating Osteoblast Differentiation via the Monomeric Glucocorticoid Receptor. Cell Metab., 2010, 11(6):517-531.

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 in der postsynaptischen Membran von Neuronen, Schalten von Ionenkanälen und DNA-Reparaturvorgängen) eingesetzt werden. Die Arbeitsgruppe wurde 2010 in Lehrveranstaltungen im Bachelorstudiengang Biochemie/Molekularbiologie und im Masterstudiengang Molekulare Medizin eingebunden.

## Forschungsprojekte

### Quantitative multidimensionale Fluoreszenzmikroskopie (Prof. Dr. Christoph Biskup, Dr. Birgit Hoffmann)

In der konventionellen Fluoreszenzmikroskopie wird oft nur die Information über die Intensität der von einem Fluorophor emittierten Strahlung genutzt. Das Emissionslicht ist jedoch auch durch seine spektralen Eigenschaften, seine Polarisationsrichtung und die Fluoreszenzlebensdauer charakterisiert. Letztere wird durch die physikalische und chemische Umgebung des Fluorophors beeinflusst und kann damit Informationen über die molekulare Umgebung des Fluorophors liefern. Die Arbeitsgruppe hat mehrere Techniken zur spektral aufgelösten Fluoreszenzlebensdauer messung etabliert, die auf Einzelphotonenzählung oder einem Streak Camera System basieren. Anstatt der konventionell gemessenen Fluoreszenzabfallkurve erhält man so eine zeit- und spektral aufgelöste Oberfläche (Abb.2), die eine weiterreichende Analyse ermöglicht.

### Entwicklung und Untersuchung von Nanosensoren (Prof. Dr. Christoph Biskup), EU, TMBWK, BMBF 2006-2013

Fluoreszenzindikatorfarbstoffe, deren Fluoreszenz sich bei Bindung von Ionen oder Biomolekülen ändert, können dazu benutzt werden, die Konzentration dieser Analyte zu bestimmen. Oft wird jedoch die gemessene Fluoreszenzintensität nicht nur durch den Analyten, sondern auch durch andere Faktoren, wie Interaktion mit zellulären Proteinen und Inhomogenitäten im Beleuchtungsstrahlengang oder in der Indikatorverteilung verfälscht. Diese Probleme lassen sich durch die Einbettung der Indikatoren zusammen mit einem Referenzfarbstoff in Nanopartikel beheben. Die Polymermatrix schützt den Indikatorfarbstoff vor der Interaktion mit Proteinen, beeinträchtigt aber nicht die Analyterkennung. Das Signal des Referenzfarbstoffes kann dazu benutzt werden, eine Ungleichverteilung der Nanosensoren zu korrigieren. In verschiedenen Verbundprojekten, an denen die Arbeitsgruppe beteiligt ist, sollen neue Nanosensoren synthetisiert und deren Biokompatibilität untersucht werden.

### Optischer Nachweis von Protein-Protein-Interaktionen (Prof. Dr. Christoph Biskup, Dr. Birgit Hoffmann)

Fluoreszenzlebensdauer messungen können durch die Ausnutzung des als Förster-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) bezeichneten physikalischen Phänomens auch zum Nachweis der molekularen Nachbarschaft zwischen Proteinen eingesetzt werden. So kann 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.

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

### Struktur-Funktions-Beziehungen von Ionenkanälen (Prof. Dr. Christoph Biskup), DFG 2007-2011

Durch Kombination von optischen und elektrophysiologischen Techniken lässt sich das Schalten (gating) eines Ionenkanals mit anderen Ereignissen beispielsweise der Bindung von Liganden oder Konformationsänderungen korrelieren. Durch Verwendung von fluoreszenzmarkierten zyklischen Nucleotiden wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie II das Zusammenspiel von Ligandenbindung und Aktivierung von CNG- und HCN-Kanälen untersucht. Die Technik soll nun auf die Untersuchung von Glutamatrezeptoren ausgedehnt werden.

### Beteiligung von S100A11 an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (PD Dr. Christian Melle), Wilhelm-Sander-Stiftung 2006-2013

S100-Proteine können durch Bindung an Interaktionspartner deren Aktivität modulieren. Sie sind in verschiedene zelluläre Prozesse, beispielsweise die Zellzyklus-Regulation, Zellwachstum und Zellmotilität involviert. Wir konnten eine funktionelle Kollokalisierung von S100A11 mit Proteinen detektieren, die an der homologen Rekombinationsreparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen (DSB) beteiligt sind (Abb.1). Hierbei hängt das Erkennen der Orte mit DSB durch Rad54B von dessen Interaktion mit S100A11 ab. Im Rahmen dieses Projekts wollen wir detailliert untersuchen, wie S100A11 in den DNA-Reparaturprozess eingebunden ist.

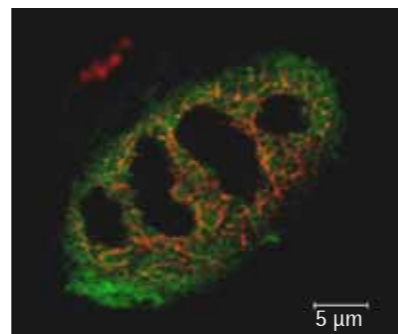
### Weitere Projekte

### Regulation der p21-Proteinstabilität durch S100A11 (PD Dr. Christian Melle)

### Herausragende Leistungen

Im Jahre 2010 richtete die Arbeitsgruppe einen internationalen Mikroskopie/Nanosensor Workshop in Jena/Dornburg aus, der durch die Europäische Union gefördert wurde.

Abb.1: S100A11 (grün) und Rad51 (rot) kolo-kalisieren mit geschädigter DNA im Kern von HaCaT-Keratinozyten. Fig.1: Co-localisation of S100A11 (green) and Rad51 (red) in the nucleus of HaCaT keratinocytes containing damaged DNA.



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 in the postsynaptic density of neurons, to elucidate DNA repair mechanisms and to investigate the gating of receptor channels. Since 2010 the group is offering seminars and courses for bachelor students of Biochemistry/Molecular biology and master students of Molecular Medicine.

## Research projects

### Quantitative multidimensional fluorescence microscopy

In conventional fluorescence microscopy only the information conferred by the fluorescence intensity is used. However, a fluorophore is not only characterized by the intensity of the emitted light, but also by its absorption and emission spectra, by its lifetime in the excited state and the polarization of the emitted light. The fluorescence lifetime does not only provide another dimension of contrast, but can also be exploited for functional imaging. It is sensitive to the physical and chemical environment of the fluorophore. As such it is an excellent reporter of its surroundings. The group has established several spectrally resolved fluorescence lifetime imaging techniques based on time-correlated single photon counting (TCSPC) and a streak camera system. Instead of a single fluorescence decay curve, which is obtained by conventional techniques, a fluorescence decay surface can be reconstructed from the data obtained by these techniques (Fig.2).

### Development of fluorescent nanosensors

Fluorescent ion indicators whose fluorescence changes upon the binding of ions or biomolecules can be used to measure the concentration of these analytes. Often, however, it is difficult to relate changes in the fluorescence intensity directly to the analyte concentration since the overall magnitude of the signal is also dependent on many other factors such as the local dye concentration or the illumination intensity. One way to overcome these problems is to incorporate the indicator dye together with a reference dye in the polymer matrix of nanoparticles. In this way it is possible to exploit the analyte recognition capabilities of the indicator and to correct for changes in the indicator concentration by taking into account the fluorescence signal of the reference dye. Moreover, the polymer matrix is able to inhibit protein-dye interactions.

### Optical protein-protein-interaction assays

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 (<10 nm) to each other. This enables visualizing 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.

### Outstanding achievements

In 2010, the biomolecular photonics group organized an international microscopy/nanosensor workshop, which was supported by the European Union.

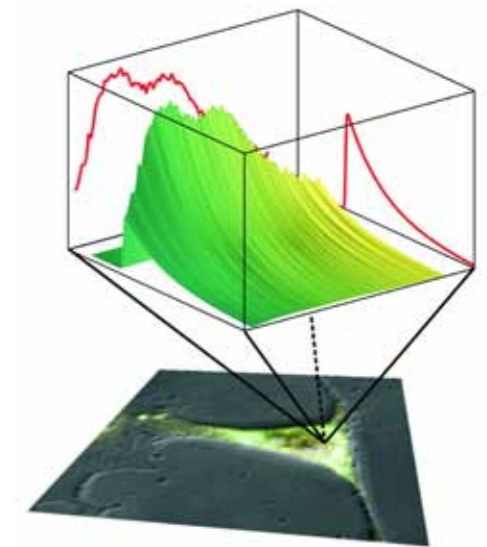


Abb.2: Oberfläche der zeitaufgelösten Fluoreszenzspektren bzw. spektral aufgelösten Fluoreszenzabklingkurven, die für jedes Voxel einer Zelle gemessen werden. Fig.2: Fluorescence decay surface recorded by multidimensional fluorescence microscopy techniques. For each voxel of a cell a time-resolved fluorescence spectrum is recorded.

### Structure-function relationships of ion channels

By combining optical and electrophysiological techniques the gating of ion channels can be correlated to other events such as the binding of ligands or conformational changes. By using fluorescently labeled cyclic nucleotides, ligand binding and activation of CNG- and HCN channels were studied in cooperation with the Institute of Physiology II. The technique will now be applied to glutamate receptors.

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

S100 proteins are able to bind and modulate activities of interacting proteins. In this way, S100 proteins are involved in the control of the cell cycle, cell growth and motility. Recently, we detected a functional co-localisation of S100A11 with proteins appearing in homologous recombination repair of DNA double strand breaks (DSB) (Fig.1). The recognition of the DSB by Rad54B depends on its interaction with S100A11. We analyse in detail the molecular mechanisms by which S100A11 is involved in DNA repair.

### Further projects

### Regulation of p21 protein stability by S100A11

### Publications

- Kwaiital M, et al. Combined bimolecular fluorescence complementation and Förster resonance energy transfer reveals ternary SNARE complex formation in living plant cells. *Plant Physiol*, 2010, 152:135-1147
- Kusch J, et al. Interdependence of receptor activation and ligand binding in HCN2 pacemaker channels. *Neuron*, 2010, 67:75-85
- Rubio I, et al. TCR-induced activation of Ras proceeds at the plasma membrane and requires palmitoylation of N-Ras. *J Immunol*, 2010, 185:3536-3543
- Stanca SE, et al. Intracellular ion monitoring using a gold-core polymer-shell nanosensor architecture. *Nanotechnology*, 2010, 21:055501
- Gorsler T, et al. DNA damage-induced translocation of S100A11 into the nucleus regulates cell proliferation. *BMC Cell Biol*, 2010, 11:100

Die intensive Beschäftigung mit entzündlichen Erkrankungen der arteriellen Gefäßwand führte zur Konzeption und Nutzung von Apparaturen, die eine detaillierte Analyse der Zell-Zell-Interaktionen verschiedener Immunzellen mit den klassischen Gefäßwandzellen und auch untereinander unter kontrollierten Temperatur- und Flussbedingungen sowie definierten Metabolitenkonzentrationen erlauben. Diese Arbeiten werden unterstützt durch neu beschaffte Großgeräte (CellCelector, FACS Canto II mit drei Lasern und Autoloader).

## Forschungsprojekte

**Weiterentwicklung des CellCelector-Systems für die Isolation größerer Mengen vitaler Zellen anhand von morphologischen Merkmalen und unterschiedlichen Expressionsniveaus spezifischer Oberflächenproteine**  
(Dr. Sandy Mosig), TAB 2008 - 2010

Das CellCelector-System erlaubt die schonende Isolation von vitalen Zellen aus einer Zellkulturumgebung. Dieses System wurde im Rahmen des Projekts so optimiert, dass eine leichte Identifikation und die subsequente Isolation von Zielzellen aus einer heterogenen Zellpopulation mittels morphologischer und anhand der Identifikation spezifischer Oberflächenmarker möglich ist. Ein besonderer Schwerpunkt der Entwicklung lag in einer Durchsatzsteigerung, ohne den Metabolismus der Zellen zu strapazieren.

**Entwicklung eines LABORs-Systems als *in vitro*-Diagnostiksystem zur Tierversuchersatzmethode in der vaskulären medizinischen Forschung**  
(Dr. Sandy Mosig), TAB 2010 - 2011

Es soll ein Flusskammersystem entwickelt werden, das es erlaubt, mittels optischer Methoden das Adhäsions- und Migrationsverhalten von Zellen in Echtzeit zu beobachten, das „LABORs“-System (Laminar flow Adhesion/transmigration Blood vessel Optical Real time surveillance). Ziel ist es, *in vitro* möglichst genau solche Bedingungen nachzustellen, wie sie im Gefäßsystem *in vivo* vorherrschen. Dadurch soll die Zahl der in der vaskulären Forschung benötigten Versuchstiere deutlich verringert werden (Abb.)

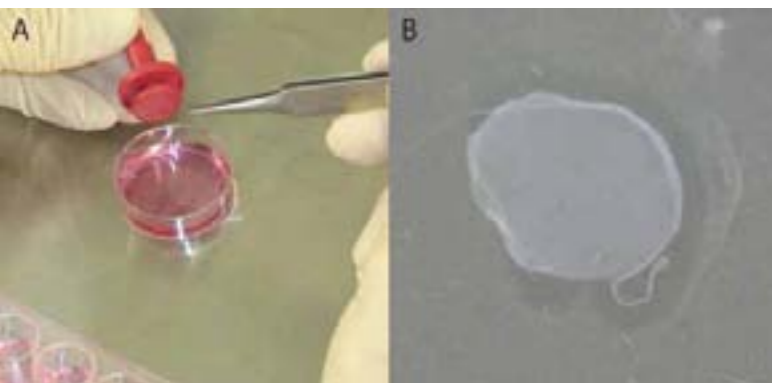


Abb.1: Erstellung künstlicher Blutgefäßgewebe aus einzelnen Zellschichten. A) Präparation von Einzellschichten mittels eines speziellen Stempelsystems. B) Gewebeschicht aus Endothelzellen für die Erzeugung künstlicher Blutgefäßgewebe.

Fig.1: Creation of artificial blood vessel tissue from individual cell layers. A) Preparation of single cell tissue sheets using a special stamp system. B) Tissue sheet of endothelial cells for the assembly of artificial blood vessel tissue.

Leiter: PD Dr. Harald Funke  
Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena  
Harald.Funke@mti.uni-jena.de  
www.molhaem.uniklinikum-jena.de

**Nachweis von autologem Blutdoping anhand von Markern der molekularen Immunantwort auf die sogenannte storage lesion** (Dr. Sandy Mosig), BISp 2010 - 2011

Gegenwärtig existieren keine verlässlichen Methoden, die den direkten Nachweis des Dopings mit Eigenblut erlauben. In Zusammenarbeit mit dem Sportmedizinischen Institut der Universität Freiburg entwickelt unsere Arbeitsgruppe Nachweismethoden für Blutdoping-Biomarker auf der Oberfläche von Immunzellen.

## Herausragende Leistungen

Der Arbeitsgruppenleiter ist Gründer und Mitorganisator einer der bedeutendsten deutschsprachigen Tagungen zur multiparametrischen Gendiagnostik, die jedes Jahr im Mai in der Evangelischen Akademie in Tutzing stattfindet.

A detailed dissection of the pathophysiology of arterial vascular diseases led to the conception and use of technical devices that allow a detailed observation of cell/cell interactions of different types of immune cells with each other and with other cells of the arterial wall using controlled temperature and flow conditions as well as defined metabolite concentrations. For this work we obtained new large scale equipment (CellCelector, FACS Canto II equipped with three lasers and an autoloader).

## Research projects

**Further development of the CellCelector System for the isolation of larger amounts of vital cells by using morphological criteria as well as the detection of expression of surface proteins**

The cellCelector System allows the gentle isolation of living cells from a culture plate. Work done in the current project improved the accuracy of cell detection by applying morphological as well as protein-specific cell surface staining techniques. Special emphasis was given to speeding up the selection process without having to compromise on the cells viability.

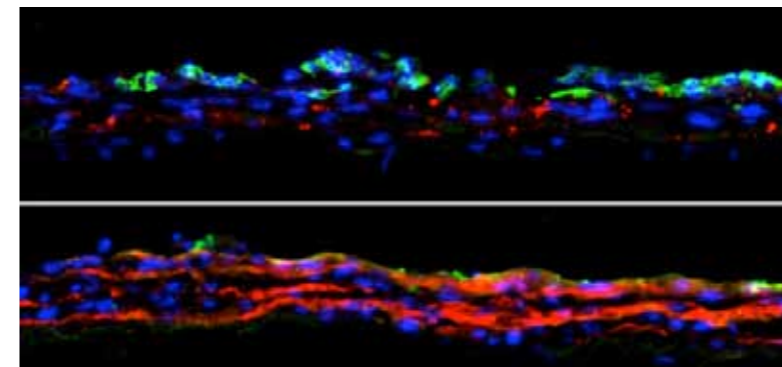


Abb.2: Konfokal-mikroskopische Aufnahme des Querschnitts assemblierter Blutgefäßgewebe. Die Gewebe wurden aus Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten (von oben nach unten) zusammengesetzt. Färbung der Zellkerne mit DAPI (blau), gegen die spezifischen Oberflächenproteine vWF (grün) für Endothelzellen und „smooth muscle actin“ (SMA, rot) für glatte Muskelzellen.

Fig.2: Confocal laser image of a cross section of an *in vitro* assembled blood vessel. The tissue was formed from endothelial cells, smooth muscle cells, and fibroblasts (top to bottom). Nuclei are blue (DAPI) vWF, used as a surface marker is green, and SMCs are identified by antibodies against smooth muscle actin (red).

**Development of a LABORs system for use as an *in vitro* diagnostics tool as an alternative to animal experiments in medical research**

A flow chamber system shall be developed that allows the real time surveillance of cell adhesion and migration using optical methods. This system, termed LABORs (laminar flow adhesion/transmigration blood vessel optical real time surveillance), shall be used to emulate *in vitro* as closely as possible the *in vivo* conditions of the vascular system. It is anticipated that the system will contribute to a significant reduction of experimental animals in vascular research (Fig.).

**Detection of autologous blood doping using markers of the molecular immune response to the so-called storage lesion**

Currently, there are no reliable methods available that allow a direct confirmation of doping using autologous blood. In collaboration with the Institute of Sports Medicine of the University of Freiburg our group is developing methods involving cell surface markers that are aimed at identifying blood doping.

## Outstanding achievements

The Head of the Working Group is the founder and co-organizer of one of the most prestigious annual German meetings on multiparametric gene diagnostics, which is held at the Evangelian Academy in Tutzing every May.

## Publications

- Mosig S, et al. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> monocytes in detoxification of oxidized LDL. FASEB J., 2009, 23:866-74
- Pottgiesser T, et al. Gene expression in the detection of autologous blood transfusion in sports - a pilot study. Vox Sang., 2009, 96:333-6
- Kühlenbaeumer G, et al. Genetic variants in the C-reactive protein gene are associated with microangiopathic ischemic stroke. Cerebrovasc Dis., 2010;30(5):476-82
- Wang X, et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients. Stroke. 2009, 40:683-95.
- Funke, H. Genexpressionsanalyse in Leukozyten - molekulare Jäger und Sammler. Trillium Report, 2009, 7:112-114

Die Arbeitsgruppe bildet den inter-fakultären Funktionsbereich „Biophysik“ im Zentrum für Molekulare Biomedizin, CMB. Durch den Umzug von Lobeda-Ost an den Beutenberg-Campus konnten die Arbeitsbedingungen deutlich verbessert werden. Die Arbeitsgruppe hat sich in der Etablierung des neuen Master-Studiengangs „Molecular Medicine“ sowie der Bachelor-Studiengänge „Biochemie/Molekularbiologie“ und „Biologie“ engagiert.

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. TP 5: Molekulare Mechanismen der Regulation von EAG-Kanälen durch HHDP und Evaluierung weiterer alternativer HHDP-Targets

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann), TMBWK 2009–2011

In diesem Projekt wird untersucht, in welcher Weise Häm und dessen Abbauprodukte (insbesondere Kohlenmonoxid und Bilirubin-Oxidationsendprodukte, BOXes) eine regulative Funktion auf Kaliumkanäle ausüben. Insbesondere 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/Physiologie und der klinischen Forschung verbindet (Abb.)

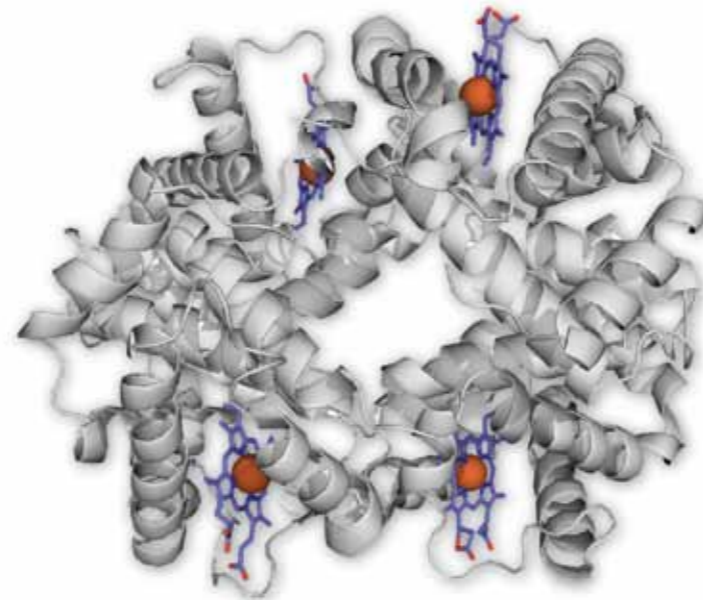


Abb.1: Molekulares Modell der zytosolischen Domänen des Slo1 BK-Kanals mit der Assoziation von vier Häm-Molekülen. Häm ist ein nichtgenomischer Regulator von BK-Kanälen

Fig.1: Molecular model of the cytosolic domains of Slo1 BK channel together with four associated heme molecules. Heme is a non-genomic regulator of BK channels (Tang et al., 2003).

### CONCO, Das Kegelschnecken-Genomprojekt für die Gesundheitsforschung

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

Angewandte Genomik der Kegelschnecken-Art *Conus consors* für die beschleunigte, preiswerte, sichere und ethischere Herstellung innovativer biomedizinischer Wirkstoffe.

### Weitere Projekte

#### Kopplung intrazellulärer Signale an die Schaltstrukturen von $K(Ca^{2+})$ -Kanälen über die S6/RCK-Elemente

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann)

#### 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)

#### 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)

#### Redox-sensitive Ionenkanäle und ROS-Dynamik in lebenden Einzelzellen

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann)

## Besondere Leistungen

2009 gelang die Etablierung des interdisziplinären Forschungskonsortiums „Häm und Häm-Abbauprodukte“ und die Einwerbung der ProExzellenz-Thüringen-Förderung mit einem Gesamtvolumen von einer Million Euro.

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

The research group forms the inter-faculty Department of Biophysics at the Center for Molecular Biomedicine, CMB. The relocation from Lobeda-Ost to the Beutenberg Campus considerably improved the working conditions. The research group contributed to the establishment of the novel Master programs “Molecular Medicine” as well as the Bachelor programs “Biochemistry/Molecular Biology” and “Biology”.

## Research projects

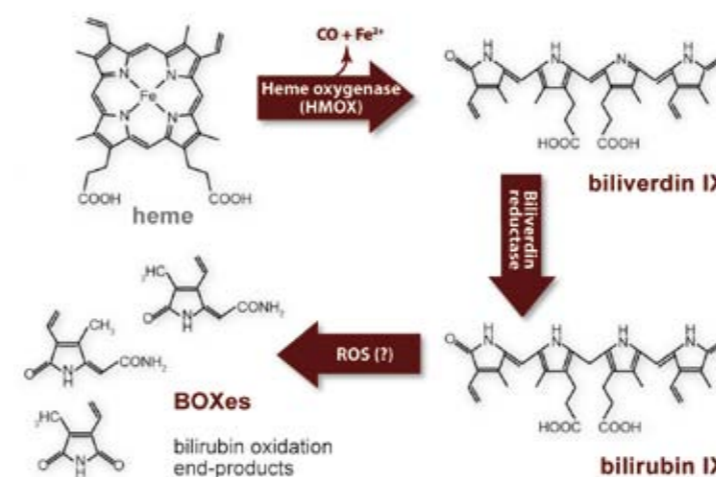


Abb.2: Abbaukaskade von Häm. Durch die Aktivität von Hämoxigenase wird Häm in Biliverdin IX,  $Fe^{2+}$  und das giftige Gas Kohlenmonoxid (CO) gespalten. Biliverdinreduktase baut Biliverdin weiter zu Bilirubin ab. Folgende oxidative Schritte führen zur Bildung von Bilirubin-Oxidationsendprodukten (BOXes), Substanzen, die bei verzögerten cerebralen Vasospasmen nach einem hämorrhagischen Schlaganfall eine Rolle spielen.

Fig.2: Degradation cascade of heme. Activity of heme oxygenases cleaves heme into biliverdin IX,  $Fe^{2+}$  and the poisonous gas carbon monoxide (CO). Biliverdin reductase further degrades biliverdin to bilirubin. Subsequent oxidative steps result in the formation of bilirubin oxidation end-products (BOXes), substances that are implicated in delayed cerebral vasospasms subsequent to hemorrhagic stroke.

### Heme and Heme Degradation Products: Alternative Functions and Signaling Mechanisms. TP 5 Molecular mechanisms of EAG channel regulation by HHDP and evaluation of further HHDP targets

In this project we investigate 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 (Fig).

### CONCO, The cone snail genome project for health

Applied genomics of the cone snail species *Conus consors* for the accelerated, cheaper, safer and more ethical production of innovative biomedical drugs.

## Further projects

### Coupling of intracellular signals to the gates of $K(Ca^{2+})$ channels via S6/RCK linker element

Molecular mechanism of development and progression of malignant melanoma: TP 8: 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.

Redox-sensitive ion channels and ROS dynamics in living single cells

## Outstanding achievements

In 2009, the interdisciplinary research consortium “Heme and Heme Degradation Products” could be established. It is supported by ProExcellence Thuringia with a total amount of one million Euro.

Professor Heinemann is the Spokesman of the University of Jena priority research area “Dynamics of Complex Biological Systems”.

## Publications

- Schirmeyer J, et al. A subtle alternative splicing event of the  $Na_v1.8$  voltage-gated sodium channel is conserved in human, rat, and mouse. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2010, 41: 310-314
- Gessner G, et al. The amiodarone derivative KB130015 activates hERG1 potassium channels via a novel mechanism. *European Journal of Pharmacology*, 2010, 632:52-59
- Hou S, et al. Bilirubin oxidation end products directly alter  $K^+$  channels important in the regulation of vascular tone. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2011, 31:102-112
- Kolbe K, et al. Cysteine 723 in the C-linker segment confers oxidation inhibition of hERG1 potassium channels. *Journal of Physiology*, 2010, 558:2999-3009
- Sahoo, N, et al. Current inhibition of human EAG1 potassium channel by the  $Ca^{2+}$ -binding protein S100B. *FEBS Letters*, 2010, 584:3896-3900

Schwerpunkte sind auf dem Gebiet der experimentellen Orthopädie die Implantatforschung zum regenerativen Knorpel- bzw. Knochenersatz (inkl. der *in vitro* Testung in Knorpelstanzen, der *in vivo* präklinischen und biomechanischen Testung im Groß-Tier und der vergleichenden Analyse in klinischen Studien) und die Ganganalyse zur Qualitätssicherung bei Prothesenimplantation und Knorpelersatz sowie auf dem Gebiet der experimentellen Rheumatologie die Pathogeneseforschung (inkl. der bioinformatisch gestützten Analyse der Genexpression in Synovialmembran bzw. isolierten synovialen Fibroblasten und der relativen Bedeutung von Faktoren wie Platelet-derived growth factor, Tumor Nekrose Faktor  $\alpha$  oder Transforming growth factor  $\beta$  1) und die Therapieoptimierung der rheumatoiden Arthritis.

## Forschungsprojekte

### „QuReGe“-Funktionelle Qualitätssicherung von Regenerativen Gewebersatzmaterialien für Knorpel und Meniskus

(Prof. Dr. Rainer W. Kinne), BMBF 2009 – 2012

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 6 bzw. 12 Monate im Knorpel verbleiben und dann biomechanisch untersucht werden.

### Biolinside“-Bioaktive Implantate zur Reparatur und Regeneration von Defekten des Weichgewebes

(Prof. Dr. Raimund W. Kinne), BMBF 2008 – 2011

Das 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 (Abb.1).

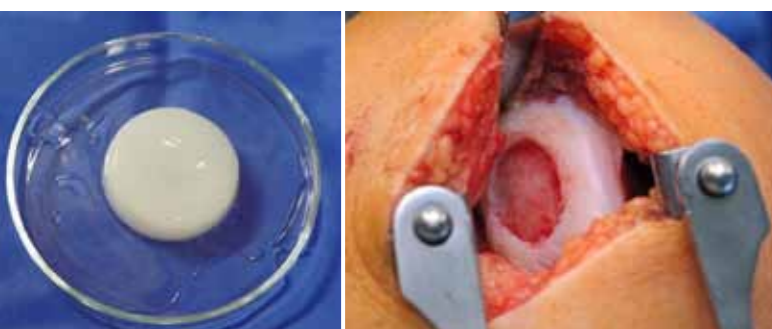


Abb.1: Implantat aus bakterieller Nanocellulose (links) als optimierter Ersatz für die geschädigte Knorpelmatrix (rechts).

Fig.1: Implant consisting of bacterial nanocellulose (left) as an optimized replacement for the damaged cartilage matrix (right).

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/forschung.html

### Prospektive randomisierte klinische Studie zur Evaluation von knorpelersetzenden Maßnahmen (OATS/ACT) am oberen Sprunggelenk

(PD Dr. Renée Fuhrmann, Prof. Dr. Raimund W. Kinne) Deutsche Arthrose-Hilfe 2008 – 2010

Diese prospektiv randomisierte klinische Studie (Level of evidence: I) hat das Ziel, die Wertigkeit von 2 verschiedenen Knorpelersatzverfahren (osteocondrale Transplantation bzw. autologe Chondrozytentransplantation) anhand von klinischen und radiologischen Kriterien vergleichend zu analysieren. Aufgrund der so gewonnenen Ergebnisse soll sich schließlich eine evidenzbasierte Therapieempfehlung für die Behandlung lokalisierter Knorpeldefekte am Talus ableiten lassen.

### Knochenersatzmaterialien zur Therapie der Osteoporose

(Prof. Dr. Rudolf-Albert Venbrocks, Prof. Dr. Raimund W. Kinne), BMBF 2008 – 2010

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

## Weitere Projekte

### LINCONET: Modellierung des genregulatorischen Netzwerks beim „Lineage Commitment“ von mesenchymalen Stammzellen

(Prof. Dr. Raimund W. Kinne)

### Analyse der Mechanismen bei der Chronifizierung der experimentellen Sepsis (Abb.2)

(Prof. Dr. Raimund W. Kinne) BMBF/CSCC 2010 – 2012

## Herausragende Leistungen

Im Rahmen von vier BMBF-Projekten und einem Arthrosehilfe-Projekt konnten Drittmittel in Höhe von insgesamt 1,5 Millionen Euro eingeworben werden. Professor Raimund Kinne ist Schwerpunktkoordinator im Vorstand des IZKF und damit an der Gestaltung der Forschungsschwerpunkte des Universitätsklinikums und der Kandidatenauswahl für verschiedene Nachwuchsförderprogramme aktiv beteiligt.

Research foci in the area of experimental orthopedics are implant research for regenerative cartilage- or bone replacement (including *in vitro* testing in cartilage plugs, *in vivo* preclinical and biomechanical testing in large animal models and comparative analysis in clinical studies) and gait analysis for the quality control in prosthesis implantation and cartilage replacement as well as in the area of experimental rheumatology pathogenesis research (including bioinformatically-based analysis of gene expression in synovial membrane or isolated synovial fibroblasts and the relative importance of factors such as platelet-derived growth factor, tumor necrosis factor or transforming growth factor- $\beta$  1) and therapy optimization in rheumatoid arthritis.

## Research projects

### „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 6 or 12 months in additional animal studies and will then be tested biomechanically.

### 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 (Fig.1).

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

This prospective randomized clinical study (level of evidence: I) has the aim to comparatively analyze the therapeutic value of 2 different cartilage replacement procedures (osteocondral transplantation or autologous chondrocyte transplantation) according to clinical and radiological criteria. Based on the results, an evidence-based therapy recommendation will be derived for the treatment of localized cartilage defects in the talus.

### 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).

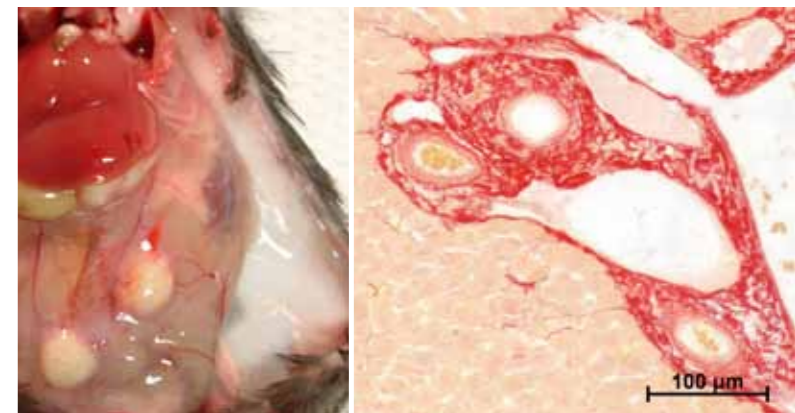


Abb. 2: Granulombildung in der Bauchhöhle (links) und Leberfibrose (rechts) als Zeichen einer chronifizierten (4 Wochen) experimentellen Sepsis in der Maus.

Fig.2: Granuloma formation in the peritoneum (left) and liver fibrosis (right) indicating a chronified (4 weeks) experimental sepsis in mice.

## Further projects

### LINCONET: Modelling the gene regulatory network underlying lineage commitment in human mesenchymal stem cells

### Analysis of the mechanisms of chronification in experimental sepsis (Fig.2)

## Outstanding achievements

In the framework of four BMBF projects and a Arthrosehilfe project, total grant funding of 1.5 Million Euro was received. Prof. Kinne is a research coordinator in the steering committee of the interdisciplinary center of clinical research and thus actively involved in the definition of the research foci of the Jena University Hospital and the selection of candidates for several programs for young academics.

## Publications

- Kunisch E, et al. Prostaglandin E2 differentially modulates pro-inflammatory/prodestructive effects of TNF-alpha on synovial fibroblasts via specific E prostanoid receptors/cAMP. *J Immunol.* 2009, 183:1328-36
- Pohlert D, et al. TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta. MolBasis* 2009, 1792:746-56
- Rauchhaus U, et al. Targeted delivery of liposomal dexamethasone phosphate to spleen provides a persistent therapeutic effect in rat antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1933-34
- Stuhlmüller B, et al. CD11c as a transcriptional biomarker to predict response to anti-TNF monotherapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010, 87:311-21
- Anderson R, et al. Liposomal encapsulation enhances and prolongs the anti-inflammatory effects of water-soluble dexamethasone phosphate in experimental adjuvant arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010, 12:R147



Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) wurde im Jahr 2010 in ein Zentrum für Radiologie mit den Instituten IDIR I und IDIR II umstrukturiert. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der vier Bereiche des IDIR I sind:

- Die Erforschung neuer Technologien in der Diagnostik und minimal-invasiven 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

### Klinische Relevanz einer Bildfusion von digitalen Röntgen-Mammogrammen mit Magnetresonanztomographie-Aufnahmen der Brust

(Prof. Dr. Werner A. Kaiser, Dr. Nicole V. Rüter), DFG 2009-2010

Röntgen- und MR-Mammographie gehören zu den wichtigsten Diagnoseverfahren beim invasiven Mammakarzinom. Die notwendige exakte topographische Korrelation zwischen beiden Verfahren ist insbesondere bei kleinsten Karzinomen anspruchsvoll, da die MRT als 3D-Verfahren ohne und die Röntgenmammographie als 2D-Verfahren mit Kompression der Mamma durchgeführt wird. Um dieses Problem zu lösen, soll eine automatische Bildfusion von Röntgen-Mammographie und MRT entwickelt werden.

### Entwicklung schneller, nichtinvasiver und hochauflösender Magnetresonanz-Angiographie-Sequenzen zur Segmentierung und Quantifizierung des zerebralen arteriellen und venösen Gefäßsystems

(Prof. Jürgen R. Reichenbach), DFG 2007-2011

Das Projekt hat die Entwicklung neuer MR-Sequenzen zur räumlich hochaufgelösten Darstellung des zerebralen arteriellen und venösen Gefäßsystems ohne Einsatz von Kontrastmitteln zum Ziel. Dabei werden die Time-of-Flight Angiographie (TOF) und die Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) in einer Sequenz vereint. Die potentiellen Anwendungsgebiete der Methode sind vielfältig. So können neben einer quantitativen Suszeptibilitätskartierung auch Gefäßbäume aus den Daten simuliert werden, was für eine detaillierte Kenntnis der Gefäßarchitektur sehr wichtig sein kann (Abb.2).

### 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

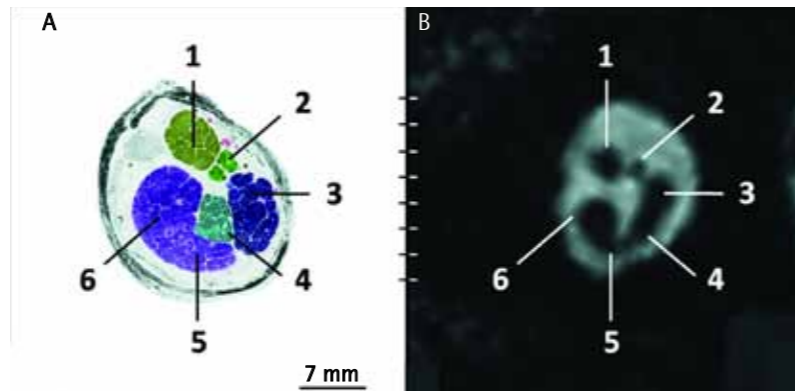


Abb.1: Erstmalige separate Darstellung des *Nervus Intermedius* (NI) *in vivo* getrennt vom *Nervus Facialis*: Lage des NI im mittleren Drittel des inneren Gehörganges. Semi-Dünnschicht-Präparat des linken inneren Gehörganges (A) und korrelierendes *in vivo*-Bild einer CISS-Sequenz (B) bei 3 Tesla mit Darstellung des *Nervus facialis*.

Fig.1: First-time representation of the NI *in vivo* separated from the *Nervus Facialis*: The intermediate position of the NI in the middle third of the IAC (A) and a correlating parasagittal *in vivo* CISS sequence image (B) at 3T.

*Nervus facialis* (1), NI (2), *Nervus vestibularis superior* (3), *Nervus vestibularis inferior* (4), „Haken“ des *Nervus cochlearis* (5) und des *Nervus cochlearis* (6).

### Prospektive, multizentrische Studie „battered child“

(Prof. Dr. Hans-J. Mentzel), kind & radiologie e.V. 2009-2011

In dieser Studie wird die Qualität der Röntgendiagnostik bei Verdacht auf Kindesmisshandlung (battered child) in Deutschland, Österreich, Schweiz erhoben. Dabei wird die Leitlinie „Verdacht auf Misshandlung – Bildgebende Diagnostik“ der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie sowie der Qualitätsstandard der angefertigten Aufnahmen überprüft. Hierzu werden prospektiv die vorgelegten radiologischen Untersuchungen (Röntgen, CT, MRT) im Konsensusverfahren analysiert.

### Herausragende Leistungen

Im Rahmen einer Gastprofessur an der Harvard Medical School nahm Professor Dr. Werner A. Kaiser Lehrtätigkeiten am Brigham and Women's Hospital in Boston, USA, wahr.

Das Institut engagiert sich erfolgreich in der Förderung des ärztlichen und wissenschaftlichen Nachwuchses: Drei Doktoranden erhielten 2009 und 2010 Promotionsstipendien des UKJ-Fördervereins, zwei Nachwuchsprojekte wurden vom IZKF und der FSU Jena gefördert und eine im Bereich Medizinische Physik angefertigte Physik-Diplomarbeit wurde 2010 mit dem Examenspreis der Physikalischen Fakultät ausgezeichnet. Die Sektion Kinderradiologie bietet jährlich ganztägige Workshops im Rahmen der Facharztweiterbildung an.

The Institute of Diagnostic and Interventional Radiology (IDIR) was restructured and renamed in a Center of Radiology comprised of the institutes IDIR I and IDIR II. The main scientific areas of IDIR I, consisting of four sections, 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 thermo therapy of tumors (Experimental Radiology Group, Prof. Dr. Ingrid Hilger)

## Research projects

### Clinical relevance of image fusion of digital X-ray mammograms with MR images of the breast

Breast cancer is the most frequent cancer in women. X-ray mammography and MR mammography are the most important diagnostic modalities but they yield different information (calcification vs. tumor angiogenesis). The essential exact topographic correlation between these two imaging modalities is challenging, especially in case of small cancers, because MR and X-ray are performed in completely different precision of the patient without and with compression of the breast, respectively. To solve this problem, an automatic fusion of images between X-ray and MR is developed.

### Development of fast non-invasive magnetic resonance angiography sequences for segmentation and quantification of the cerebral arterial and venous vascular system from high-resolution 3D data

The aim of this project is to develop MR sequences for high resolution mapping of the cerebral vascular arterial and venous system without administration of exogenous contrast agents by combining time-of-flight angiography (TOF) and susceptibility weighted imaging (SWI) into a novel sequence. Potential applications of the method are manifold. Besides quantitative susceptibility mapping, vessel trees can be simulated from the data, which may be important for an improved detailed understanding of vessel architecture (Fig.2).

### ultraMEDIS: 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.

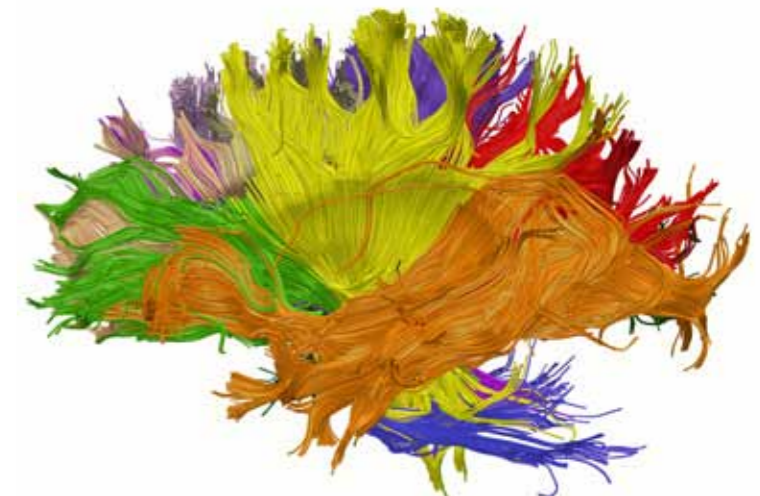


Abb.2: Farbliche Darstellung der intrakraniellen Faserbahnen *in vivo*. Moderne Clustertechniken separieren die Nervenfasern vollautomatisch und fassen sie zu einzelnen Faserbündeln zusammen. Fig.2: Color-coded visualization of intracranial bundles of nerve fibers *in vivo*. By applying modern post-processing cluster techniques, fiber tracts were separated to achieve the fully automatic extraction of the nerve fiber bundles.

### Prospective, multi-center study „battered child“

This study ascertains the quality of radiological diagnostics on suspicion of battered children in Germany, Austria and Switzerland. The guideline „Suspicion of battered child – Imaging diagnostic“ of the Society of Pediatric Radiology and the quality standard of radiological images have been evaluated by analyzing the radiological examinations (CR, CT, MRI) by consensus.

### Outstanding achievements

In 2010, Prof. Dr. Werner A. Kaiser held an appointment as visiting Professor in Radiology at the Brigham and Women's hospital, Harvard Medical School, Boston, USA.

The Institute is successfully getting involved in the promotion of young scientists and physicians: In 2009 and 2010, three students received MD scholarships from the JUH-support association, two projects of young researchers were funded by the IZKF and the Jena University, and a diploma thesis, which has been prepared in the Medical Physics Group, was awarded the prize of the faculty of physics in 2010. The section of Pediatric Radiology provides annually full-day workshops as part of specialist training.

## Publications

- Baltzer PA, et al. False-positive findings at contrast-enhanced breast MRI: a BI-RADS descriptor study. *AJR Am J Roentgenol.* 2010,194:1658-63
- Kettering M, et al. Characterization of iron oxide nanoparticles adsorbed with cisplatin for biomedical applications. *Phys. Med. Biol.* 2009, 54:5109-2
- Burmeister HP, et al. Olfactory Bulb ventricles as a frequent finding – a myth or reality? Evaluation using high resolution 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Neuroscience* 2010, 172: 547-553
- Gussew A, et al. Time-resolved functional 1H MR spectroscopic detection of glutamate concentration changes in the brain during acute heat pain stimulation. *Neuroimage.* 2010, 49:1895-902
- Güllmar D, et al. Influence of anisotropic electrical conductivity in white matter tissue on the EEG/MEG forward and inverse solution. A high-resolution whole head simulation study. *Neuroimage.* 2010, 51:145-63

Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) wurde im Jahr 2010 in ein Zentrum für Radiologie mit den Instituten IDIR I und IDIR II umstrukturiert. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der zwei Sektionen des IDIR II sind:

- Die Erforschung neuer Technologien in der Diagnostik und minimal-invasiven Therapie des Mammakarzinoms mit der Magnetresonanztomographie (Sektion Allgemeine und Interventionelle Radiologie, PD. Dr. Ulf Teichgräber)
- Behandlung von Gefäßerkrankungen oder schmerztherapeutische Verfahren mit Schwerpunkt auf endovaskuläre Behandlung des ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfalles (Sektion Neuroradiologie, Prof. Dr. Thomas E. Mayer)

## Forschungsprojekte

**Entwicklung eines innovativen Instrumenten-Tracking-systems für MRT-gestützte Interventionen mit dynamischer Echtzeit-Bildebenenanpassung** (Dipl.-Inform. Felix Güttler, PD. Dr. Ulf Teichgräber), DFG 2010-2013

Moderne Hochfeld-Magnetresonanztomographen (MRT) verbinden die Vorteile hochauflösender Bildgebung mit der Patientenzugänglichkeit offener Niedrigfeld-Systeme. Dadurch entsteht die Möglichkeit, mit direktem Zugang zum Patienten auch komplexe MRT-gestützte Eingriffe ohne Strahlenexposition unter Echtzeit-Bildkontrolle durchzuführen. Für den komplikationsfreien Ablauf solcher Interventionen ist die exakte Ortsbestimmung und Darstellung der Interventionsinstrumente von entscheidender Bedeutung. Trackingsysteme können die Positionsbestimmung und Führung der Instrumente entscheidend unterstützen. Im Unterschied zu etablierten optischen Trackingsystemen, die durch das geringe Raumangebot in der MRT-Umgebung in ihrer Funktionsweise eingeschränkt sind, wird in diesem Projekt ein neuartiger Lösungsansatz verfolgt. Dieser basiert auf dem für den medizinischen Bereich bisher nicht erschlossenen Prinzip des Radiofrequenz-Tracking (RF). Diese Technik nutzt zur Lokalisation 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 Trackingalgorithmen und letztendlich die Miniaturisierung und Evaluation des Systems geplant (Abb.).

**Multizentrische Studie zur interventionellen Behandlung des Vasospasmus** (Prof. Dr. Thomas E. 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 der Implantation von Mikrokathetern über mehrere Tage und einer Dauerinfusion mit Nimodipin intraarteriell der cerebrale Vasospasmus angiographisch und klinisch effektiv behandelt werden kann. Es erfolgt ein Monitoring durch Perfusionsimaging.

komm. Direktor: PD Dr. Ulf K.-M. Teichgräber  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
radiologie@med.uni-jena.de  
www.idir.uniklinikum-jena.de/jdir2.html



Abb.1. MRT-gestützte Intervention. Die Interventionalisten kontrollieren den minimal-invasiven Eingriff durch einen In-Room Monitor (im Hintergrund).

Fig.1: MR-guided intervention. The interventionalists control the minimal-invasive operations through the in-room monitor (background).

**Dosisanpassung der Thrombozytenhemmung, gemäß Impedanzaggregometrie bei intrakraniellen Stents/ un-behandelten Stenosen** (Prof. Dr. Thomas E. 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

Dr. Matthias Dietzel erhielt 2010 den Förderpreis für Nachwuchswissenschaftler der Sächsischen Radiologischen Gesellschaft e.V. und der Thüringischen Gesellschaft für Radiologie und Nuklearmedizin e.V..

The Institute for Diagnostic and Interventional Radiology (IDIR) has been restructured in 2010 into the Centre for Radiology, which is itself divided into IDIR I and IDIR II. The scientific focal areas of both sections of IDIR II are:

- research of new technologies in diagnostics, instruments and methods for image-guided, minimal invasive therapies (section General and Interventional Radiology, PD. Dr. Ulf Teichgräber)
- treatment of vascular diseases or pain treatment methods focusing on endovascular treatment of ischemic and hemorrhagic strokes (section Neuroradiology, Prof. Dr. Thomas E. Mayer)

## Research projects

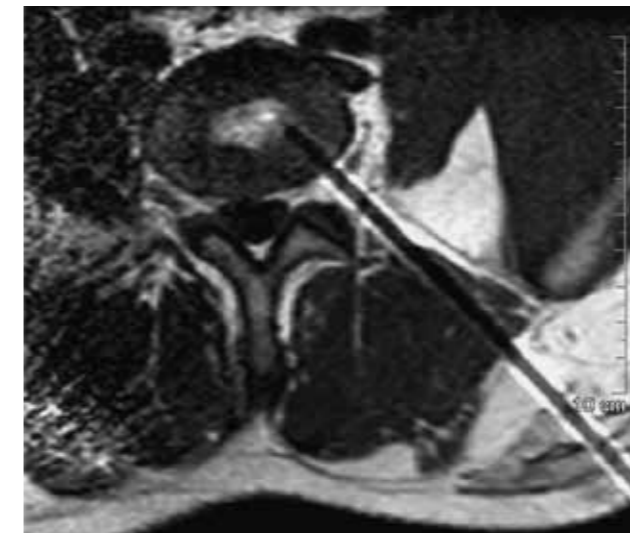


Abb.2. Echtzeit-MRT mit ungefähr einem Bild pro Sekunde. Die Instrumente sind so während des gesamten therapeutischen Eingriffs für den Operateur sichtbar, während die Organe bei exzellentem Weichteilkontrast dargestellt werden können.

Fig.2: A real-time MRI with approximately one image per second. The instruments are visible to the surgeon during the whole time of the therapeutic intervention, representing the organs with excellent soft tissue contrast.

**Development of an innovative tracking system for MRI-guided interventions with a dynamic real-time adaptation of imaging planes**

As opposed to established tracking systems, which are limited in their functionality by the little space within the MRI, this project focuses on a new approach to instrument tracking. This approach is based on radiofrequency (RF) tracking, which so far has not been explored for instrument tracking in the medical field. This technique uses time differences between high-frequency electromagnetic signals for exact localization. The main objective is to develop a wireless RF-tracking system that is intended to be used in open MRI systems, but is also compatible with closed-bore MRI systems. The system should be able to dynamically follow the image plane in real-time. This approach would preclude the necessity of manual image plane adjustment to an altered position of an interventional instrument during a procedure, and render this process fully automatic. To realize those objectives, the manufacturing of MR-compatible senders and receivers, the development of optimized tracking algorithms and the eventual miniaturization and evaluation of the system are planned.

**Multicentric study for interventional treatment of vasospasm**

No effective treatment for vasospasm is known to date. It often can lead to death or morbidity. After some pilot cases, it will be evaluated if cerebral vasospasm can be angiographically and effectively treated with the implantation of micro-catheters over several days and a continuous infusion Nimodipin intra-arterial. A monitoring occurs through perfusion imaging.

**Dose adjustment of platelet inhibition according to impedance aggregometry in intracranial stent/untreated stenosis**

The platelet inhibition required for a stent angioplasty showed to be ineffective with Aspirin as well as with Clopidogrel in approximately 30% of the cases. Thus, the thrombocyte inhibition with an eventual dose increase is recorded in this study. The number of microembolic events compared to patients that receive dose adjustment as well as the incident infarction is considered.

## Outstanding achievements

Dr. Matthias Dietzel was awarded the research prize of the radiologic societies of Saxonia and Thuringia in 2010.

## Publications

- Burmeister HP, et al. Olfactory Bulb ventricles as a frequent finding - a myth or reality? Evaluation using high resolution 3 Tesla magnetic resonance imaging. Neuroscience Epub 31.10.2010
- Ragoschke-Schumm A, et al. Decreased CSF-flow artefacts in T2 imaging of the cervical spine with periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER/BLADE). Neuroradiology. Epub 13.04.2010
- Hansch A, et al. Transarterial catheter embolization of a sarcoma for preoperative conditioning. Vasa. 2010 May;39(2):185-8.

Wissenschaftliche Schwerpunkte des Instituts sind die Erforschung der Mechanismen der Krebsentstehung, der Zellalterung sowie die Untersuchung chromosomaler Aberrationen und der Interphasekernstruktur. Mit der Berufung des neuen Institutsdirektors ist die funktionelle genetische Forschung unter Einsatz von Tiermodellen am Institut ausgebaut worden. Die Core Units „Transgene Mausmodelle“ und „Chipapplikationen“ der Fakultät des Universitätsklinikums wurden in das Institut integriert. Das diagnostische Spektrum des Instituts umfasst Molekulargenetik, Zytogenetik, Tumorzytogenetik sowie die molekulare Zytogenetik und wurde 2010 akkreditiert. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Praxis für Humangenetik am Zentrum für ambulante Medizin.

## Forschungsprojekte

### Ionentransporter und GABAerge Transmission

(Prof. Dr. Christian Hübner), DFG 2008-2010

In diesem Projekt wird die Rolle von Chloridtransportern für synaptische Inhibition untersucht. Dazu werden verschiedene Mausmutanten generiert und analysiert (Abb.1).

### Ein natürlicher Wirkstoff gegen Prostatakrebs

(Prof. Dr. Aria Baniahmad), Deutsche Krebshilfe 2010-2013

Wir konnten als erstes einen aktiven Naturstoff isolieren, die Substanz Atrarsäure (AA) von *Pygeum africanum*, dessen Rindenextrakt zur Behandlung von BPH und PCa eingesetzt wird. Im Rahmen dieses Projektes soll zum einen der molekulare Mechanismus der Hemmung des ARs und zum anderen die anti-Tumorwirkung von androgen-abhängigen und -unabhängigen PCa durch AA *in vivo* analysiert werden.

### Biochip für die Diagnose kolorektaler Tumore

(Prof. Dr. Ferdinand von Eggeling), BMBF 2007-2010

Im Rahmen eines BMBF-geförderten Projektes untersucht die Core Unit Chip Applications CUCA in Zusammenarbeit mit der Universität Lübeck und dem DKFZ potentiell diagnostisch nutzbare Marker für das Kolonkarzinom. Ziel ist die Entwicklung eines Screeningverfahrens, welches möglichst früh die Entwicklung eines Tumors im Serum anhand einer Proteinsignatur erkennt, und somit gezielte therapeutische Maßnahmen ermöglicht.

### Nachweis von kryptischen Veränderungen in bänderungs-zytogenetisch unauffälligen Fällen mit ALL

(PD Dr. Thomas Liehr), Monika-Kutzner-Stiftung 2009-2011

In diesem Projekt werden neue kryptische Aberrationen mittels selbst entwickelter „high resolution multicolor fluorescence in situ hybridization (FISH)“ Verfahren nachgewiesen, und die Häufigkeit dieser neu identifizierten Aberrationen in ALL Patienten mit und ohne bänderungszytogenetisch nachweisbare Veränderungen etabliert. Hierdurch soll insgesamt ein wesentlicher Beitrag zur Klassifikation der ALL in therapeutisch relevante Risikogruppen geleistet werden.

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

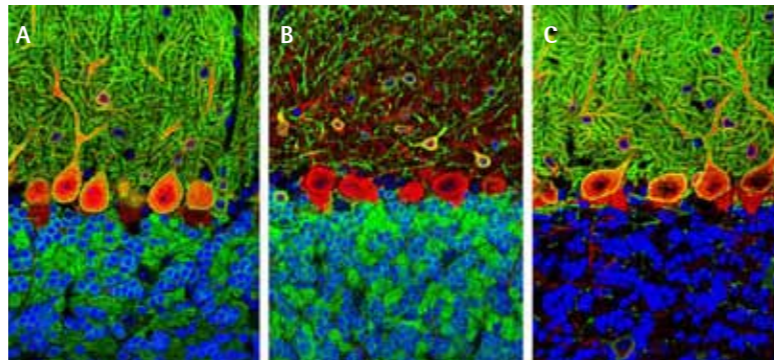


Abb.1: KCC2-Expression im Kleinhirn: A, Wildtyp; B, Purkinjezell-spezifischer Knockout; C, Körnerzell-spezifischer Knockout.

Fig.1: KCC2 expression in the cerebellum: A, wild-type; B, Purkinje-cell-specific knockout; C, granular-cell-specific knockout.

### Funktionelle Analyse der FAM134-Genfamilie und Pathophysiologie der FAM134B-assoziierten sensorischen und autonomen Neuropathie Typ 2

(Dr. Ingo Kurth/Prof. Dr. Christian Hübner), DFG 2010-2013

Ziel dieses Projekts ist die Untersuchung der Funktion des FAM134B Proteins und seiner Homologe, um so die Pathophysiologie der FAM134B assoziierten sensorischen und autonomen Polyneuropathie HSN2 aufzuklären (Abb.2).

### Weitere Projekte

#### Schilddrüsenhormon-regulierte Differenzierung von Neuroblastoma (Prof. Dr. Aria Baniahmad)

#### Funktionelle Untersuchung der neuronalen Anionenaustauscher mit transgenen Mausmodellen (Prof. Dr. Christian Hübner)

#### Bernstein Fokus Jena, TP 4: Erzeugung von Mausmodellen zur *in vivo*-Modulation der kortikalen Netzwerkaktivität: Aktivierung und Hemmung durch Licht (Prof. Dr. Christian Hübner)

#### Transgene Mausmodelle für die hereditäre spastische Paraplegie Typ 31 und axonale Degeneration (Prof. Dr. Thomas Deufel, Prof. Dr. Christian Hübner)

#### Charakterisierung genomischer Imbalancen bei kindlichen Nebennierentumoren (Dr. Anita Glaser, Prof. Dr. Ferdinand von Eggeling)

## Besondere Leistungen

Das Institut war im September 2010 Gastgeber der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Genetik „Evolution of Primates“. Mitarbeiter des Institutes organisierten das 2. PWG Treffen auf der 7th European Cytogenetics Conference 2009 in Stockholm. 2009 erschien das von PD Dr. Thomas Liehr herausgegebene Fachbuch „Fluorescence in situ Hybridization (FISH) Application guide“, ISBN-10: 3540705805; ISBN-13: 978-3540705802.

The identification of the molecular mechanisms of carcinogenesis, cellular senescence, the structure of chromosomes plus interphase architecture and the characterization of chromosomal aberrations are important topics of our scientific world. With the appointment of the new director in 2010 functional analysis of genetic disorders has been extended. The Core Units for “transgenic mouse models” and “chip applications” are now part of the institute. Since 2010 the diagnostic spectrum of the institute of human genetics which includes molecular genetics, cytogenetics, tumor cytogenetics and molecular cytogenetics has been accredited.

## Research projects

### Ion transporters and GABAergic Transmission

Aim of the project is the elucidation of the role of chloride transporters for neuronal homeostasis and synaptic inhibition (Fig.1).

### Inhibition of prostate cancer by a natural compound

We have isolated the first natural compound, atraric acid that inhibits the AR-mediated transactivation and prostate cancer growth. Within this project the detailed molecular mechanism of inhibition by atraric acid and its effect on androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer will be analyzed.

### Diagnostic serum protein chip validation for population wide colorectal cancer screening

Financed by the BMBF the CUCA investigates in cooperation with the university of Lübeck and the DKFZ the diagnostic potential of several tumor markers in colorectal carcinoma. The development of a screening tool is proposed that can detect as early as possible the development of a tumor by a serum based protein signature.

### Detection of cryptic chromosomal rearrangements in Acute lymphoblastic leukemia (ALL)

In this project new cryptic aberrations are identified by self-developed high resolution multicolor fluorescence in situ hybridization (FISH) approaches; also the frequency of these aberrations in ALL patients with and without cytogenetically detectable rearrangements. This study will provide essential data for cytogenetic classification of ALL into therapeutic relevant risk groups.

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

In this project we try to understand why loss of FAM134B results in a severe neurodegenerative disorder. Furthermore we will address the role of the other members of the FAM134 gene family (Fig.2).

## Outstanding achievements

The institute hosted the Conference of the German Genetics Society „Evolution of Primates“ in September 2010. Institute members organized the 2. PWG Meeting at the 7th European Cytogenetics Conference in Stockholm in 2009. PD Dr. Thomas Liehr edited „Fluorescence in situ Hybridization (FISH) Application guide“, ISBN-10: 3540705805; ISBN-13: 978-3540705802 in 2009.

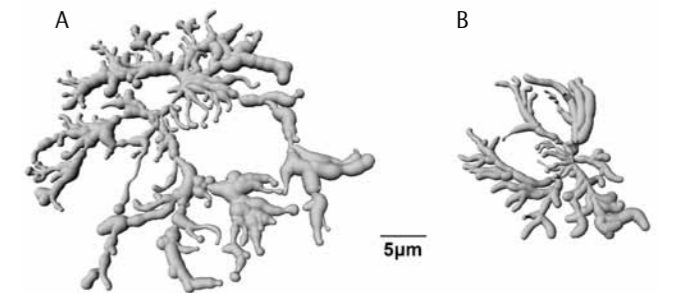


Abb.2: FAM134B-Knockdown in N2A-Zellen: Rekonstruktion des cisGolgi Apparats von Wildtyp (A) und Knockdown (B) Zellen.

Fig.2: FAM134B-knockdown in N2A-cells: reconstruction of the cisGolgi compartment in wild-type (A) and knockdown (B) cells

## Further projects

### Thyroid hormone regulated differentiation of neuroblastoma cells

### Functional analysis of neuronal anion-exchangers with transgenic mouse models

### Bernstein Focus Jena, Subproject 4: Generation of mouse models to modulate cortical network activity *in vivo*: excitation and inhibition by light

### Transgenic mouse models for hereditary spastic paraplegia SPG 31 and axonal degeneration

### Characterization of genomic imbalances in infantile tumors of the adrenal gland

## Publications

- Papioannou M, et al. The natural compound atraric acid is an antagonist of the human androgen receptor inhibiting cellular invasiveness and prostate cancer cell growth. *J Cell Mol Med.* 2009 Aug;13(8B): 2210-23.
- Kurth I, et al. Mutations in FAM134B, encoding a novel Golgi protein, cause severe sensory and autonomic neuropathy. *Nature Genetics*, 2009, 41(11): 1179-81
- F. Leviel\*, C.A. Hübner\*, et al. Identification of a novel amiloride-resistant, thiazide-sensitive NaCl reabsorption pathway in the distal nephron. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, 120(5): 1627-35.
- Melle C, et al. Proteomic analysis of human papillomavirus-related oral squamous cell carcinoma: identification of thioredoxin and epidermal-fatty acid binding protein as upregulated protein markers in microdissected tumor tissue. *Proteomics*. 2009 Apr;9(8): 2193-201.
- Mkrtchyan, M, et al. Early embryonic chromosome instability results in stable mosaic pattern in human tissues. *PLoS ONE* 2010, 5: e9591.

Die Forschungsaktivitäten des Instituts umfassen drei Schwerpunkte, zu denen die Identifizierung von Biomarkern der systemischen Inflammation/Sepsis sowie die Etablierung neuer diagnostischer Verfahren, der Aufbau und Betrieb von Biomaterialbanken und die Untersuchung von funktionellen und genetischen Aspekten erblicher neurogenetischer Erkrankungen gehören.

Das Institut versorgt mit ca. 3,7 Mio. Befunden pro Jahr das UKJ mit Laborleistungen aus den Bereichen Klinische Chemie, Hämatologie, Hämostaseologie, Urin-, Liquor-, Autoimmundiagnostik, Allergologie, Endokrinologie, Infektionserologie/ Hepatitis-Diagnostik molekularbiologische Diagnostik sowie Durchflusszytometrie und wurde 2010 re-akkreditiert. Das Institut ist in eine Vielzahl von Forschungskollaborationen in nationalen und internationalen Netzwerken eingebunden.

## Forschungsprojekte

### Neue analytische Methoden in der Labordiagnostik:

- Massenspektrometrische Identifizierung von neuen Biomarkern zur frühzeitigen Diagnostik der Sepsis
- Ramanspektroskopische Differenzierung und Identifizierung körpereigener Zellen und Mikroorganismen im Liquor für die medizinische Diagnostik
- BioOptiSens: Entwicklung und vergleichende Validierung und Evaluierung innovativer spektroskopischer Verfahren (SERS) zum Nachweis von Medikamenten und körpereigenen Substanzen in klinischen Proben

(Dr. Dr. Michael Kiehntopf) BMBF, DFG, TAB 2006-2015

In den letzten Jahren konnten wir mittels massenspektrometrischer Verfahren neue Biomarker identifizieren, die eine verbesserte Spezifität bei der Diskriminierung von nicht infektiös-bedingter systemischer Inflammation und Sepsis haben. In den aktuellen Projekten sollen jetzt Biomarker identifiziert werden, die dies zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung zulassen, um damit auch eine frühzeitige therapeutische Intervention zu ermöglichen. In zwei weiteren Teilprojekten kommen Ramanspektroskopische Methoden zum Nachweis von Bakterien und Zellen sowie auf der Basis von SERS zum Nachweis von Medikamenten und deren Metaboliten zum Einsatz.

### Planung, Aufbau und Betrieb einer integrierten Plasma- und Serum-Biomaterialbank im Rahmen von Forschungsnetzwerken (Dr. Dr. Michael Kiehntopf), BMBF 2007-2015

Aufbau und Betrieb der Biobank für das Kompetenznetz SEPSIS SepNet (Abb.2), das Netzwerk PROGRESS I: Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis, der Biobank für das Zentrum für Innovationskompetenz ZIK Septomics und der Biobank für das Integrierte Forschungs- & Behandlungszentrum Sepsis & Sepsisfolgen CSCC. Etablierung der ersten vollautomatisierten -80°C Biobank zur Lagerung von ca. 500.000 individuellen Proben. Integration und Zentralisierung des Liquid-Biobanking am UKJ. Aufbau einer zentralen integrierten Biobank Jena für das UKJ.

### Physiologische und pathologische Rolle von REEP1

(Dr. Christian Beetz), DFG 2008-2009

Mutationen in REEP1 verursachen SPG31, eine Form der erblichen spastischen Spinalparalysen. Im Rahmen des Projekts wurde erstmals das volle klinische und genetische Spektrum von SPG31 ermittelt. Für das Proteinprodukt von REEP1 wurden die subzelluläre Lokalisation und Interaktionspartner sowie die Bedeutung einzelner Teildomänen definiert.

komm. Direktor: Dr. Dr. Michael Kiehntopf  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Michael.Kiehntopf@med.uni-jena.de  
www.ickl.uniklinikum-jena.de

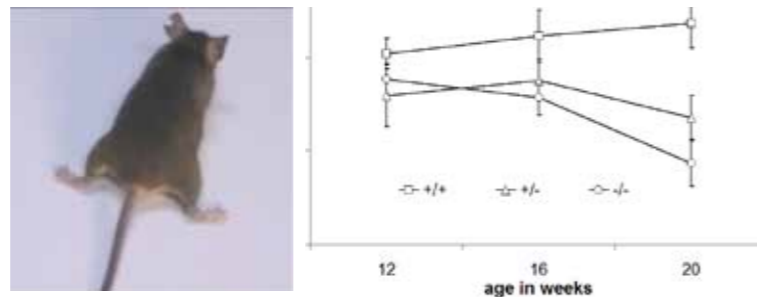


Abb.1: Reep1 knockout Maus von dorsal. Die Tiere zeigen eine progrediente Gangstörung, welche sich unter anderem als „Breitbeinigkeit“ äußert. Ein entsprechender Parameter (Winkel zwischen Fuss und Boden) ist schon im Alter von 16 bzw. 20 Wochen signifikant erniedrigt (Diagramm).

Fig.1: Reep1 knockout mouse from dorsal. The animals develop a progressive movement impairment, which becomes evident as a „broad-based gait“. Consequently, the foot-base-angle is significantly decreased after 16 and 20 weeks in homozygous and heterozygous animals, respectively (diagram).

### Mausmodell für die erbliche spastische Spinalparalyse Typ SPG31 (Prof. Dr. Thomas Deufel, Prof. Dr. Christian Hübner), DFG 2009-2011

Aufbauend auf Vorarbeiten der Arbeitsgruppe (s. oben) wurde eine Reep1 knockout Maus generiert. Die Tiere zeigen eine progrediente Gangstörung (Abb.1), die mit einer Degeneration corticospinaler Axone assoziiert ist. Sie repräsentieren damit ein valides SPG31 Tiermodell. Aktuelle Arbeiten zielen auf die Definition der subzellulären Pathologie mittels Ultrastrukturanalyse.

### Weitere Projekte

### Spurenelemente und oxidativer Status in HSP-Patienten (Dr. Klas Böer, Dr. Christian Beetz)

### SCA20: Suche nach weiteren Duplikationen in der kritischen Region auf Chromosom 11 (Dr. Christian Beetz)

### Entwicklung einer modifizierten MLPA-Methodik und Anwendung bei der genomischen Kopienzahlanalyse in Patienten mit erblichen Bewegungsstörungen (Dr. Christian Beetz)

### Charakterisierung einer neuen Form komplizierter spastischer Paraplegie (Dr. Christian Beetz)

### Besondere Leistungen

Dr. C. Beetz und Prof. C. Hübner organisierten im Sommer 2010 das IX. Symposium der Tom-Wahlig-Stiftung. Dieses hatte mit den erblichen spastischen Spinalparalysen (HSP) einen der Forschungsschwerpunkte des Instituts zum Inhalt. Für die zweitägige Veranstaltung in Halle/Saale konnten die bedeutendsten nationalen und internationalen HSP-Forscher als Redner gewonnen werden.

Research in our institute has a strong focus on three topics, first establishing and validation of innovative analytical techniques for identification of novel biomarkers in patients with systemic inflammation/sepsis, second set up and implementation of biomaterialbanks and third biochemical and functional genetic approaches to investigate disease mechanisms of hereditary neurogenetic disorders.

The diagnostic spectrum of the institute has been reaccredited in 2010, provides approx. 3.7 Mio 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. We are partners in various collaborative research programs in Jena as well as in German and European networks.

## Research projects

### Novel analytical techniques in in laboratory medicine:

- Multidimensional mass-spectrometry for early detection of severe sepsis
- Raman spectroscopic identification and differentiation of single blood cells and microorganism in liquor cerebrospinalis
- BioOptiSens: Comparative validation and evaluation methods for detection of SERS of drugs and endogenous substances in clinical specimens

Based on comparative protein profiling by mass spectrometry we have identified biomarkers that can be instrumental for differentiation of patients with sepsis from patients with non-infectious systemic inflammation. The current projects now aim at identifying further biomarkers that allow for early identification of these patients and thus for early therapeutic intervention of patients with sepsis. In two additional projects Raman spectroscopy has been used for detection and identification of bacteria and on the basis of SERS for detection of drugs and their metabolites.

### Implementation, set up and operation of central biobanking facilities for research networks

Implementation, set up and operation of the Biobank of the Competence Network Sepsis SepNet (Fig.2), the Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis PROGRESS I, the Centre for Innovation Competence Septomics and the Center for Sepsis Control & Care CSCC. Implementation of the first fully automated -80°C biobank with a capacity to store approx. 500.000 individual samples. Integration and centralization of liquid biobanking facilities at UKJ. Set up of a central biobanking core facility at UKJ.

### The physiological and pathological roles of REEP1

Mutations in REEP1 cause SPG31, one form of the hereditary spastic paraplegias. The project defined, for the first time, the complete clinical picture of SPG31 as well as the associated mutational spectrum. The protein product of REEP1 was characterised with regard to subcellular localisation and interaction partners as well as to the roles of specific subdomains.

### Mouse model for hereditary spastic paraplegia type SPG31

Building on a related project (see above) we generated a Reep1 knockout mouse. The animals show a progressive gait disorder (Fig.1) which is associated with degeneration of corticospinal tract axons. They therefore represent a valid animal model for SPG31. Currently, we are trying to define the subcellular correlate of the pathology by means of ultrastructural analyses.

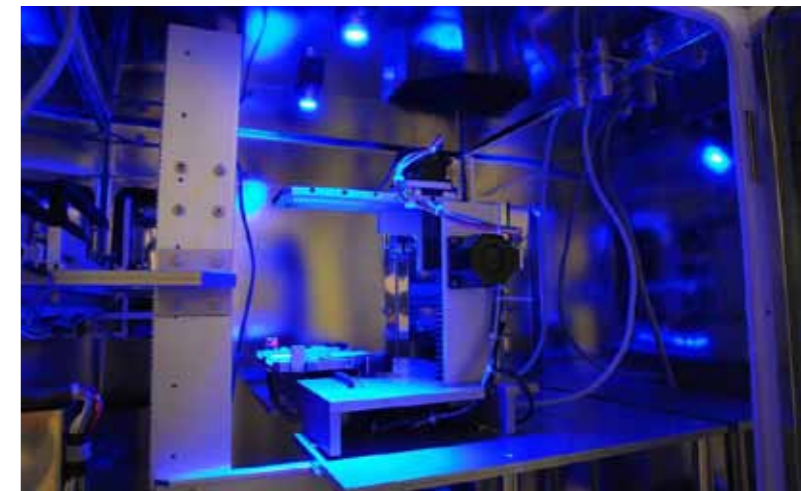


Abb.2: Transferstation (Probeneinlagerung und -entnahme) des voll automatisierten -80°C-Lagers der SepNetBiobank

Fig.2: Transferstation of the fully automated -80°C sample store of the SepNetBiobank.

## Further projects

### Micronutrients and oxidative state in HSP patients

### SCA20: Screening for additional duplications in the chromosome 11 critical region

### Application of a modified MLPA approach for identifying copy number mutations in patients with hereditary movement disorders

### Characterisation of a novel form of clinically complex hereditary spastic paraplegia

## Outstanding achievements

Dr. Christian Beetz and Prof. Christian Huebner organised the 2010 symposium of the Tom-Wahlig-Foundation. The focus of this two-day event was on the hereditary spastic paraplegias (HSPs), i.e. on one of the institute's major research topics. Leading national and international scientists from the HSP field contributed to the symposium with invited talks.

## Publications

- Kurth I\*, Pamminger T\*, et al. Mutations in FAM134B, encoding a newly identified Golgi protein, cause severe sensory and autonomic neuropathy. *Nat Genet*, 2009, 41:1179-1181
- Bauer P\*, Stevanin G\*, Beetz C\*, et al. A Spinocerebellar ataxia type 11 (SCA11) is a rare cause of dominant ataxia in European patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:1229-1232
- Harz\* M, Kiehntopf\* M, et al. Direct analysis of clinical relevant single bacterial cells from cerebrospinal fluid during bacterial meningitis by means of micro-Raman spectroscopy. *J Biophotonics*, 2009, 2:70-80
- Siegmund\* R, Kiehntopf\* M, Deufel T. Evaluation of two different albumin depletion strategies for improved analysis of human CSF by SELDI-TOF-MS. *Clin Biochem*. 2009, 42:1136-43
- Leviel F\*, Hübner CA\*, et al. The Na<sup>+</sup>-dependent chloride-bicarbonate exchanger SLC4A8 mediates an electroneutral Na<sup>+</sup> reabsorption process in the renal cortical collecting ducts of mice. *J Clin Invest*, 2010, 120:1627-1635

Das Institut versorgt das Universitätsklinikum 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 (ein Jahr) ausgebildet. Forschungsschwerpunkte sind Zoonosen, Zecken-assoziierte Infektionen, Diagnostik schwerer Infektionen und Sepsis, Interaktion von Tumorzellen und BCG sowie Therapieoptionen bei persistenten Infektionen oder Multiresistenz.

## 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 RT-PCRs zur Bestimmung der chlamydialen mRNA-Expression wurden mögliche genetische Marker für ein Therapiemonitoring definiert. Die Expressionsmuster verschiedener Chlamydiengene zeigten die differenzielle Wirksamkeit von Antibiotika. Besonders das Gen *groEL* (kodiert für HSP60) erscheint als ein geeigneter Marker für die Therapiekontrolle (Abb.1).

**Q-Fieber: Keimzahlquantifizierung, Methodenvergleiche und -entwicklung, Expositionsbestimmungen im Feld sowie Q-Fieber und Fatigue/Chronic Fatigue sowie Chronifizierung** (Dr. Katharina Boden, Prof. Dr. Eberhard Straube), BMBF 2007-2013

2005 fand ein Q-Fieber-Ausbruch in Jena mit über 300 Pneumonien statt. Interviews mit 460 Bewohnern im Ausbruchsbereich und serologische Untersuchungen ergaben neue Daten zu Risikofaktoren. Hohe Infektionsraten betrafen Berufstätige (25%). Dies stellt einen bedeutenden sozioökonomischen Faktor dar. Ein Screening von Schwangeren in zwei Q-Fieber-Ausbruchsbereichen ergab eine sehr geringe Komplikationsrate. Der Nachweis von *Coxiella burnetii* bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (CAPNETZ) lag deutschlandweit bei 3%.

**Differenzierte Rezidivprophylaxe des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms: Molekulare Teranostik auf fokussierten Responder-Arrays** (Prof. Dr. Eberhard Straube, Dr. rer. nat. Katja Schwarzer), PRO-INNO II/AiF 2007-2010

Zur adjuvanten Therapie des Blasenkarzinoms sehen internationale Leitlinien die lokale Anwendung von BCG vor. Wir entwickelten einen Array, der mit einer molekularen Signatur auf RNA-Ebene Responder und Nonresponder für BCG unterscheidet. Der Array erlaubt, aus Tumormaterial die Suszeptibilität des Tumors für BCG zu erfassen (Abb.2). Die ermittelten Genaktivitäten bei der Exposition des Tumors mit BCG weisen auf Marker hin, die mit einfachen Verfahren (z.B. ELISA) messbar sind und die Unterscheidung von Respondern und Nonrespondern für eine BCG-Therapie ermöglichen.

Direktor: Prof. Dr. Eberhard Straube  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Eberhard.Straube@med.uni-jena.de  
www.mibi.uniklinikum-jena.de

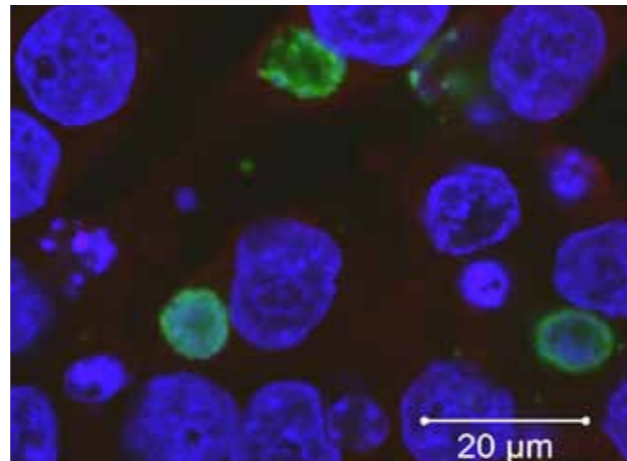


Abb.1: *Chlamydia-trachomatis*-Einschlusskörperchen in infizierten HeLa-Zellen. Färbung: Anti-Chlamydia-MOMP-FITC (grün), DAPI (Zellkerne, blau)

Fig.1: *Chlamydia trachomatis* including bodies in infected HeLa-cells. Staining: Anti-Chlamydia MOMP green; nuclei blue

## Weitere Projekte

**Manipulation der Wirtszellantwort durch Chlamydien: Bedeutung intrazellulär sezernierter Bakterienproteine** (Prof. Dr. Eberhard Straube, PD Dr. Jürgen Rödel)

**Veränderung der Apoptose und Antigenpräsentation der Wirtszellen durch Chlamydien** (Prof. Dr. Eberhard Straube, PD Dr. Jürgen Rödel)

**Untersuchungen zur möglichen Anwendung von 5-nitro-8-hydroxyquinoline (Nitroximin) bei multipler Antibiotikaresistenz** (Dr. Astrid Sobke, B.Sc.)

**Strukturelle Eigenschaften und Wirkmechanismen von mykobakteriellen Toxinen** (Dr. Peter Keller, Prof. Dr. E. Straube)

## Besondere Leistungen

Das Institut ist Konsiliarlabor für Chlamydien, nominiert durch das Robert-Koch-Institut, Berlin, und des European Centre for Disease Control (ECDC), Stockholm.

Die Forschungsprojekte des Institutes im BMBF-Verbund Chlamydien und im BMBF-Verbund Coxiellen werden für weitere drei Jahre gefördert. Ein neues BMBF-Verbundvorhaben zum Thema: "Point of care-Sepsisdiagnostik durch spektroskopische Pathogenidentifizierung und multiplex-Nachweis von Biomarkern" startet 2011.

Auf dem Nationalen Symposium für Zoonoseforschung wurde Prof. Eberhard Straube erneut in den Beirat der Nationalen Forschungsplattform gewählt. Die Plattform vereint Medizin, Veterinärmedizin und Naturwissenschaften in der Erforschung von Infektionskrankheiten, die zwischen Tier und Mensch ausgetauscht werden, und empfiehlt dem BMBF entsprechende Pilotprojekte zur Förderung. Für Studierende des Master-Studienganges „Molekulare Medizin“ bietet das Institut das neue Blockpraktikum „Mikrobielle Pathogenität“ an. Bereits zum 12. und 13. Mal führte das Institut den von der Landesärztekammer Thüringen zertifizierten Jenaer Tropenkurs, einen vierwöchigen Blockkurs für Studierende und Ärzte durch.

The institute provides microbiological diagnostics and consultations for the university hospital as well as for 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 are 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.

## Research projects

**Persistent Chlamydia Infections: New Approaches in 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 *groL* coding HSP60 seems to be a suitable marker for therapy control (Fig.1).

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

In 2005, a Q-fever outbreak in Jena caused more than 300 pneumonias. Interviews with inhabitants of the outbreak area and serological examinations revealed new data for risk factors. High infection rates were found among working peoples (25%). This is a relevant socio-economic factor. Screening of pregnant women in two outbreak areas revealed a low complication rate. The *Coxiella burnetii*-PCR in patients suffering from community acquired pneumonia (CAPNETZ) was positive in 3% all over Germany.

## Outstanding achievements

The institute is reference laboratory for Chlamydia infections, nominated by the Robert-Koch-Institute (RKI), Berlin, and the European Centre for Disease Control (ECDC), Stockholm.

Two scientific projects of BMBF-zoonoses-networks will be supported for additional three years. A new joint program "Point of Care Diagnostics of Sepsis by Spectroscopic Pathogen Identification and Multiplex Detection of Biomarker" supported by BMBF is starting in 2011.

Prof. Dr. Straube has again been elected in the internal advisory board of the National Research Platform for Zoonoses. Scientists from Medicine, Veterinary Medicine, and Biology work together in different zoonoses networks of the platform.

The concept of a condensed practical course „Microbial Pathogenicity“ for master students of Molecular Medicine has been realised by the institute. The 12th and 13th Jena Course of Tropical Medicine which is certified by the Landesärztekammer Thüringen was attended by about 60 colleagues and medical students.

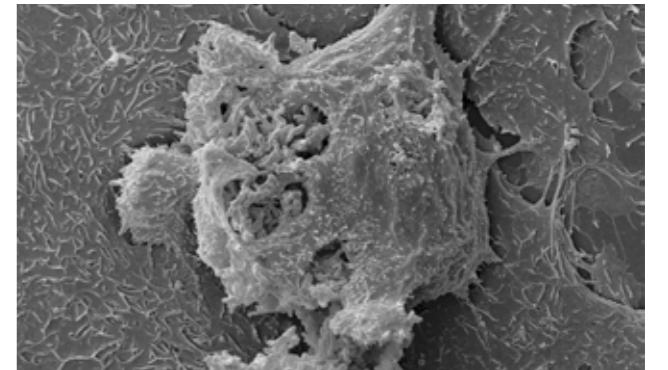


Abb.2: Tumorzelle wird von BCG attackiert und verfällt der Apoptose  
Fig.2: Tumor cell attacked by BCG falling in apoptosis

**Adapted Relapse Prophylaxis of Superficial Bladder Cancer: Molecular Teranostic by means of Focused Responder Arrays**

For adjuvant therapy of bladder cancer, international guidelines recommend the local application of BCG. We developed an array, which shows the molecular signature of BCG responders or non-responders on RNA level. The array is able to detect the susceptibility of tumor tissue for BCG (Fig. 2). The estimated gene activities reveal markers which can be measured by more simple procedures, like ELISA. These markers enable the differentiation of responders and non-responders for the BCG therapy.

## Further projects

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

**Modulation of Apoptosis and Antigen Presentation of Host Cells by Chlamydia**

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

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

## Publications

- Baumert J, et al. Host cell cytokines induced by Chlamydia pneumoniae decrease the expression of interstitial collagens and fibronectin in fibroblasts. *Infect Immun.* 2009, 77:867-76
- Sachse S, et al. Truncated human cytidylate-phosphate-deoxyguanylate-binding protein for improved nucleic acid amplification technique-based detection of bacterial species in human samples. *J Clin Microbiol.* 2009, 47:1050-7.
- Hangxing Yu, et al. Role of High-Mobility Group Box 1 Protein and Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 Degradation in Chlamydia trachomatis-Induced Cytopathicity. *Infect Immun.* 2010, 78:3288-97
- Boden K, et al. Diagnosis of acute Q fever with emphasis on enzyme-linked immunosorbent assay and nested polymerase chain reaction regarding the time of serum collection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2010, 68:110-116
- Bloos F, et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. *Intensive Care Med.* 2010, 36: 241-7

Das Institut für Pathologie ist zentral in die Forschung und Lehre am Universitätsklinikum Jena eingebunden. Es ist an wesentlichen Forschungsverbänden beteiligt (3 BMBF-Projekte, 1 EU-Projekt) und verfügt selbst über hochrangig geförderte Drittmittelprojekte (DFG, EU, BMBF, Deutsche Krebshilfe). Es ist umfänglich in die Lehre der Medizinischen und der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät eingebunden und war an der Etablierung des Studienganges „Molekulare Medizin“ beteiligt. Es hat die Forschungscoordination im UniversitätsTumorCentrum inne und organisiert das jährliche Doktorandensymposium zur Krebsforschung in Dornburg.

## Forschungsprojekte

**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 2010-2012

Mittels Raman-Mikrospektroskopie wird zum ersten Mal 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 Malignom-Frühdagnostik.

**ADAMANT: Antibody Derivatives As Molecular Agents for Neoplastic Targeting** (Prof. Dr. Alexander Berndt), EU 2008-2011

„ADAMANT“ befasst sich mit der Entwicklung und Optimierung von Antikörper-basierten Therapiestrategien in soliden Tumoren. Auf der Grundlage von humanen rekombinanten Antikörpern gegen molekulare Targets des Tumorstroma und von Tumorblutgefäßen erfolgen Untersuchungen zum targeted delivery von zytotoxischen Substanzen, Radionukliden und immunostimulatorischen Zytokinen mit dem Ziel einer reduzierten Toxizität und erhöhten Effektivität der Therapie (Abb.).

**Histopathologische Untersuchung der Toxizität von Nanopartikeln in Ex-vivo und In-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.

Direktor: Prof. Dr. Iver Petersen  
Adresse: Ziegelmühlenweg 1, 07743 Jena  
Iver.Petersen@med.uni-jena.de  
www.pathologie.uniklinikum-jena.de

**Charakterisierung von Differenzierungs-assoziierten Genen und Therapeutika beim Lungenkrebs** (Dr. Yuan Chen, Prof. Dr. Iver Petersen), Deutsche Krebshilfe 2008-2011

Im Projekt sollen zum einen die Gene weiter untersucht werden, die mit der Differenzierung und Tumorsuppression beim Lungenkarzinom assoziiert sind, und zum anderen nicht-toxische Substanzen getestet werden, die möglicherweise in der Lage sind, eine Reexpression dieser Gene und eine Suppression des malignen Phänotyps im Zellkulturmodell und der Nacktmaus zu induzieren.

**Netzwerk Virtuelle Leber**

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

Die angestrebte Virtuelle Leber wird ein dynamisches mathematisches Modell sein, das anhand quantitativer Daten Physiologie, Morphologie und Funktion der menschlichen Leber von der subzellulären Ebene bis zum Organ als Ganzes abbildet. Innerhalb des Netzwerks beschäftigt sich die gemeinsame Arbeitsgruppe mit Fragen zur Leberperfusion, Leberregeneration und Lebergröße.

## Weitere Projekte

**KMU-innovativ-3: Doppel-CISH-und LCD-Array-Analysen zum Nachweis von Translokationen (und z.T. auch Amplifikationen) in Sarkomen** (Prof. Dr. Iver Petersen)

**Die Rolle von GABARAP (gamma-aminobutyric acid receptor associated protein) für den Beginn und die Progression von soliden Tumoren unter besonderer Berücksichtigung von Mammatumoren** (MSc. Firas-Subhi Salah)

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 (3 BMBF projects, 1 EC project) 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 establishment of the new degree program "molecular medicine". 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

**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 the Raman spectroscopy for the early diagnosis of malignancies.

**ADAMANT: Antibody Derivatives As Molecular Agents for Neoplastic Targeting**

„ADAMANT“ is concerned with development and optimization of antibody based therapy strategies in solid tumors. Based on human recombinant antibodies against molecular targets of tumor stroma and tumor vessels, studies concerning targeted delivery of cytotoxic substances, radionuclides and immunostimulated cytokines take place. Aim of this study is a reduced toxicity and increased effectivity of the therapy (Fig.).

**Histopathological studies of the toxicity of nanoparticles in ex-vivo and in-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.

**Differentiation markers and agents in lung cancer**

The project contains two parts. On one hand, the role of the homeobox gene HOPX in lung cancer differentiation will be clarified, together with other molecules in the HOPX signalling pathway. On the other hand, the therapeutic application of histone deacetylase inhibitors (HDACS) such as pyroxamide, MS-27-275, apicidin scriptaid, and oxamflatin in lung cancer will be investigated.

**Virtual Liver network (VLn)**

The aim of this unique research consortium is to grasp the whole organ and its functions in a computer model. Within the network, the corporate team is concerned with questions regarding liver perfusion, liver regeneration and liver size.

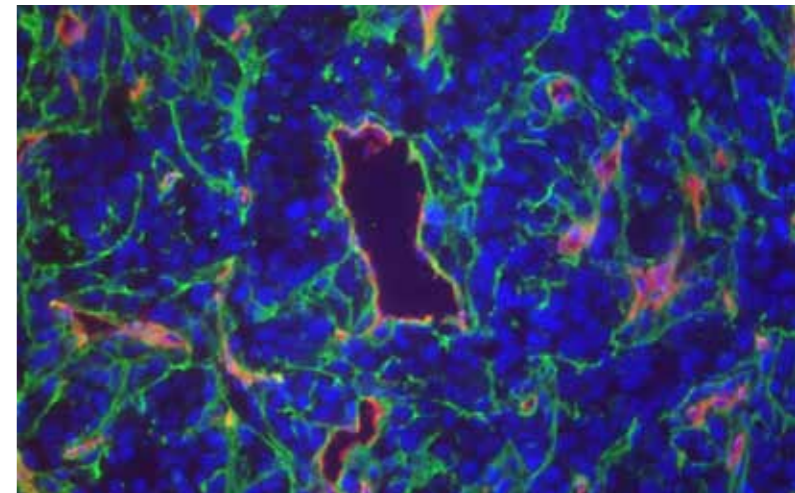


Abb.: Darstellung des Auftretens von onkofetalen Fibronektin-Varianten (grün) und deren Beziehung zu Blutgefäßen (rot) in einem experimentellen Tumor mittels Doppelimmunfluoreszenz-Markierung (Kerne blau gegengefärbt mit DAPI)

Fig.: Demonstration of oncofetal fibronectin variants (green) and their relation to blood vessels (red) in an experimental tumor by use of double immunofluorescence staining (counterstaining of nuclei with DAPI in blue)

## Further projects

**KMU-innovativ-3: Double-CISH and LCD-Array analyses to detect translocation and partially also amplifications in sarcoma**

**The role of GABARAP in the onset and progression of solid tumors with special emphasis on breast cancer**

## Publications

- Berndt A, et al. A comparative analysis of oncofetal fibronectin and tenascin-C incorporation in tumour vessels using human recombinant SIP format antibodies. *Histochem Cell Biol*, 2010, 133:467-475
- Chen Y, et al. IGFBP7 is a p53 target gene inactivated in human lung cancer by DNA hypermethylation. *Lung Cancer*. 2010 Nov 20. [Epub ahead of print]
- Knösel T, et al. TLE1 is a robust diagnostic biomarker for synovial sarcomas and correlates with t(X;18): analysis of 319 cases. *Eur J Cancer*. 2010, 46:1170-6
- Boettger MK, et al. Spinal tumor necrosis factor  $\alpha$  neutralization reduces peripheral inflammation and hyperalgesia and suppresses autonomic responses in experimental arthritis. A role for spinal tumor necrosis factor  $\alpha$  during induction and maintenance of peripheral inflammation. *Arthritis Rheum*, 2010, 62:1308-1318
- Stolz A, et al. The CHK2-BRCA1 tumour suppressor pathway ensures chromosomal stability in human somatic cells. *Nat Cell Biol*. 2010, 12:492-9

Das Institut erhielt 2009 ein leistungsfähiges Laser-Scanning-Mikroskop.

Der Arbeitsbereich Klinische Pharmakologie konnte 2010 erfolgreich in das Institut für Pharmakologie und Toxikologie eingegliedert werden.

Mit dem Modul "Molekulare Pharmakologie" beteiligen sich die Mitarbeiter des Instituts am neuen Masterstudiengang Molekulare Medizin.

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

## Forschungsprojekte

### Somatostatin-Rezeptoren als pharmakologische Zielstrukturen für die Diagnose und Therapie maligner Tumoren

(Prof. Dr. Stefan Schulz), Deutsche Krebshilfe e.V. 2008-2011

Die Überexpression der Somatostatin-Rezeptoren (sst1-sst5) ist die molekulare Basis für die Verwendung des stabilen Somatostatin-Analogons Octreotid zur Lokalisation und zur symptomatischen Therapie neuroendokriner Tumore. Ziel des vorliegenden Projektes ist es, 1) den Einfluss neuer Pan-Somatostatin-Analoga auf die Internalisierung, Desensibilisierung und Downregulierung der fünf humanen Somatostatin-Rezeptoren (sst1-sst5) zu analysieren, und 2) die molekularen Mechanismen der Octreotid-Resistenz *in vivo* und *in vitro* näher zu charakterisieren (Abb.).

### Regulierte Endozytose und postendozytotischer Transport von Somatostatin-Rezeptoren

(Prof. Dr. Stefan Schulz), DFG 2010-2013

Ziel des vorliegenden Projektes ist es, 1) die molekulare Basis für die unterschiedliche Regulation des sst2 Rezeptors durch Octreotid und Pasireotid aufzuklären, 2) Somatostatin-vermittelte Signale in der Hypophyse *in vivo* mit Hilfe eines FRET-basierten cAMP-Sensors zu analysieren, 3) die molekularen Mechanismen der schnellen Dephosphorylierung des sst2 Rezeptors aufzuklären, und 4) neu-identifizierte sst2-Interaktionspartner funktionell zu charakterisieren.

### Regulation der Morphintoleranz durch Serin-375 Phosphorylierung des $\mu$ -Opioid-Rezeptors

(Prof. Dr. Stefan Schulz), DFG 206-2010

Ziel des vorliegenden Projektantrags ist es, 1) den zeitlichen Verlauf der Serin-375 Phosphorylierung während der Toleranzentwicklung *in vivo* aufzuklären, und 2) das Ausmaß der Morphintoleranz in S375A *knock in* Mäusen zu bestimmen. Diese Untersuchungen sollen zeigen, in welchem Ausmaß die morphin-induzierte Desensibilisierung des  $\mu$ -Opioid-Rezeptors zur Toleranzentwicklung *in vivo* beiträgt.

### Bedeutung des Chemokins SDF-1 für Belohnungs-Neurogenese-Kopplung im Hippokampus

(Prof. Dr. Ralf Stumm), DFG 2010-2012

Der Chemokin stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) reguliert Funktionen neuronaler und nicht-neuronaler Stammzellen. Das vorliegende Projekt untersucht die Expression, Regulation und Funktion des SDF-1-Rezeptors CXCR4 in Stammzellen und neuronalen Progenitorzellen im Hippocampus der Maus. Dabei wird insbesondere überprüft, ob SDF-1 an der Neurogenese-stimulierenden Wirkung belohnender Reize beteiligt ist.

### Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zur Krankenhausaufnahme führen (Pharmakovigilanzzentren PVZ Jena und Weimar)

(PD Dr. Marion Hippus, PD Dr. Katrin Farker), BfArM

Im Universitätsklinikum Jena und im Sophien- und Hufelandklinikum Weimar werden Patienten erfasst, die wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgenommen werden müssen. Durch Interviews und Analyse pharmakoepidemiologischer und -genetischer Daten erfolgt die qualitätsgesicherte Weiterleitung der Daten an die zuständigen Bundesoberbehörden. Deren konkrete Nachfragen und Evaluierungsaufträge werden bearbeitet. Ärztliche Weiter- und Fortbildung zur Vermeidung von UAW sind PVZ-Aufgaben zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit.

## Besondere Leistungen

Florian Pöll erhielt den Ernst-und-Berta-Scharrer-Preis 2009 der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie für seine Dissertation über den Wirkmechanismus stabiler Somatostatinanaloga.

In 2009, the institute received a high-performance laser scanning microscope.

The working group of Clinical Pharmacology could be successfully integrated into the Institute of Pharmacology and Toxicology in 2010.

The staff of the Institute is contributing to the new master course in Molecular Medicine with the module „Molecular Pharmacology“

## Research projects

### Somatostatin receptors as pharmacological targets for the diagnosis and therapy of malignant tumors

The overexpression of somatostatin receptors (sst1-sst5) is the molecular basis for the use of the stable somatostatin analogue octreotide for localization and for the symptomatic treatment of neuroendocrine tumors. The aim of this project is 1) to analyze the influence of new pan-somatostatin analogues on the internalization, desensitization and down-regulation of five human somatostatin receptors (sst1-sst5) and 2) to characterize the molecular mechanisms of octreotide resistance *in vivo* and *in vitro* in more detail (Fig.).

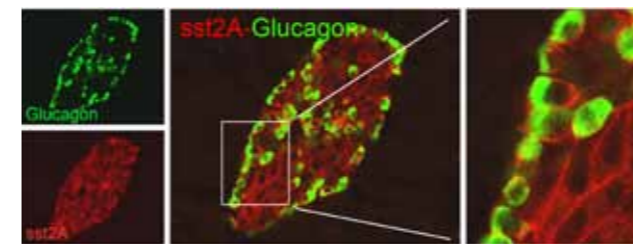


Abb.: Kolokalisation des Somatostatin-Rezeptors 2 (sst2) mit Glucagon in humanen Pankreasinseln.

Fig.: Colocalization of somatostatin receptor 2 (sst2) and glucagon in human pancreatic islets.

### Regulated endocytosis and trafficking of somatostatin receptors

The specific aims of this project are 1) to establish the molecular basis for agonist-selective regulation of the sst2 receptor, 2) to analyze somatostatin-mediated signals in the pituitary using a FRET-based cAMP sensor, 3) to unravel the mechanisms of rapid sst2 dephosphorylation, and 4) to characterize novel sst2 interaction partners.

### Regulation of morphine tolerance by serine-375 phosphorylation of the $\mu$ -opioid-receptor

The specific aims of this project are 1) to evaluate the temporal dynamics of S375 phosphorylation *in vivo*, and 2) to determine the contribution of S375 phosphorylation to the development of morphine analgesic tolerance.

### Function of the SDF-1-chemokine in reward-neurogenesis-coupling in the hippocampus

The chemokine stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) regulates functions of neuronal and non-neuronal stem cells. In this project we study the localization, regulation, and function of the SDF-1-receptor CXCR4 in stem cells and neuronal progenitors of the mouse hippocampus. Mechanisms of reward-neurogenesis coupling with a potential SDF-1-dependent component constitute a particular focus of the project.

### Detection and validation of Adverse Drug Reactions in Hospitals (ADR) Methods and systems to detect ADR in PVC Jena and Weimar

Detection of adverse drug reactions (ADRs) in hospitals offers the chance to detect serious ADRs resulting in hospitalisation and ADRs occurring in hospitalised patients.

## Outstanding achievements

Florian Pöll was awarded the Ernst and Berta Scharrer-Prize 2009 of the German Society of Endocrinology for his thesis on the mechanism of stable somatostatin analogs.

## Publications

- Lesche S, et al. Differential effects of octreotide and pasireotide on somatostatin receptor internalization and trafficking *in vitro*. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(2):654-661
- Pöll F, et al. Pasireotide and octreotide stimulate distinct patterns of sst2A somatostatin receptor phosphorylation. Mol. Endocrinol., 2010, 24(2):436-446
- Jacobs St, et al. Real-time monitoring of somatostatin receptor-cAMP signaling in live pituitary. Endocrinol., 2010, 151 (9):4560-4565
- Jin H, et al. The conserved bardet-biedl syndrome proteins assemble a coat that traffic membrane proteins to cilia. Cell, 2010, 141:1208-1219
- Einstein EB, et al. Somatostatin signaling in neuronal cilia is critical for object recognition memory. J. Neuroscience, 2010, 30(12):4306-4314

Das Institut für Physiotherapie ist seit dem 06.01.2006 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 Spezialsprechstunden bieten wir ärztlichen Rat und physiotherapeutische Behandlung für die stationären Patienten aller Kliniken an.

## Forschungsprojekte

### Evaluation der Ergebnisqualität des Heilverfahrens der gesetzlichen Unfallversicherung

(Prof. Dr. Ulrich Smolenski), DGUV 2007-2010

Die Studie hat zum Ziel, am Beispiel bestimmter Verletzungsarten die Grundlagen für eine ergebnisorientierte Evaluation des Heilverfahrens der gesetzlichen Unfallversicherung mit besonderer Berücksichtigung gesundheitsökonomischer und patienten-bezogener Ergebnisparameter zu schaffen (Abb.).

Das Projekt wird von einer Arbeitsgruppe durchgeführt, die im Hinblick auf die notwendigen wissenschaftlichen Qualifikationen und Forschungserfahrungen in besonderem Maße ausgewiesen ist. Das Konsortium wird von einem projektbegleitenden Expertengremium beraten und unterstützt. Das Gesamtprojekt gliedert sich in zwei übergeordnete Teilstudien und mehrere Module.

### Klinische Evaluation innovativer Gangdiagnostikinstrumente

(Dr. Steffen Derlien), ESF 2010-2011

Ziel der Studie ist es, die gemessenen Parameter des Ganganalyse-Systems RehaWatch® auf ihre Gütekriterien und den Einsatz am Patienten zu überprüfen. Dazu werden verschiedene Parameter dieses Systems mit denen des schon bewährten Ganganalyse-Systems Medilogic® Fußdruckmesssystem verglichen und auf ihre Beziehung zueinander getestet. Der Einsatz am Patienten wird exemplarisch an neurologischen Patienten mit Gangstörungen eruiert. Des Weiteren sollen die Möglichkeiten des Einsatzes in der Therapieverlaufskontrolle geprüft werden.

### Präventive Konzepte für ausgewählte Erkrankungen (Mamma-Ca, Rückenschmerz, Stoffwechselstörungen)

(Dr. Steffen Derlien), 2010-2012

Bewegung als supportive Therapieform bei brustkrebserkrankten Patientinnen soll hinsichtlich ihrer Wirkung überprüft werden. In den Fokus rückt dabei die Verbesserung funktioneller Einschränkungen und Körperhaltung - der Frage wird somit nachgegangen, ob Lebensqualität gesteigert und dem Cancer-Related-Fatigue-Syndrom entgegengewirkt werden kann. Innerhalb der DMP und ihren Schulungen spielt die körperliche Aktivität als eine Behandlungsform, wenn überhaupt, nur eine geringe Rolle. Gezielte Programme zu bewerten und eventuell mögliche Veränderungen aufzuzeigen, soll unter anderem Ziel der Forschungsarbeit sein.

komm. Direktor: Prof. Dr. Ulrich C. Smolenski  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
ptssek@med.uni-jena.de  
www.physiotherapie.uniklinikum-jena.de

### Physikalische Therapie als therapeutische Option bei Sepsis

(Dr. Barbara Bocker), BMBF 2010-2014

Untersucht werden die Einsatzmöglichkeiten der physikalischen Therapie in der Rehabilitation während der Sepsis und ihrer Nachbehandlung, um das Outcome des muskuloskeletalen und kardiovaskulären Systems zu verbessern.

Die erste Stufe ist eine retrospektive Betrachtung der physiotherapeutischen Interventionen auf der Intensivstation.

### Weitere Projekte

#### Entwicklung neuer textiler Elektroden und intelligenter Gewebe für die Rehabilitation

(Prof. Dr. Ulrich Smolenski)

#### Evaluierung von Verfahren zur Beurteilung von Gelenk- und Gewebespannungsstörungen: Spineliner, EMG, Tissue Tension Meter

(Sebastian Ullrich, Forschungsberatungsstelle)

#### Effekte der geriatrischen Komplexrehabilitation

(Dr. Barbara Bocker)

#### Effekte der zentralisierten orthopädisch-technischen Versorgung

(Prof. Dr. Ulrich Smolenski)

#### Langzeitbeurteilung bei Morbus Bechterew

(Prof. Dr. Ulrich Smolenski)

#### Kiefergelenksdysfunktion und Zervikalsyndrom

(Prof. Dr. Ulrich Smolenski)

## Publikationen

- Derlien S, et al. Validitätsuntersuchung zum neuen, innovativen Ganganalyse-System RehaWatch von Hasomed. Man Med, 2010, 4:254-259
- Best N, et al. Die Behandlung von Patienten mit muskuloskeletalen Beschwerden mittels Leistungslaser. Eine Anwendungsbeobachtung an 120 Patienten. Phys Rehab Kur Med, 2010, 20:262-265
- Buchmann J, et al. Differentialdiagnostik manualmedizinischer Syndrome der oberen Extremität. Man Med, 2010, 3:179-191
- Henkel J, et al. Auswirkungen von ausgewählten präventiven Konzepten auf die funktionelle Gesundheit bei Personen mit unspezifischen, chronisch-rezidivierenden Nackenschmerzen. Man Med, 2009, 1:57-66
- Bocker B, et al. Kontrolliertes Biofeedbacktraining zur Behandlung der Spätfolgen nach Kinderlähmung. Phys Rehab Kur Med, 2009, 19:245-249

The institute for physiotherapy is DIN EN ISO 9001 certified since January 2006. Our duty as part of the Jena University Hospital is the treatment of patients by physiotherapy (e.g. exercise therapy), sportstherapie (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

### Evaluation of outcome quality concerning medical treatment by statutory accident insurance

The study aims to build the base of an evaluation of outcome quality concerning the medical treatment by statutory accident insurance with focus on health economical and patient related outcome parameters by the example of certain bodily injuries (Fig.). The project is accomplished by a consortium with the necessary scientific qualification and research experience. The consortium is counselled and supported by a project associated committee of experts.

### Clinical evaluation of a new and innovative gait analysis system

The intention of this study is to validate the function of the gait analysis system RehaWatch®. For that purpose, different parameters are first compared with those of the approved gait analysis system Medilogic® and then tested for correlation. The system will then be tested in a clinical setting with neurological patients and for monitoring several therapeutic interventions.

### Preventive concepts for selected diseases (breast cancer, back pain, disorder of metabolism)

In this study, the effect of physical exercise as supportive therapy for patients suffering from breast cancer is tested. Especially the improvement of functional limitations and posture is assessed. Hence, the questions of an increased quality of life and the possibility of counteracting cancer-related-fatigue-syndrom are pursued. Within the DMP and the corresponding training courses, physical activity plays just a minor role. The aim of this trial, among other things, is to evaluate certain programs and to give recommendations for their improvement.

### Physical Activity as a therapeutic option for Sepsis

We investigate the effects of physical activity for the prevention, in the course of and after septic response. It is tested in a rehabilitation program to improve the functional capacity of the musculoskeletal and cardiovascular system. The first step is a retrospective assessment of physiotherapy on the ICU.

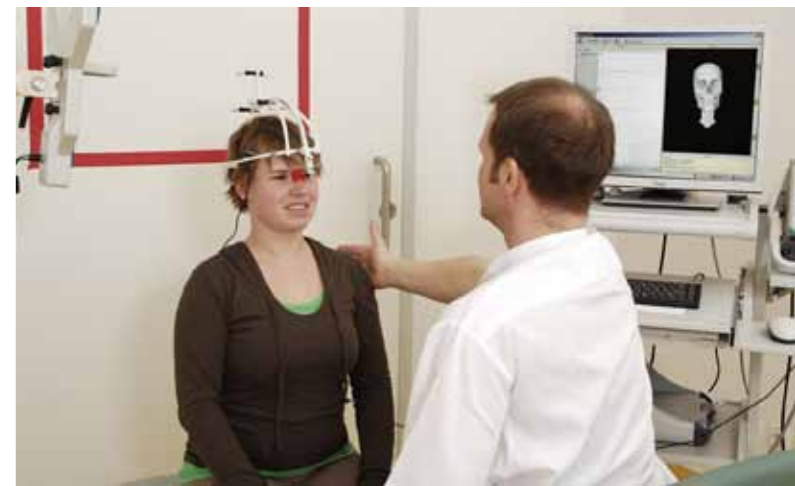


Abb.: Moderne computergestützte 3-D-Bewegungsanalysen zur Funktions- und Strukturbeurteilung werden in innovativen Untersuchungssettings in der ambulanten Versorgung unterschiedlicher Krankheitsbilder und zur Forschung eingesetzt.

Fig.: Modern computer aided 3-D-motion analyses for the inspection of function and structure are used in innovative examination settings in outpatient care for several disease patterns and research.

## Further projects

### Development of new textile electrodes and intelligent tissues for rehabilitation

### Evaluation of methods to assess disorders of joints and tissue tension: Spineliner, EMG, Tissue Tension Meter

### Effects of geriatric complex treatment

### Effects of the centralized orthopaedic-technical health services

### Long-term assessment of Ankylosing spondylitis

### Cranio-mandibular dysfunction and cervical syndrome



Das Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie (gegr. 1996) verantwortet die Lehre in den Fächern Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. Die klinischen Aufgaben des Instituts beziehen sich vornehmlich auf den Konsiliar- und Liaisondienst für das gesamte Universitätsklinikum mit einem Fokus auf psychotherapeutische, psychosomatische und psychoonkologische Angebote. In der Forschung deckt das Institut ein breites Spektrum an Themen ab und kooperiert mit einer Vielzahl nationaler und internationaler Forschungseinrichtungen.

## Forschungsprojekte

**Forschungsgutachten zur Ausbildung Psychologischer Psychotherapeuten und Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten** (Prof. Dr. Bernhard Strauß), BMG 2008-2009

Ziel: Evaluation der Ausbildung von Psychologischen PsychotherapeutInnen und Kinder- und JugendlichentherapeutInnen und Erarbeitung von Empfehlungen zur Neugestaltung. Durchführung: Befragung verschiedener Stichproben (z. B. derzeitige/approbierte AusbildungsteilnehmerInnen, Lehrkräfte, Aufsichtsbehörden) sowie Einbeziehung von Experten (Leiter der Ausbildungsstätten/Fachverbände/-gesellschaften) in einen kontrollierten Prozess der Meinungsbildung (Delphibefragung).

**By.pass: Differentielle Behandlungseffekte psychologischer und seelsorgerlicher Betreuung und Begleitung auf die postoperative Erholung herzchirurgischer Patienten** (Prof. Dr. Bernhard Strauß), DFG 2007-2009

Im Rahmen einer bizenitrischen kontrollierten Studie wird der Einfluss begleitender psychologischer und seelsorgerlicher Interventionen auf die postoperative Erholung und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach koronarer Bypassoperation unter Berücksichtigung der Interventionspräferenz des Patienten und dessen präoperativen psychosozialen Status geprüft.

**Qualitätssicherung ambulanter Psychotherapie** (Prof. Dr. Bernhard Strauß), KV Bayern 2009-2011

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. 1700 Psychotherapiepatienten, die an einem Qualitätssicherungsprogramm (Verlaufsdaten-Rückmeldung) teilnahmen, sollen aufgrund ihrer Therapieverläufe differenziert und hinsichtlich ihrer Krankenkassen-Versorgungsdaten verglichen werden mit 76000 Patienten, die an der Maßnahme nicht teilnahmen.

**Psychodynamische Kurzzeittherapie und kognitiv-behaviorale Therapie bei sozialer Phobie: eine randomisiert-kontrollierte multizentrische Studie** (Prof. Dr. Bernhard Strauß), BMBF 2006-2012

Psychodynamische u. kognitiv-behaviorale Kurzzeittherapie werden bzgl. differentieller Therapieeffekte in einer randomisiert-kontrollierten, multizentrischen Studie miteinander verglichen. Die Daten der eingeschlossenen Patienten (N=512) werden vor Therapiebeginn, nach 8 u. 15 Wochen, post Therapie sowie 6, 12 u. 24 Monate follow-up erhoben. An unserem Studienzentrum wurden n=52 Patienten eingeschlossen u. therapiert, derzeit laufen die katamnestic Nachuntersuchungen.

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

**Evaluation und Wirkungsnachweis der Programme „PriMa“ und „Torera“ zur Primär-Prävention von Essstörungen** (PD Dr. Uwe Berger, Prof. Dr. Bernhard Strauß), BMBF 2006-2009

„PriMa“, „TOPP“ und „Torera“ sind wissenschaftlich evaluierte primärpräventive Interventionen gegen Essstörungen und Übergewicht für Jungen und Mädchen ab der 6. Klasse. Kern des Forschungsprojekts ist der Nachweis der Wirksamkeit, die Verbesserung der Programme sowie die Entwicklung flankierender sekundärpräventiver Maßnahmen. Ziel ist die Implementierung eines nachhaltigen Gesamtkonzepts zur zielgruppenspezifischen Gesundheitsförderung im Bereich des Ess- und Bewegungsverhaltens an Schulen.

## Weitere Projekte

**Zonen des Übergangs: Dimensionen und Deutungsmuster des Alterns bei jungen, älteren und alten Menschen** (Prof. Dr. Stephan Lessenich)

**Wirksamkeit psychologischer Interventionen in der perioperativen Versorgung auf psychologische und somatische Outcomes in randomisiert-kontrollierten Studien: Systematisches Review und Meta-Analyse** (Prof. Dr. Bernhard Strauß, Dr. Jenny Rosendahl)

**Die prognostische Bedeutung von Bindungsmerkmalen für die therapeutische Beziehung und Interaktion in der Behandlung der sozialen Phobie** (Prof. Dr. Bernhard Strauß)

**Quantifizierung der Inanspruchnahme von existierenden Präventionsmaßnahmen bei Rückenschmerzen – Zusammenhänge zwischen psychosozialen und neuropsychologisch-morphologischen Variablen** (Prof. Dr. Bernhard Strauß)

**Evaluierung der Effektivität von Rückenschulprogrammen auf muskulärphysiologische Parameter in Wechselwirkung mit psychosozialen und schmerzbezogenen Variablen** (Prof. Dr. Hans-Christoph Scholle)

## Besondere Leistungen

Prof. Dr. Bernhard Strauß war 2009 Präsident der Society for Psychotherapy Research.

The Institute of Psychosocial Medicine and Psychotherapy (founded 1996) is responsible for teaching medical psychology, medical sociology as well as psychosomatic medicine and psychotherapy. In patient care, the institute organizes the consultation/liason service for the entire university hospital with a focus on psychotherapeutic, psychosomatic and psychooncological services. In research, the institute provides a wide spectrum of empirical research and cooperates with a wide variety of national and international institutions.

## Research projects

### Research Expertise on the training of psychotherapists

A national survey was carried out to assess the current situation in the German psychotherapy training and appraise the quality of the psychotherapy training 10 years after the inception of the "German psychotherapy law". Method: Surveys among different groups were conducted e.g. among trainees, trainers, governmental institutions, heads of the training institutes; a study for a controlled process of opinion-making with leading experts from psychotherapy associations (Delphi-study).

### Bypass surgery with psychological and spiritual support

The Bypass study is a bicenter, controlled trial of patients undergoing coronary artery bypass surgery in two different German hospitals (ISRCTN07297983). Main objective of the trial is to examine the effects of either psychological or spiritual support on postoperative recovery and quality of life following bypass surgery considering the patient's preference and preoperative psychosocial state.

### Quality assurance of outpatient psychotherapy

In cooperation with the Kassenärztliche Vereinigung Bayern (KVB) and the Verband der Ersatzkassen (vdek) associations 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 therapy related data 1,700 psychotherapy patients undergoing a treatment response feedback program will be differentiated and compared to 76,000 patients not participating in the program with regard to health-care usage data.

### Short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy for social phobia: a multicenter randomized controlled trial

In a multicenter randomized controlled trial cognitive-behavioral therapy and short-term psychodynamic psychotherapy are compared in the treatment of social phobia. Data of 512 outpatients are assessed at baseline, week 8 and 15 of treatment, at the end of treatment and 6, 12 and 24 months after the end of treatment. At our trial site in Jena, we included and treated n=52 patients. At the moment the follow-up assessment is conducted.

### Evaluation and proof for efficacy of the programmes „PriMa“ and „Torera“ for primary prevention of eating disorders

„PriMa“, „TOPP“ and „Torera“ are evidence based primary preventive interventions against eating disorders and overweight for boys and girls from 6th grade. Core issues of the research project are proof for efficacy, program improvement and development of flanking secondary preventive actions. The aim is to implement a sustainable comprising school based concept of health promotion in the realm of healthy eating and physical activity for the target groups.



## Further projects

**Zones of transition. Dimensions and interpretive frameworks of aging in young, older, and elderly people**

**Efficacy of psychological interventions in perioperative care – effects on psychological and somatic outcomes in randomized-controlled studies: systematic review and meta analysis**

**Prognostic significance of attachment characteristics for the therapeutic alliance and interaction in psychotherapeutic treatment of social phobia**

**Quantification of current preventive approaches for back pain – Correlations between psychosocial and neuropsychological/morphological variables**

**Evaluation of the effectiveness of programs treating back pain on physiological parameters interacting with psychosocial and pain related variables**

## Outstanding achievements

Prof. Bernhard Strauß has been president of the Society for Psychotherapy Research in 2009.

## Publications

- Rosendahl J, et al. Bypass surgery with psychological and spiritual support (The Bypass study): Study design and research methods. *American Heart Journal*, 2009, 158:8-14
- Koschke M, et al. The autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosomatic Medicine*, 2009, 71:852-860
- Kirchmann H, et al. Associations among attachment characteristics, patients' assessment of therapeutic factors, and treatment outcome following inpatient psychodynamic group psychotherapy. *Psychotherapy Research*, 2009, 19:234-248
- Leichsenring F, et al. SOPHO-NET - Forschungsverbund zur Psychotherapie der Sozialen Phobie. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 2009, 59:117-123
- Berger U, et al. Weight limits, estimations of future BMI, subjective pubertal timing and physical appearance comparisons among adolescent girls as precursors of disturbed eating behaviour in a community sample. *European Eating Disorders Review*, 2009, 17:128-136

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.

Dem Pharmazeuten Dr. Christoph Sauer wurde 2010 der Titel des Klinischen Toxikologen GTFCh (Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie) verliehen. Das toxikologische Labor konnte mit einem LC-MS/MS Gerät (Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung) mit Tandem-Quadrupol-Technologie ausgerüstet werden, das eine umfassendere, schnellere und empfindlichere Detektion von Substanzen in forensischen Proben ermöglicht.

## Forschungsprojekte

### Metabolismus von Arznei- und Giftstoffen durch Leichen besiedelnde Pilze (PD Dr. Frank T. Peters), seit 2010

Leichen werden durch Pilze und Bakterien besiedelt. Systematische Untersuchung zum Metabolismus von Arznei- und Giftstoffen durch diese Mikroorganismen existieren nicht. Im gegenständlichen Projekt wird daher untersucht, ob letztere in der Lage sind, Wirkstoffe zu metabolisieren und so deren Konzentration in der Leiche zu verändern. Erste Ergebnisse haben gezeigt, dass dies der Fall ist, was für die Interpretation von Analyseergebnissen in der Postmortem-Toxikologie von Bedeutung sein könnte.

### Validierung der temperaturgestützten Todeszeitschätzung nach Henßge (Prof. Dr. Gita Mall, Dr. Holger Muggenthaler), 2010–2011

Die Bestimmung der Todeszeit – als der mutmaßlichen Tatzeit – ist von erheblicher Bedeutung in der Todesermittlung. Derzeit wird auch international nahezu ausschließlich das 1979 – 1980 entwickelte Verfahren nach Henßge verwendet. Zur Validierung des Verfahrens werden erstmals unter genau kontrollierten Umgebungsbedingungen in einer Klimakammer durchgeführte Leichenabkühlungsmessungen verwendet. Die 84 Messkurven werden mittels eigens entwickelter statistischer Maße mit den nach Henßge berechneten Kurven verglichen, so dass quantitative Aussagen über die Validität des Verfahrens möglich sind.

### Einfluss des Futtersubstrats auf die Entwicklung forensisch relevanter Schmeißfliegenmaden (Dr. rer. nat. Senta Niederegger), 2010–2011

Bisher wurde angenommen, dass die Entwicklung von zur Todeszeitbestimmung heran gezogenen forensisch relevanten Fliegenmaden nur von der Umgebungstemperatur abhängt. Anhand von zwei verschiedenen Schmeißfliegenarten konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung bei identischen Umweltbedingungen auf sieben unterschiedlichen tierischen Futtersubstraten nicht identisch verläuft und sogar zwischenartliche Unterschiede auftreten.

### Neue Methode zur effizienten Sicherung biologischer Spuren aus Textilien (Dr. Juliane Sanft), 2008–2011

Die Untersuchung textiler Spureenträger spielt in der forensischen Genetik für die Zuordnung zu einer Person eine wichtige Rolle. Allerdings können hier zur Sicherung von latenten DNA-Spuren keine Standardmethoden angewandt werden. In diesem Projekt werden verschiedene technische Methoden entwickelt und verglichen, um eine möglichst hohe Ausbeute an DNA zu erhalten. Zum Einsatz kommen hier Methoden wie Sicherung mittels Ultraschall, Vakuum, Klebverfahren und verschiedenen Waschverfahren.

Direktor: Prof. Dr. Gita Mall  
Adresse: Fürstengraben 23, 07743 Jena  
Info.Rechtsmedizin@med.uni-jena.de  
www.remed.uniklinikum-jena.de

### Rechtsmedizinische, juristische und soziale Aspekte der häuslichen Gewalt (Prof. Dr. Gita Mall, Dr. Stefanie Drobnik), 2010–2015

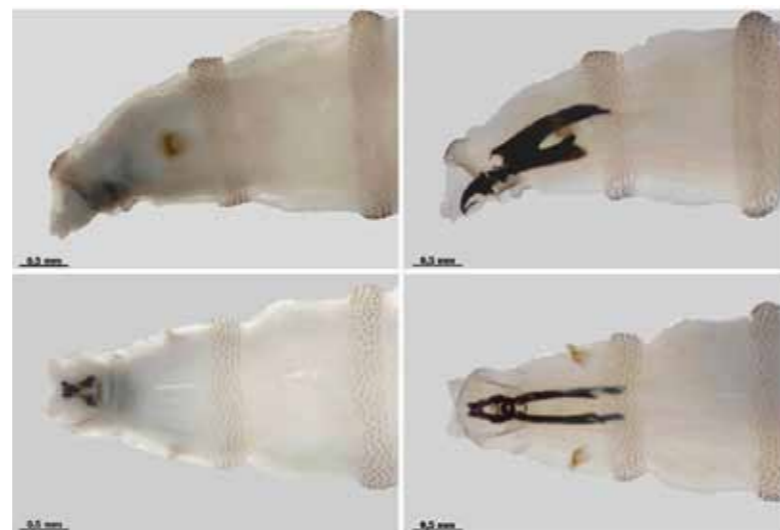
Im Rahmen dieses Projektes erfolgt in Zusammenarbeit mit der Landesstelle Gewaltprävention des Thüringer Ministeriums für Soziales, Familie und Gesundheit eine umfassende Auswertung der staatsanwaltlichen Ermittlungsakten aller vier Staatsanwaltschaften Thüringens von Ermittlungsverfahren bei häuslicher Gewalt. Ziel ist die Herausarbeitung rechtsmedizinischer, juristischer und sozialer Aspekte mit besonderem Augenmerk auf den Stellenwert der rechtsmedizinischen Untersuchung.

### Weitere Projekte

#### Validierung eines neu entwickelten Modells zur temperaturgestützten Todeszeitschätzung mit Hilfe der Methode der Finiten Elemente (Prof. Dr. Gita Mall, Dr. Holger Muggenthaler)

#### Untersuchung von genetischen Polymorphismen in einer Fall-Kontroll-Studie zur Identifizierung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (Dr. Juliane Sanft)

#### Neue Methoden zur Artbestimmung bei Schmeißfliegenlarven (Abb.) (Dr. rer. nat. Senta Niederegger)



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.

The pharmacist Dr. Christoph Sauer was bestowed upon the title of clinical toxicologist GTFCh (Society of Toxicological and Forensic Chemistry). Furthermore, the toxicological laboratory could be supplied with a liquid chromatograph with tandem quadrupole technology. The equipment will enable an extended, faster and more sensitive detection of substances in forensic samples.

## Research projects

### Metabolism of drugs and poisons by fungi colonizing cadavers

Cadavers are colonized by fungi and bacteria. Systematic studies on the metabolism of drugs and poisons by these microorganisms are not available in the literature. The aim of the present project is to study the capability of these organisms to metabolize drugs and thus change the concentrations of the latter in the cadaver. Preliminary results suggest that this is the case which could be relevant for the interpretation of postmortem toxicology results.

### Validation of Henssge temperature based death time estimation by Henßge

The determination of the time since death is essential in forensic homicide investigation because it indicates the time of the homicidal action. The most commonly applied method is the method of Henssge, developed 1979 – 1980. This method is now validated using results of cooling experiments of bodies of recently deceased in a climatic chamber under strictly controlled conditions. The 84 cooling curves are compared to the model curves computed by the Henssge method. Statistical evaluation is performed by specially designed functions allowing quantitative analysis.

### Influence of feeding substrates in the development of forensically important blow flies

It is commonly assumed that the development of maggots, which are used to determine the post mortem interval, depends solely on the environmental temperature. Utilizing two different blow fly species on seven diverse animal derived feeding substrates under otherwise identical environmental conditions, it could be shown that the feeding substrate has considerable influence on the development of the maggots. Even interspecific differences were detected.

Abb: Aufklärungsmethode mit Methylsalicylat zur Artbestimmung bei Schmeißfliegenlarven. Calliphora vomitoria, 3. Larvenstadium. Links vor der Aufklärung, rechts nach der Aufklärung, obere Reihe laterale Sicht, untere Reihe ventrale Sicht der Madenvorderhälfte. Fig: Clearing technique for species determination in blow fly larvae using methyl salicylate. Calliphora vomitoria, 3. instar. Left before clearing, right after clearing, upper range lateral view, lower range ventral view of the larval front end.

### Validation of an efficient method to recover biological traces from textile stains

In crime scene investigations, textile stains can function as valuable bearer of latent DNA traces. Genetic analysis of these stains affords identification of their origin. However, standard procedures for recovering biological traces are inefficient and have to be modified. The project describes the development and validation of different techniques to achieve a high yield of human DNA from textiles. Methods like application of ultra sound, vacuum, adhesive tapes and washing of whole stains will be compared.

### Medical, legal and social aspects of domestic violence

In cooperation with the State Office for Violence Prevention, a comprehensive evaluation of files of all four public prosecution departments in Thuringia regarding domestic violence will be conducted. Aim of the study is the identification of medical, legal and social aspects with special regard to the significance of forensic enquiries.

### Further projects

#### Validation of a new method for temperature based death time estimation using the Finite-Element-Method

#### Analysis of genetic polymorphisms in cleft lip and palate syndrome

#### New techniques for species determination in blow fly larvae (Fig.)

## Publications

- Hubig M, et al. Influence of measurement errors on temperature-based death time determination. International Journal of Legal Medicine. 2010, DOI: 10.1007/s00414-010-0453-5
- Peters FT, Martinez-Ramirez JA. Analytical toxicology of emerging drugs of abuse. Therapeutic Drug Monitoring, 2010, 32:532-539
- Niederegger S, et al. Preliminary studies of the influence of fluctuating temperatures on the development of various forensically relevant flies. Forensic Sci Int, 2010, 199:72-78
- Röhrich J, et al. Concentrations of delta(9)-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxytetrahydrocannabinol in blood and urine after passive exposure to cannabis smoke in a coffee shop. Journal of Analytical Toxicology, 2010; 34:196-203
- Meyer MR, et al. Automated mass spectral deconvolution and identification system for GC-MS screening for drugs, poisons, and metabolites in urine. Clinical Chemistry, 2010, 56:575-584.

Arbeitsbereiche im Institut für Transfusionsmedizin sind die Arzneimittelherstellung von Blutprodukten; immunologische Kompatibilitätstestungen bei Hämotherapien, Transplantationen, Schwangerschaften u.a. und Therapien für Patienten (Apheresen und Immuntherapien).

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. 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.

### Weitere Projekte

#### Immunmodulation von Transplantatabstoßungen (Dr. Silke Rummeler, Prof. Dr. Dagmar Barz)

#### Autoimmunerkrankungen (Dr. Hansjörg Thude, Prof. Dr. Dagmar Barz)

#### Sicherheit von Blutkonserven (Prof. Dr. Dagmar Barz, Christina Weinigel)

#### Heparininduzierte-Thrombozytopenie (Dr. Volker Oberle Prof. Dr. Dagmar Barz)

#### ABO-inkompatible Nieren-/Lebertransplantation Verfahrensvergleiche verschiedener Adsorbersäulen (Prof. Dr. Dagmar Barz, Dr. Silke Rummeler)

## Herausragende Leistungen

2010 wurde das Plasmaprodukt „Gefrorenes pathogenreduziertes Aphereseplasma TH-J“ neu zugelassen. Diese weltweite Neuentwicklung ist das erste Plasmaprodukt in Deutschland dieser Art für eine sichere und effektive Behandlung vorrangig für Patienten mit Plasmaaustauschtherapien (Abb.).



Abb.: Neues Plasmaprodukt: 1) Ausgangsplasma  
 Fig.: New plasma product: 1) source plasma



2) Zelleliminierung  
 2) cell elimination



3) Pathogenreduzierung mit Amotosalen  
 3) Reducing pathogens with Amotosalen

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).



4) Bestrahlung  
 4) Irradiation



5) Entfernung von Amotosalen  
 5) Removing Amotosalen



6) Endprodukt vor dem Schockgefrieren  
 6) Final product before shock freezing

## 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.

### Further projects

#### Immune modulation of transplant rejections

#### Autoimmune diseases

#### Safety of blood products

#### Heparine induced thrombocytopenia

#### ABO-incompatible kidney-/liver transplantation – comparison of different adsorber columns

## Outstanding achievements

Our newly developed plasma product „Gefrorenes pathogenreduziertes Aphereseplasma TH-J“ was officially approved in 2010. It is the first plasma product of its kind worldwide; we used this product for therapeutic plasma exchange guaranteeing high safety and efficacy (Fig.).

## Publications

- Rummeler S, et al. Extracorporeal Immune Modulation of Sensitized Recipients of Thoracic Organ Transplants. *Transplantationsmedizin*, 2010, 22:369-378
- Lehmann K, et al. PI3Kgamma controls oxidative bursts in neutrophils via interactions with PKCalpha and p47phox. *Biochem J*, 2009, 419:603-10
- Thude H, et al. No association between transmembrane protein-tyrosine-phosphatase receptor type C (CD45) expn A77C>G transversion and Hashimoto's thyroiditis in a German population. *Human Immunology*, 2010, 71:220-223
- Brunke S, et al. *Candida glabrata* tryptophan-based pigment production via the Ehrlich pathway. *Molecular Microbiology*, 2010, 1:25-47
- Sakr Y, et al. Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Critical Care*, 2010, 14:1-10

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 des Institutes vor allem mit der Erforschung verschiedener Herpesviren, Influenzaviren und Picornaviren. Eine Vielzahl aktueller Themen wird molekularbiologisch, strukturellbiologisch, zellbiologisch und im Tierversuch bearbeitet.

## Forschungsprojekte

### Überwachung der Schweineinfluenza in Deutschland und Untersuchung von Therapie-relevanten porcinen Influenzaviren

(Prof. Dr. Roland Zell, PD Dr. Michaela Schmidtke), BMBF 2008-2010

Schweine sind ein Reservoir für Influenzaviren mit Amantadinresistenz und niedriger Sensitivität gegen Neuraminidaseinhibitoren (NAI). Die Prävalenz und Pathogenität solcher Viren wurden durch Genomsequenzierung von mehr als 150 Virusisolaten und Untersuchung des NAI-Resistenzphänotyps in verschiedenen Testsystemen sowie in etablierten Tiermodellen analysiert. Parallel dazu wurden von einem Kooperationspartner ca. 15.000 Schweineseren auf Antikörper gegen Schweineinfluenza untersucht. Dieser Serosurvey ermöglichte eine Aktualisierung epidemiologischer Daten.

### 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 ist das Ziel, Erkenntnisse über die Verteilung verschiedener Genotypen des Varicella-Zoster-Virus (VZV) in Deutschland zu erhalten und ausgehend von diesen Ergebnissen den Impfschutz gegenüber den nachgewiesenen Genotypen zu prüfen. Dazu ist im ersten Teil des Vorhabens eine Genotypisierung des VZV bei mindestens 200 Patienten mit Windpocken einschließlich Durchbruchserkrankungen nach Impfung geplant. In weiterführenden Studien ist der Nachweis schützender VZV-spezifischer Antikörper bei geimpften Personen gegenüber den gefundenen Genotypen zu führen (Abb.).

### Pyrimidinderivateverfahren

(PD Dr. Michaela Schmidtke), Industrieförderung 2008-2010

Ziel des Forschungs- und Entwicklungsprojektes ist die (frühe) klinische Entwicklung eines Vertreters einer patentrechtlich-geschützten Klasse von Pyrazolo-Pyrimidinderivaten zur Behandlung rhino- und enteroviraler Infektionserkrankungen.

### Molekulare Mechanismen neuer Virostatika

(Prof. Dr. Andreas Henke), WWTF 2005-2009

Das Ziel des Projektes besteht in der interdisziplinären Erforschung neuer antiviraler Substanzen zum Einsatz gegen Rhino- und Coxsackievirus-Infektionen. Die molekulare Basis der Wirkungsweise dieser neuen Virostatika 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.

Direktor: Prof. Dr. Peter Wutzler  
Adresse: Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena  
Virologie@med.uni-jena.de  
www.virologie.uniklinikum-jena.de

### Etablierung und Standardisierung genotypischer und phänotypischer Verfahren zur Resistenztestung von Herpesviren und Einrichtung einer allgemein zugänglichen Datenbank

(Prof. Dr. Andreas Sauerbrei), Robert Koch-Institut 2009-2010

Zielsetzung ist die genotypische Charakterisierung von Aciclovir-sensitiven HSV-Isolaten, um Informationen über den Polymorphismus der Thymidinkinase- und DNA-Polymerase-Gene zu erhalten. Weiterhin sollen resistente HSV-Isolate hinsichtlich ihres Resistenzphänotyps sowie genotypisch charakterisiert werden. Beim Auffinden von Mutationen, die nicht zweifelsfrei einer Resistenz oder einem Polymorphismus zugeordnet werden können, soll nach Klonierung des Thymidinkinasegens die Proteinexpression analysiert werden.

### Weitere Projekte

#### Prüfung der begrenzten Viruzidie von Händedesinfektionsmitteln

(Prof. Dr. Andreas Sauerbrei)

#### Serologische Detektion spezifischer IgG-Antikörper gegen das Varicella-Zoster-Virus mittels eines Glykoprotein-ELISA

(Prof. Dr. Andreas Sauerbrei)

### Besondere Leistungen

Die Mitarbeiter des Institutes organisierten den 3. Deutschen Influenza-Kongress, der im September 2009 in Erfurt stattfand. Die Akkreditierung des Institutes als Konsiliarlabor für  $\alpha$ -Herpesviren wurde im November 2010 bestätigt.

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 of the department is based on the exploration of different herpes viruses, influenza viruses and picornaviruses. Recent research projects are based on molecular, structural and cellular methods in combination with *in vivo* experiments.

## Research projects

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

Pigs are a reservoir for influenza viruses with amantadine resistance and low susceptibility to neuraminidase inhibitors (NAI). The prevalence and pathogenicity of such viruses was analysed by genome sequencing of more than 150 swine influenza virus isolates and the investigation of the NAI resistance phenotype in several assay systems including established animal models. In parallel, some 15.000 pig sera were assayed by our collaborator. This serosurvey allowed an update of epidemiological data.

### Examination of molecular epidemiology of varicella-zoster virus in Germany in consideration of varicella vaccination

The objective is to provide data about the distribution of different varicella-zoster virus (VZV) genotypes in Germany. On the basis of the results, the protection of vaccinated persons against the detected genotypes is evaluated. To this end, it is planned in the first part of the project to genotype VZV strains of at least 200 patients with varicella including break through diseases after vaccination. In additional studies, VZV-specific antibodies against the detected viral genotypes are determined in vaccinated persons (Fig.).

### Pyrimidine derivative proceedings

The aims of the research and development project include the pre-clinical and clinical development of a new class of antiviral compounds, the pyrazolo pyrimidine derivatives that are protected by a patent for treatment of rhinoviral and enteroviral diseases.

### 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.

### Development and standardization of genotypic and phenotypic methods for resistance determination of herpes viruses and installation of a generally accessible data bank

The objective is the genotypic characterization of acyclovir-sensitive herpes simplex virus (HSV) isolates to collect information on the polymorphism of the thymidine kinase and DNA polymerase genes. Furthermore, resistant HSV isolates are characterized regarding the resistance pheno- and genotype. In case of mutations, which cannot be related without doubt to resistance or gene polymorphism, the thymidine kinase gene is cloned and the protein expression is analysed.

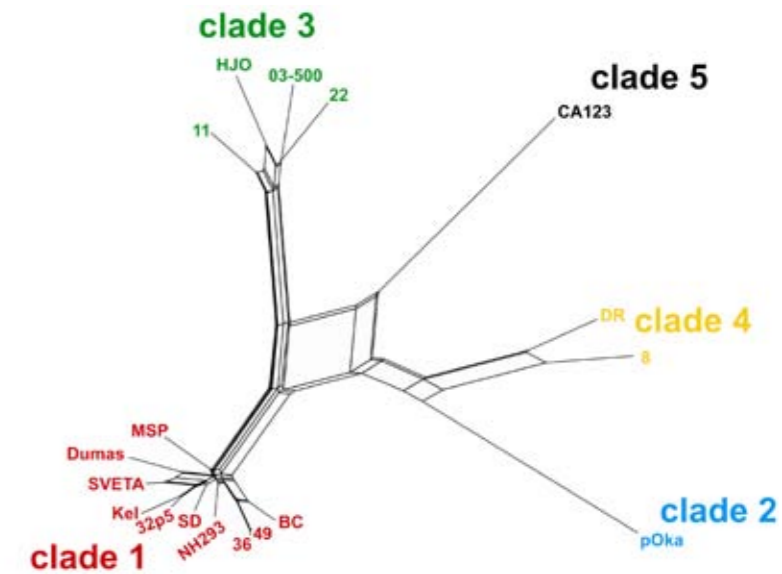


Abb.: Phylogenetisches Netzwerk verschiedener Varicella-Zoster-Virus-Stämme, die zu den Hauptgenotypen (Kladen) 1-5 zusammengefasst werden.

Fig.: Phylogenetic analysis of several varicella-zoster virus isolates, which are grouped into the major genotypes (clades) 1-5.

## Further projects

### Testing of limited virucidal efficacy of hand disinfectants

### Serologic detection of specific IgG antibodies against the varicella-zoster virus using glycoprotein ELISA

## Outstanding achievements

The staff of the institute organized the 3rd German Influenza Conference held in Erfurt in September 2009. The accreditation of the institute as the reference laboratory for  $\alpha$ -herpesviruses was affirmed in November 2010.

## Publications

- Dürwald R, et al. Swine influenza A vaccines, pandemic (H1N1) 2009 virus, and cross-reactivity. *Emerg Inf Dis*, 2010, 16: 1029-1030
- Grienke U, et al. Antiviral potential and molecular insight into neuraminidase inhibiting diarylheptanoids from *Alpinia katsumadai*. *J Med Chem*, 2010, 53: 778-786
- Sauerbrei A, et al. Variability of the immediate early gene 62 in German varicella-zoster virus wild-type strains. *J Clin Microbiol*, 2009, 47: 3717-3720
- Mihatsch K, et al. The proapoptotic protein Siva associates with the heart and skeletal protein Telethonin in cardiomyocytes during CVB3 infection. *Cardiovasc Res*, 2009, 81: 108-115
- Bonanni P, et al. Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BMC Med*, 2009, 28: 1-12

Der Schwerpunkt klinische und translationale Sepsisforschung erlebte mit der Einrichtung des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums für Sepsis- und Sepsisfolgen (Center for Sepsis Control and Care) sowie der Berufung von Prof. Hortense Slevogt und der Grundsteinlegung für das „Zentrum für Innovationskompetenz – Septomics“ erneut eine substanzielle Stärkung.

## Forschungsprojekte

### Einfluss einer empirischen antibiotischen Monotherapie mit Meropenem (Meronem®) versus einer Kombinationstherapie mit Moxifloxacin (Avalox®) auf die Organfunktion von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

(Prof. Konrad Reinhart, Prof. Frank Brunkhorst), BMBF 2007-2010

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 Therapieoptimierungsstudie an 600 Patienten in Deutschland durchgeführt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00534287).

### PROGRESS: Pneumonie-Forschungsnetz zur genetischen Resistenz und Anfälligkeit für die Entwicklung einer schweren Sepsis

(Prof. M. Bauer, Prof. K. Reinhart), BMBF 2007-2010

Die Diagnose der ambulanten oder stationär erworbenen Pneumonie beruht primär auf klinischen Parametern mit unzureichender Sensitivität und Spezifität. Neue „Biomarker“ sollen die Infektion verlässlich erkennen und die Progression zu schweren, septischen Verläufen prognostizieren. Hier versprechen ‚Omics‘-basierte Markerkombinationen Verbesserungen. In Zusammenarbeit dreier BMBF-geförderter Verbünde soll durch Entwicklung von Markersignaturen das Management von Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen der Lunge verbessert werden.

### Sepsis-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie

(PD Dr. Ralf A. Claus), DFG 2009-2011

Aktivierung der Thrombozyten und deren Verbrauch bei Sepsis sind mit ungünstiger Prognose assoziiert. Die Schweregrad-abhängige Verminderung der Aktivität der Von-Willebrand-spaltenden Protease sowie der Nachweis eines VWF-Plättchen-reichen Thrombus unterstützen die Hypothese einer Sepsis-assoziierten thrombotischen Mikroangiopathie. Bei Sekundärprophylaxe mit Hemmstoffen der Thrombozytenaktivierung ist der Pathomechanismus unterbrochen, was bei retrospektiver Betrachtung in geringerem Risiko zur Entwicklung einer Sepsis und besserer Prognose resultiert.

### PAIN OUT: Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie

(PD Dr. Winfried Meißner), EU 2009-2012

Das multinationale Registerprojekt PAIN OUT hat das Ziel, die postoperative Schmerztherapie zu verbessern. Dafür wird ein internet-basiertes 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 (Abb., [www.pain-out.eu](http://www.pain-out.eu)).

Direktor: Prof. Dr. med. Konrad Reinhart  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
[konrad.reinhart@med.uni-jena.de](mailto:konrad.reinhart@med.uni-jena.de)  
[www.kai.uniklinikum-jena.de](http://www.kai.uniklinikum-jena.de)



Abb.: Klinische (blau) und Forschungspartner (rot) von PAIN OUT  
Fig.: Clinical (blue) and Research sites (red) taking part in PAIN OUT

### Beitrag der verschiedenen Komplementaktivierungswege für die Beeinträchtigung angeborener Immunfunktionen in der Sepsis

(Prof. Dr. Niels C. Riedemann), DFG 2006-2010

Das Komplementsystem stellt einen zentralen Mechanismus der angeborenen Immunität dar, um eindringende Mikroorganismen zu bekämpfen. Das Anaphylatoxin C5a steht dabei am Ende der drei bekannten Aktivierungskaskaden und ist bekannt für seine schädigende Wirkung speziell während der Frühphase der Sepsis. Allerdings ist bislang die Rolle der separaten Aktivierungskaskaden wenig bekannt. Mittels knockout-Mäusen mit Defekten in den einzelnen Aktivierungskaskaden wird detailliert untersucht, welchen Beitrag der jeweilige Aktivierungsarm bei der Wirtsantwort leistet.

### Weitere Projekte

#### Rolle der sezernierten Sphingomyelinase bei Sepsis und Organversagen

(Dr. Ralf A. Claus)

#### Die Rolle der MAPK-Signaltransduktionswege während Trauma/ Hämorrhagie und nachfolgender Pneumonie

(Prof. Dr. Niels C. Riedemann)

#### Schwefelwasserstoff vermittelte Effekte in der septischen Kardiomyopathie

(Prof. Dr. Michael Bauer)

### Ehrungen und Preise

Professor Frank M. Brunkhorst erhielt im April 2009 den Paul-Martini-Preis der Paul-Martini-Stiftung für herausragende wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der Sepsisforschung. Das Lehrangebot „Anatomie-Regionalanästhesie“ wurde 2009 mit dem Thieme Teaching Award der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin ausgezeichnet. Der 2010 erstmals vergebene Janus-Cornarius-Preis der Fachschaft und des Fördervereins des UKJ ging als Auszeichnung für kontinuierliche und sehr gut evaluierte Lehrleistung der Klinik an die Organisatoren des Themenblocks „Perioperative Medizin“.

Development of the research focus on clinical and translational aspects of sepsis has been substantially strengthened by establishment of the 'Center for Sepsis Control and Care' as well as by appointment of Prof. Hortense Slevogt and the groundbreaking for the 'Center for Innovation Competence – Septomics'.

## Research projects

### MAXSEP: Prospective, Randomized, Open, Multicentre Study About the Effect of an Empirical Antibiotic Monotherapy With Meropenem (Meronem®) Versus a Combination Therapy With Moxifloxacin (Avalox®) on Organ Dysfunction in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock

Early intravenous empiric broad-spectrum antimicrobial therapy is an essential part of sepsis therapy. Inadequacy of empirical antibiotic therapy is associated with an increased mortality rate. Carbapenems are designed for empirical antimicrobial monotherapy. Combination therapy has been suggested but efficiency remains to be proven. In this 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.

### PROGRESS: Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis

Diagnosis of community- and hospital acquired pneumonia is based primarily on clinical criteria which lack the required sensitivity and specificity. Novel 'biomarkers' are needed to identify infection and predict progression as each hour of delay of appropriate therapy increases mortality. 'Omics' technologies allow to broadly assess gene expression promising to overcome limitations of currently available 'single' markers. In a collaborative effort of the three BMBF-funded networks, compound diagnostic markers are developed to improve patient management and decision making.

### Sepsis-associated thrombotic microangiopathy

Decline of the protease inactivating the acute phase protein VWF in its high procoagulant form may be involved in the development of thrombotic microangiopathies in sepsis. In observational studies we observed a decline of activity accompanied with a shift to rather thrombogenic VWF and in animals the deposition of microthrombi in the kidney, both strongly supporting the hypothesis that dysbalance between VWF and its protease contributes to organ failure. In retrospective analyses, administration of inhibitors of platelet activation disconnects this process, resulting in an improved outcome of patients with pneumonia.

### Improvement in postoperative PAIN OUTcome

PAIN OUT is an EC-funded, multi-national registry project that will provide 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 – will enable an optimized treatment of patients. Furthermore, the registry will allow to analyse effectiveness of pain management in clinical routine.

### Contribution of the separate complement pathways for outcome and negative effects on innate immune functions during sepsis

The complement system is one of our most powerful innate immune mechanisms to fight invading microorganisms. There are at least 3 well known complement activation cascades leading to the generation of the anaphylatoxin C5a, which has been described to exert numerous harmful effects during sepsis. However, the separate contribution of these 3 pathways to sepsis induced effects on other innate immune functions has not been elaborated in detail yet. This project seeks to define such role of the major complement activation pathways with the help of selected knockout mice.

### Further projects

### Role of secreted sphingomyelinase in sepsis and organ failure

### The Role of MAPK-dependent signal transduction pathways in a new model of trauma/hemorrhage and subsequent pneumonia

### Role of hydrogen sulphide in septic cardiomyopathy

## Prizes

Prof. Frank M. Brunkhorst received the Paul-Martini-Award of the Paul-Martini-Foundation for excellence in clinical sepsis research. The teaching format „Anatomy and Regional Anaesthesia“ was awarded the Thieme Teaching Award by the German Society of Anesthesiology and Intensive Care. Posted by the student association and the sponsoring club of the faculty for the first time, the Janus-Cornarius-Teaching Award went to the department for its continuous efforts in graduate teaching in 'perioperative medicine' having achieved excellent evaluation by students over the years.

## Publications

- Vincent JL, et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA, 2009, 302:2323-2329
- Winning J, et al. Antiplatelet drugs and outcome in mixed admissions to an intensive care unit. Crit Care Med. 2010, 38:32-37
- Bloos F, et al. A multicenter trial to compare blood culture with polymerase chain reaction in severe human sepsis. Intensive Care Med. 2010, 36:241-247
- Claus RA, et al. Variations in the ratio between von Willebrand factor and its cleaving protease during systemic inflammation and association with severity and prognosis of organ failure. Thromb Haemost., 2009, 101:239-247
- Meissner W, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. Eur J Pain, 2009, 13:56-64

# Klinik für Augenheilkunde

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 Forschungsschwerpunkte sollen diese operativen Möglichkeiten verbessern und ausbauen.

## Forschungsprojekte

### Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln auf die optische Dichte bei Patienten mit Makuladegeneration

(Prof. Dr. Jürgen Strobel, PD Dr. Jens Dawczynski), 2008–2012

Die Makuladegeneration stellt in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten in der westlichen Welt die Hauptursache von Erblindungen dar. Eine neu entwickelte Methode soll den Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln auf die optische Dichte der Makula sowie auf den klinischen Verlauf der Erkrankung untersuchen (Abb.1).

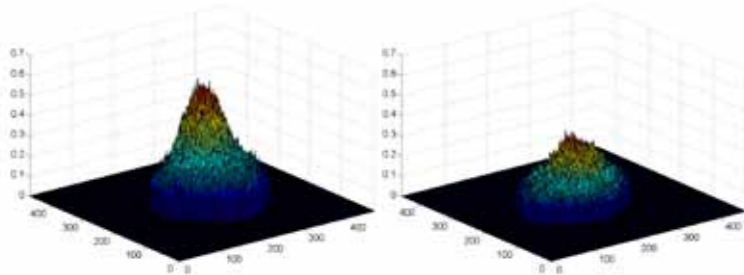


Abb.1: Lokale Verteilung der Makulapigmentdichte. Links: Gesunder Proband, rechts: AMD-Patient mit deutlich reduzierter Makulapigmentdichte.

Fig.1: Distribution of macular pigment density over the fundus location. Left: healthy subject, right: AMD patient with reduced macular pigment density.

### MINDE: Molekulare Diagnostik neurodegenerativer Krankheiten im Auge

(PD Dr. Jens Dawczynski, Dr. Martin Hammer), BMBF 2009–2012

Das Forschungsvorhaben „Molecular Diagnosis of Neurodegenerative Diseases in the Eye“ (MINDE) ist ein vom BMBF gefördertes Verbundprojekt der Universitäten München (LMU und TU) Darmstadt und Jena sowie der Firmen Carl Zeiss AG und Dyomics GmbH.

### Monochromatische Aberration des menschlichen Auges

(Prof. Dr. Jürgen Strobel), 2004–2010

Neben den geläufigen Aberrationen 1. und 2. Ordnung rücken Aberrationen höherer Ordnung zunehmend auch in den Fokus des Ophthalmochirurgen und finden Berücksichtigung unter dem Begriff „funktionelles Sehen“. Das vorliegende Projekt untersucht zum einen die monochromatische Aberration von Hinterkammerlinsen. Weiterhin wird auch der Einfluss lokal applizierter Augentropfen, wie z. B. von Mydriatika auf die Aberration menschlicher Augen untersucht.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Jürgen Strobel  
Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena  
beate.manitz@med.uni-jena.de  
www.augenklinik.uniklinikum-jena.de

### Schlüsselexperiment zur Frühdiagnose der altersbezogenen Makulopathie mit Hilfe der zeitaufgelösten Autofluoreszenz des Augenhintergrundes

(Doz. Dr. Dietrich Schweitzer), BMBF 2004–2010

Die alterskorrelierte Makuladegeneration (AMD) als eine potentiell visusbeeinträchtigende Erkrankung zeigt mit ansteigender Lebenserwartung der Bevölkerung eine deutliche ansteigende Inzidenz und Prävalenz. Bis zum heutigen Tage stehen nur sehr mangelhafte Methoden zur frühzeitigen Diagnostik zur Verfügung. Die zeitaufgelöste Fluoreszenz des Augenhintergrundes stellt eine Möglichkeit der frühzeitigen Diagnostik der AMD dar. In Zellkulturen sowie an Patienten soll diese Methode weiter etabliert werden.

### Angiogeneseprozesse in epiretinalen Netzhautmembranen sowie Einfluss von Färbetechniken auf die Mikrostruktur der Membranen

(PD Dr. Jens Dawczynski), 2006–2010

Epiretinale Membranen bilden sich als Ergebnis komplizierter Verläufe bei verschiedenen vitreo-retinalen Erkrankungen. Die genauen Entstehungsmechanismen sind dabei weitgehend unbekannt. Anhand immunhistologischer und quantitativer Untersuchungen humaner epiretinaler Membranen sollen sowohl Erkenntnisse zum grundlegenden Aufbau als auch zum möglichen Einfluss von nichtenzymatischen Glykierungsvorgängen gewonnen werden. Zusätzlich erfolgen elektronenmikroskopische Untersuchungen zum mikrostrukturellen Aufbau der Membrana limitans interna sowie möglicher Einflüsse von Farbstoffen wie Brilliant Blau und ICG (Abb.2).

# Clinic of Ophthalmology

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.

## Research projects

### Influence of nutritional supplements on optical density on patients with age related macular degeneration

Macular degeneration is one of the main reasons for visual impairment in the western world. A new developed method aims to investigate a possible influence of nutritional supplements on optical density on patients with age related macular degeneration (Fig.1).

### MINDE: Molecular Diagnosis of Neurodegenerative Diseases in the Eye

Molecular Diagnosis of Neurodegenerative Diseases in the Eye (MINDE) is a collaborative project of the universities of Munich (LMU and TU), Darmstadt, and Jena as well as the companies Carl Zeiss AG and Dyomics GmbH.

### Monochromatic aberration of the human eye

Higher aberrations may influence functional visual acuity. The project focusses on possible interactions of higher aberrations with the use of intraocular lenses and contact lenses.

### Key experiment for the early diagnosis of age-related maculopathy using time-resolved autofluorescence of the fundus

Time resolved autofluorescence technique for early detection of degenerative and vascular diseases of the retina.

### Angiogenesis in epiretinal membranes and influence of dying techniques on the microstructure of the membranes

Epiretinal membranes could be found in many retinal diseases. Up to now, the exact mechanism of their development and the origin are unknown. Immunohistochemical as well as electronmicroscopic imaging technologies are used for a better understanding of this pathology (Fig.2).

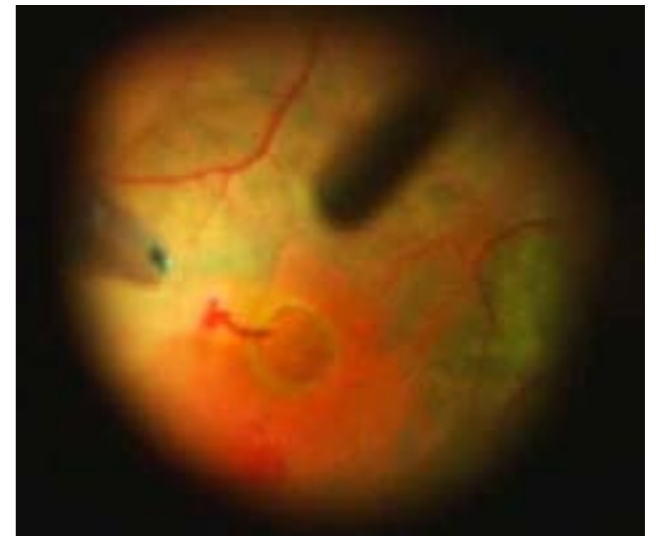


Abb. 2: Makulaforamen: Peeling der Membrana limitans interna (Dicke ca. 2–3 µm, Anfärbung mit Indocyaningrün) während einer Pars plana Vitrektomie.

Fig. 2: Macular hole: peeling of the internal limiting membrane (thickness about 2–3 µm, with Indocyanine green dye) during a pars plana vitrectomy.

## Publications

- Schweitzer D, et al. Comparison of parameters of time-resolved autofluorescence between healthy subjects and patients suffering from early AMD, Ophthalmologe, 2009, 106: 714–722.
- Hammer M., et al. Diabetic patients with retinopathy show increased retinal venous oxygen saturation, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009 247: 1025–1030
- Augsten R, et al. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and borreliosis, Klin Monatsbl Augenheilk, 2009, 226: 512–513.
- Manddecka A, et al. Abnormal retinal autoregulation is detected by provoked stimulation with flicker-light in well controlled patients with type-1 diabetes without retinopathy, Diabetes Res Clin Pract 2009 86: 51–55.
- Dawczynski J, et al. Determination of absolute size of fundus objects. Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, published online 3 September

Ein wichtiger klinischer Schwerpunkt liegt in der operativen Behandlung von Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen. Dieser Schwerpunkt wird seit Mai 2010 mit der Berufung von Prof. Dr. med. Uta Dahmen auf die neu gegründete Professur für Experimentelle Transplantationschirurgie wissenschaftlich verstärkt. Mit Hilfe mikrochirurgischer Modelle sollen innovative Strategien zur Funktionsverbesserung der „marginalen“ Leber entwickelt werden. Perfusion, Regeneration und Rejektion sind die zentralen Themen. Wesentliche Förderung erfolgt durch die aktive Beteiligung am BMBF-geförderten Netzwerk Virtuelle Leber. Experimentell-onkologische Projekte befassen sich mit Untersuchungen zu Signaltransduktionswegen in Leber- und Gallengangskarzinomen; Themen der klinischen Forschung umfassen Fragestellungen aus der Onkologie, der Gefäßchirurgie sowie der Sepsisforschung und zielen auf die Verbesserung klinischer Verfahren ab.

## Forschungsprojekte

### Lebervenenöse Abflussstörung bei der Leberlebenspende: Der Einfluss der Leberperfusion auf Regeneration und Behandlungserfolg

(Prof. Dr. Uta Dahmen), DFG (KFO 117) 2003-2011

Perfusionsbedingte Probleme verursachen eine Vielzahl von Komplikationen nach Lebertransplantation. In der Leberlebenspende stellt die Lebervenenöse Abflussbehinderung ein zentrales Problem dar. Ziel ist die Evaluation der funktionellen Bedeutung der lebervenenösen Abflussbehinderung im Hinblick auf Leberfunktion, -regeneration und -revaskularisation. Dazu werden neue bildanalytische Verfahren entwickelt, mit deren Hilfe molekulare Signalverteilungen orts aufgelöst visualisiert werden können. So sollen die zugrundeliegenden Mechanismen entschlüsselt werden.

**PRAISE: Multizentrische, randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Beurteilung von Iloprost nach Lebertransplantation um Funktionsstörungen des Transplantats und Komplikationen durch Infektionen zu vermeiden** (Dr. Falk Rauchfuß, Prof. Dr. Utz Settmacher), BMBF (CSCC) 2010-2015

Die multizentrische PRAISE-Studie wurde entwickelt, um den Einfluss des stabilen Prostacyclin-Analogons Iloprost auf die Funktionsfähigkeit von Lebertransplantaten zu beurteilen. Dies gilt als maßgeblicher Faktor für septische Komplikationen während der frühen postoperativen Phase nach der Lebertransplantation.

**Migratorisches Signaling von Proteinase-aktivierten Rezeptoren in Leberkarzinomzellen – Grundlage für ein neues Multitarget-Konzept in der Therapie des hepatozellulären Karzinoms**

(Dr. Roland Kaufmann, Prof. Dr. Utz Settmacher), Deutsche Krebs-hilfe 2009-2011

Wir konnten zeigen, dass das Gerinnungsenzym Thrombin die Migration von Leberkarzinomzellen stimuliert (Abb.1). Im Projekt soll das Thrombin-induzierte Signaling mit Fokus auf Proteinase-aktivierte Rezeptoren (PARs) sowie die Transaktivierung von Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs) detailliert untersucht werden. Daneben ist die Beeinflussung des migratorischen Thrombin-PAR-RTK-Signalweges durch kombinierte Applikation verschiedener Inhibitoren/Antagonisten vorgesehen, dies mit dem Ziel der Entwicklung eines neuen Therapieprinzips für das hepatozelluläre Karzinom.

Direktor: Prof. Dr. med. Utz Settmacher  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
AVG@med.uni-jena.de  
www.avc.uniklinikum-jena.de

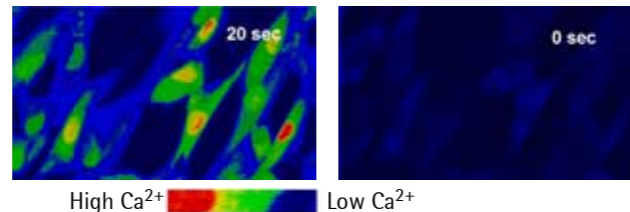


Abb.1: Die Messung der  $[Ca^{2+}]_i$ -Mobilisierung in Leberkarzinomzellen mittels Laser-Scanning-Mikroskopie  
Fig.1: Measurement of  $[Ca^{2+}]_i$  mobilization in liver carcinoma cells by laser scanning microscopy

**Bi-Flow Gefäßprothese** (Dr. Michael Heise), BMBF 2008-2010

Für Hämodialysezugänge benutzte arteriovenöse PTFE-Prothesen haben eine schlechte Prognose. In fast 95% der Prothesen kommt es innerhalb von 2 Jahren zu einer Restenose im Bereich der venösen Anastomose. Die zweikanalige Bi-Flow-Gefäßprothese wurde entwickelt, um die hämodynamischen Probleme der traditionellen Transplantate zu beheben. Der Aufbau der Prothese wurde mit einer 3D-Software gestaltet und mit Hilfe der Partikel-Geschwindigkeitsanalyse optimiert. Die Steigerung der Durchflussraten wurde durch numerische Strömungssimulation bestätigt.

**Virtuelle Leber – Projekte C1, C6, D1, D4, Zentraleinheit Mikrochirurgie**

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

Das Netzwerk "Virtuelle Leber" hat zum Ziel, ein dynamisches Modell der Leber zu entwickeln, welches Physiologie, Morphologie und Funktion der menschlichen Leber modellhaft abbildet (Abb.2).

In folgenden Teilprojekten untersuchen wir

- die Bedeutung der Durchblutung für die Funktion und Morphologie der Leberlappen (C1),
- die Regulation der Durchblutung und Leberperfusion (D1),
- die Organisation und Funktion des sinusoidalen Systems bei Leberregeneration (C6) sowie
- die Mechanismen, die die Lebergröße regulieren.

**Weitere Projekte**

**PIGE – Prozessintelligenz im Gesundheitswesen**  
(Dr. Hubert Scheuerlein)

**Molekulare Mechanismen der Leberregeneration nach Pfortaderembolisation** (Dr. Falk Rauchfuß)

**Neo-adjuvante Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -Lutetium vor kurativ intendierter Lebertransplantation für Patienten mit hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren** (Dr. Christine Wurst)

**Untersuchung metastasierender Zellen kolorektaler Karzinome unter Berücksichtigung histologischer und molekularbiologischer Aspekte in der Tumorbologie**  
(Dr. Ulrike Schöne)

A major clinical focus is the operative treatment of patients with hepatobiliary diseases. In May 2010, this focus was scientifically reinforced with the appointment of Prof. Dr. med. Uta Dahmen as Head of the newly founded Experimental Transplantation Surgery Group. The aim is to develop groundbreaking strategies for enhancing the functionality of the marginal liver with the help microsurgical models. Central topics are perfusion, regeneration and rejection of the liver. Integral funding is provided by the active participation in the Virtual Liver Network which is supported by the BMBF.

Experimental-oncological projects are concerned with the signal transduction pathways in liver and bile duct carcinoma.

Clinical projects mainly focus on questions concerning oncology, vascular surgery and sepsis, all dedicated to improve clinical procedures.

## Research projects

### Hepatic outflow obstruction in living donor liver transplantation: The influence of liver perfusion on regeneration and therapeutic outcome

Perfusion related problems are causing numerous complications after partial liver transplantation. A central surgical question in living donor liver transplantation is the insufficient hepatic-venous drainage, potentially increasing the risk for the patient.

Aim of this interdisciplinary project is the evaluation of the influence of liver perfusion on regeneration and outcome after LDLT. We want to explore liver perfusion and regeneration by means of new three-dimensional histological and molecular visualization tools and get new insight in the underlying mechanism.

### PRAISE

The prospective multi-center, randomized double-blind placebo controlled "PRAISE" study is designed to evaluate the impact of the stable prostacyclin analogue Iloprost on liver graft function as a propagating factor for septic complications in the early post-operative phase after liver transplantation.

### Migratory signalling of proteinase activated receptors in liver carcinoma cells – the basis for a new multi-target concept for hepatocellular carcinoma treatment

The coagulation enzyme thrombin has been shown to stimulate migration of liver carcinoma cells (Fig.1). This study aims to elucidate the thrombin-induced migratory signalling network with focus on proteinase activated receptors (PARs) and their potency to trans-activate receptor tyrosine kinases (RTKs). In addition, inhibition of thrombin-PAR-RTK migratory signalling by combined application of several inhibitors/antagonists is investigated to develop a novel principle for hepatocellular carcinoma treatment.

### Bi-Flow Dialysis Graft

Arterio-venous PTFE grafts used for hemodialysis access have a poor prognosis. Irrespective of whether the grafts are straight or hooded, almost 95% of the PTFE-grafts, develop a stenosis at the graft vein anastomosis site within 2 years. The bi-flow graft with a dual channel configuration was developed to address and improve the hemodynamic problems of traditional grafts. Graft geometry was designed using 3D software and evaluated using Particle Image Velocimetry until the optimal shape of the graft resulting in high flow rates was identified. The increase in flow rates was confirmed using computational fluid dynamics.

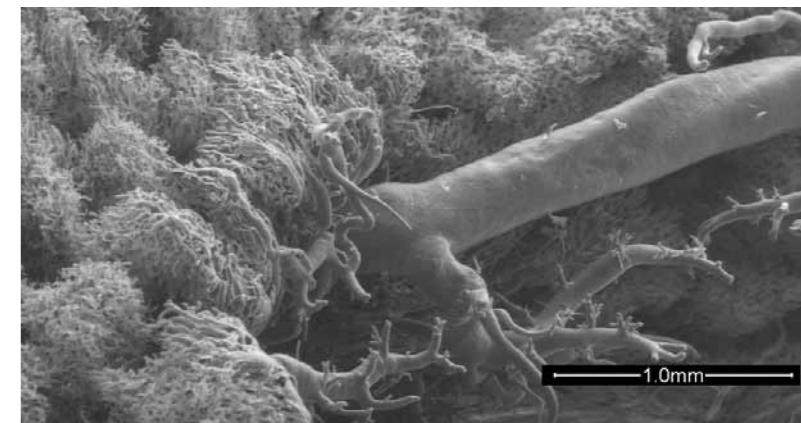


Abb.2: Elektronenmikroskopische Darstellung der Lebersinusoiden  
Fig.2: Visualization of hepatic sinusoids using electron microscopy

## Virtual Liver – C1, C6, D1, D4, Core Unit Micro Surgery

The Virtual Liver Network aims for developing a dynamic model that represents human liver physiology morphology and function (Fig.2). We are contributing to the projects dedicated

- to explore the role of blood flow in liver lobule function and morphology (C1),
- to study the regulation of blood flow and hepatic perfusion (D1),
- to investigate the organization and function of the sinusoidal system and lobule in hepatic regeneration (C6), and
- to explore liver size regulation on the level of the organ and the lobule (D4).

## Further projects

### PIGE – Process intelligence in the health care sector

### Molecular mechanisms of liver regeneration after portal vein embolism

### Neo-adjuvant peptide-receptor mediated radiotherapy with $^{177}\text{Lu}$ -lutetium before liver transplantation for patients with neuro-endocrinal tumors that metastasize into the liver

### Study of metastasized cells of colorectal carcinomas in consideration of histological and molecular biological aspects in tumor biology

## Publications

- Liu A, et al. Release of danger signals during ischemic storage of the liver: a potential marker of organ damage? Mediators Inflamm. 2010; 2010:436145. Epub 2010 Dec 21
- Ricken T, et al. A biphasic model for sinusoidal liver perfusion remodeling after outflow obstruction. Biomech Model Mechanobiol. 2010, 9:435-50
- Kaufmann R, et al. C-Met receptor tyrosine kinase transactivation is involved in proteinase-activated receptor-2-mediated hepatocellular carcinoma cell invasion. Carcinogenesis. 2009, 30:1487-96
- Scheuerlein H, Settmacher U. Some thoughts on surgical education and training-past, present and future. Zentralbl Chir. 2010, 135:451-7.
- Heise M, et al. In vitro testing of a newly developed arteriovenous double-outflow graft. accepted. J Vasc Surg. 2010, 52:421-8

Ein Schwerpunkt in unserer Klinik, die aus kinderchirurgischer Station, Allgemein- und Spezialambulanz sowie der D-Arzt-Ambulanz, der Notversorgung und dem OP besteht, liegt auf dem Aspekt der Kinderurologie, insbesondere der operativen Behandlung schwerer urogenitaler Fehlbildungen. Es werden alle angeborenen Fehlbildungen von der Pränataldiagnostik bis zur Nachsorge einschließlich hochqualifizierter Operationen an allen Organsystemen betreut. Die kinderchirurgische Grund- und Regelversorgung inklusive der Kinder-Traumatologie wird rund um die Uhr auf Facharzt-Niveau gewährleistet. Die Pflege wird ausschließlich von examinierten Kinderkrankenschwestern mit langer Erfahrung in der postoperativen Betreuung chirurgisch kranker Kinder übernommen.

Entsprechend dem klinischen Schwerpunkt richtet sich das Forschungsinteresse auf ein Küken-Modell zur Gastroschisis beim Feten, das im neu eingerichteten Forschungslabor an der Klinik etabliert werden konnte. Derzeit laufen verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen mit modernen visuellen und elektronischen Techniken zur Verbesserung des Outcome.

## Forschungsprojekte

### Gastroschisis, Ätiopathogenese der Darmwandschädigung (Prof. Dr. Felicitas Eckoldt), 2010-2012

Die Gastroschisis beim Hühner-Embryo entspricht in etwa der des Menschen (Abb.). Aus klinischen Einzelfallbeobachtungen wurde ein positiver Effekt des Austausches von Amnion-Flüssigkeit bei Gastroschisis-Patienten auf die Darmqualität beschrieben. Der tierexperimentelle Nachweis dieses klinisch vermuteten Effektes konnte bereits erfolgen. Desweiteren wird untersucht, welchen Einfluss der pH-Wert der Amnion-Flüssigkeit und deren Zusammensetzung auf das Ausmaß der Darmschädigung besitzt. Positive Einwirkungen auf die Darmwandveränderung durch mögliche fetale Therapie mit verschiedenen pharmakologischen Substanzen wie Erythropoetin, Dexamethason oder Ibuprofen werden untersucht. Ein weiterer Aspekt ist die mögliche Beeinflussung der intestinalen Hypomobilität.

### Konservative Therapie der Trichterbrust mittels Sauglocke – Nachweis der Effektivität

(Prof. Dr. Felicitas Eckoldt), 2008 – 2011

Es besteht die Möglichkeit der operativen sowie konservativen Behandlung der Trichterbrust bei jungen Patienten. Der Effekt der konservativen Therapie wurde bis jetzt in keiner Studie untersucht. Jetzt erfolgt eine Langzeituntersuchung am Patienten mit Trichterbrust unter Sauglockentherapien nach Eckehart Klobe. Die Rekrutierungsphase ist abgeschlossen. Die Parameter der Trichtertiefe etc. sowie atemphysiologische Parameter der Patienten werden nun im Behandlungsverlauf erfasst.

Direktor: Prof. Dr. med. habil. Felicitas Eckoldt-Wolke  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Felicitas.Eckoldt@med.uni-jena.de  
www.kinderchirurgie.uniklinikum-jena.de

### QUIPSI – Qualitätssicherung in der postoperativen Schmerztherapie bei Kindern

(Dr. Stefan Wolke), 2009 – 2012

Bei Erwachsenen ist die Erhebung der Ergebnisqualität zur Analyse der postoperativen Schmerzmanagementes 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 Schmerzmanagementes im Kindesalter nach Operationen. Es erfolgt derzeit eine Multicenteranalyse, die bereits gezeigt hat, dass die klinische Machbarkeit der Schmerzstudie im Kindesalter gegeben ist. Eine weitere Rekrutierung beteiligter Kliniken findet derzeit statt. Eine Modifikation erarbeiteter Schmerzschema wird als nächster Arbeitsschritt erwartet.

### Kindliche Armfrakturen

(Prof. Dr. Felicitas Eckoldt), 2009-2011

Retrospektive Analyse des Patientengutes der Klinik für Kinderchirurgie bezüglich Altersverteilung, Unfallursachen, Therapie-Optionen und Outcome bei Frakturen des kindlichen Ober- und Unterarmes sowie des Ellenbogens.

### Traumatische Läsion parenchymatöser Organe – Unfallmechanismen, Akutdiagnostik und Therapie-Entscheidung

(Prof. Dr. Felicitas Eckoldt), 2009-2011

Retrospektive Analyse des Krankengutes der Klinik für Kinderchirurgie bezüglich traumatischer Verletzungen parenchymatöser Organe, Analyse des Unfallherganges und Korrelation der Schwere der Verletzung mit dem Alter des Kindes und Begleit-Verletzungen im internationalen Literaturvergleich.

The clinic of Pediatric Surgery consists of a ward with 20 beds, an ambulance, an emergency room and an operating suite. In the recent years, a scientific lab was created.

A key aspect of our of clinical work is pediatric urology, esp. operative treatment of malformations. Furthermore deformities of any organ systems are cared for from prenatal diagnostics up to operation and after treatment. Pediatric Surgery facilities inclusively a pediatric trauma surgery are operated by medical specialists day and night.

The nursing in our clinic is carried out by special educated nurses with a very high level of experience.

According to the clinical focus the main aspect of research are special malformations. A chicken model for laparoschisis is created. Several experiments are carried out for more understanding about bowel damage an inflammation in this disease. Modern visual and electronic techniques are used.

## Research projects

### Laparoschisis – pathogenesis of intestinal disturbances

Laparoschisis in chick embryo is similar to human laparoschisis (Fig.). As we know from clinical cases, amnion exchange may effect positively on quality of intestinal problems. This positive effect has been already demonstrated in chick embryos. In further we will study the effect of pH-modulation and other variation of amnial fluid. Pharmacological effects are to be studied as well. Erythro-pietin, Dexamethason and Ibuprofen are substances of interest. Also reasons for hypomotility are investigated.

### Clinical therapy of pectus excavatus with chronical suction

There is the possibility for operative or clinical management in young patients suffering from funnel chest. The effectiveness of suction therapie is not proven yet. We plan a longitudinal study for conservative treatment. Recruitment of patients is closed. Parameters of depth of the funnel as well as parameters of breathing physiology are taken during time of therapy.

### QUIPSI: Quality improvement of postoperative pain management in infants

Outcome-focussed benchmarking has been shown to be a successful tool in adult quality improvement of postoperative pain management in adults. We report on feasibility and first results of a similar project in operated children. Our results show that outcomes in postoperative pain management can be measured and compared in routine clinical practice. QUIPSI represents a new tool for outcome evaluation, consisting of standardized data acquisition of outcome and process quality indicators. In the currently starting second phase of the project, a multicenter evaluation will take place in ten medical centres.

A multicenter trial showed the feasibility of pain control in children as well. Interclinical comparison is done and modification of the postoperative pain management in children is to be assumed.

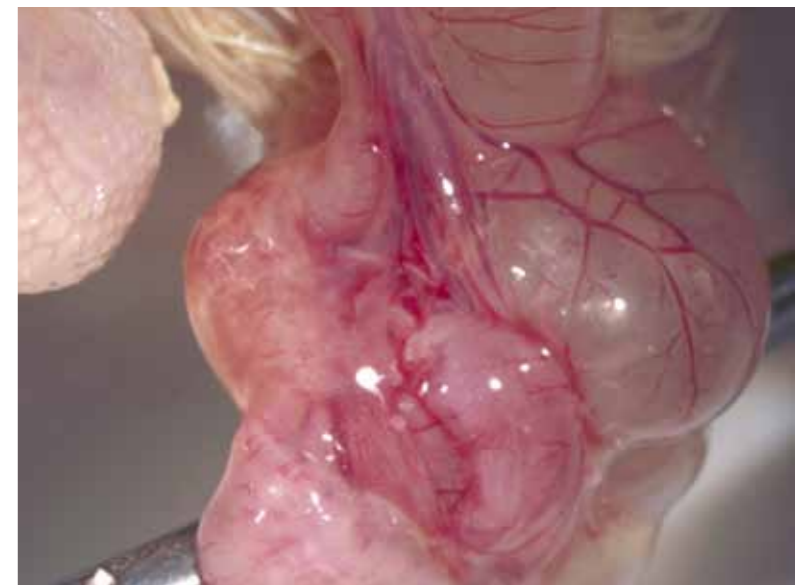


Abb: Gastroschisis beim Hühnerküken, 19. Tag

Fig: Gastroschisis in chick, day 19

### Forearm fractures in children

Patients with forearm fracture are proven retrospectively for the accident, the individual parameters, the therapy decision, and the outcome as well.

### Traumatic defects of parenchyma tic organs in children

A retrospective analysis proves the correlation between accident mechanisms, age, and diagnostic tools in this special kind of injury in children.

## Publications

- Eckoldt F, Krishnaswami S. ‚Abdominal wall‘, ‚Duodenal Atresia and Stenosis‘ in: Paediatric Surgery: A Comprehensive Text For Africa, Global Help, 2010, ISBN-13 #978-1-60189-091-7
- Eckoldt, F: „Atresien und Stenosen“, „Erkrankungen des Nabels und der Bauchwand“, „Mekoniumileus, Mekoniumperitonitis und distale intestinale Obstruktion“ in: Neonatologie, Jorch/Hübler (Hrsg.), Thieme-Verlag, 2010
- Eckoldt F, et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis in children: diagnostic and therapeutic aspects. Journal of Medical Ultrasonics, 2009, 36:33-37
- Schmidt M, et al. Successful treatment of a huge congenital cervical teratome J. Craniofac Surgery, 2009, 20:1277-1280



Seit dem 1. September 2010 ist Professor Dr. Torsten Doenst neuer Direktor der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Jena. Der 41jährige Herzchirurg wurde auf den Lehrstuhl für Herz- und Thoraxchirurgie am UKJ berufen.

## Forschungsprojekte

### Die Rolle von PGC-1 $\alpha$ in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Prof. Dr. Torsten Doenst), DFG 2009-2012

Dauerhafte Erhöhung der Arbeitslast führt über eine Hypertrophie zur Herzinsuffizienz: Hier kommt es zur verminderten Fettsäure- und relativ vermehrten Glukoseoxidation. Die Oxidation der Energiesubstrate zur ATP-Produktion erfolgt in den Mitochondrien. PGC-1 $\alpha$  reguliert die Mitochondrienbiosynthese und die Expression der Gene der Fettsäureoxidation und der Atmungskette. Die verminderte Fettsäureoxidation bei Herzinsuffizienz könnte eine Folge verminderter PGC-1 $\alpha$  Expression sein. Wir vermuten eine wichtige Rolle von PGC-1 $\alpha$  in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz und möchten dessen Regulation überprüfen.

### Dysregulation des Energiesubstratstoffwechsels als Ursache für Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst), DFG 2006 - 2010

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.

### Protektive Wirkung von Insulin auf das ischämiegeschädigte Herz (Prof. Dr. Torsten Doenst), DFG 2004 - 2009

Insulin hat eine klinisch relevante, protektive Wirkung auf das postischämische Myokard. Wir zeigten, dass Insulin nach einer Ischämie eine direkte, positiv inotrope Wirkung auf das Herz über Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) und Proteinkinase C ausübt. Diese Insulinwirkung erfolgt unabhängig von einer Wirkung auf die Glukoseaufnahme. Hier soll überprüft werden, ob Insulin die postischämische Herzleistung unabhängig vom Substratstoffwechsel durch einen direkten Signalweg verbessert, und ob diese Wirkung auch bei hypertrophierten und insuffizienten Herzen besteht.

Direktor: Prof. Dr. Torsten Doenst  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
ht@med.uni-jena.de  
www.htchirurgie.uniklinikum-jena.de

### Einfluss der Futterzusammensetzung auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Prof. Dr. Torsten Doenst) 2009-2011

Eine chronische Erhöhung der Arbeitslast führt zu Hypertrophie und Herzinsuffizienz. Sie ist mit Veränderungen im Energiebedarf und somit im Energiesubstratstoffwechsel verbunden. Sie 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

#### Jenaer Erfahrungen mit Multi-Organ-Transplantationen einschließlich Herz (Abb.) (Dr. Martin Breuer)

#### Lebensqualität nach Revaskularisierung des Ramus interventricularis anterior durch MIDCAB oder PCI (Dr. Martin Breuer)

#### Jenaer Erfahrungen mit Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Herztransplantationen (Dr. Tim Sandhaus)

#### Wie verändern Annuloplastieringe die Belastung der Mitralklappe im schlagenden Schafherz? (Dr. Wolfgang Bothe)

#### Einfluss von Herzinsuffizienz durch Drucküberlastung auf interfibrilläre und subsarkolemmale Mitochondrienfunktion (Dr. Michael Schwarzer)

#### Einfluss von Implantationstechnik und „sizing“ Strategie auf die Hämodynamik nach Aortenklappenersatz (Dr. Mahmoud Diab)

#### Induktion einer Herzinsuffizienz durch Überexpression von PGC-1 $\alpha$ (Dr. Gloria Färber)

## Research projects

### The Role of PGC-1 $\alpha$ in the Development of Heart Failure

Pressure overload induces cardiac hypertrophy and heart failure. In pressure overload, reduced fatty acid oxidation and a relative increase in glucose oxidation were described. Substrate oxidation occurs mainly in mitochondria. PGC-1 $\alpha$  is a master regulator of mitochondrial biogenesis and gene expression of fatty acid oxidation related genes. Reduced PGC-1 $\alpha$  expression may thus be responsible for reduced fatty acid oxidation and may be an important factor in the development of heart failure. We aim to assess regulation of PGC-1 $\alpha$  and its role in heart failure development.

### 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.

### Protective Mechanisms of Insulin on the Postischemic Heart

Insulin has a protective effect on the myocardium after ischemia. This effect is clinically relevant. We could show that insulin's positive inotropic effect on the heart is mediated by PI3K and protein kinase C and that this effect is independent of glucose uptake. We assess if insulin affects cardiac function in ischemic hearts independent of substrate metabolism in normal hypertrophic and failing hearts.

### Effect of different compositions of chow on the development of heart failure

Chronic pressure overload induces cardiac hypertrophy and heart failure and is related to 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.



Abb.: Team der Herzchirurgie bei der Organtransplantation.  
Fig.: Cardiac surgeons in Jena performing a heart transplantation.

## Further projects

### Jena experiences with multi-organ transplantation including the heart (Fig.)

### Quality of life after LAD-revascularization by MIDCAB or by PCI

### Single center experience with tricuspid regurgitation in heart transplantation

### How do annuloplasty rings affect mitral annular strains in the beating ovine heart?

### Pressure overload heart failure affects interfibrillar but not subsarcolemmal mitochondrial function

### Influence of implant techniques and sizing strategies on hemodynamics after aortic valve replacement

### Induction of heart failure by overexpression of PGC-1 $\alpha$

## Publications

- Faerber G, et al. Induction of heart failure by minimally invasive aortic constriction in mice: reduced peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator levels and mitochondrial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010, Epub May 5
- Schwarzer M, et al. Low intrinsic aerobic exercise capacity and systemic insulin resistance are not associated with changes in myocardial substrate oxidation or insulin sensitivity. *Basic Res Cardiol.* 2010, 105:357-64
- Doenst T, et al. Decreased rates of substrate oxidation ex vivo predict the onset of heart failure and contractile dysfunction in rats with pressure overload. *Cardiovasc Res.* 2010, 86:461-70
- Bugger H, et al. Proteomic remodeling of mitochondrial oxidative pathways in pressure overload-induced heart failure. *Cardiovasc Res.* 2010, 85:376-84
- Schwarzer M, et al. The metabolic modulators, Etomoxir and NVP-LAB121, fail to reverse pressure overload induced heart failure in vivo. *Basic Res Cardiol.* 2009, 104:547-57

Das Forschungslabor der Klinik für Neurochirurgie widmet sich zum einen der Untersuchung verschiedenster Hirntumorerkrankungen. Hier werden sowohl experimentelle Laborarbeiten als auch klinische Studien durchgeführt. Zum anderen werden wirbelsäulenchirurgische Themen intensiv behandelt. Der klinische Alltag mit direktem Patientenbezug lässt eine enge Verknüpfung von Grundlagen- und klinischer Forschung zu.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Rolf Kalff  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Rolf.Kalff@med.uni-jena.de  
www.neurochirurgie.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

### Inaktivierte Tumorsuppressorgene in humanen Medulloblastomen

(Dr. Christian Herbold, PD Dr. Christian Ewald), 2009-2011

Mittels methylierungsspezifischer MLPA (multiplex ligation dependent probe amplification) sollen mögliche Deletionen, Amplifikationen und evtl. Promotorhypermethylierungen von 50 gängigen Tumorsuppressorgenen untersucht werden. Die Daten werden dann in Bezug zu klinischen Verläufen und histologischen Untersuchungen gesetzt, um so einen besseren Einblick in die Tumorbio-logie zu bekommen und evtl. neue Prognoseparameter zu etablieren.

### Analyse der Expression von ionotropen und metabotropen Glutamatrezeptoren im Zentrum und im Grenzgebiet humaner Gliome und Untersuchung ihrer Bedeutung für die Tumorpheriferation

(Dr. Jan Walter), Dt. Gesellschaft f. Neurochirurgie 2008-2011

Unter der Hypothese, dass Gliomzellen, die eigenständig Glutamat sezernieren, einen Wachstumsvorteil in situ haben, soll ein über den Mechanismus der Exzitotoxizität vermittelter Proliferationsvorteil humaner Gliome untersucht werden. Die hierfür verwendeten Methoden umfassen in erster Linie: Analyse der Glutamatsekretion in Gliomproben je nach Histologie, Simultanfärbung für NCAM-140 und NMDA-R, AMPA-R, mGluR-3, mGluR-5 sowie die Durchführung semiquantitativer RT-PCR für mGluR-3, mGluR-5, NMDA-R-1, 2A, 2B und AMPA-R1, 2. Im Anschluss werden Proliferations- und Migrationsassays durchgeführt (Abb.).

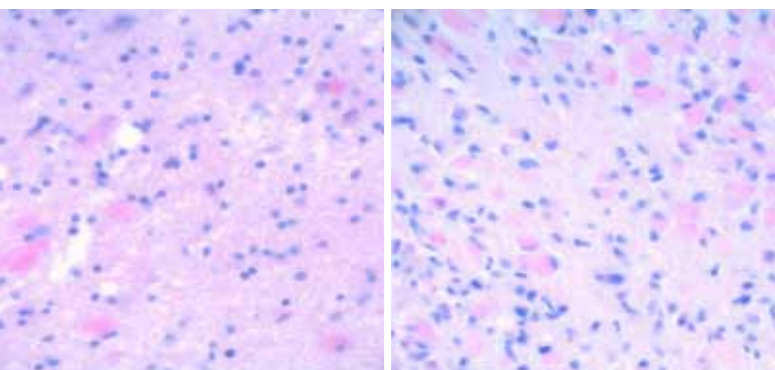


Abb.: Die anti-Glutamat-Färbung zeigt in Astrozytomen I° nur eine leichte Positivität (links), wohingegen in Astrozytomen III° eine deutliche Glutamat-Positivität nachweisbar ist (rechts).  
Fig.: Anti-glutamate staining in an astrocytoma I° shows only slight positivity (left), anti-glutamate staining in an astrocytoma III° depicts clear glutamate positivity (right).

### Degenerative Wirbelsäulenerkrankungen zur Zeit der ersten Völkerwanderung ca. 400 n Chr.

(PD Dr. Christian Ewald), 2010-2011

Es werden Wirbelsäulen aus mitteldeutschen Gräberfeldern rekonstruiert und computertomographisch untersucht. Mögliche degenerative oder traumatische Veränderungen werden definiert. Unter Berücksichtigung des Alters und der damaligen Lebensumstände erhoffen wir uns nach Vergleich mit aktuellen Patientendaten weitere Erkenntnisse zur Ursache degenerativer Wirbelsäulenerkrankungen.

### Mikroableitung intratumoraler extrazellulärer Potentiale bei Hirntumoren *in vivo*

(Dr. Rupert Reichart), Dt. Gesellschaft f. Neurochirurgie 2008-2011

*In vivo* werden bei Patienten, die sich auf Grund eines Hirntumors einer stereotaktischen Biopsie unterziehen müssen, extrazelluläre Potentiale über eine Mikrosonde abgeleitet. Ziel ist die genaue Erfassung der Tumorgrenze, und die Spezifizierung tumorassoziierter Potentiale.

### Migration und Proliferation von humanen Gliomzellen *in vitro* unter Beeinflussung durch verschiedene alltägliche Medikamente

(Dr. Albrecht Waschke), 2009-2011

Das Proliferations- und Migrationsverhalten von humanen Gliomzellen soll unter dem Einfluss von alltäglichen Medikamenten in der Zellkultur untersucht werden. Hypothese ist, dass durch Beeinflussung des intrazellulären Calcium-Stoffwechsels eine spezifische Wirkung einzelner Wirkstoffgruppen nachgewiesen werden kann.

## Weitere Projekte

### Implementierung der Raman Spektroskopie in die intraoperative Schnellschnittdiagnostik

(Dr. Rupert Reichart)

### Bedeutung der Fettsäuresynthese für das biologische Verhalten von Gliomen

(PD Dr. Christian Ewald)

## Auszeichnungen

Aus der Klinik für Neurochirurgie erhielten 2009 PD Dr. Susanne A. Kuhn und PD Dr. Christian Ewald und im Jahr 2010 Dr. Jan Walter den Guleke-Preis der Thüringischen Gesellschaft für Chirurgie.

The research projects of the neurosurgical department comprise of the pathophysiology mechanisms of different brain tumors on one side, with different clinical and experimental studies. On the other side we deal with spine surgical problems. The daily clinical routine allows an intensive linkage between clinical and fundamental research.

## Research projects

### Inactivated tumor suppressor genes in human medulloblastomas

Possible deletions, amplifications and promotorhypermethylations of 50 known tumor suppressor genes were determined using the methylation specific multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). The results will be correlated with clinical and histological data to get a better understanding of the tumor biology and to define possible new prognostic factors.

### The expression of glutamate and NMDAR1 correlates with the WHO grade and is upregulated at the brain-tumor-interface

Immunohistochemical staining and semiquantitative analysis was done in specimen of human gliomas. Normal brain tissue from autopsies served as a control. Antibodies were anti-Glutamate and anti-NMDAR1. The semiquantitative analysis of the immunopositivity was done macro- and microscopically by two independent investigators. The relative frequency of immunopositivity was classified into three groups, which were assigned numerical (Fig.).

### Degenerative spine disease during the barbarian migration period (around 400 AD)

Vertebral columns from central German burial grounds are remodelled and examined computertomographically. Possible degenerative or traumatic changes are documented. After correlation of the results with recent patient data we hope for new findings concerning possible aetiological factors of degenerative spine disease considering the individual age and the environment at that time.

### Microrecording of intratumoral – extracellular potentials in human brain tumors *in vivo*

During stereotactic brain surgery, done for intracerebral tumor, extracellular potentials are recorded using a special sensor to determine the tumor borders and possible tumor specific potentials.

### Migration and proliferation of human glioma cells *in vitro* under the influence of different daily drugs

Migration and proliferation features of human glioma cells are investigated under the influence of daily drugs. Via changes of the intracellular calcium metabolism a specific effect can be detected.

## Further projects

### Raman spectroscopy in intraoperatively obtained tumour specimen

### Fatty acid synthase in human gliomas

## Prizes

The Guleke prize of the Thuringian Society of Surgery was awarded to PD Dr. Susanne A. Kuhn and PD Dr. Christian Ewald in 2009 and to Dr. Jan Walter in 2010.

## Publications

- Kuhn SA, et al. Glioblastoma cells express functional cell membrane receptors activated by daily used medical drugs. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2009, 43(2):183 - 90
- Kuhn SA, et al. Multiplanar MRI-CT fusion neuronavigation-guided serial stereotactic biopsy of human brain tumors: proof of a strong correlation between tumor imaging and histopathology by a new technical approach. *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2009, 135(9):1293-302
- Walter J, et al. PEEK cages as a potential alternative in the treatment of cervical spondylodiscitis: a preliminary report on a patient series. *Eur Spine J.*, 2010, 19(6):1004-9
- Duenisch P, et al. Neural cell adhesion molecule isoform 140 declines with rise of WHO grade in human gliomas and serves as indicator for the invasion zone of multifocal glioblastomas and brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010, 4. [Epub ahead of print]
- Walter J, et al. Operative treatment of subcortical metastatic tumours in the central region. *J Neurooncol.* 2010, 29 [Epub ahead of print]

# Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

## Abteilung Allgemeine Gynäkologie

Schwerpunkte der Gynäkologie sind innovative Operationstechniken und Molekulare Medizin, insbesondere molekulare Frühveränderungen von Eierstocks- und Gebärmutterhalskrebs. Viele Patientinnen mit Krebs- oder Myomerkrankung, Endometriose oder Senkung können in klinische Prüfungen aufgenommen werden. Im neuen Masterstudiengang „Molekulare Medizin“ stellt die Frauenklinik ein wahlobligatorisches Modul. In 165 Präsenzstunden werden Kenntnisse in der gynäkologischen Molekularbiologie, gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin sowie zum Thema Schwangerschaft und Perinatalmedizin vermittelt. 2010 wurde der Klinik für ihre wissenschaftliche Arbeit und interdisziplinäre Versorgung das Zertifikat „Endometriose-Zentrum Level 3“ verliehen. Das „Gynäkologische Krebszentrum Jena“ wurde mit seinen innovativen Operationstechniken, der engen interdisziplinären Kooperation und der wissenschaftlichen Arbeit von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert.

### Forschungsprojekte

#### SmartHEALTH: Smart Integrated Biodiagnostic Systems for Healthcare (Prof. Dr. Matthias Dürst), EU 2005 - 2010

Mit der point of care diagnostic wird es zukünftig möglich sein, in kürzester Zeit krankheitsassoziierte Marker zu Hause oder beim Arzt zu bestimmen und durch digitale Vernetzung mit Kompetenzzentren die notwendigen Maßnahmen zu ergreifen. Die Schwerpunkte sind Diagnose und Nachsorge bei Mamma-, Zervix- und Colonkarzinom. Unser Teilprojekt beinhaltet die Entwicklung von Sandwich-ELISAs für den Nachweis Zervixkarzinom-spezifischer Markerproteine.

#### INCA: Chronic infections in the development of cancer (Prof. Dr. Matthias Dürst), EU 2008 - 2010

Das Projekt befasst sich mit der Bedeutung chronischer Infektionen bei der Tumorentstehung. Schwerpunkte sind Persistenz, prädisponierende Faktoren, intrazelluläre Mechanismen, sowie Prävention und Therapie. In unserem Teilprojekt wurde eine methylierungsspezifische Gensignatur für den Nachweis von Präkanzerosen und Karzinomen des Gebärmutterhalses identifiziert und validiert.

#### Untersuchung zum Funktionsverlust von Genen als Merkmal für HPV-induzierte Immortalität (Dr. Claudia Backsch), DFG 2009-2011

Funktionelle Untersuchungen weisen auf eine Korrelation zwischen Genverlust auf Chromosom 4 und/oder 10 und Zellimmortalität hin. Durch vergleichende Expressionsanalysen wurden Gene identifiziert, die ursächlich an der Entstehung des Zervixkarzinoms beteiligt sein könnten. Die Bedeutung dieser Gene bei der Zervixkarzinogenese wird nun untersucht.

#### Funktionelle Charakterisierung von Genen aus genetisch instabilen chromosomalen Regionen beim Zervixkarzinom (Dr. Corina Driesch), DFG 2009-2011

Im Verlauf der Zervixkarzinogenese wird das HPV-Genom häufig in die Wirtszell-DNA integriert. Vorab durchgeführte systematische Analysen von HPV-Integrationschnittstellen ergaben den Hinweis auf bevorzugte chromosomale Regionen (hot-spots), deren besondere genetische Instabilität postuliert wird (Abb.). Das macht die gezielte Untersuchung von charakteristischen Genveränderungen und deren Evaluation möglich.

Direktor: Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum, MBA  
Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena  
Ingo.Runnebaum@med.uni-jena.de  
www.frauenheilkunde.uniklinikum-jena.de

#### Methylierungssignaturen in der Krebsdiagnostik (Dr. Alfred Hansel), BMWi 2010-2011

Das Projekt im Rahmen des EXIST-Forschungstransferprogramms hat zum Ziel, ein Unternehmen zu gründen, das Methylierungssignaturen für den Einsatz in der Krebsvorsorge weiter verbessert, validiert und schließlich vermarktet. Grundlage für diese Förderung waren die Ergebnisse des EU-Projekts INCA (siehe oben).

#### Weitere Projekte

#### Genomweite Methylierungsanalysen bei Ovarialkarzinomen zur Bestimmung prognostischer und prädikativer Marker sowie zur Früherkennung (Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum)

#### Next Generation Sequenzierung von mit Bisulfit behandelter DNA zur Aufklärung von nicht CpG-Methylierung in Tumorzellen (Dr. Norman Häfner)

#### Effekte von Testosteron auf die Exozytose gonadotroper Zellen (PD Dr. Jürgen M. Weiss)

#### Identifikation und Charakterisierung optimaler Spermien für Maßnahmen der assistierten Reproduktion (Dr. Ines Hoppe)

#### HIPEC (Hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion) bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Dr. Herbert Diebold, Jorge Jimenez Cruz, Prof. Dr. Ingo Runnebaum)

#### Autologe Brustrekonstruktion: Entwicklung mikrochirurgischer muskelerhaltender Lappentechniken (Dr. Oumar Camara)

#### Minimalinvasive Myomtherapie vor einer Schwangerschaft und in der Peri-/Postmenopause (Dr. Marc Radosa)

### Herausragende Leistungen

Dr. Ivaylo Georgiev, Dr. Oumar Camara und Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum wurden 2009 mit dem Hans-Frangenheim-Preis der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie ausgezeichnet.

# Clinic of Gynecology and Obstetrics

## Division of Gynecology

Our scientific focus lies on innovative surgical techniques and molecular medicine. Patients with cancer, endometriosis, fibroid or uterovaginal prolapse are included in clinical trials. The first lectures of the newly inaugurated master degree for molecular medicine were held in the winter semester of 2009/2010. Our department contributes to the curriculum with a specialized module focussing on gynecological molecular biology, endocrinology as well as reproductive and perinatal medicine. In 2010, the Gynecology Division was certified as "Endometriosis Center Level 3" and as "GYN Cancer Center" due to specialized surgery, interdisciplinary collaboration and clinical as well as translational science in these fields.

### Research projects

#### Smart Integrated Biodiagnostic Systems for Healthcare

Future point of care diagnostics will allow fast and reliable monitoring of disease associated markers at the patients home or when visiting the general practitioner. Emphasis is placed on post-operative care of patients with breast-, cervical- or colon carcinoma. We have developed sandwich-ELISAs for the detection of cervical cancer specific marker proteins.

#### INCA: Chronic infections in the development of cancer

Chronic infections are causative for a number of tumour entities. In the consortium several aspects related to infection and cancer such as persistence, predisposing factors, intracellular mechanisms as well as prevention and therapy were investigated. We have identified and validated a methylation-specific gene signature for the detection of cervical precancers and cancers.

#### Loss of gene function and HPV-induced immortality

Functional studies have shown a correlation between gene loss on chromosome 4 and/or 10 and immortality. By comparative gene expression analysis we have identified genes that may be relevant for carcinogenesis. The functions of these genes are now being investigated.

#### Functional characterization of genes located in genetically unstable chromosomal regions in cervical cancers

In the course of cervical carcinogenesis integration of the viral genome into the host DNA occurs at high frequency. A systematic analysis of these integration sites has revealed chromosomal hot-spots for integration (Fig.). We postulate that these chromosomal regions are genetically unstable and thus of particular interest for the identification of cancer-relevant genes.

#### Methylation signatures in cancer diagnostics

This project is the continuation of the research conducted within the INCA consortium. It aims at optimising methylation signatures for their implementation in cancer screening programs.

### Outstanding achievements

Dr. Ivaylo Georgiev, Dr. Oumar Camara, and Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum have been awarded the Hans Frangenheim Prize of the Gynaecological Endoscopy Group in 2009.

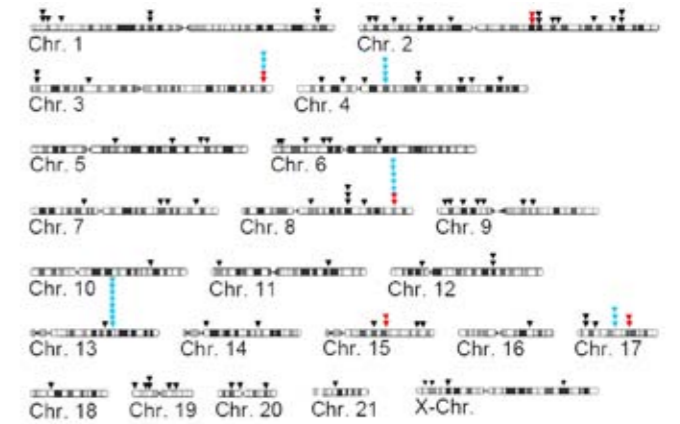


Abb.: Virale Integrationsstellen von 122 untersuchten Zervixkarzinomen. Blau: häufig betroffene chromosomale Bereiche (hot spots). In einigen Fällen (rot) ist sogar das gleiche Gen betroffen. Diese evtl. an der Zervixkarzinogenese beteiligten Gene werden untersucht. Fig.: Viral integration sites of 122 cervical carcinomas. Blue: frequently affected chromosomal regions (hot-spots). In some cases (red) the same gene is affected. These genes may be causally involved in cervical carcinogenesis and are subject of ongoing investigations.

### Further projects

#### Genome-wide methylation analyses of ovarian cancer to define prognostic and predictive markers and for early detection

#### Next generation sequencing of bisulfite treated DNA in order to elucidate non-CpG-methylation in tumour cells

#### Effects of testosterone on exocytosis of gonadotrophins

#### Identification and characterization of optimal sperms for assisted reproductive techniques

#### Intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IPHC, HIPEC) of ovarian cancer

#### Autologous breast reconstruction using microsurgical muscle sparing flaps

#### Minimal invasive myoma therapy before pregnancy and in peri-/postmenopausal women

### Publications

- Song H, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies A New Ovarian Cancer Susceptibility Locus On 9p22.2. Nat Genet, 2009, 41:996-1000
- Schmitz M, et al. Quantitative multiplex PCR assay for the detection of the seven clinically most relevant high-risk HPV types. J Clin Virol, 2009, 44:302-7
- Camara O, et al. Treatment of endometriosis of uterosacral ligament and rectum through the vagina: description of a modified technique. Hum Reprod, 2009, 24:1407-13
- Radosa MP, et al. Coagulation versus excision of primary superficial endometriosis: a 2-year follow-up. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 2010, 150:195-8.
- Häfner N, et al. Hypermethylated DAPK in serum DNA of women with uterine leiomyoma is a biomarker not restricted to cancer. Gynecol Oncol, 2010 Dec 13. [Epub ahead of print]

# Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

## Abteilung Allgemeine Geburtshilfe

Durch den Erwerb eines Geräts der neuesten Generation konnten die Möglichkeiten der hochauflösenden Ultraschallbildgebung für die Pränatale Diagnostik und Therapie in der Klinik weiter verbessert werden.

Seit seiner Neueinführung im Wintersemester 2009/10 beteiligt sich die Abteilung durch Prof. Udo Markert aktiv am Studiengang Molekulare Medizin.

### Forschungsprojekte

**Invasionsfreie Pränataldiagnostik auf Einzelzellbasis** (Prof. Dr. Udo Markert), BMBF 2009 - 2012

1. Isolierung von fetalen Zellen aus peripherem Venenblut schwangerer Frauen zur gering-invasiven Pränataldiagnostik. Zellen werden nach Magnet-induzierter Vorseparierung mittels eines Mini-Durchflusszytometers weiter angereichert und auf ein Single-Cell-PCR-System zur Diagnostik übertragen.

2. Analyse der Genexpression von Granulosazellen mittels Einzelzell-PCR zur Analyse ihres Reifezustandes sowie der korrespondierenden Eizelle. Die Ergebnisse sollen beitragen, die für die Fertilisation am besten geeigneten Eizellen auszuwählen und Kulturmedien zu optimieren.

**Biomagnetische Untersuchungen zum Verlauf fetaler autonomer und zentralnervöser Reifung und dessen Störung durch Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) und Glucocorticoidgabe** (Dr. med. Uwe Schneider, Prof. Dr.-Ing. Dirk Hoyer), DFG 2007 - 2010

Ziel des Vorhabens ist die erstmalige simultane, direkte und longitudinale Verlaufsuntersuchung der Reifung des fetalen autonomen Nervensystems unter Berücksichtigung der fetalen Aktivitätszustände untersucht mittels Herzfrequenzanalyse aus der fetalen Magnetocardiographie und der kortikalen Stimulusprozessierung in der fetalen Magnetoencephalographie unter physiologischen Bedingungen, und dem Einfluss chronischer und akuter intrauteriner Stressoren.

**MORE PrePARd Studie: Mikropartikel-basierte Risikoabschätzung zur Vorhersage der 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. Ziel ist es die Machbarkeit zu prüfen, ob trophoblastäre Mikropartikel sich als Frühmarker eignen, um Risikopatientinnen für die Präeklampsie genauer identifizieren zu können.

**Entwicklung eines kompakten und einfachen GaN-basierenden pH-Sensorsystems zur fetalen Mikroblutuntersuchung** (Dr. Lydia Seyfarth), TAB 2009 - 2011

Ziel des Verbundvorhabens ist die Entwicklung eines einfach zu handhabenden Messsystems, das es erlaubt mit Blutmengen von ca. 10µl den pH-Wert in kritischen Blutproben, wie z.B. bei der fetalen Mikroblutbestimmung, sicher zu bestimmen. Für das Handling dieser kleinen Probenvolumina müssen sowohl spezielle Mikrosensoren, als auch ein geeignetes fluidisches System entwickelt werden, die es gestatten, auch extrem schnell gerinnende Blutproben wie z.B. fetales Blut bzw. Nabelschnurblut zuverlässig zu vermessen.

Direktor: Prof. Dr. Ekkehard Schleussner  
Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena  
Ekkehard.Schleussner@med.uni-jena.de  
www.geburtshilfe.uniklinikum-jena.de

**Intelligente siRNA** (Dr. Tobias Pöhlmann), BMWi 2009 - 2011

Das Gründungsprojekt dient der Entwicklung der Technologie der „Intelligenten siRNA“, mit der für grundlagenwissenschaftliche und therapeutische Anwendungen zellspezifische Gene ausgeschaltet werden können.

### Weitere Projekte

**ETHIG II: Effizienz der Dalteparin-Therapie als Behandlung habitueller Aborte** (Prof. Dr. Ekkehard Schleussner)

**„Nanokulturen“ – Bioreaktoren zur Einzelzellkultur und real-time Überwachung physiologischer Parameter** (Prof. Dr. Udo Markert)

**NanoMed: Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin** (Prof. Dr. Ekkehard Schleussner)

**Untersuchungen zur molekularen Regulation der für die regelrechte Plazentaentwicklung so wichtigen Interaktion zwischen auswandernden Trophoblastzellen und Endothelzelltubuli** (Dr. Tanja Groten)

**Micro-RNA in trophoblastären Zellen** (Prof. Dr. Udo Markert)

**Zelluläre und molekulare Basis der Trophoblastinvasion – ihre Bedeutung bei der Infertilität und Präeklampsie** (Prof. Dr. Udo Markert)

**Follicle-Screen** (Prof. Dr. Udo Markert)

**Effekte von Zytokinen auf die Invasivität von Trophoblastzellen** (Abb.) (Prof. Dr. Udo Markert)

# Clinic of Gynecology and Obstetrics

## Division of Obstetrics

Through the acquisition of a new generation device, the hospital's spectrum of high resolution ultrasound imaging for prenatal diagnostics and therapy has been further improved.

Since its establishment during the winter semester 2009/10, Prof. Udo Markert contributes actively to new study course molecular medicine.

### Research projects

**Invasion-free prenatal diagnostics based on single-cells**

1. Isolation of fetal cells from peripheral venous blood from pregnant women for low-invasive prenatal diagnostics. Cells are further enriched by use of a mini flow cytometer and are transferred to a single cell PCR system.

2. Analysis of gene expression of granulosa cells by applying single cell PCR for estimation of their own and the corresponding oocyte's maturation status. The results should help to select the most appropriate oocytes for fertilization and to improve the composition of culture media.

**Biomagnetic investigations on the course of fetal autonomous and central nervous maturation and its disorder induced through intrauterine growth restriction and glucocorticoid application**

Goal of the project is the first simultaneous, direct and longitudinal progress study of the maturation of the fetal autonomous nervous system under consideration of the fetal activity status as assessed via heart frequency analysis via fetal magnetocardiography and cortical stimulus processing in fetal magnetoencephalography under physiological conditions and under influence of chronic and acute intrauterine stressors.

**MORE PrePARd Studie – Microparticle Orientated Risk Evaluation in Prediction of Preeclampsia Among Risk gravidas**

The MORE PrePARd study is a diagnostic multicentre pilot study. Beginning at midgestation, trophoblastic microparticle concentrations are assessed in a population of preeclampsia risk gravidas. Goal is to investigate if trophoblastic microparticle are suitable for being used as early markers for better identification of preeclampsia risk patients.

**Development of a compact GaN-based pH sensor system for fetal micro blood analysis**

Aim of the project is the development of an easily handable measurement system, which allows to determine the pH in blood samples of 10 µl, as in fetal micro blood. For the handling of such small sample volumes special micro sensors and an appropriate fluidic system must be developed, which enable to measure reliably very fast coagulating samples such as cord and other fetal blood.

### Intelligent siRNA

The spin-off project develops cell specific "Intelligent" siRNA molecules using a new mechanism of peptid-inhibited siRNA that is specifically activated in target cells. It is objected to provide the technology for *in vitro* or *in vivo* applications for the basic research market. Therefore we are developing customized kits to add the cell specificity to conventional siRNA for basic research applications.

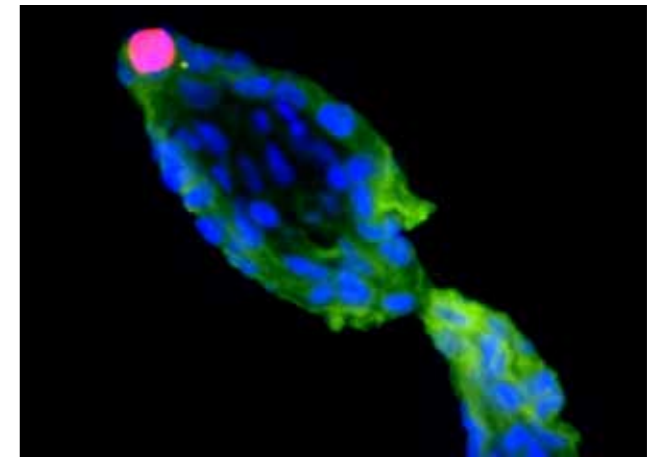


Abb.: Placentazotte mit invadingem Lymphozyt (rot).  
Fig.: Placental villus with invading lymphocyte (red).

### Further projects

**ETHIG II: Effectiveness of Dalteparin Therapy as Intervention in recurrent pregnancy loss**

**„Nano cell cultures“ – bioreactors for single cell culture and real time monitoring of physiological parameters**

**NanoMed: toxicological characterization of nano materials for diagnostic imaging in medicine**

**Investigations on molecular regulation of the interaction of extravillous trophoblast and endothelial cell tubuli**

**Micro-RNA in trophoblastic cells**

**Delineation of the cellular and molecular basis of trophoblast invasion: Implication in infertility and preeclampsia**

**Follicle-Screen**

**Effects of Cytokines on Invasiveness of Trophoblast Cells** (Fig.)

### Publications

- Schneider U, et al. The effect of antenatal steroid treatment for premature lung maturation on fetal autonomic heart rate regulation revealed by fetal magnetocardiography (fMCG). *Early Hum Dev*, 2010, 86:319-325
- Groten T, et al. Differential expression of VE-cadherin and VEGFR2 in placental syncytiotrophoblast during preeclampsia - New perspectives to explain the pathophysiology. *Placenta*, 2010, 31:339-43
- Fitzgerald JS, et al. Governing the invasive trophoblast: Current aspects on intra- and extracellular regulation. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63:492-505
- Fitzgerald JS, et al. Knocking off the suppressors of cytokine signaling (SOCS): their roles in mammalian pregnancy. *J Reprod Immunol*, 2009, 83:117-23
- Busch S, et al. mTOR mediates human trophoblast invasion through regulation of matrix-remodeling enzymes and is associated with serine phosphorylation of STAT3. *Exp Cell Res*, 2009, 315:1724-33

Professor Guntinas-Lichius wurde im Oktober 2010 zum Prodekan für Lehre gewählt.

Als Außenstelle des Biomateriallabors wurde ein Zellkulturlabor in der Hautklinik eingerichtet. Das Biomateriallabor erhielt eine Workstation zur Bildbearbeitung und Histomorphometrie.

Für die Riechforschung konnte im 3-Tesla-MRT eine objektive Olfaktometrie etabliert werden.

## Forschungsprojekte

### Mimik: Interaktion zwischen Afferenz (Nervus trigeminus) und Efferenz (Nervus facialis)

(Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius), IZKF 2008-2010

Untersuchungen mittels moderner 3Tesla-Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellbarkeit der peripheren Anteile des N. trigeminus und N. facialis und der strukturellen, zentral-kortikalen Anteile des Fazialis-Trigeminus-Regelsystems werden in dem Projekt etabliert.

### Elektrostimulation des Nervus facialis

(Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius), MED-EL 2007-2012

Etablierung eines Tiermodells zur Elektrostimulation des N. facialis mit einem elektrischen Implantat und Entwicklung der Technik beim Menschen.

### Klinische Evaluierung druckbarer Materialien für ihren Einsatz zum Knochenersatz im Schädelbereich

(Dr. Gerlind Schneider), TAB 2008-2010

Ziel ist die Entwicklung neuer Knochenersatzmaterialien für patientenspezifische Implantate im Schädelbereich, mit passenden mechanischen Kennwerten und einer sehr guten Biokompatibilität. Eine einzeitige Versorgung der Patienten wird angestrebt, eine wichtige Anforderung ist deshalb die zeitnahe Bereitstellung der Implantate. Die erforderliche hohe intraoperative Passgenauigkeit wird durch patientenindividuelle Fertigung der Implantate im CAD/CAM-Verfahren gewährleistet. Grundlage ist der 3D-Druck mit Kalziumphosphat-Pulver (Rapid Prototyping, Abb.1).

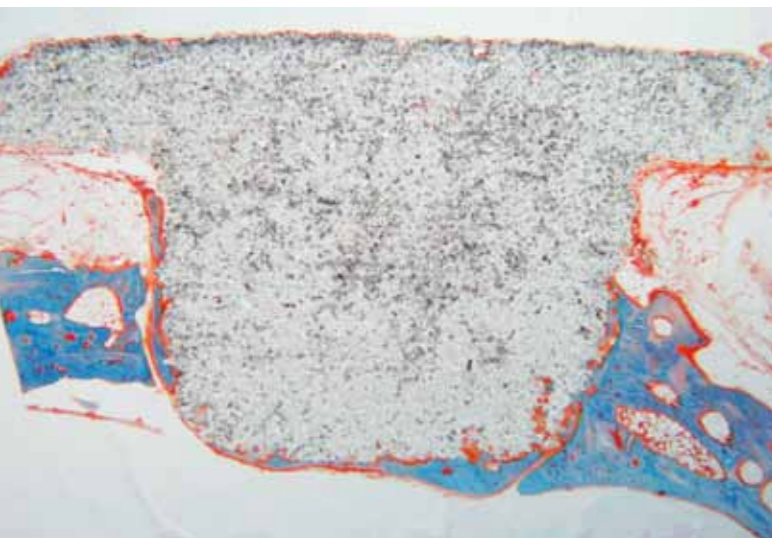


Abb.1: Implantat aus Tricalciumphosphat und Polymer, Kaninchenschädel, HE, 1,6fach

Fig.1: Combined polymer and tricalcium phosphate implant in rabbit skull. HE, 1.6-fold

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius  
Adresse: Lessingstrasse 2, 07743 Jena  
orlando.guntinas@med.uni-jena.de  
www.hno.uniklinikum-jena.de

### Testung und Validierung von Gewebeklebstoffen und Applikationssystemen

(Dr. Gerlind Schneider), BMWi/AiF 2009-2012

Ziel ist die Entwicklung innovativer und bioresorbierbarer Weichgewebeklebstoffe für das Kleben von inneren Körperoberflächen (Schleimhaut, Muskel, Bindegewebe, Endothel, d.h. im feuchten Milieu). Die Klebstoffe sollen auf ihre Biokompatibilität und Resorbierbarkeit untersucht und bezüglich ihrer Eigenschaften optimiert werden. Es erfolgen Untersuchungen zu den Hafteigenschaften der Klebstoffe im Bereich der Nase, Mundhöhle und Mittelohr. Dazu sollen passende Applikationssysteme mit einfachen, praktikablen und sicheren intraoperativen Auftrags- und Dosieretechniken entwickelt und bis zur Produktreife gebracht werden.

### Entwicklung anatomischer Übungsmodelle für den Kopfbereich

(Dr. Gerlind Schneider), BMWi/AiF 2008-2010

Ziel des Projekts ist die Entwicklung von anatomischen Trainingsmodellen des Kopfes für die chirurgische Ausbildung. In mehreren Schwierigkeitsstufen sollen angehende Ärzte anhand der Modelle Eingriffe im Gesichts- und Kopfbereich üben können, um eine wiederholbare und damit kontrollierbare Ausbildung in OP-Standardsituationen zu erhalten. Durch mehrere Modellvarianten können verschiedenste OP-Methoden und anatomische Besonderheiten nach Erlernen der Grundfertigkeiten simuliert und trainiert werden (Abb.2).

### Weitere Projekte

### Geschmack: Multisensorische Integration von Riechen und Schmecken

(Dr. Thomas Bitter, Prof. Hilmar Gudziol, Prof. Guntinas-Lichius)

### Ehrung

Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius ist 2009 zum Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina gewählt worden.

Prof. Guntinas-Lichius fills in his role as Dean for Students since October 2010.

A laboratory for cell culture research has been established in the Department of Dermatology as branch of our laboratory of biological materials. Equipment has been extended by a new workstation for image editing and histological morphological measurements.

For our olfactory research program the implementation of objective olfactometry within the 3 Tesla MRI has been established.

## Research projects

### Facial expressions: Interaction between sensory afference (N. trigeminus) and efference (N. facialis)

Project target are image analysis of the neuronal network of trigeminal nerve and the facial nerve via newest 3 tesla-magnet resonance tomography (MRT).

### Electrotherapy of Nerve facialis

In animal experiments with electric implants are established to examine effects of electric stimulation of N. facialis developing compatible electric implants for humans.

### Clinical evaluation of printable materials for use as bone substitute in cranium

This project was established to develop new materials for bone substitutes in patient-specific cranial implants, which meet all mechanic parameters and have perfect biocompatibility. The final goal is a one-time stay at the hospital and therefore immediate providing of those implants is a necessary condition. The intraoperative accurate fit of those implants is guaranteed by patient-specific preparation with CAD/CAM-technique based on 3-dimensional printing with bone-ash (Rapid Prototyping, Fig.1).

### Examination and validation of soft tissue adhesives and application systems

Development of innovative and absorbable adhesives for intraoperative use on inner surfaces (e.g. mucous membranes, brawn fibres, endothelium, i.e. wet ambience). These materials have to be tested for biological compatibility and absorption, properties shall be optimized via perirhinal adhesion analyses and analyses in oral cavity and tympanic area. Application processes and dose schedules are a basic target.

### Further projects

### Taste: multi-sensory integration of smelling and tasting

### Outstanding achievements

In 2009, Professor Orlando Guntinas-Lichius was elected as a member of the German Academy of Sciences Leopoldina.

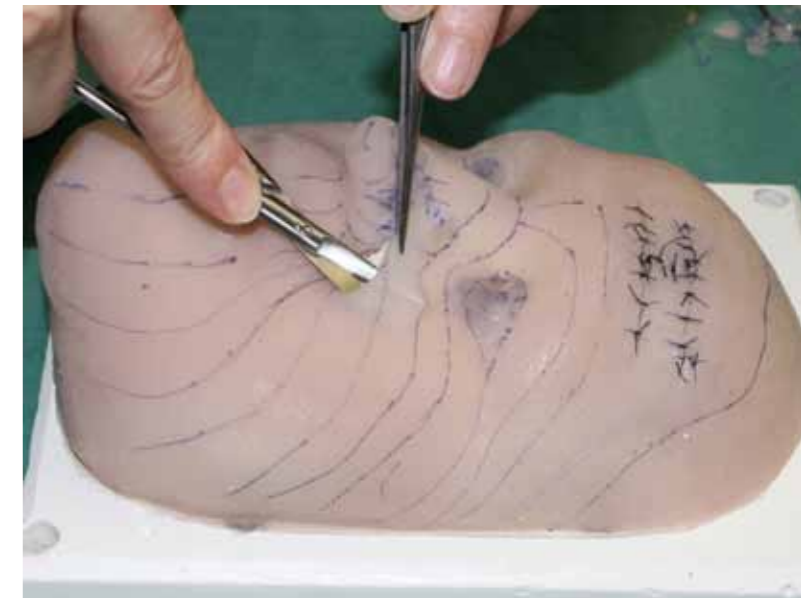


Abb.2: Trainingsmodell für Nahttechniken und Lappenplastiken  
Fig.2: Face model for training of suture techniques and local flaps

### Development of cranium phantoms

Cranium phantoms are useful to practise surgical skills in cranial and facial areas at different levels. Trainees and residents are being enabled to practise surgical procedures. Different surgical interventions can be followed up; anatomic specifications can be simulated and trained with those models (Fig.2).

## Publications

- Vander Poorten V, et al. Prognostic index for patients with parotid carcinoma: international external validation in a Belgian - German database. Cancer, 2009, 115:540-508
- Melle C, et al. Proteomic analysis of human papillomavirus-related oral squamous cell carcinoma: Identification of thioredoxin and epidermal-fatty acid binding protein as up-regulated protein markers in microdissected tumor tissue. Proteomics, 2009, 9:2193-201
- Bitter T, et al. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. Chem Sens, 2010, 35:407-415
- Guntinas-Lichius O, et al. Head and neck in situ carcinoma: Survival analysis of the Thuringian cancer registration database. Oral Oncol, 2010, 46:e5-9
- Bitter T, et al. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects - a voxel-based morphometry study. Brain Res, 2010, 1347C:42-47

Die Hautklinik des Universitätsklinikums Jena erforscht in mehreren Arbeitsgruppen Defensine und infektiöse Hautkrankheiten, Wechselwirkungen zwischen der Haut und (Bio-)Materialien, innovative optische Verfahren zur Diagnostik von Hautkrankheiten, insbesondere beim Hautkrebs, und die Prävention von beruflichen Hauterkrankungen.

## Forschungsprojekte

### **In-vivo-Evaluationsmodelle zur Überprüfung der Wirkung von Hautschutzexterna: Bestimmung der schützenden Wirksamkeit und Vergleichbarkeit**

(Prof. Dr. Peter Elsner), DGUV 2007-2011

In diesem Projekt werden humane *in-vivo* Evaluationsmodelle zur Wirksamkeitstestung von Hautschutzmitteln für verschiedene repräsentative Irritantiengruppen entwickelt unter Verwendung von Modellirritantien und Referenzprodukten.

### **Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren: Erarbeitung und Evaluation von versicherungsrechtlich relevanten Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung**

(Prof. Dr. Peter Elsner), DGUV 2010-2012

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

### **Defensine und infektiöse Hautkrankheiten** (Prof. Dr. Johannes Norgauer), JSMC (Exzellenzinitiative) 2009-2012

Die meisten Lebewesen sind potenziell schädlichen Erregern ausgesetzt. Defensine sind kleine cystein-reiche Peptide, die antimikrobielle Eigenschaften gegen viele grampositive und negative Bakterien, Pilze und Viren besitzen. Zellen des Immunsystems produzieren diese Peptide um die Zerstörung der Mikroben zu unterstützen. Veränderungen der komplexen zellulären Genexpression, Gen-Polymorphismen und Umweltfaktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Krankheiten. Diese Studie stellt die Frage, ob Abweichungen in der Defensin-Genkopienzahl die Anfälligkeit für infektiöse Hauterkrankungen des einzelnen Patienten beeinflusst.

### **Textil und Haut – Textilien für kosmetische und pharmazeutische Nutzung**

(PD Dr. Uta-Christina Hipler), BMWi 2009-2011

Ziel des Projektes ist die Herstellung von Cyclodextrin-Wirkstoff-Komplexen für antiseptische sowie kosmetische Anwendungen.

### **Woundoptimizer: Mehrphotonen-Endoskopie macht Wundheilung sichtbar**

(PD Dr. Martin Kaatz), BMBF 2010-2013

Das Projekt dient der nicht invasiven longitudinalen Charakterisierung akuter und chronischer Wunden mit Hilfe der Multiphotonenlasertomografie (Abb.2). Ziel der Untersuchung sind individualisierte Therapiekonzepte.

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Elsner  
Adresse: Erfurter Straße 35, 07743 Jena  
info@derma.uni-jena.de  
www.derma.uniklinikum-jena.de

### **Wachstumskern J-1013, Verbundprojekt 4: Antimikrobielle Schichten**

(PD Dr. Uta-Christina Hipler), BMBF 2010-2013

Ziel des Projektes ist die Entwicklung von Beschichtungskonzepten zur Erzeugung von permanenten antimikrobiellen Schichten auf unterschiedlichsten Substraten zur Erschließung neuer Einsatzfelder für Textilien auf der Grundlage von aus der Gasphase abgeschiedenen Nano-Filmen für maßgeschneiderte antimikrobiell wirkende Schichten auf textilen Oberflächen (Abb.1).

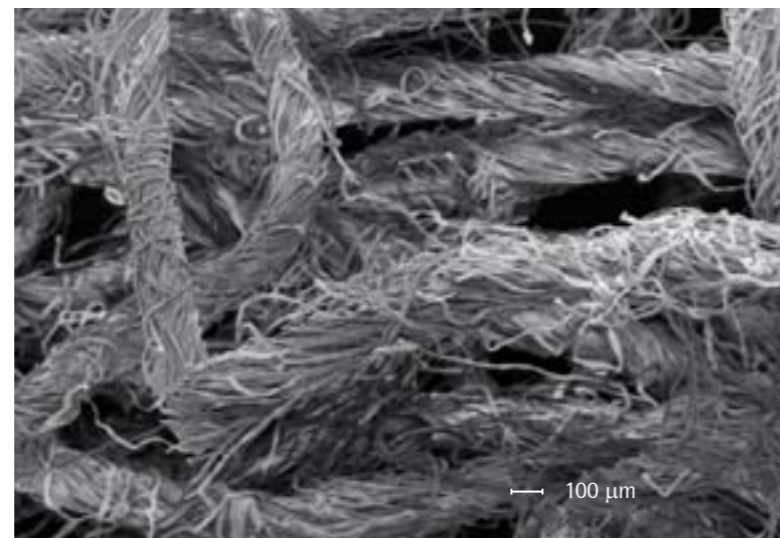


Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Baumwollfäden behandelt mit der antiseptisch wirksamen Substanz Polyhexamethylenbiguanid.

Fig.1: Scanning electron microscope image of cotton threads covered with the antiseptically active agent polyhexamethylenebiguanid.

## Weitere Projekte

### **Hirnstrukturelle Alterationen während der ersten Jahre einer schizophrenen Erkrankung – sind neurobiochemische Ursachen verantwortlich?**

(PD Dr. Uta-Christina Hipler)

### **In vivo-Evaluierung von Hautreinigungsprodukten**

(Prof. Dr. Peter Elsner)

### **Entwicklung eines standardisierten Testverfahrens zur Wirksamkeitstestung von Hautschutzpräparaten gegen beruflich relevante lipophile Hautirritanzen**

(Prof. Dr. Peter Elsner)

## Herausragende Leistungen

Die Klinik organisierte im Juni 2010 die Tagung der Deutsch-Japanischen Gesellschaft für Dermatologie in Weimar.

The Clinic of Dermatology, Jena University Hospital, is performing research in the field of defensins and infectious skin diseases, interactions between skin and biomaterials, innovative optical devices for the diagnosis of skin diseases, especially skin cancer, and the prevention of occupational skin diseases.

## Research projects

### **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.

### **Malignant skin tumors due to UV radiation. Development of criteria for discerning occupational and non-occupational causes**

The aim of the research project is to develop tools for dermatological detection and quantification of photodamage, 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.

## Defensins and Infectious Skin Diseases

Most living organisms are exposed to potentially harmful pathogens. Defensins are small cysteine-rich peptides that have antimicrobial properties against many gram-positive and negative bacteria, fungi and viruses. Cells of the immune system produce these peptides to assist in killing microbes. Therefore, complex cellular gene expression changes, gene polymorphisms, and environmental factors play a key role in the predisposition to diseases. This study will address the question whether variations in defensin gene copy number does influence the individual patient susceptibility to infectious skin diseases.

### **Textiles and skin – textiles for cosmetic and pharmaceutical applications**

The aim of the project is the design of cyclodextrin-agent-complexes for antiseptics and cosmetic applications.

## Woundoptimizer

Using multiphoton laser tomography, we develop a non-invasive longitudinal characterization scheme for acute and chronic wounds. The aim of the study are individualized concepts for therapy (Fig.2).

### **Growth core J-1013 – Joint research project 4: antimicrobial coatings**

The aim of the project is the development of coating concepts for the manufacture of permanent antimicrobial layers on diverse substrates making new application areas accessible for textiles with customized, superficial, and antimicrobial active nano-layers (Fig.1).

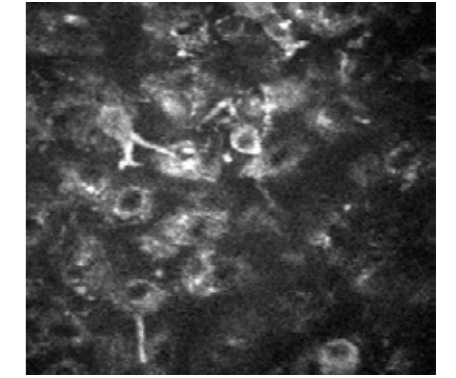


Abb.2: Malignes Melanom in der Multiphotonenlasertomographie (*in vivo*) – Nachweis dendritischer Zellen, gestörte Gewebearchitektur, pleomorphe Zellen.

Fig.2: Malignant Melanoma in multiphoton laser tomography (*in vivo*) – Dendritic cells, architectural disarray, pleomorphic cells.

## Further projects

### **Structural alterations in the brain in the first year of a schizophrenic disorder – are neurobiochemical causes responsible?**

### **In vivo evaluation of occupational skin cleaning products**

### **Development of a standardised test system for the evaluation of skin protective products against lipophilic irritants**

## Outstanding achievements

In June 2010, the clinic organized the Meeting of the German Japanese Society of Dermatology in Weimar.

## Publications

- Dimitrow E, et al. Sensitivity and Specificity of Multiphoton Laser Tomography for In Vivo and Ex Vivo Diagnosis of Malignant Melanoma. *J Invest Dermatol.* 2009, 129:1752-8
- Fluhr JW, et al. Silver-loaded seaweed-based cellulosic fiber improves epidermal skin physiology in atopic dermatitis: safety assessment, mode of action and controlled, randomized single-blinded exploratory in vivo study. *Exp Dermatol.* 2010, 19:e9-15
- Lagadari M, et al. Lysophosphatidic acid inhibits the cytotoxic activity of NK cells: involvement of Gs protein-mediated signaling. *Int Immunol.* 2009, 21:667-77
- Schliemann S, et al. The lactic acid stinging test predicts susceptibility to cumulative irritation caused by two lipophilic irritants. *Contact Dermatitis.* 2010, 63:347-56
- Truta-Feles K, et al. Histamine modulates  $\gamma\delta$ -T lymphocyte migration and cytotoxicity, via Gi and Gs protein-coupled signalling pathways. *Br J Pharmacol.* 2010, 161:1291-300

Die Klinik besitzt die Schwerpunkte Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin und Pneumologie. Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Kardiologie liegt in der Entwicklung und Anwendung von implantierbaren Klappen in Aorten-, Mitralf- 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 November 2009 wurde das biplane Hybridlabor gemeinsam mit den Kliniken für Herz- Thoraxchirurgie und der Abteilung für Neuroradiologie in Betrieb genommen. So kann in Zusammenarbeit mit Kardiochirurgie und Anästhesie die klinische Forschung im Bereich Klappeninterventionen realisiert werden. Es wurden mehr als 200 kathetergestützte Klappenimplantationen in Aortenposition vorgenommen.

## Forschungsprojekte

### VEGF-vermitteltes PI3-Kinase Klasse IA und PKC Signaling während der kardialen versus kardial-unabhängigen Vasculogenese in embryonalen Stammzellen

(Prof. Dr. Maria Wartenberg), DFG (SFB 604) 2006-2009

Die Signalwege, die in der Embryonalentwicklung die kardial-assoziierte versus hämangioblast-abgeleitete Vasculogenese regulieren, sind noch nicht vollständig bekannt. VEGF-, PI3K- sowie PKC-regulierte Signalwege, die in die kardiale und vaskuläre Differenzierung eingreifen, wurden anhand von embryonalen Stammzellen der Maus untersucht. Unsere Untersuchungen zeigen, dass die kardial-assoziierte Vasculogenese und Kardiomyogenese durch Akt *downstream* von PI3K reguliert wird, wohingegen die kardial-unabhängige Vasculogenese über die Aktivierung der PI3K/PDK1-vermittelten PKC $\alpha$ / $\beta$ II und PKC $\delta$ -Signalwege gesteuert wird.

### NADPH-Oxidase (NOX) und eNOS kontrollieren die Kardiomyogenese in embryonalen Stammzellen (ESC) der Maus nach Behandlung mit Ascorbinsäure (AA)

(Prof. Dr. Maria Wartenberg), IZKF 2007-2010

Durch unsere Arbeiten wird gezeigt, dass eine Behandlung von ESC mit AA in einer gesteigerten kardialen Differenzierung resultiert, die von einer Hochregulation der NOX4, einer Phosphorylierung von eNOS und der Bildung von cyclischem GMP begleitet wird. Durch AA wird der Level an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in frühen Stadien der Differenzierung erhöht, ist jedoch in späten Differenzierungsstadien nicht mehr detektierbar, wohingegen Stickstoffmonoxid (NO) zu Beginn nicht nachweisbar ist, aber später ansteigt. Die AA-vermittelte Kardiomyogenese wurde durch Vorinkubation mit NOX-Inhibitoren, Radikal-Scavengern sowie NOS-Inhibitoren vermindert.

### JEENA: Erkennung kardialer Erkrankungen mittels elektronischer Nase - Klinische Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (PD Dr. Ralf Surber), TAB 2009-2011

Durch technisch erweiterte Riechwahrnehmung mittels „elektronischer Nase“ können Krankheitsbilder erkannt und teilweise klassifiziert werden. Im Projekt wird ein für die medizinische Routine einsetzbarer miniaturisierter Prototyp einer elektronischen Nase entwickelt, der nichtinvasive Früherkennung und Graduierung der Herzinsuffizienz und deren Risikoeinschätzung ermöglichen soll.

Direktor: Prof. Dr. Hans-Reiner Figulla  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Angelika.Jahn@med.uni-jena.de  
www.kim1.uniklinikum-jena.de

### Schwerpunktforschung: Perkutaner Herzklappenersatz

(Dr. Alexander Lauten, Prof. Dr. Dr. Markus Ferrari, Prof. Dr. Hans-Reiner Figulla), BMBF, 2009-2013

Die Behandlung herzkranker Patienten in hohem Lebensalter stellt eine wachsende Herausforderung dar. Herzklappenerkrankungen spielen in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle, da sie vor allem bei Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter auftreten und hier nicht immer offen chirurgisch korrigiert werden können. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung perkutan implantierbarer Klappenprothesen zum Aorten-, Mitralf- und Trikuspidalklappenersatz, welche als Alternative zur klassischen Operation ohne Narkose, Thorakotomie und Einsatz der extrakorporalen Zirkulation implantiert werden können. Dabei werden Systeme bestehend aus Implantationskatheter und selbst-expandierender biologischer Klappenprothese entwickelt, welche über einen transvaskulären Zugang über die Leiste eingebracht und im Herzen verankert werden können.

Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung verbunden mit hohen Ansprüchen an die Lebensqualität und gleichzeitig limitierten Ressourcen ist in den kommenden Jahren von einem wachsenden Bedarf für derartige Behandlungsverfahren auszugehen (Abb.).

## Weitere Projekte

### Immunmodulation vermittelt durch dendritische Zellen und regulatorische T-Zellen bei der Herzinsuffizienz und koronaren Herzerkrankung (PD Dr. Atilla Yilmaz)

### Endotheliale Funktion, Dysfunktion und Regeneration (Dr. Christian Jung)

### Rolle humaner $\gamma\delta$ T-Lymphozyten bei verschiedenen Lungenerkrankungen (Dr. Martin Förster, Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel)

The main focus in research is the development and implantation of percutaneous implantable valves in aortic, mitral and tricuspid position. The development of further directly into the heart implantable devices is another major topic of the department. These developments were four times funded with the BMBF Innovationspreis. The area of molecular cardiology covers the subjects stem cell research and molecular mechanisms in arteriosclerosis, heart failure and angiology. Further research concentrates on chronic pulmonary lung disease (COPD).

In November 2009, a modern hybrid catheter lab was opened together with the clinic of heart and lung surgery and the department of neuroradiology. In this 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

### VEGF-mediated PI3K class IA and PKC signaling in cardiac-associated versus cardiac-independent vasculogenesis of embryonic stem cells

The embryonic signaling events regulating cardiac-associated versus hemangioblast-derived vasculogenesis are currently not known. Using the mouse embryonic stem (ES) cell model VEGF and PI3 kinase (PI3K) as well as protein kinase C (PKC)-regulated signaling pathways in cardiac and vascular differentiation were investigated. Cardiac-associated vasculogenesis and cardiomyogenesis involve Akt *downstream* of PI3K, whereas cardiac-independent vasculogenesis relies on activation of PI3K/PDK1-mediated PKC $\alpha$ / $\beta$ II and PKC $\delta$  signaling pathways.

### NADPH-oxidase and eNOS controlling cardiomyogenesis in mouse embryonic stem cells upon ascorbic acid treatment

It is demonstrated that treatment of ES cells with AA resulted in enhanced cardiac differentiation accompanied by an upregulation of the NADPH oxidase (NOX4), phosphorylation of eNOS and cyclic GMP (cGMP) formation. Interestingly, ROS elevation by AA was observed in early stages of differentiation and absent at later stages, whereas NO generation was absent at the beginning and increased later. AA-mediated cardiomyogenesis was blunted by preincubation with NOX inhibitors, free radical scavengers as well as NOS inhibitors.

### JEENA: Detection of cardiac diseases by „electronic nose“ - Clinical studies in patients with chronic heart failure

The possibility to detect diseases by technical advanced scent detection was proven in earlier studies. In the current project, a miniaturized prototype of an electronic nose will be developed for use in clinical practice. The electronic nose will be used in clinical studies for detection and classification of chronic heart failure.

## Further projects

### Immunomodulation modulated by Dendritic Cells and regulatory T-cells in heart failure and coronary heart disease

### Endothelial function, dysfunction and regeneration

### Rolle of human $\gamma\delta$ T-lymphocytes in diverse lung diseases

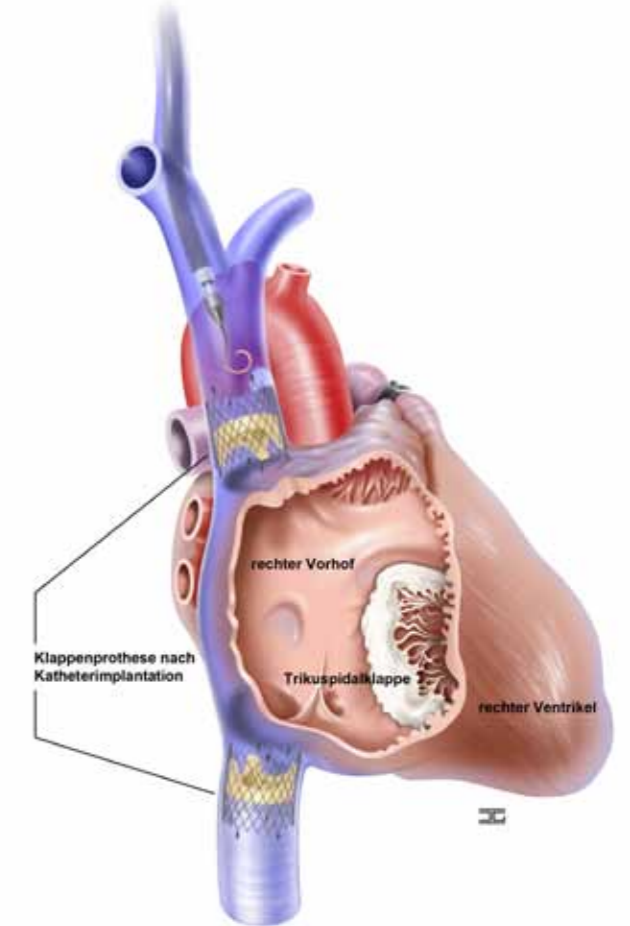


Abb.: Konzept des heterotopen Trikuspidalklappenersatzes bei hochgradiger Trikuspidalinsuffizienz  
Fig.: Concept of heterotopic tricuspid valve replacement in severe valvular insufficiency

## Focus: Percutaneous tricuspid valve implantation

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 tricuspid and mitral valve disease. Surgical valve repair carries an excessive operative mortality in this high-risk or non-surgical patient population. Thus, a percutaneous approach would broaden the treatment options in this difficult patient population. The purpose of the above projects is to develop and investigate transcatheter devices and concepts for percutaneous treatment of tricuspid and mitral valve disease. Due to the demographic development, an increasing need for less invasive therapeutic options can be predicted (Fig.).

## Publications

- Lauten A, et al. Transfemoral aortic valve implantation for severe aortic regurgitation after aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2010, 56:1158
- Lauten A, et al. Heterotopic valve replacement as an interventional approach to tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2010, 55:499-500
- Finkensieper A, et al. The 5-lipoxygenase pathway regulates vasculogenesis in differentiating mouse embryonic stem cells. Cardiovasc Res. 2010, 86:37-44
- Yilmaz A, Arditi M. Giant cell arteritis: dendritic cells take two T's to tango. Circ Res. 2009, 104:425-7
- Hansch A, et al. Images in cardiovascular medicine. Spontaneous rupture of the right coronary artery. Circulation. 2010, 121:2692-3.

# Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie

Die Forschungsaktivitäten der Abteilung 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.

## Forschungsprojekte

### Standardisierung der molekularen Verlaufskontrolle bei der CML (Prof. Dr. Andreas Hochhaus), 2010

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 58 Laboren europaweit durchgeführt.

### Charakterisierung von Auto-Antikörpern gegen den PDGF-Rezeptor bei chronischer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (PD Dr. Sebastian Scholl), DKH 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

Nanopartikel wechselwirken mit biologischen Systemen, wie Gewebe 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.

### Quantifizierung und molekulare Charakterisierung der im peripheren Blut zirkulierenden Tumorzellen im Verlauf systemischer Therapien bei soliden Tumoren (PD Dr. Katharina Pachmann), Industrie 2009-2013

Metastasen entstehen durch vom Primärtumor abgelöste Zellen, die über die Lymphe und/oder das Blut den Ort ihrer erneuten Absiedelung erreichen. In Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass das Ansprechen dieser Zellen auf systemische Therapien das Ansprechen des Tumors und die Prognose in der adjuvanten Chemotherapie bei Brustkrebs widerspiegelt. Als geeignete Biomarker sollen sie nun im Verlauf der Therapie mit Hormonblockern und Biologicals charakterisiert, und mögliche Veränderungen auch bei Resistenzentwicklung mit Hilfe von FISH-Analysen und Expressionsmustern erfasst werden.

Direktor: Prof. Dr. Andreas Hochhaus  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Onkologie@med.uni-jena.de  
www.onkologie.uniklinikum-jena.de

### Epigenetische Veränderungen in myelodysplastischen und myeloproliferativen Erkrankungen als Grundlage für neue Therapiekonzepte (Dr. Thomas Ernst), IZKF 2010-2011

In Vorarbeiten der Arbeitsgruppe 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 (Abb.). 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.

### Weitere Projekte

#### Nachweis und Charakterisierung von Tumorstroma-assoziierten Zellen im peripheren Blut (Dr. Joachim Clement, Kathleen Wagner)

#### Quantitative Entfernung zirkulierender Tumorzellen aus dem peripheren Blut (Dr. Joachim Clement, PD Dr. Katharina Pachmann)

#### Analyse der BMP-2 Expression in verschiedenen Tumor-entitäten (Dr. Susanne Steinert)

#### Funktion des Anaphase-Promoting Complex (APC) in postmitotischen Zellen (Dr. Karin Schrenk)

## Auszeichnungen

Dr. Thomas Ernst erhielt 2010 den Young Masters Award der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Wissenschaftler der Abteilung und des IPHT Jena wurden für ihren Posterbeitrag zur Detektion zirkulierender Tumorzellen mittels Raman-Spektroskopie auf der 6. SPEC-Conference ausgezeichnet.

# Clinic of Internal Medicine II Division of Hematology and Oncology

The main research topics of the Department of Hematology and Oncology are the elucidation of the molecular mechanisms of cancer-related signaling pathways in leukemias/lymphomas and solid tumors, the pharmacokinetics of new classes of therapeutic biologics, the potential diagnostic impact of circulating tumor cells and the application of innovative therapeutics in multicenter phase I-IV studies.

## Research projects

### Standardization of CML follow-up procedures

Under the leadership of the research labs of Mannheim, Salisbury and Jena the molecular follow-up procedures and the mutation diagnosis from CML patients are standardized. The project is under the auspices of the European Leukemia Network within the EUTOS project. 58 laboratories all over Europe participate in the interlaboratory tests.

### 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

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 analyse and evaluate the physiological and toxicological effects of core-shell nanoparticles on biological systems a standardized *in vitro* test system has to be established.

### Quantification and molecular characterization of circulating tumor cells for monitoring systemic therapies in solid tumors

Metastases develop from cells disseminated from the primary tumor which reach their loci of resettling and regrowth via lymphatic and blood vessels. The response of these cells to systemic therapies has been shown in previous work to reflect the response of the tumor and is correlated to prognosis during adjuvant chemotherapy in breast cancer. Possible changes of these cells as biomarkers for therapy monitoring during hormone blocking therapy and other biologicals and during development of resistance is now evaluated using FISH-analysis and expression profiling.

## Prizes

Dr. Thomas Ernst won the Young Masters Award of the German Society of Hematology and Oncology in 2010. At the 6th SPEC-Conference, a contribution of the division and the IPHT Jena on Raman spectroscopy of circulating tumour cells was granted a poster award.

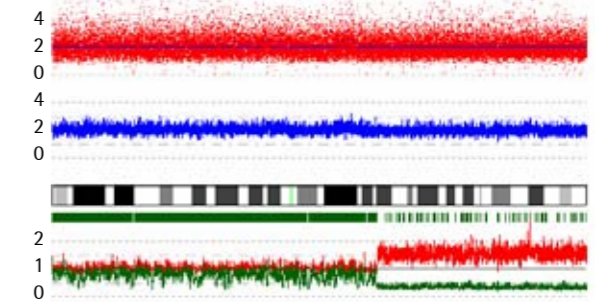


Abb.: Nachweis uniparentaler Disomie auf Chromosom 7 mittels Genom-weiter SNP-Array-Analyse (unterbrochene grüne Linie: Verlust von Heterozygotie, LOH). In diesem Bereich konnten neue Mutationen des Histon-Methyltransferase-Gens EZH2 gefunden werden. Fig.: Identification of uniparental disomy on chromosome 7 by genome-wide SNP-array analysis (interrupted green line: loss of heterozygosity, LOH). Novel mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 were revealed in this region. (Ernst et al., Nat Genet 2010)

### 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 group has identified novel inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 (Fig.). 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.

### Further projects

#### Detection and characterization of tumor stroma-associated cells in the peripheral blood

#### Quantitative depletion of circulating tumor cells from the peripheral blood

#### Expression of BMP-2 in various tumor entities

#### Role of the anaphase-promoting complex (APC) in post-mitotic cells

## Publications

- Baccarani M, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet; J Clin Oncol, 2009, 27:6041-6051
- Saussele S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood. 2010, 115:1880-5.
- Burchert A, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia, J Clin Oncol, 2010, 28:1429-1435
- Ernst T, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders, Nat Genet, 2010, 42:722-726
- Kantarjian H, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia, New Engl J Med, 2010, 362:2260-2270



# Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

Innerhalb der Abteilung wurde 2010 eine W2-Professur für Klinische Infektiologie eingerichtet, auf die PD Dr. Matthias Pletz berufen wurde.

Mit der prospektiven multizentrischen Studie ACTION - Prognostische und diagnostische Relevanz des Nachweises bakterieller DNA bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites - ist die Abteilung am IFB Sepsis und Sepsisfolgen beteiligt. Professor Andreas Stallmach ist stellvertretender Sprecher des CSCC-Vorstandes.

Direktor: Prof. Dr. Andreas Stallmach  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Andreas.Stallmach@med.uni-jena.de  
www.kim2.uniklinikum-jena.de

## 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 auf zellulärer Ebene. Mit der Raman Spektroskopie sowie MALDI-TOF-Imaging konnten Signaturen kolorektaler Enterozyten nach Krankheitsentitäten (M. Crohn, C. ulcerosa, Kontrollen) und Entzündungsgraden klassifiziert werden. Diese Methoden stellen vielversprechende Strategien zur Differenzierung anhand molekularer GewebeeinFORMATION dar.

### Nanopartikel zur gezielten Therapie entzündlicher Läsionen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen (CED)

(Dr. Carsten Schmidt), HIPS 2010-2012

Systemisch bioverfügbare Medikamente bergen ein hohes Nebenwirkungspotential. Polymere Nanopartikel haben sich als ein vielversprechendes Werkzeug für die gezielte Therapie an spezifischen anatomischen Strukturen erwiesen. Wir untersuchten Patienten mit CED, die eine rektale Suspension von Nano- bzw. Mikropartikel erhalten hatten. Dabei ließ sich eine Akkumulation von Mikropartikeln in intestinalen Läsionen demonstrieren (Abb.1). Medikamente enthaltende Partikel könnten ein großes Potential haben, um in entzündlichen Läsionen therapeutische Effekte zu maximieren und Nebenwirkungen zu minimieren.

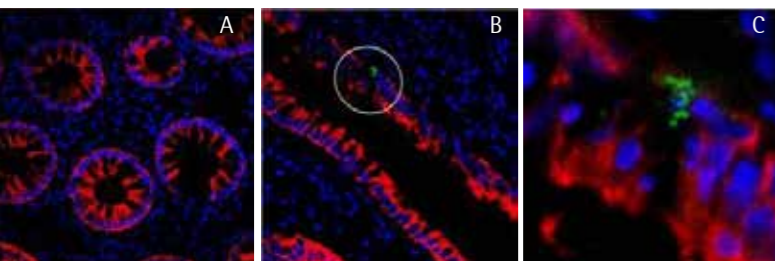


Abb.1: Nicht-entzündlich veränderte Darmschleimhaut gesunder Kontrollen zeigt keine Anreicherung von Mikropartikeln (A). Ussing-Kammer-Experimente belegen eine Anreicherung von Partikeln in der Darmschleimhaut durch mukosale Läsionen bei Patienten mit Morbus Crohn (B und C).

Fig.1: In non-inflamed mucosa from controls no particles can be displayed (A). But, results from Ussing-chamber experiments suggest an influx of particles into the gut mucosa through mucosal lesions in patients with Crohn's disease (B and C).

### Störungen der intestinalen Mikroperfusion bei entzündlichen Erkrankungen (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Sepsis)

(Prof. Dr. Andreas Stallmach), DFG 2010-2013

Störungen der mukosalen Mikroperfusion können zur Pathogenese einer Vielzahl von Erkrankungen beitragen. Mittels der konfokalen Laserendoskopie kann die intestinale Mikrostrombahn mit hoher Auflösung *in vivo* visualisiert werden. Wir entwickelten einen neuen, automatischen Gefäßerkennungsalgorithmus, der bei Patienten mit M. Crohn eine Reduktion der Mikrostrombahn zeigte. Im Tiermodell des septischen Schocks des Schweins konnten wir eine deutliche Inhomogenität der intestinalen Perfusion mit einer signifikanten Abnahme der Vaskularisation in Magen und Duodenum nachweisen. Weitere Studien werden die klinische Bedeutung dieser Befund klären.

### Infektionen und Immunkompetenz bei Leberzirrhose

(Dr. Tony Bruns), IZKF, BMBF 2007-2009

Patienten mit Leberzirrhose leiden an wiederkehrenden Episoden bakterieller Translokation (BT) und einer gestörten Neutrophilenfunktion - beides Prädiktoren für Infektionen und Mortalität. Wir untersuchen die Phagozytenfunktion und spezifische T-Zell-Antworten und die Assoziation genetischer Varianten der angeborenen Immunität mit Neutrophilenfunktion und Infektionen bei diesen Patienten (Abb.2). Der Nachweis bakterieller DNA dient als Surrogatmarker, um Risikofaktoren für BT und Infektionen abzuleiten.

### Weitere Projekte

### Die Cytomegalievirus-Infektion humaner sinusoidaler Leberendothelzellen moduliert die hepatische T-Zell-Rekrutierung (Dr. Tony Bruns)

### Auszeichnungen

Auf der 25. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber im Januar 2009 erhielt eine Arbeit über Nachweis bakterieller DNA im Aszites bei Patienten mit Leberzirrhose den Posterpreis für Klinische Hepatologie.

Ein Beitrag der Abteilung zum Einsatz konfokaler Laserendoskopie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist 2010 mit dem Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ausgezeichnet worden.

# Clinic of Internal Medicine II Division of Gastroenterology, Hepatology and Infectiology

PD Dr. Matthias Pletz was appointed to the W2 professorship for clinical infectiology, which had been implemented in the division in 2010.

With the prospective multicenter study ACTION - Prognostic and Diagnostic Relevance of Bacterial DNA Detection in Patients with Liver Cirrhosis and Ascites at Risk for Spontaneous Bacterial Peritonitis - the division participates in the Center of Sepsis Control and Care CSCC. Professor Andreas Stallmach is Deputy Chief Executive Director of the 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 according to disease entities (Crohn's disease, ulcerative colitis, controls) and inflammation levels. Raman spectroscopy is a promising method for differentiation of IBD using molecular tissue information.

### Nanoparticles for targeted therapy of inflammatory lesions in patients with inflammatory bowel disease (IBD)

Systemically bioavailable drugs carry a high potential of side effects. Polymeric nanoparticles have proven to be a promising tool for targeted therapy at specific anatomical structures. We examined patients with IBD who had received a rectal suspension of nano- or microparticles. We demonstrated an accumulation of microparticles in intestinal lesions (Fig.1). Drug-containing particles could have great potential to maximize therapeutic effects in inflammatory lesions and minimize side effects.

### Disturbances of intestinal microperfusion in inflammatory disorders (inflammatory bowel disease and sepsis)

Disturbance of the mucosal microperfusion contribute to pathogenesis of a variety of diseases. Intestinal microcirculation can be visualized by confocal laser endoscopy with high resolution *in vivo*. We developed a new automatic vessel detection algorithm, which showed a reduced microcirculation in patients with Crohn's disease. In an animal model of septic shock we demonstrated a marked inhomogeneity of intestinal perfusion with a significant decrease of vascularisation in stomach and duodenum. Further studies will clarify the clinical significance of these findings.

### Further projects

### Cytomegalovirus Infection of Human Sinusoidal Endothelial Cells Modulates Hepatic T Cell Recruitment

### Prizes

At the 25th Annual Meeting of the German Association for the Study of the Liver in January 2009, a contribution of the division about the detection of microbial DNA in patients with suspected bacterial peritonitis was granted the poster award for Clinical Hepatology. The poster on confocal laser endomicroscopy in patients with inflammatory bowel disease was awarded by the German Society for Digestive and Metabolic Diseases in 2010.

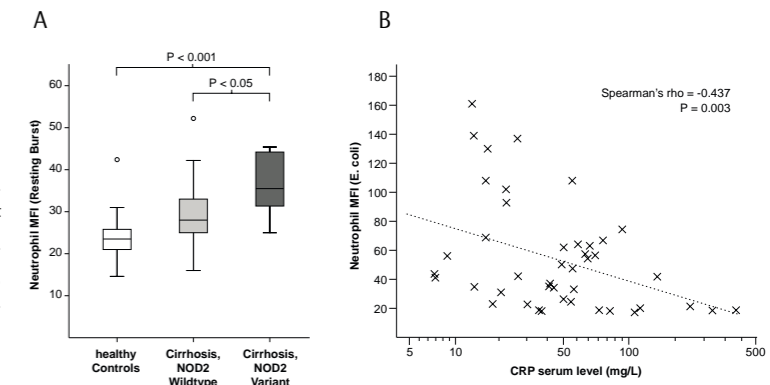


Abb.2: A) Das Vorliegen einer NOD2-Mutation trägt zu einem erhöhten spontanen oxidativen Burst bei Patienten mit Leberzirrhose bei, was eine erhöhte bakterielle Translokation anzeigt. B) Patienten mit Leberzirrhose und manifesten Infektionen zeigen eine Erschöpfung des oxidativen Bursts nach Stimulation mit *E. coli*, der mit dem Grad der Akute-Phase-Reaktion zunimmt.

Fig.2: A) The presence of a NOD2 mutation contributes to an increased neutrophil resting burst in non-infected patients with liver cirrhosis indicating increased bacterial translocation. B) In patients with liver cirrhosis and clinically manifested infection the generation of reactive oxygen species in response to *E. coli* exhausts with increasing severity as indicated by serum C reactive protein level.

### Immunocompetence and Liver Cirrhosis

Patients with liver cirrhosis suffer from recurrent episodes of bacterial translocation (BT) and an impaired neutrophil function, which both predict infection and mortality. We study phagocyte function and specific T cell responses and the association of genetic variants of the innate immunity with neutrophil function, BT, and infection in cirrhotic patients (Fig.2). We validate the presence of bacterial DNA in ascites as surrogate marker to identify risk factors for BT and infections including small intestinal bacterial overgrowth and impaired intestinal permeability.

## Publications

- Pohlert D, et al. TGFbeta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792:746-756
- Bruns T, et al. Hepatitis C virus RNA quantitation in venous and capillary small-volume whole-blood samples. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, 47:3231-3240
- Bruns T, et al. Identification of bacterial DNA in neutrocytic and non-neutrocytic cirrhotic ascites by means of a multiplex polymerase chain reaction. *Liver Int.*, 2009, 29:1206-1214
- Bruns T, Stallmach A. Drug monitoring in inflammatory bowel disease: helpful or dispensable? *Dig Dis.*, 2009, 27:394-403
- Stallmach A, et al. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 2010, 24:167-182

Die Abteilung für Palliativmedizin wurde im Jahr 2009 eröffnet. Es stehen 12 Betten für die stationäre Behandlung zur Verfügung. Die ambulante Mitbetreuung erfolgt über einen Vertrag zur integrierten Versorgung seit 2007. Forschungsaktivitäten finden in den Bereichen symptomorientierte Therapie, Patientencharakteristika als Basis von Versorgungsentscheidungen und geriatrische Onkologie statt.

Chefärzte: PD Dr. Ulrich Wedding, PD Dr. Winfried Meißner  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
palliativ@med.uni-jena.de  
www.kim2.uniklinikum-jena.de/Palliativmedizin.html

## Forschungsprojekte

### 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.

### Patientenregister der Initiative Geriatrische Hämatologie und Onkologie (IN-GHO®)

(PD Dr. Ulrich Wedding), 2006-2011

Das IN-GHO® Patientenregister ist ein multizentrisches prospektives Register. Es nehmen ca. 110 Einrichtungen teil. Fast alle der 3.000 der geplanten Patienten sind eingebracht. Es werden Patienten im Alter von 70 Jahren und älter, mit einer aktuellen onkologischen Therapieentscheidung eingeschlossen. 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.

### Ergebnisqualität in der Spezialisierten Ambulanten Palliativversorgung (SAPV)

(PD Dr. Winfried Meißner), seit 2010

Seit 2007 haben alle GKV-Versicherten Anspruch auf Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung (SAPV). Bereits 2007 wurde am UKJ das erste Thüringer Team zur ambulanten Palliativversorgung gegründet, das zunächst über einen IV-Vertrag an der KAI angesiedelt und 2009 in die neugegründete Abteilung für Palliativmedizin integriert wurde. Mittlerweile gibt es landesweit eine Reihe sehr unterschiedlicher Konzepte zur Realisierung von SAPV. In Anlehnung an die Vorarbeiten und Erfahrungen im Bereich der Schmerztherapie (siehe S. 68) wird ein Konzept zur vergleichenden Erfassung der Ergebnisqualität in der SAPV aus der Perspektive von Patienten, Angehörigen und Teammitgliedern entwickelt.

### Herausragende Leistungen

PD Dr. Ulrich Wedding war 2009 Tagungspräsident der 10. Jahrestagung der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) in Berlin.

PD Dr. Winfried Meißner und PD Dr. Ulrich Wedding organisierten zusammen mit dem Institut für Pflegewissenschaften der Fachhochschule Jena den ersten Thüringer Palliative Care Kongress. Es nahmen ca. 500 Teilnehmer teil. Darüber hinaus waren sie als Mitglieder des wissenschaftlichen Komitees an der Ausrichtung des Deutschen Palliativkongresses in Dresden beteiligt.

Ulrich Wedding wurde in das Herausbergremium der Zeitschrift Onkologie und des neu gegründeten Journals of Geriatric Oncology berufen

Abb.1: Die Abteilung für Palliativmedizin konnte 2009 eröffnet werden. Gefördert wurde der Bau der Abteilung von der Deutschen Krebshilfe.

Fig.1: The Division of Palliative Care opened in 2009. The German Cancer Aid supported the construction of the building.



The Division of Palliative Care was established in 2009. For in-patient care 12 beds are allocated. Out-patient care at patients home is possible through a contract on integrated care since 2007. Research activities cover the following areas: symptom orientated therapy, patients' characteristics and treatment allocation and geriatric oncology.

## Research projects

### 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.

### Patient registry of the Initiative Geriatric Haematology and Oncology (IN-GHO®)

The IN-GHO® patient registry is a multicentre prospective registry. 110 centres are participating. Nearly all of the planned 3.000 patients are recruited. 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.

### Outcome quality in specialized palliative home care

Since 2007 patients with compulsory health insurance in Germany are entitled to receive specialized palliative home care if needed. In the same year, the first Thuringian palliative care team was founded at the Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, which was integrated into the Division of Palliative Care in 2009. Meanwhile different approaches to deliver palliative home care have been developed but so far, no comparative assessment of treatment results exists. Based on the experiences in postoperative pain (see p. 9), a benchmark system for outcome quality from patients', relatives' and care givers' perspective will be developed.



Abb.2: Die Abteilung für Palliativmedizin hat 10 Patientenzimmer mit insgesamt 12 Betten. Hier ist ein Zweibettzimmer abgebildet.  
Fig.2: The Division of Palliative Care has 10 rooms for patients with 12 beds. A picture of a 2-bedroom is shown.

## Outstanding achievements

PD Dr. Ulrich Wedding was president of the 10th Annual Meeting of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG).

PD Dr. Winfried Meißner und PD Dr. Ulrich Wedding organized the first Thuringian Conference on Palliative Care together with the Department of Nursing of the University of Applied Science Jena. The conference was attended by 500 participants. In addition, as members of the Scientific Board, they contributed to the German Palliative Care Congress in Dresden.

Ulrich Wedding became member of the Editorial Board of the Journal Onkologie and of the newly founded Journal of Geriatric Oncology.

## Publications

- Pallis AG, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. Eur J Cancer. 2010, 46:1502-13
- Pallis AG, et al. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know? Eur J Cancer. 2010, 46:1019-25
- Pallis AG, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. Ann Oncol. 2011, 21:692-706
- Baumann R, et al. Health-related quality of life in elderly cancer patients, elderly non-cancer patients and an elderly general population. Eur J Cancer Care (Engl). 2009, 18:457-65
- Basara N, et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. Leukemia. 2009, 23:635-40

Die Klinik für Innere Medizin III, bestehend aus den Funktionsbereichen Nephrologie, Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen und Rheumatologie/Osteologie, ist auf hohem Niveau für die klinische Versorgung von Patienten aus ganz Thüringen zuständig. Umfangreiche Lehrverpflichtungen werden in den Bereichen Humanmedizin, Zahnmedizin, Pharmakologie und Molekulare Medizin erbracht.

2010 wurde eine neue durch das BMBF geförderte W2-Professur „Experimentelle Nephrologie“, die Prof. Dr. med. Ralf Mrowka innehat, in die Forschungslandschaft der Klinik integriert. Seit 2008 manifestiert die Zertifizierung der Klinik nach DIN ISO 9001 das qualitativ hohe Niveau der Arbeit der Klinik.

## Forschungsprojekte

**TGF-β1 stimuliert die Proliferation von Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup>-Mesangiumzellen: ein FGF21 abhängiger Mechanismus**  
(Prof. Dr. Gunter Wolf), DFG 2009-2012

Type VIII Kollagen ist ein extrazelluläres Matrixmolekül, das aus zwei Ketten besteht. Hohe Glukose induziert Col8a1 in Mesangiumzellen *in vitro*, und Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> doppel-knockout Mäuse sind teilweise vor diabetischer Nephropathie geschützt. Das Projekt zeigt, dass biologische Effekte von TGF-β1, einem Hauptmediator der diabetischen Nephropathie in Mesangiumzellen, durch das endogene Kollagen VIII moduliert werden. Primärkulturen von Mesangiumzellen wurden von Wildtyp, Col8a1<sup>+/-</sup>/Col8a2<sup>+/-</sup> und Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> Mäusen angelegt. Im Gegensatz zu normalen Mesangiumzellen, bei denen TGF-β1 die Proliferation hemmt, stimuliert das Zytokin Proliferation und Zellzyklusprogression und reduziert die Apoptose in Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup>-Mesangiumzellen. Rekonstitution der α1(VIII) Expression antagonisiert diesen Effekt. TGF-β1 aktiviert hauptsächlich den Smad-pathway in Wildtypzellen, aber stimuliert die MAPK und PI3K/Akt Signalwege in Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup>-Zellen. TGF-β1 induziert stark den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 (FGF21) in Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> Mesangiumzellen. Hemmung der FGF21-Expression durch Interferenz der Aktivierung der MAPK und PI3K/Akt-Signalwege oder durch FGF21 siRNS hemmte die TGF-β1-induzierte Proliferation von Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup>-Mesangiumzellen (Abb).

## Weitere Projekte

**Rolle von Advanced-Glycation End-products (AGEs) auf die Funktion von Podozyten**  
(Prof. Dr. Gunter Wolf)

**Rolle von HIF-1α and MORG1 in durch Sepsis induziertes Nierenversagen**  
(Prof. Dr. Gunter Wolf)

**Modulation des RANKL-OPG Systems bei rheumatoider Arthritis und bei der Antigen-induzierten Arthritis der Ratte**  
(Prof. Dr. Peter Oelzner)

**Insulinspritzende Patienten mit Typ 2 Diabetes können direkt nach Insulininjektion ihre Mahlzeiten einnehmen. Eine prospektiv kontrollierte Crossover Studie**  
(Prof. Dr. Ulrich-Alfons Müller)

Direktor: Prof. Dr. Gunter Wolf, MHBA  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
GWolf@med.uni-jena.de  
www.kim3.uniklinikum-jena.de

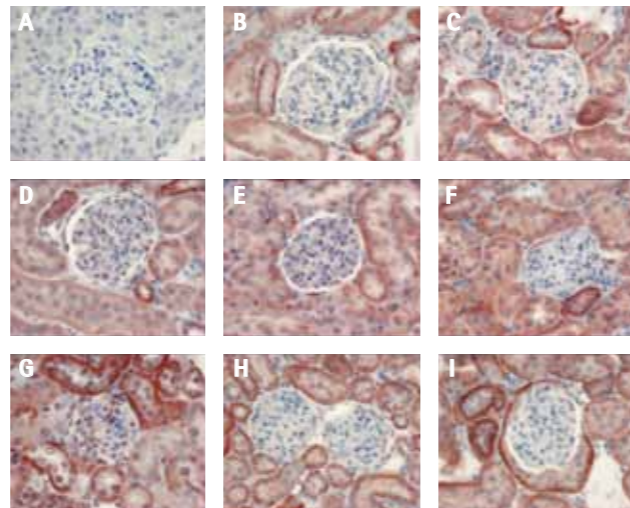


Abb.: Immunhistologie für FGF21-Protein-Expression

Fig.: Immunohistology for FGF21-protein expression

- A. Negative control with normal rabbit serum
- B. Non-diabetic Col8a1<sup>+/-</sup>/Col8a2<sup>+/-</sup> wildtype mice
- C. diabetic Col8a1<sup>+/-</sup>/Col8a2<sup>+/-</sup> wildtype animals
- D. Non-diabetic Col8a1<sup>+/-</sup>/Col8a2<sup>+/-</sup> heterozygous mice
- E. diabetic Col8a1<sup>+/-</sup>/Col8a2<sup>+/-</sup> heterozygous mice
- F. Non-diabetic Col8a1<sup>+/-</sup>/Col8a2<sup>+/-</sup> KO mice
- G. diabetic Col8a1<sup>+/-</sup>/Col8a2<sup>+/-</sup> KO mice
- H. non-diabetic db/db mice
- I. diabetic db/db mice (at 4 weeks)

Although all diabetic animals revealed an increase in tubular staining for FGF21, a weak increase in Mesangial FGF21 expression was only found in diabetic Col8a1<sup>+/-</sup>/Col8a2<sup>+/-</sup> KO mice (G) Interestingly, diabetic db/db mice showed an increase in FGF21 expression in visceral cells of Bowman's capsule. No specific staining was found with non-immune serum (A).

## Ehrungen und Preise

Prof. Dr. Gunter Wolf wurde 2010 als Mitglied in die Gesellschaft für Fortschritte der Inneren Medizin (Ludwig-Heilmeyer-Gesellschaft) gewählt. Ihm wurde die Ehrenmitgliedschaft der Thüringer Gesellschaft für Innere Medizin und der Bürger Büsing Preis für diabetologische Forschung verliehen.

PD Dr. Wilgard Hunger-Battefeld erhielt 2010 den Preis der Fachzeitschrift „Medizinische Klinik“. Mit dem Pfizer-Forschungsförderpreis Rheumatologie wird das Projekt von Dr. Thomas Neumann gefördert, das anhand der Netzhautgefäße den Einfluss von TNFα-Blockern auf Gefäßerkrankungen bei Rheumapatienten untersucht.

Dr. Regina Hermann wurde mit dem Nachwuchspreis der Deutschen Hochdruckliga ausgezeichnet.

The Clinic of Internal Medicine III, consisting of the subjects Nephrology, Endocrinology/Diabetology and Rheumatology/Osteology takes care of patients from all over Thuringia. Teaching commitment is performed on a very high level in human medicine, dentistry, pharmacology and molecular medicine. The new research department "Experimental Nephrology" (sponsored by BMBF) was established in 2010 under the direction of Prof. Dr. med. Ralf Mrowka. The certification according to DIN ISO 9001 in 2008 demonstrates the high quality level of work in the Clinic of Internal Medicine III.

## Research projects

**TGF-β1 induces proliferation of Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> mesangial cells: a FGF21 dependent mechanism**

Type VIII collagen is an extra cellular matrix molecule comprised of two polypeptide chains. High glucose induces Col8a1 in mesangial cells *in vitro*, and Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> double-knockout mice are partially protected from diabetic nephropathy. The present project demonstrates that biological effects of TGF-β1, a major mediator of diabetic nephropathy, on mesangial cells are modulated by endogenous collagen type VIII. Primary cultures of mesangial cells were obtained from wildtype, Col8a1<sup>+/-</sup>/Col8a2<sup>+/-</sup> and Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> mice. In contrast to normal mesangial cells, in which TGF-β1 inhibits proliferation, the cytokine stimulated proliferation and cell cycle progression reduces the apoptosis of Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> mesangial cells. Reconstitution of α1(VIII) expression reversed this effect. TGF-β1 mainly stimulated the Smad-pathways in wildtype cells whereas the MAPK and PI3K/Akt pathways were activated in Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> cells. TGF-β1 significantly induced fibroblast growth factor 21 (FGF21) expression in Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> mesangial cells. Inhibition of FGF21 expression by either interfering with activation of MAPK and PI3K/Akt pathways or by FGF21 siRNA attenuated the TGF-β1-induced proliferation of Col8a1<sup>-/-</sup>/Col8a2<sup>-/-</sup> mesangial cells (Fig).

## Further projects

**Role of Advanced-Glycation End-products (AGEs) on the function of podocytes**

**Role of HIF-1α and MORG1 in sepsis induced renal injury**

**Modulation of the RANKL-OPG system in rheumatoid arthritis and in antigen-induced arthritis of the rat**

**Patients with type 2 diabetes can start their meals without delay after injection of human regular insulin. A prospective controlled cross-over trial**

## Prizes

Prof. Gunter Wolf was elected into the Society for Progress in Internal Medicine (Ludwig-Heilmeyer-Society) in 2010. He received a honorary membership of the Thuringia Society of Internal Medicine and was honored with the Bürger Büsing Award for diabetological Research.

PD Dr. Wilgard Hunger-Battefeld was awarded the publication prize of the journal „Medizinische Klinik“. The project of Dr. Thomas Neumann is sponsored by the Pfizer scientific support price for rheumatology. By examining retinal vessels he analyses the effect of TNFα blockers on vascular disorders in rheumatic patients.

Dr. Regina Hermann received the Young Investigator Prize of the Deutsche Hochdruckliga.

## Publications

- Bondeva T, et al. Advanced glycation end-products suppress neuropilin-1 expression in podocytes. *Kidney Int* (2009) 75, 605-616
- Hopfer U, et al. Lack of type VIII collagen in mice ameliorates diabetic nephropathy. *Diabetes* (2009) 58, 1672-1681
- Hammerschmidt E, et al. MORG1 heterozygous mice are protected from acute renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* (2009) 297: F1273-F1287
- Franke S, et al. Advanced glycation end products induce cell cycle arrest and proinflammatory changes in osteoarthritic fibroblast-like synovial cells. *Arthr Res Ther* (2009)11:R136
- Mandecka A, et al. Abnormal retinal autoregulation is detected by provoked stimulation with flicker light in well-controlled type 1 diabetes without retinopathy. *Diab Res Clin Pract* (2009) 86, 51-55

Wesentliche Forschungsschwerpunkte der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin sind:

- 1.) Identifizierung und Validierung molekularer Ursachen der Therapieresistenz kindlicher Krebserkrankungen
- 2.) Immunologie und Molekularbiologie der hämatopoetischen Stammzelltransplantation und
- 3.) klinischer Stellenwert und Infektionsbiologie von Pathogenen der Nasennebenhöhlen von Patienten mit cystischer Fibrose.

## Forschungsprojekte

**Kombinationsbehandlung mit Histondeacetylase-Inhibitoren und ATM-Inhibitoren gegen p53-mutierte Tumoren** (Prof. Dr. James Beck, Dr. Jürgen Sonnemann), Wilhelm-Sander-Stiftung 2008-2011

Histondeacetylase-Inhibitoren (HDIs) sind eine viel versprechende neue Klasse antineoplastischer Wirkstoffe. Das Projekt beruht auf der Beobachtung, dass HDIs in Kombination mit ATM-Inhibitoren besonders effektiv gegen p53-defiziente Krebszellen wirken. Der zugrunde liegende Mechanismus wird molekular analysiert. Die Ergebnisse dieses Projektes könnten eine neue Behandlungsstrategie für p53-mutierte Tumoren darstellen (Abb.1).

**Evaluierung individueller Histondeacetylase-Isoformen in kindlichen Leukämien** (Prof. Dr. James Beck, Dr. Jürgen Sonnemann), 2009-2010

In erwachsenen Krebspatienten sind bei vielen Tumoren Assoziationen der Expression bestimmter Histondeacetylase- (HDAC) Isoformen mit klinischen Verläufen nachgewiesen. Aus der pädiatrischen Onkologie liegen hierzu indes noch kaum Erkenntnisse vor. In diesem Projekt wird die prognostische Relevanz von spezifischen HDAC-Isoformen in kindlichen Leukämien evaluiert. Über die prognostische Bedeutung hinaus ist es das Ziel, diejenigen HDAC-Isoformen aufzuzeigen, die sich als Angriffsmoleküle für zielgerichtete Therapien eignen könnten.

**Stellenwert der sinonasalen Beteiligung bei Patienten mit cystischer Fibrose auf Besiedlung bzw. Infektion der Atemwege mit Pathogenen, auf Inflamationsreaktionen und auf Lebensqualität** (PD Dr. Jochen Mainz), Deutscher und Luxemburger Mukoviszidose e.V. 2010-2012

Ziel des Forschungsvorhabens ist die Evaluation der sinonasalen Beteiligung bei Patienten mit cystischer Fibrose. Dieser Bereich der oberen Atemwege wurde als Fokus und Ort der primären Kolonisierung mit Pathogenen, wie *Pseudomonas aeruginosa* identifiziert, die wesentlich das Schicksal der Patienten bestimmen. Im Rahmen dieses Forschungsfeldes werden verschiedene Projekte und klinische Studien bearbeitet. Eine der Studien untersucht die Wirksamkeit bestimmter Inhalationsregime.

**Biotechnische Entwicklung von Mikroumgebungen für spezialisierte Zellkultursysteme: Projekt Stammzell-Nische** (Prof. Dr. James Beck, Dr. Astrid Voigt), TMBWK 2010-2012

Bei der Transplantation sind große Mengen an hämatopoetischen Stammzellen vorteilhaft. Hämatopoetische Stammzellen selber lassen sich *in vitro* bisher nicht im Voraus für eine klinische Anwendung amplifizieren. Ziel des Kooperationprojektes mit der TU Ilmenau ist es, mit Hilfe von Nanotechnologien Mikrostrukturen und Mikroumgebungen zu schaffen, auf denen zukünftige Kultursysteme entwickelt werden können, in denen letztendlich Stammzellen für eine klinische Anwendung *in vitro* vorab amplifiziert werden können (Abb.2).

Direktor: Prof. Dr. med. James Beck  
Adresse: Kochstrasse 2, 07745 Jena  
Kinderklinik@med.uni-jena.de  
www.kinderklinik.uniklinikum-jena.de

## Weitere Projekte

**Antineoplastische Effekte des p53-Aktivators Nutlin-3 in Ewing-Sarkomzellen**

(Prof. Dr. James Beck, Dr. Jürgen Sonnemann)

**Synergistische Aktivität von Histondeacetylase-Inhibitoren und Nutlin-3 gegen Karzinomzellen**

(Prof. Dr. James Beck, Dr. Jürgen Sonnemann)

## Herausragende Leistungen

Ein gemeinsam mit der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Klinik für Innere Medizin gestellter Antrag auf Einrichtung einer José-Carreras-Station zur Durchführung allogener und autologer Stammzelltransplantationen am Universitätsklinikum Jena ist 2011 bewilligt worden.

Der Neonatologe PD Dr. Axel Hübler gab 2010 zusammen mit Professor Gerhard Jorch, Universitäts-Kinderklinik Magdeburg, das einzige deutschsprachige Lehrbuch „Neonatalogie“ heraus.

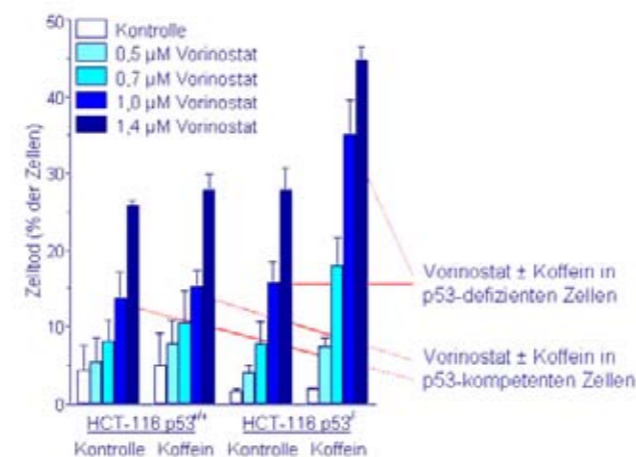


Abb.1: Behandlung von HCT-116-Kolonkarzinomzellen mit dem Histondeacetylase-Inhibitor Vorinostat und dem ATM-Inhibitor Koffein

Fig.1: Cotreatment of HCT-116 colon cancer cells with the histone deacetylase inhibitor vorinostat and the ATM inhibitor caffeine

Main topics of research at the Clinic of Pediatrics are:

- 1.) identification and validation of molecules determining therapy resistance of childhood malignancies
- 2.) immunology and molecular biology of haematopoietic stem cell transplantation and
- 3.) clinical importance and infection biology of sinonasal pathogens of patients with cystic fibrosis.

## Research projects

**The combined disabling of p53 and ATM results in synthetic lethality after treatment with histone deacetylase inhibitors**

Histone deacetylase inhibitors are a new class of anticancer agents that hold promise to improve antineoplastic therapy. We have recently made the interesting observation that histone deacetylase inhibitors in combination with ATM inhibitors are particularly effective against p53-deficient tumors. The underlying mechanism is now being dissected in detail. The expected results may help to generate a new therapeutic strategy for the treatment of cancers with dysfunctional p53 (Fig.1).

**Association of histone deacetylase isoform expression with patient prognosis in childhood leukaemia**

The expression of histone deacetylase (HDAC) isoforms has been linked to patient prognosis in adult carcinomas. However, little is known on the role of HDAC isoforms in childhood malignancies. This project aims at evaluating the prognostic impact of specific HDAC isoforms in acute leukaemias in children. In addition to the prognostic significance, we aim, as a result of this project, to establish specific HDAC isoforms as therapeutic targets in childhood leukaemia.

**Impact of sinonasal involvement in Cystic Fibrosis on airway colonization and infection with pathogens as well as on host inflammatory response and the patient's overall health**

To assess the role of the regularly associated involvement of the upper airways (UAW) and paranasal sinuses in CF on disease progression. This airway segment was identified as focus for primary colonization and persistence of pathogens like *Pseudomonas aeruginosa*, which remains the principal cause of pulmonary destruction in CF as primary reason for premature death with the inherited disease. Several projects and clinical studies are initiated in this scope. One of these investigates the outcome in correlation to different regimens of inhalation.

**Biotechnical development of microenvironments for specialized cell culture systems: project stem cell niche**

Patients, who undergo hematopoietic stem cell transplantation benefit from large stem cell numbers. So far, stem cells cannot be amplified *in vitro*. Therefore, aim of the project is to develop microstructures, which mimic the stem cell niche with the help of nanotechnologies to build up cell culture systems, in which stem cells can be amplified for clinical applications (Fig.2).



Abb.2: Durch Magnetosorting zu 99,9% angereicherte hämatopoetische Blutstammzellen.

Fig.2: Hematopoietic stem cells 99,9% enriched after magnetosorting procedures.

## Further projects

**Anticancer effects of the p53 activator nutlin-3 in Ewing's sarcoma cells**

**Synergistic activity of histone deacetylase inhibitors and nutlin-3 against carcinoma cells**

## Outstanding achievements

Together with the division of Hematology and Oncology at the Clinic of Internal Medicine, the Clinic of Pediatrics is granted by the José Carreras foundation. A José Carreras Transplantation Unit for allogeneic and autologous stem cell transplantation will be established at the University Hospital Jena  
In 2010, the neonatologist Dr. Axel Hübler edited the only German-language textbook „Neonatalogie“ together with Professor Gerhard Jorch, University Children's Hospital Magdeburg.

## Publications

- Berndt A, et al. A comparative analysis of oncofetal fibronectin and tenascin-C incorporation in tumour vessels using human recombinant SIP format antibodies Histochem Cell Biol., 2010, 133:467-75
- Sonnemann J, et al. The histone deacetylase inhibitor vorinostat induces calreticulin exposure in childhood brain tumour cells in vitro. Cancer Chemother Pharmacol., 2010, 66:611-6
- Mainz JG, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. Thorax. 2009, 64:535-40
- Sonnemann J, et al. Serine proteases in histone deacetylase inhibitor-induced apoptosis. Molecular Cancer Therapeutics, 2010, 8:2440-2441
- Palani CD, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance the anticancer activity of nutlin-3 and induce p53 hyperacetylation and downregulation of MDM2 and MDM4 gene expression. Invest New Drugs. 2010 [Epub ahead of print]

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik befassen sich zum einen mit neurobiologischen Studien zur Lese-Rechtschreibstörung mittels fMRI, EEG und zum anderen mit der Aufarbeitung der Rolle der Kinder- und Jugendpsychiatrie während der Zeit des Nationalsozialismus. Nach einer langen Umbauphase wird im April 2011 das Neurophysiologische Labor wieder in Betrieb gehen, so dass die neurophysiologische Forschung (EEG/EKP und Peripherphysiologie) im Bereich verschiedener kinder- und jugendpsychiatrischer Krankheitsbilder wieder aufgenommen werden kann.

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Blanz  
 Adresse: Philosophenweg 3, 07743 Jena  
 Bernhard.Blanz@med.uni-jena.de  
 www.kjp.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

**Analysezeitvarianter multivariater neuronaler Netzwerkaktivität bei der Sprachverarbeitung mittels Granger Causality und Partiiell Gerichteter Kohärenz**  
 (Prof. Dr. Herbert Witte, Dr. Carolin Ligges) 2007-2012

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 Informationsstransfers innerhalb neuronaler Netzwerke untersucht (Abb.).

**Imaging Genetics bei der Lese-Rechtschreibstörung** (Arndt Wilcke, Holger Kirsten, Dr. Carolin Ligges), TRM 2008 - 2011

Im Projekt sollen zusätzlich zu bekannten genetischen Varianten mit Assoziation zur Lese-Rechtschreibstörung weitere solche Varianten identifiziert und verifiziert werden. Weiteres Ziel des Projektes ist eine Charakterisierung und Validierung genetischer Marker mittels fMRT- und EEG-Daten (Imaging Genetics-Ansatz).

**Veränderung des autonomen Nervensystems und der Stressreaktivität durch eine pränatale Glucocorticoidexposition – Langzeituntersuchung nach 7 Jahren**  
 (Prof. Ekkehard Schleußner, Dr. Carolin Ligges), IZKF 2008-2009

Ziel des Projektes sind die Erfassung der Auswirkungen einer pränatalen Glucocorticoid-Exposition auf die Stressreaktivität der HHN-Achse und das ANS sowie die kognitive und psychomotorische Entwicklung von Kinder im Schuleintrittsalter, deren Mütter im Rahmen einer erfolgreichen Frühgeburtsbehandlung im III. Schwangerschaftsdrittel ein- oder mehrfach mit Betamethason behandelt worden sind.

**Die Entstehung der Kinder- und Jugendpsychiatrie als medizinische Fachdisziplin in Jena** (Dr. Uwe-Jens Gerhard, Anke Schönberg M.A.) 2002-2013

Ziel ist, die Entwicklung des Fachgebietes der Kinder- und Jugendpsychiatrie von seinen Anfängen am Ende des 19. Jahrhunderts bis in die 60er Jahre des letzten Jahrhunderts nachzuvollziehen. In Deutschland ist die Entstehung des Faches untrennbar mit den in Jena wirkenden Psychiatern Emminghaus, Ziehen, Strohmayer und dem Pädagogen Trüper verbunden. Auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendpsychiatrie haben sich aber auch die jeweiligen Jenaer Ordinarien Binswanger und Berger sowie Lemke engagiert. Der aktuelle Schwerpunkt ist die Rolle der Kinder- und Jugendpsychiatrie in der Zeit des Nationalsozialismus.

## Weitere Projekte

**Voxel-basierte Morphometrie bei der Lese-Rechtschreibstörung** (Dr. Carolin Ligges, Prof. Dr. Christian Gaser)

**Diffusion Tensor Imaging (DTI) bei Kindern mit einer Legasthenie** (Dr. Carolin Ligges, Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel)

**Neurobiologische Evaluation eines systematischen Schriftsprachtrainings bei der Lese-Rechtschreibstörung**  
 (Dr. Carolin Ligges)

Research activity in the department focuses on neurobiological studies on dyslexia with fMRI and EEG as well as the role of the child- and adolescent psychiatry during National Socialism. The neurophysiological lab will be re-opened after extensive refurbishment so that neurophysiological studies on various disorders in child and adolescent psychiatry (EEG/ERP as well as peripheral physiology) can be resumed.

## 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 (Fig.).

## Imaging Genetics in Dyslexia

Aim of the study is the investigation of well known genetic variants associated with dyslexia as well as the identification and verification of additional variants. These genetic variants are further investigated applying imaging genetics.

**Changes of the autonomic nervous system and the stress reactivity due to a prenatal exposure to glucocorticoids – a longterm investigation after 7 years**

Aim of the study is the investigation of the effects of a prenatal exposure to glucocorticoids regarding the stress reactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, the autonomic nervous system as well as the cognitive and psychomotoric development of school aged children.

**The development of child and adolescent psychiatry as an independent medical discipline**

Recent focus of the research group is the role of child- and adolescent psychiatry during the National Socialism.

## Further projects

**Voxel-based morphometry in dyslexia**

**Diffusion Tensor Imaging (DTI) in dyslexia**

**Neurobiological evaluation of a dyslexia specific training**

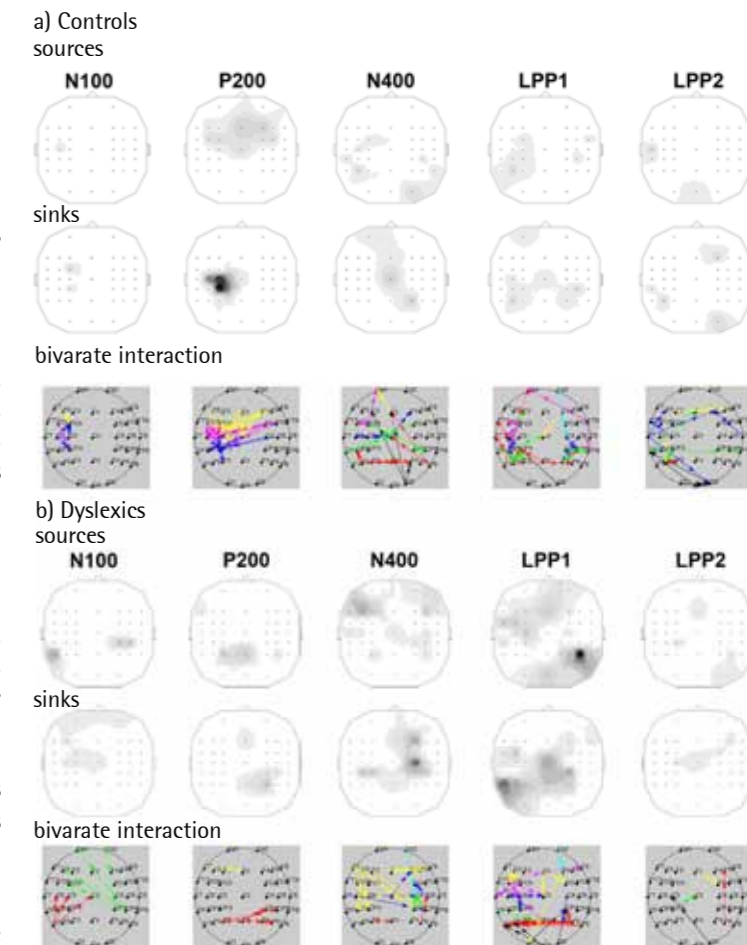


Abb.: Darstellung der zeitvarianten Verlaufes der Granger Kausalität beim Vergleich hochfrequenter Wörter vs. Buchstabenketten. a: normale Leser, b: Probanden mit Lese-Rechtschreibstörung. N100 128-148 ms, P200 200-264 ms, N400 420- 484 ms, LPP1 700-904 ms, LPP2 1,800-2,004 ms  
 Fig.: Tube contrast of tvGCI/high frequency words reading vs. letter strings, (a) normal reading controls, (b) dyslexic readers, N100: 128-148 ms, P200: 200-264 ms, N400: 420-484 ms, LPP1: 700-904 ms, LPP2: 1800-2004 ms

## Publications

- Ligges C, et al. Understanding the time variant connectivity of the language network in developmental dyslexia: New insights using Granger causality. Journal of Neural Transmission, 2010, 117:529-543
- Witte H, et al. Signal Informatics as an Advanced Integrative Concept in the Framework of Medical Informatics New Trends Demonstrated by Examples Derived from Neuroscience. Methods of Information in Medicine, 2009, 48:18-28
- Schönberg, A. & Gerhard, U.-J. Die Rolle des Späterbatianismus und der Experimentalpsychologie bei der Herausbildung der Kinder- und Jugendpsychiatrie. In: Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde. Würzburg: Königshausen & Neumann, 2009

Die Hans Berger Klinik 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.

## Forschungsprojekte

**JenAge: Jenaer Centrum für die Systembiologie des Alterns** (Prof. Dr. Otto W. Witte), BMBF 2009-2012

Das Jenaer Centrum 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 zu nächst erfolgreich verhindern, im höheren Lebensalter aber zunehmend zu altersbedingten Krankheiten führen. Die Ergebnisse können zum gesünderen Altern in einer insgesamt älter werdenden Gesellschaft beitragen.

**Integration neu entstandener unreifer Neurone in der Umgebung kortikaler Läsionen** (Prof. Dr. Christoph Redecker), BMBF 2009-2012

Ziel ist die funktionelle Bedeutung und Integration von unreifen Neuronen in der Umgebung kortikaler Hirnläsionen zu analysieren. Durch die Kombination unterschiedlicher Methoden soll die funktionelle Rolle und Integration dieser unreifen Neuroblasten aufgeklärt und untersucht werden, inwieweit aktivitätsabhängige Prozesse die Integration regulieren und fördern. Durch ein besseres Verständnis der Mechanismen, die die Integration von neuen Nervenzellen im bestehenden kortikalen Netzwerk hemmen bzw. fördern, sollen neue Ansatzpunkte für regenerative, stammzellbasierte Therapiestrategien identifiziert werden.

**Bernstein Fokus: Neuronale Grundlagen des Lernens (BFNL) Kortikale Lernmechanismen und ihre Wiederherstellung nach Schlaganfall** (Prof. Dr. Knut Holthoff, Prof. Dr. Otto W. Witte), BMBF 2009 - 2014

Nach einem Schlaganfall ist bei Patienten das Lernvermögen oft allgemein beeinträchtigt, auch in Hirnarealen, die nicht direkt durch den Infarkt geschädigt sind. Die Mechanismen dieser Fernwirkung eines Hirninfarkts werden in dem Verbundprojekt in Zusammenarbeit mit der Humangenetik in Jena und Neurobiologen und theoretischen Physikern aus Göttingen durch zwei Arbeitsgruppen der Experimentellen Neurologie (Prof. Dr. Holthoff und Witte) untersucht. Hierzu werden modernste optische Methoden wie die 2-Photonen Mikroskopie im Tiermodell eingesetzt, um die Aktivität einzelner Nervenzellen im lebenden Gehirn zu registrieren (Abb.).

Direktor: Prof. Dr. Otto W. Witte  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Otto.Witte@med.uni-jena.de  
www.neuro.uniklinikum-jena.de

**Altersabhängige Entzündungsreaktionen nach Schlaganfall** (Prof. Dr. Otto W. Witte, Dr. Christiane Frahm), EU (Strep AR-GE) 2006-2010

Hirnalterung ist verbunden mit veränderten Entzündungs- und Immunantworten. Diese beeinflussen wesentlich die Funktionserholung nach Schlaganfall. In dem Projekt werden a) in einer klinischen Studie transkriptomische und proteomische Daten bei Patienten erhoben, und b) in einer tier-experimentellen Studie vergleichbare Daten erhoben und vertieft analysiert.

**NeuroSOS-NERVE: Untersuchung zur Beteiligung kleiner somatischer und autonomer Nerven bei Patienten mit Sepsis** (PD Dr. Hubertus Axer) BMBF (CSCC) 2010 - 2015

Die Studie untersucht die Beteiligung der kleinen Nervenfasern in der Haut im Rahmen der schweren Sepsis und bei Critical Illness Polyneuropathie (CIP). Es werden deshalb im Verlauf Nervenfaserdichten in Hautbiopsien bestimmt. Zusätzlich werden elektroneurographische Messungen zur Beurteilung der CIP durchgeführt.

## Weitere Projekte

**Molekulare Kontrolle der Aktivität des ER-Mitochondrien-Kalzium-Zyklus: Überleben selektiv vulnerabler Neurone in Modellen neurodegenerativer Erkrankungen** (PD Dr. Julian Grosskreutz)

**Mikrostrukturelle Analyse der Faseranatomie des Cingulums** (PD Dr. Hubertus Axer)

**Hirnplastizität nach Schlaganfall: altersabhängige interhemisphärische Interaktion** (Prof. Dr. Otto W. Witte)

**Relevanz des zellulären Prionproteins PrP<sup>C</sup> für die endogene Neuronogenese nach fokaler zerebraler Ischämie** (PD Dr. Jens Weise)

**Kompetenznetz Schlaganfall: Rehabilitation nach Schlaganfall** (Prof. Dr. Otto W. Witte)

**Molekularbiologische Analyse zur Regeneration des Nervus opticus** (Dr. Alexandra Kretz, Dr. Christian Schmeer)

The Hans-Berger Clinic 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 Centers: Headache Center for Central Germany, Center for Multiple Sclerosis (certified by the German Multiple Sclerosis Society), Center for Epilepsy and the Interdisciplinary Sleep Center.
3. The Clinic of Experimental Neurology accommodates several research groups working in the fields of cerebral plasticity and age-dependent brain disorders.

## Research projects

**JenAge: Jena Centre for Systems Biology of Ageing**

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 characterise 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 ageing society.

**Integration of newly-formed immature neurons in the vicinity of cortical lesions**

The aim is to investigate the functional significance and integration of immature neurons in the vicinity of cortical brain lesions. A better understanding of the mechanisms involved in inhibiting and/or promoting the integration of newly-formed nerve cells could form the basis of a stem-cell regenerative therapy.

**„Bernstein Focus: Neuronal Basis of Learning“ Understanding cortical learning mechanisms and their restoration after stroke**

A patient's learning ability following stroke is often generally impaired, even in regions of the brain not immediately affected by the insult. In an interdisciplinary approach, the mechanisms involved herein will be investigated as a collaboration between scientists from Jena University Hospital and the University of Göttingen. To visualize the activity of individual brain cells *in vivo*, novel optical methods, such as 2-photon microscopy are used (Fig.).

**Age-dependent inflammatory responses following stroke**

Brain aging is associated with changes in inflammatory and immune responses, which substantially influence functional recovery following stroke. The clinical study aims to: a) gather transcriptomic and proteomic data from patients, and b) gather and analyse comparative data from an experimental animal study.

**NeuroSOS-NERVE: Analysis of impairment of small somatic and autonomic nerve fibres in patients with sepsis**

Impairment of small nerve fibres in the skin are examined during the course of severe sepsis and in critical illness polyneuropathy. Skin biopsies taken during the course of sepsis allow histological quantification of the small nerve fibres. In addition, electroneurographic measurements permit assessment of large nerve fibres dysfunction.

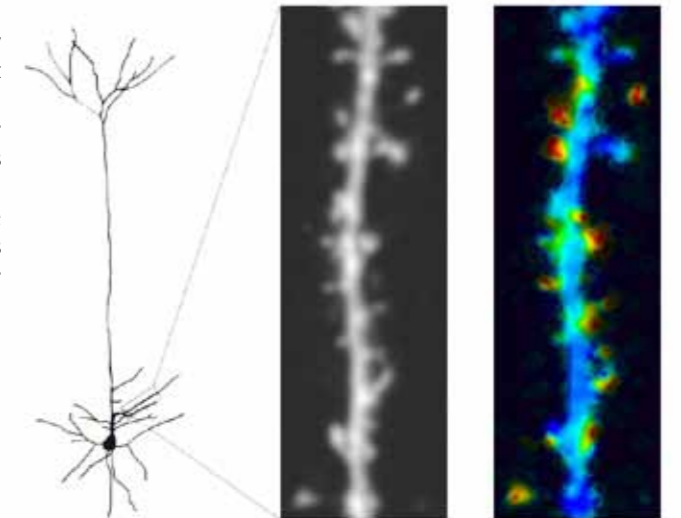


Abb.: Schnelle optische Kalziummessung an den Kontaktstellen zwischen Nervenzellen im Gehirn

Fig.: Fast optical calcium measurement at the contact points between neurons in the brain

## Further projects

**Activity-driven ER-mitochondria Calcium Cycle. Survival of selectively vulnerable neurons in models of neurodegenerative diseases**

**Microstructural analysis of the anatomy of the cingulum fibres**

**Cerebral plasticity following stroke: age-dependent interhemispheric interaction**

**Relevance of the cellular proteins PrP<sup>C</sup> for the endogenous neuronogenesis following focal cerebral ischaemia**

**Network of Excellence for Stroke: Neurological Rehabilitation Network**

**Molecularbiological analysis of optic nerve regeneration**

## Publications

- Kirmse K, et al. GABA depolarizes immature neocortical neurons in the presence of the ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate. *J Neurosci.* 2010, 30:16002-7
- Klingner CM, et al. Dependence of the negative BOLD response on somatosensory stimulus intensity. *Neuroimage.* 2010, 53:189-95
- Rupperecht S, et al. Central sleep apnea indicates autonomic dysfunction in asymptomatic carotid stenosis: a potential marker of cerebrovascular and cardiovascular risk. *Sleep.* 2010 Mar;33(3):327-33
- Jaenisch N, et al. Downregulation of potassium chloride cotransporter KCC2 after transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2010, 41:e151-9
- Popp A, et al. Identification of ischemic regions in a rat model of stroke. *PLoS One.* 2009;4:e4764

Eine im Jahr 2006 begonnene Sanierung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie wurde 2010 weitgehend abgeschlossen, so dass der überwiegende Teil beider Bauabschnitte bezogen werden konnte. Neben der Verbesserung der klinischen Patientenversorgung ergibt sich durch die jetzigen baulichen Gegebenheiten eine Verbesserung der Infrastruktur für Forschungstätigkeiten.

Direktor: Prof. Dr. Heinrich Sauer  
 Adresse: Philosophenweg 3, 07743 Jena  
 Heinrich.Sauer@med.uni-jena.de  
 www.psychiatrie.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

### EUTwinsS: Europäische Zwillingsstudie Schizophrenie (Prof. Dr. Heinrich Sauer und Dr. Igor Nenadic), EU 2006–2010

EUTwinsS ist die derzeit größte internationale Zwillingsstudie zur Schizophrenie (9 Zentren in 6 europ. Ländern; Koordination: Jena), in welcher Methoden der strukturellen und funktionellen MRT-Bildgebung, Neuropsychologie, EEG mit molekulargenetischen Untersuchungen zur Identifizierung von Endophänotypen der Krankheit zusammengeführt werden. Erste Ergebnisse belegen u.a. krankheitsspezifische Effekte auf die Hirnentwicklung bzw. Faltung der Gehirnoberfläche bzw. spezifische kognitive Funktionen.

### Untersuchung der funktionellen Korrelate probabilistischen Verstärkungslernens bei schizophrener Negativsymptomatik (Dr. Kathrin Koch), DFG 2008–2010

Ziel ist die Untersuchung fronto-striataler Aktivierungsauffälligkeiten bei Patienten mit Schizophrenie und ausgeprägter Negativsymptomatik. Die mittels funktioneller Magnetresonanztomographie ermittelten Auffälligkeiten werden zudem mit potentiellen Veränderungen in der weißen Substanz in Beziehung gesetzt. Ein Hauptaugenmerk gilt hierbei der Untersuchung potentieller Alterationen der radialen Diffusivität als möglicher Indikator eines störungsassoziierten Myelinisierungdefizits.

### Diskriminanzanalyse hirnstruktureller MR-Daten (Prof. Dr. Christian Gaser), BMBF 2007–2012

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.

### Strukturelle Alterationen als potentielle Basis funktioneller Veränderungen innerhalb des fronto-cingulären Systems bei Patienten mit Schizophrenie und Zwangserkrankung (Prof. Dr. Ralf Schlösser), BMBF 2007–2011

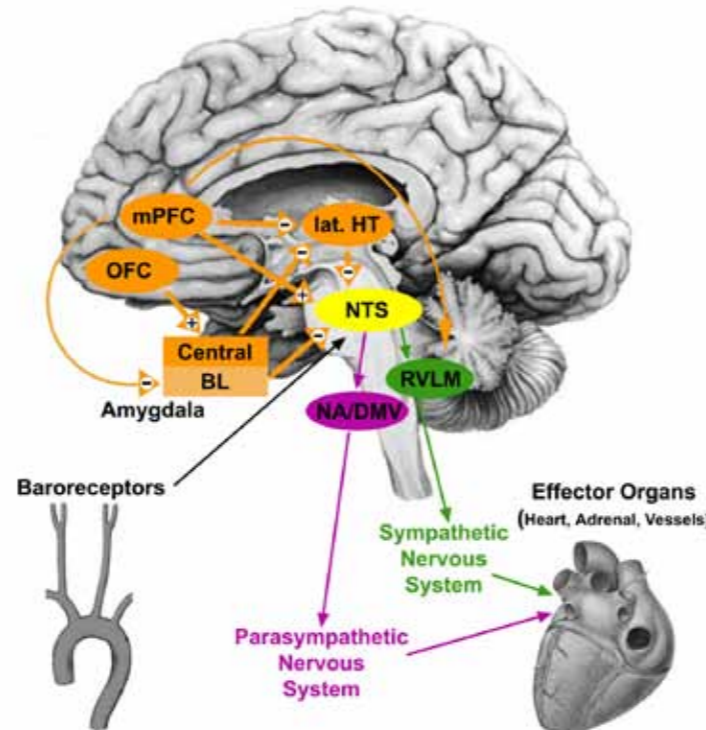
Es wird die Rolle des fronto-cingulären Systems in Assoziation mit hoch konflikthafter Entscheidungen bei Patienten mit Schizophrenie und Zwangserkrankung untersucht. In einer multimodalen Herangehensweise (MRT, DTI, fMRT) sollen die zugrunde liegenden funktionellen Veränderungen mit den strukturellen Substraten der weißen und grauen Substanz in Zusammenhang gebracht werden. Durch den Einsatz fortschrittlicher Analysetechniken zur Modellierung von fMRT-Zeitreihen werden sowohl die zugrunde liegenden funktionellen und strukturellen Konnektivitätsmuster untersucht.

## Auszeichnungen

Die Grafik „Musik und Gehirn“ von Prof. Dr. Christian Gaser wurde mit dem Frontiers Preis 2010 des Internationalen Neuroinformatik-Netzwerkes ausgezeichnet.

### Hirnstrukturelle Alterationen während der ersten Jahre einer schizophrenen Erkrankung – sind neurobiochemische Ursachen verantwortlich? (PD Dr. Stefan Smesny), DFG 2009–2012

Hirnstrukturelle Veränderungen bei Schizophrenie werden im Zeitintervall von 2 Jahren nach Erstmanifestation mittels voxel-basierter Morphometrie erfasst. Durch parallele 1H- und 31P-MR-Spektroskopie (3D-CSI-Design) wird der Einfluss glutamaterger Hyperexzitabilität auf diese strukturellen Alterationen geprüft. Darüber hinaus werden mittels geeigneter Laborparameter erhöhter oxidativer Stress und entzündlich/immunologische Aspekte als strukturverändernde Einflüsse untersucht.



## Weitere Projekte

### Differentielle Verarbeitung von Oberflächen- und Tiefenschmerz bei Patienten mit Depression und Borderline-Persönlichkeitsstörung (Abb.) (Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär)

### Verbesserung der autonomen Dysregulation in der Depression durch Sport (Dr. med. Silke Böttger)

### Gyrifizierung des fronto-zingulären Systems (Prof. Dr. Christian Gaser)

### Untersuchungen zu Gedächtnisstörung bei depressiv Erkrankten (PD Dr. Sebastian Lemke)

### Muster hirnstruktureller Alterationen bei Subgruppen der Schizophrenie (Dr. Igor Nenadic)

The renovation of the main Psychiatric Hospital building, which started in 2006, has been largely finished in 2010. Thus, major parts of the two different construction sections could already be re-occupied. Aside from optimized patient care, the new conditions will result in a better infrastructure for research activities.

## Research projects

### EUTwinsS: European Twin Study Network on Schizophrenia

EUTwinsS is currently the largest international twin study on schizophrenia (9 centres in 6 European countries, co-ordinated from Jena). It links structural, functional, and spectroscopic MR imaging, neuropsychology, EEG, etc., with molecular genetics to identify disease endophenotypes. Initial results have demonstrated disease-specific changes of brain development evident from cortical folding, as well as linking specific cognitive deficits to a shared genetic risk for schizophrenia.

### The functional correlates of probabilistic reinforcement learning in negative symptom schizophrenia

The project aims at investigating potential alterations in activation within fronto-striatal networks in negative symptom schizophrenia. Using multimodal analysis methods, potential alterations in cerebral activation will be related to white matter deficits. One focus will be the investigation of deficits in radial diffusivity as a potential marker of a disorder-related alteration in myelination.

### 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.

Abb.: Die Forschung von Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär beschäftigt sich mit der Identifizierung der zentralen Regulation von Schmerz und autonomen Funktionen wie Herzschlag oder Atmung bei verschiedenen seelischen Erkrankungen.

Fig.: Research of Prof. Bär aimed to identify key structures within the brain which are involved in regulation of pain and autonomic function such as heart beat or breathing in psychiatric disorders. The sketch characterizes the cortical and the subcortical influence on baroreflex function. Nucleus tractus solitarius (NTS), nucleus ambiguus (NA) and dorsal motor vagal nucleus (DMV) are important structures involved in efferent and afferent vagal activity.

### Structural alterations as a potential basis of functional changes within the fronto-cingulate system in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder

The project intends to investigate the role of the fronto-cingulate system in association with decision uncertainty in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. Using multimodal imaging methods (MRI, DTI, fMRI) the association between functional changes and structural alterations in gray and white matter is examined. Highly innovative analysis methods for modeling fMRI timeseries are applied to investigate underlying functional and structural connectivities.

### Structural alterations within the first years of schizophrenia – consequence of neurochemical processes?

According to recent research first acute manifestation of schizophrenia is characterised by progressive focal brain structural changes. These abnormalities are associated with severity of symptoms and are modulated by antipsychotic medication, however the pathomechanisms underlying brain structural changes are still unresolved. This study hypothesizes an association between focal brain changes measured by voxel-based morphometry during a follow-up interval of two years after first manifestation of acute schizophrenic psychosis and neurobiochemical abnormalities also known at the first onset of illness.

## Further projects

### Differential processing of superficial and deep somatic pain in patients with major depression and borderline personality disorder (Fig.)

### Improvement of autonomic dysfunction in major depression due to physical exercise

### Gyrification analysis of the fronto-cingular system

### Memory deficits in depression

### Patterns of brain structural changes in subgroups of schizophrenia

## Prizes

The image „Music and the brain“ by Professor Christian Gaser was awarded the Frontiers Prize 2010 of the International Neuroinformatics Coordinating Facility.

## Publications

- Nenadic I, et al. Auditory hallucinations and brain structure in schizophrenia: voxel-based morphometric study. Br J Psychiatry, 2010, 196:412-3
- Smesny S, et al. Phospholipase A2 activity is associated with structural brain changes in schizophrenia. Neuroimage, 2010, 52:1314-27
- Bär KJ, et al. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. Schizophr Bull., 2010, 36:1050-8
- Koutsouleris N, et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. Arch Gen Psychiatry, 2009, 66:700-12
- Koch K, et al. Association between learning capabilities and practice-related activation changes in schizophrenia. Schizophr Bull., 2010, 36:486-95

Schwerpunkte bei der Versorgung der jährlich etwa 1200 Patienten sind kurative und palliative Radio- und Radiochemotherapien inkl. Spezialtechniken wie intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT), Atemtriggerung, intracraniale stereotaktischer Radiochirurgie und -therapie, Ganzkörperbestrahlung vor Knochenmarkstransplantation sowie interstitielle, intracavitäre und intraluminal Brachytherapie.

Die Kliniksmitarbeiter engagieren sich in der Studierendenausbildung in der Human- und Zahnmedizin, aber auch in der Informatik und Physik sowie in der Facharztweiterbildung für Strahlentherapie und Medizinische Physik. An der Klinik werden regelmäßig Diplom-, Bachelor- und Masterarbeiten betreut.

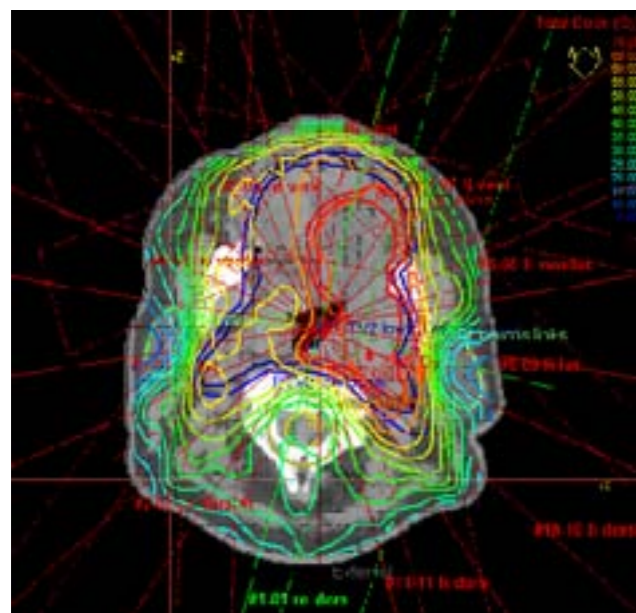
## Forschungsprojekte

### Dosismessung in klinischer Radioonkologie bei intensitätsmodulierter Strahlentherapie (Dr.-Ing. Tilo Wiezorek)

Entwicklung und klinische Erprobung einer Software zur Dosisverifikation von Strahlendosisverteilungsplänen bei intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT). Dabei wird mit Hilfe einer Software auf der Basis eines Vergleichs zwischen den berechneten Dosismatrizen (aus dem bestehenden Planungssystem exportiert) und den durch 2D-Messung bestimmten Dosismatrizen am Linearbeschleuniger die Sicherheit einer korrekten Dosisapplikation 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 sieben verschiedene Technologien (verschiedene Typen von Linearbeschleuniger, verschiedene Algorithmen zur Berechnung der optimalen Dosisverteilung im Zielvolumen) zur Anwendung der intensitätsmodulierten Radiotherapie von malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mit integriertem Boost, unter welchen Dosisverteilungsplänen welche Güte der Planparameter erreicht werden kann. Diese Planparameter sind Zielvolumenerfassung, Dosisinhomogenität, Dosiskonformität, Risikoorgandosen, Dosisbelastung des normalen Gewebes (organs at risk, OARs), Monitoreinheiten (MUs) und Behandlungszeit. Die Ergebnisse wurden 2011 online publiziert (Abb.).



Direktor: Prof. Dr. med. Thomas G. Wendt  
Adresse: Bachstrasse 18, 07743 Jena  
Thomas.Wendt@med.uni-jena.de  
www.strahlenklinik.uniklinikum-jena.de

## Teilnahme an klinischen Therapiestudien

**Adjuvant Cetuximab + Chemoradiation in Head & Neck Cancer** Phase-II-Studie einer adjuvanten Radiochemotherapie in Kombination mit Cetuximab in Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region mit hohem Risiko für ein lokoregionales Rezidiv – ACCRA-HN NCT00791141

**IDELOS** Radiotherapie mit und ohne Cetuximab in der Primärtherapie des nur durch Laryngektomie operablen Larynx-/Hypopharynxkarzinoms

**TISOC-1** Phase I/II Studie zum Einsatz einer Split-dose TPF-Induktions-Chemotherapie vor Operation eines Oropharynx- oder Mundhöhlen-Tumor Phase II Verbesserung des PFS nach 2 Jahren

**INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY** als alleinige Therapie im Vergleich mit externer Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation bei gering-invasiven Karzinomen der weiblichen Brust

**SAKK 09/10** Hochdosis-Strahlenbehandlung als Rezidivtherapie bei biochemisch nachgewiesenem aber asymptomatischem Prostatakarzinom

### Weitere Projekte

**Vergleich der intracranialen intensitätsmodulierten Bestrahlung (IMRT) zur speziellen Schonung von neurogenen Stammzellen mit der konformalen stereotaktischen Bestrahlung – Eine Planungsstudie**

(Prof. Dr. Thomas G. Wendt, Dr. Tilo Wiezorek, Tim Brachwitz)

**Implementierung der virtuellen Simulation zur Optimierung der lokalen Dosiserhöhung im Tumorbett („boost“) bei Strahlentherapie der Brust nach Operation des Primärtumors bei Brustkrebs** (Dr. Prika Bank, Dr. Tilo Wiezorek)

**Europäische Therapiestudie: Teilbrustbestrahlung durch interstitielle Brachytherapie** (Ronny Kruschel, Dr. rer. nat. Karin Weibert, Dipl.-Ing. Michael Schwedas)

**Integration von biologischen Modellen in die Optimierung von Bestrahlungsplänen** (Dipl.-Ing. Nico Banz)

Abb.: Dosisverteilung bei intensitätsmodulierter Radiotherapie mit integrierter Dosiserhöhung („Boost“) und Schonung der Ohrspeicheldrüsen zur Verhinderung chronischer Xerostomie.

Fig.: Dose distribution of intensity modulated radiotherapy with integrated dose escalation (boost) and parotid gland sparing to avoid chronic xerostomia in patient with tongue cancer.

Approximately 1200 patients with cancer are treated annually. Thereby a focus is the simultaneous application of cytotoxic drugs and small molecules and antibodies applied for many different tumor entities. Overmore specialized radiation techniques are applied, e.g. cranial stereotactic radiosurgery/radiotherapy, respiration gated irradiation of lung tumors, metabolic imaging (PET) based radiotherapy planning for head and neck and brain tumors (experimental), total body irradiation before bone marrow transplantation, intracavitary and interstitial (breast, floor of mouth) high dose rate brachytherapy.

The department is engaged in the curriculum of students of the Medical Faculty and the Faculty of Physics.

## Research projects

### Dose measurement in clinical radiation oncology with intensity-modulated radiotherapy (IMRT)

Development and clinical testing of software for dose verification of dose distribution plans in intensity modulated radiotherapy (IMRT). The safety of a correct treatment will be increased with the help of 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 linear accelerator (linac). Demands of a new standard (DIN6875-3) were fulfilled in addition to that.

### Rotational IMRT techniques compared to fixed gantry IMRT and Tomotherapy: multi-institutional planning study for head-and-neck cases

The planning study investigates dose distribution for optimized plans generated with different IMRT technologies (different types of linear accelerators, 7 different planning algorithms for optimization of dose distribution within the planning target volume) for the treatment of head and neck tumors with integrated boost. The quality of planning parameters achieved from the different approaches is compared. These are target coverage, conformity and homogeneity, dose volume histograms of tissue in normal organs at risk (OARs) and the volume of normal tissue exposed to more than 5Gy (V5Gy), the cumulative monitor units (MUs) and treatment times. The results were published online in 2011 (Fig.).

### Further projects

**Comparison of intracranial intensity modulated radiation therapy (IMRT) for special protection of neurogenic stem cells with the conformal stereotactic irradiation – A planning study**

**Implementation of the virtual simulation to optimize the local dose increase in the tumor bed („boost“) into radiation therapy after surgery of the primary tumor in breast cancer**

**European treatment study: partial breast irradiation by interstitial brachytherapy**

**Integration of biological models in the optimization of radiation planning**

## Participation in clinical studies

**Adjuvant Cetuximab + Chemoradiation in Head & Neck Cancer** Phase II Study of a adjuvant radiochemotherapy in combination with Cetuximab in squamous cell carcinoma in the region of head and neck with a high risk for locoregional relapse

**IDELOS** Radiotherapy with and without cetuximab in primary therapy of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma operable only by laryngectomy

**TISOC-1** Phase I/II study using a split-dose TPF induction chemotherapy before surgery for oropharyngeal or oral cavity cancer Phase II improvement of PFS after 2 years

**INTERSTITIAL BRACHYTHERAPY** alone versus external Beam Radiation Therapy after Breast conserving Surgery for low Risk invasive Carcinoma and low Risk Duct Carcinoma In Situ (DCIS) of the female breast

**SAKK 09/10** Dose intensified salvageradiotherapy in biochemically relapsed prostate cancer without macroscopic disease

## Publications

- Wiezorek T, et al. The Influence of Different IMRT Techniques on the Peripheral Dose. Strahlenther Onkol 2009; 185:696–702
- Michiels S, et al. (the MARCH and MACH-NC Collaborative Groups) Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: meta-analyses of individual patient data. Lancet Oncology 2009; 10:341–350
- Guntinas-Lichius O, et al. Head and neck cancer in Germany: A site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. J Cancer Res Clin Oncol, 2010,136: 55–63
- Laurentius T, et al. 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. J Cancer Res Clin Oncol 2010, DOI: 10.1007/s00432-010-0903-y
- Kuhnt T, et al. Phase I Trial of Dose-Escalated Cisplatin with Concomitant Cetuximab and Hyperfractionated-Accelerated Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. accepted. Ann Oncol, 2010, 21:2284–2289

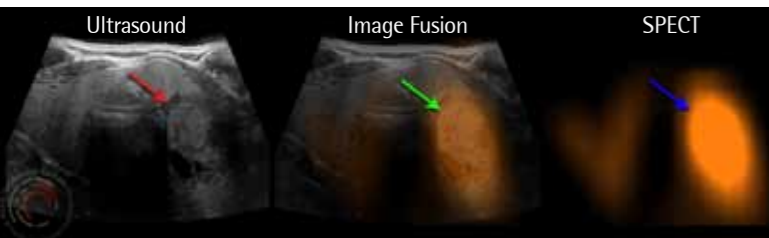


Im Rahmen wissenschaftlicher Forschungsprojekte widmet sich die Klinik für Nuklearmedizin vor allem der Validierung und Weiterentwicklung der multimodalen Bildgebung (Hybridbildgebung). Daneben stehen auch Technologien, welche die softwarebasierte Bildfusion von nuklearmedizinischen und ultraschallbasierter Schnittbilddaten ermöglichen, besonders im Fokus. Im Juli 2009 wurde ein moderner PET/CT-Scanner in Betrieb genommen. Die Beschaffung eines SPECT/CT-Gerätes ist geplant.

## Forschungsprojekte

### Verbesserung der PET-Bildgebung durch Atemanhalte-technik (Dr. Martin Freesmeyer), 2009 - 2012

Bewegte Organe lassen sich im PET nur limitiert quantifizieren, da während des Messzyklus eine kontinuierliche Bewegung erfolgt. Die entstehenden Messungenauigkeiten betreffen insbesondere kleine Befunde, z.B. Lungen- und Leber-Metastasen sowie Lymphknoten in Zwerchfellnähe. Mit dem modernen PET/CT Scanner mCT 40 ist eine Verkürzung des Messzeitraumes auf eine Minute möglich, so dass erstmals Scans in Atemanhalte-technik durchführbar sind. Untersucht wird, inwieweit diese neue Methode die Bildgebung und die Messwerte beeinflusst und ob damit ein genaueres Tumorstaging bei verschiedenen Tumorentitäten möglich wird.



### Untersuchung des Potentials der Iod<sup>124</sup>-Niedrigdosis-PET/CT in der Diagnostik gutartiger Schilddrüsenerkrankungen (Andreas Darr), 2010 - 2012

Die herkömmliche Schilddrüsenszintigraphie ist im räumlichen Auflösungsvermögen und der quantitativen Genauigkeit limitiert. Trotz der Möglichkeit der szintigraphischen Schnittbildgebung mit Gammakameras (SPECT) ist die Bildfusion mit morphologisch basierten Verfahren nur sehr begrenzt möglich und sinnvoll. Die PET/CT-Bildgebung bietet auf Grund der überlegenen Ortsauflösung, der höheren Empfindlichkeit, der besseren Quantifizierbarkeit und der vorhandenen Kombination mit einem Computertomographen die Möglichkeit des Zugewinns relevanter diagnostischer Informationen.

Ziel ist die Untersuchung des Stellenwertes der Niedrigdosis-PET/CT unter Verwendung minimaler Mengen Iod<sup>124</sup> bei Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen.

## Herausragende Leistungen

Im Jahr 2009 wurde Dr. Martin Freesmeyer von den Studenten des klinischen Studienabschnittes zum „Kliniker des Jahres“ gewählt.

Chefarzt: Dr. med. Martin Freesmeyer  
Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena  
nuklearmedizin@med.uni-jena.de  
www.nuklearmedizin.uniklinikum-jena.de

### 3D-Ultraschall der Schilddrüse: Export und DICOM-kompatible Archivierung von Schnittbilddaten als Voraussetzung für die nuklearmedizinische Bildfusion (Dr. Thomas Opfermann), 2010 - 2012

(Dr. Thomas Opfermann), 2010 - 2012

Mit dem seit kurzer Zeit verfügbaren DICOM-Standard für 3D-Ultraschallbilddaten ist es möglich, die Daten mit anderen Schnittbilddaten (SPECT, PET, CT) zu fusionieren und somit eine funktionell/anatomische korrelierte Befundung durchzuführen (Abb.). Im Rahmen dieser Forschungsarbeit soll die Eignung des neuen Standards sowie dessen Umsetzung validiert werden (z.B. Archivierung, Bildqualität, Lesbarkeit) und für den Einsatz in der Routinediagnostik vorbereitet werden.

Abb.: Links: Das transversale Ultraschallschnittbild der Schilddrüse zeigt einen Knoten im linken Lappen (roter Pfeil). Rechts: Der SPECT-Schnitt (50 MBq <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>) der Schilddrüse weist eine fokale Stoffwechselsteigerung auf (blauer Pfeil). Mitte: Die softwarebasierte Realtime-Fusion erlaubt die sichere Zuordnung des SPECT-Befundes zum Ultraschallbefund (grüner Pfeil).

Fig.: Left: Transversal ultrasound image of the thyroid gland shows a nodule of the left lobe (red arrow). Right: SPECT image (50 MBq <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>) of the thyroid demonstrates focal metabolic activity (blue arrow). Mid: software based realtime fusion image allows proper allocation of the SPECT finding to the nodule (green arrow).

### Darstellung hypervaskularisierter Leberbefunde mit dynamischen List-Mode-PET/CT-Studien (Jan-Henning Schierz), 2010 - 2011

(Jan-Henning Schierz), 2010 - 2011

Leberherdbefunde mit vermehrter arterieller Blutversorgung werden in der Regel mit kontrastmittelunterstützten bildgebenden Verfahren (CT, MRT, Ultraschall) diagnostiziert. Die dabei angewendeten Kontrastmittel verursachen relevante Nebenwirkungen und sind in einigen Fällen sogar kontraindiziert. PET-Tracer sind auf Grund der minimalen Stoffmenge pharmakologisch betrachtet untoxisch. Untersucht wird, ob mit der Aufzeichnung der früharteriellen Phase mittels dynamischer List-Mode-Studien vor einer Standard-PET/CT-Untersuchung gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich der Detektion hypervaskularisierter Leberläsionen erzielt werden können.

## Weitere Projekte

**Dynamische Realtime-Fusion von bereits vorhandenen nuklearmedizinischen Schnittbildern mit Ultraschall: Untersuchungen zur Durchführbarkeit und zum Stellenwert in der Schilddrüsendiagnostik** (Dr. Martin Freesmeyer)

**Entwicklung eines „handheld“-Szintillationsdetektors für die Erzeugung von nuklearmedizinischen Schnittbildern** (Dr. Martin Freesmeyer)

In the course of scientific research projects, the department deals with the validation and development of multimodal imaging (hybrid imaging). Additional research activities are particularly focused on technologies that enable the software-based image fusion of nuclear medical and ultrasound image data. In July 2009, a modern PET/CT scanner was commissioned. The acquisition of a SPECT/CT unit is planned.

## Research projects

### Improvement of PET imaging with breath holding technique (deep breathhold scanning)

Moving organs can be quantified by PET only to a limited extent as they are in continuous movement during the measuring cycle. The resulting measurement uncertainties relate in particular to small findings, e.g. lung and liver metastases as well as lymph nodes near the diaphragm. With the modern PET/CT scanner mCT40 it is possible to reduce the measuring period to one minute so that scans in breath-hold technique are feasible for the first time. It is examined to what extent this new method influences the imaging quality and measured values and whether it allows a more accurate tumor staging in various tumor types.

### Investigation of the potential of Iod<sup>124</sup>-low-dose-PET/CT in the diagnosis of benign thyroid diseases

The conventional thyroid scintigraphy is limited in spatial resolution and quantitative accuracy. Despite the possibility of 3D-imaging with gamma cameras (SPECT), image fusion with morphologically based methods is only possible and useful to a limited extent. The 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 computer tomograph. The objective is to examine the importance of low-dose-PET/CT using minimal amounts of Iod<sup>124</sup> in patients with benign thyroid disorders.

### 3D ultrasound of the thyroid: export and DICOM-compliant archiving of tomographic image data as a prerequisite for nuclear medical image fusion

With the recently available DICOM standard for 3D ultrasound data it is possible to merge the data with other tomographic methods (SPECT, PET, CT), and thus to perform a functional/anatomical correlated diagnosis (Fig.). As part of this research the applicability of the new standard and its implementation will be validated (e.g. archiving, image quality, legibility) and prepared for use in routine diagnostics.

### Diagnosis of hypervascularized hepatic findings 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). The contrast agents used in the experimental procedure cause significant side effects and are, in some cases, even contraindicated. Due to the minimal amount of substance, PET tracers are pharmacologically considered nontoxic. It is examined whether the recording of the early arterial phase by dynamic list-mode studies carried out before standard PET/CT examinations leads to equivalent results regarding the detection of hypervascularized liver lesions.

## Further projects

### Dynamic real-time fusion of existing nuclear medicine 3D-tomographic images with ultrasound: studies on the feasibility and importance in diagnosis of thyroid

### Development of a „hand held“ scintillation detector for the acquisition of nuclear medicine tomograms

## Outstanding achievements

In 2009, the students of the Faculty of Medicine elected Dr. med. Martin Freesmeyer as "lecturer of the year".

## Publications

- Freesmeyer M, et al. Imaging of somatostatin receptor subtype 2 in advanced hepatocellular carcinoma by 68Ga-DOTATOC PET, Nuclear Medicine. 2009, 48:N17-8
- Freesmeyer M, et al. Intraoperative identification of a neuroendocrine tumour diagnosed by 68Ga-DOTATOC PET but undetectable by surgical palpation or conventional imaging. Nuklearmedizin. 2009, 48:N50-1
- Kinne RW, et al. Clinical impact of radiolabeled anti-CD4 antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2010, 54:629-38
- Hellwig D, et al. Bone scanning with sodium 18F-fluoride PET and PET/CT. Nuclear Medicine. 2010, 49:195-201
- Neumann T, et al. In vivo molecular imaging of experimental joint inflammation by combined 18F-fdg positron emission tomography and computed tomography. Arthritis Research & Therapy. 2010; 12:R203

Die Klinik für Urologie bietet universitäre Hochleistungsmedizin bei Erkrankungen des Harntraktes und des männlichen Genitalsystems; darüber hinaus wird in der Urologie die Nierentransplantation durchgeführt. Alle modernen Operations- und Behandlungsverfahren einschließlich minimal-invasiver Techniken (z.B. Laserverfahren, Laparoskopie und seit neuestem roboterassistierte laparoskopische Eingriffe) werden angeboten. Höchste Qualitätsstandards sind durch ein (nach DIN EN ISO 9001) zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem gewährleistet.

Die Lehre ist auf häufige Krankheitsbilder in der Urologie fokussiert: Tumoren des Urogenitaltraktes, Prostataadenom und Steinerkrankungen. Im Mittelpunkt der patientenorientierten, klinischen und experimentellen Forschung stehen onkologische Fragestellungen, insbesondere zum Harnblasen- und Nierenzellkarzinom sowie zur Nierentransplantation. Ziel ist es, klinisch relevante diagnostische, prognostische und prädiktive Marker zu entwickeln, die eine individualisierte Therapie ermöglichen.

## Forschungsprojekte

### Entwicklung eines Multi-Color-Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (M-FISH)-Testsystems zur Identifizierung und Klassifizierung von Nierentumoren

(PD Dr. Kerstin Junker), AIF 2007-2010

Die Subklassifizierung von Nierenzelltumoren ist mit Hilfe der klassischen histopathologischen Untersuchungstechniken nicht immer sicher. Ziel dieses Projektes war es deshalb, basierend auf vorher von der Arbeitsgruppe identifizierten typischen genetischen Veränderungen der Subtypen einen M-FISH-Kit zu entwickeln, der in der Routinediagnostik eine sichere Klassifizierung erlaubt.

### Forschungsverbund: Tumorassoziierte Fibroblasten- Bedeutung für Invasion und Metastasierung

(PD Dr. Kerstin Junker), IZKF 2008-2009

Die Bedeutung der Interaktion zwischen epithelialen Tumorzellen und tumorassoziierten Fibroblasten (TAF) für die Tumorentstehung ist unbestritten, jedoch ist über ihre Rolle im Rahmen der Tumorprogression und der Metastasierung wenig bekannt. Ziel des Verbundprojektes ist deshalb eine umfassende Analyse der TAF bezüglich ihrer Herkunft, ihres genetischen und epigenetischen Hintergrundes, ihrer Bedeutung für die Bildung von prämetastatischen Nischen sowie ihres regulativen Einflusses auf die Karzinomzell-Phänotypmodulation.

### Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für ein metastasiertes Nierenzellkarzinom mittels High-Throughput-Techniken

(PD Dr. Kerstin Junker), Pfizer Pharma GmbH 2006-2009

Ziel dieser Studie ist die Identifizierung von spezifischen molekularen Mustern in metastasierten primären Nierenzellkarzinomen (NZK). 50% der Patienten mit NZK entwickeln synchron oder metachron Metastasen. Die Prognose bei diesen Patienten ist schlecht. Es ist bisher nicht möglich, das individuelle Metastasierungsrisiko für einen einzelnen Patienten basierend auf histopathologischen oder klinischen Daten zu bestimmen. In dieser Studie haben wir Hochdurchsatzverfahren auf genetischer und Expressionsebene durchgeführt, um komplexe Muster zu definieren, die zwischen Primärtumoren mit und ohne Metastasierung unterscheiden können. Dies soll die Grundlage für eine individuelle Risikobeurteilung, ein individuelles Follow-up sowie eine mögliche frühe adjuvante Therapie und damit für eine Verbesserung der Prognose geben.

Direktor: Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm  
Adresse: Lessingstr. 1, 07743 Jena  
Annerose.Krausse@med.uni-jena.de  
www.urologie.uniklinikum-jena.de

### EU-Verbund-Projekt EuroTarget: Zielgerichtete Therapie beim Nierenzellkarzinom: Genetische und Tumorassoziierte Biomarker für Ansprechen und Toxizität

(PD Dr. Kerstin Junker), EU 2010-2015

Seit einigen Jahren sind sogenannte 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 (Abb.).

## Weitere Projekte

### Identifizierung neuer prognostischer Marker für das primär metastasierte Nierenzellkarzinom unter der Therapie mit Temozolomid

(PD Dr. Kerstin Junker)

### Wertigkeit der Identifizierung prämaligener Läsionen beim Harnblasenkarzinom

(Prof. Dr. Heiko Wunderlich, PD Dr. Kerstin Junker)

## Herausragende Leistungen

Die Klinik organisierte 2010 die Fachtagung „Tumor Microenvironment: Bedeutung für Tumorbiologie und Klinik“ und das 3. Symposium „Klinische und experimentelle Forschung beim Nierenzellkarzinom“ des Deutschen Netzwerks Nierenzelltumoren, das von PD Dr. Kerstin Junker geleitet wird.

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. A broad spectrum of treatments and operative techniques are available including minimally invasive procedures (e.g. laser devices, laparoscopy and most recently robot-assisted laparoscopy). Highest quality of care is ensured due to a certification according to DIN EN ISO 9001.

The training of medical students focusses on the most frequently treated urological diseases: Genito-urinary cancers, benign prostatic hyperplasia and stone disease.

Patient-oriented, clinical and basic research is focussed on cancer (esp. renal cell and transitional cell carcinoma) and renal transplantation. Aim of this research is mainly the identification of diagnostic, prognostic and predictive markers providing individualized patient care.

## Research projects

### Development of a M-FISH test for identification and classification of kidney tumors

Subclassification of renal cell tumors is in some cases impossible by using classical histopathological techniques. The aim of this project was the development of a M-FISH kit based on the earlier identified specific genetic alterations of each subtype. This kit will allow the exact classification in routine diagnostics.

### TAF: role in invasion and metastasis

There is no doubt about the importance of the interaction between tumor cells and tumor associated fibroblasts (TAF) for tumor development. However, only little is known about TAFs during tumor progression and metastasis. The aim of this network project is to characterize TAFs concerning origin, genetic and epigenetic features, role for development of a premetastatic niche as well as the impact on phenotypic changes of tumor cells in order to identify specific molecular patterns of the tumor stroma. As a result, new insights into the processes of metastasis as well as new prognostic markers and therapeutic targets are expected.

### Identification of patients at high risk of metastatic renal cell carcinoma by high throughput molecular methods

The aim of the study is to identify specific molecular patterns of metastases in primary tumors. In renal cell carcinomas (RCC), about 50% of patients develop metastases during the course of the disease. The prognosis in these patients is poor. However, so far it is impossible to define the individual risk of progression for an individual patient based on histopathological and clinical data. We used high throughput methods on the genetic and expression level to define complex patterns differentiating between primary tumors with and without high potential for metastases. This will form the base for an individual risk assessment, individual follow-up and an early adjuvant therapy and thus probably for an enhancement of prognosis in RCC patients.

## Outstanding achievements

In 2010, the clinic organized the Conference 'Tumor Microenvironment: Tumor biological and clinical Implications' and the 3rd Symposium on 'Clinical and experimental research in renal cell carcinoma' of the German Network of renal cell tumors which is headed by PD Dr. Kerstin Junker.

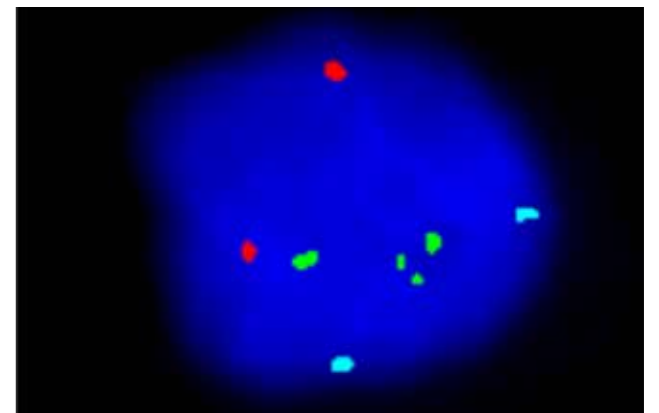


Abb.: Zellkern eines metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms. Vier grüne Signale zeigen den Zugewinn der chromosomalen Region (1q21.3), während die Region (8p12) (rot) und die Zentromerregion des Chromosoms 2 (blau) jeweils zweimal vorhanden sind.

Fig.: Cell nucleus from a metastatic renal cell carcinoma. Gain of chromosomal region 1q21.3 (4 green signals), 2 signals for chromosomal region 8p12 (red) and 2 signals for the centromeric region of chromosome 2 (blue).

### EuroTarget: European collaborative project on Targeted therapy in Renal cell cancer: Genetic and Tumour related biomarkers for response and toxicity

The aim of our project 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 (Fig.).

## Further projects

### Identification of new predictive markers for primary metastatic renal cell carcinomas under therapy with Temozolomid

### Value of identification of premalignant lesions in bladder cancer

## Publications

- Eichelberg C, et al. Diagnostic and Prognostic Molecular Markers for Renal Cell Carcinoma: A Critical Appraisal of the Current State of Research and Clinical Applicability. Eur Urol., 2009, 55:851-63
- Chyhai A, et al. Multi-colour FISH on preoperative renal tumour biopsies to confirm the diagnosis of uncertain renal masses. World J Urol, 2010, 28:269-74
- Enkelmann A, et al. Specific protein and miRNA patterns characterise tumour-associated fibroblasts in bladder cancer. J Cancer Res Clin Oncol., 2010, DOI 10.1007/s00432-010-0932-6
- Steiner T, et al. The role of surgery in clinical management of patients with metastatic papillary renal cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol., 2010 136:905-10
- Gruschwitz T, et al. Improvement of histopathological classification of adrenal gland tumors by genetic differentiation. World J Urol, 2010, 28(3):329-34

# Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/ Plastische Chirurgie

Die Klinik beschäftigt 15 wissenschaftliche Mitarbeiter, umfasst einen stationären Bereich mit 38 Betten sowie eine Ambulanz mit 5 Behandlungseinheiten und 2 Eingriffsräumen. Alle Bereiche sind nach DIN ISO EN 9001:2008 zertifiziert. Darüber hinaus ist die Klinik im „Leading Medicine Guide 2010“ gelistet und zählt somit zu den 100 renommiertesten medizinischen Facheinrichtungen Deutschlands. Im Bereich der Ausbildung werden Vorlesungen, Seminare, Praktika sowie eine E-Learning-Plattform angeboten. Implantatkurse, die „Jenaer Implantologierunde“ sowie mikrochirurgische Trainingskurse werden im Rahmen der Weiterbildung durchgeführt. Im Berichtszeitraum wurden 7 Promotionen abgeschlossen, 93 Vorträge gehalten und 27 Publikationen (Gesamt-IF<sub>2009</sub> 43,405) veröffentlicht.

Direktor: Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Stefan.Schultze-Mosgau@med.uni-jena.de  
www.mkg.uniklinikum-jena.de

## Forschungsprojekte

### Modulation der TGFβ-assoziierten, nukleoplasmatischen Translokation zur Fibrosereduktion und Neoangiogenese bei Wundheilungsstörungen

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau), IZKF 2007-2009

Es besteht das Problem revisionspflichtiger WHS nach Gewebetransfer ins vorbestrahlte Lager. In einer Genexpressionsstudie konnte gezeigt werden, dass interindividuell variierende Transplantatfolge auf differentielle Lokalisation strahlungsinduzierter Fibroproliferation zurückzuführen sind. Der Fokus erfolgte auf die Etablierung einer Smad7 Gentherapie zur Inhibition der nukleoplasmatischen Translokation aktivierter Smad2/3-Komplexe zur Modulation der Einheilung freier Weichgewebetransplantate in die vorbestrahlte Halsregion der Ratte.

### Bedeutung der phänotypischen Differenzierung rekrutierter Makrophagen für die Qualität der Weichgeweberekonstruktion durch biologische, ECM-basierte Scaffolds

(Cornelia K. Müller, Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau), FSU ProChance 2009

Aus ECM bestehende, azellularisierte Scaffolds werden in der Rekonstruktion von Weichgeweben des Kopf-Hals-Bereiches vielfältig eingesetzt. Eine Induktion einer Gewebeeinflammation nach Transplantation biologischer Scaffolds aber auch autologer Gewebe ist gut bekannt. Der Einfluss der phänotypischen Differenzierung, an dieser Inflammation partizipierender, Makrophagen auf die Qualität des Heilungsergebnisses wird in vorliegendem Projekt untersucht.

### Biomechanisch optimierte und gewebeadaptierte Keramikimplantate für die dentale Implantologie

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, PD Dr. Dr. Michael Thorwarth), TAB 2007-2011

Reintitan 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 vorliegenden Tierversuchsvorhabens ist die vergleichende Untersuchung der Osseointegration von Zirkoniumdioxidimplantaten mit sechs verschiedenen, neuartigen Oberflächenmodifikationen im Modell des Göttinger Minischweins.

### Der Einfluss des Insertionsprotokolls dentaler Implantate auf humorale, zelluläre und molekulare Weichgewebeparameter *in vivo*

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, PD Dr. Dr. Michael Thorwarth), 2007-2009

Die dichte Anlagerung des Gingivalepithels im Bereich der Implantatdurchtrittsstelle ist von essentieller Bedeutung. Im Modell des Hausschweines wurde 12 Wochen nach Implantation bei geschlossener Einheilung eine physiologische Schleimhautarchitektur (Abb.) gefunden, während in der offen inserierten Gruppe eine leukozytäre Infiltration sowie Überexpression proinflammatorischer Faktoren (TGF-β<sub>1</sub>, TNF-α, NF-κB) persistierte. Aus den Ergebnissen lässt sich eine Überlegenheit der primär geschlossenen Vorgehensweise hinsichtlich Ausheilung der Weichgewebe ableiten.

## Weitere Projekte

### Einfluss der Herkunft des Knochentransplantates/-ersatzmaterials auf die Regeneration ossärer Defekte sowie die Osseointegration dentaler Implantate

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, Cornelia K. Müller)

### Untersuchung der Immunantwort nach Implantation verschiedener Guided Tissue Regeneration Membranen

(Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, Cornelia K. Müller)

## Auszeichnungen

Anlässlich der Jahrestagung der Thüringischen Gesellschaft für Chirurgie e.V. 2010 wurde Cornelia K. Müller für ihre Arbeit „Radiation-induced microenvironments - The molecular basis for free flap complications in the pre-irradiated field?“ mit dem Nicolai Guleke Preis ausgezeichnet.

# Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery/ Plastic Surgery

The medical expert staff of the Department consists of 15 doctors. The inpatients ward with 38 beds as well as the outpatients unit including 5 treatment units and 2 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 2010" and consequently belongs to the 100 most respected medical departments throughout Germany. In the field of students education the department offers various lectures, seminars and practical courses as well as an e-learning platform. For postgraduate doctors and dentists courses in oral surgery, implantology and microsurgery are offered. During the reporting period 7 doctoral theses were finished successfully, 93 scientific lectures were presented and 27 papers (IF<sub>2009</sub> 43,405) were published.

## Research projects

### Modulation of TGFβ - associated nucleoplasmatic shutteling for reduction of fibroproliferation and stimulation of neoangiogenesis in the treatment of wound healing disorders

Clinically, an increased incidence of wound healing disorders following free vascularized tissue transfer in the pre-irradiated graft bed is apparent. The project aims at establishment of a smad7 gene therapy for the inhibition of the nucleoplasmatic shutteling of activated smad2/3 complexes to reduce fibrosis and stimulate the formation of new vessels following transfer of a free myo-cutaneous grazilis flap in the pre-irradiated neck region in rats.

### Influence of the phenotypical differentiation of recruited macrophages on the quality of soft tissue reconstruction by biological, ECM-based scaffolds

ECM-based scaffolds are used intensely in head and neck reconstruction. Inflammatory reactions are part of the wound healing cascade following transplantation of biologic scaffolds as well as autogenous tissue. The influence of phenotypical differentiation of recruited macrophages on the quality of soft tissue healing outcome is investigated in the project in the rat model.

### Biomechanically optimized and tissue adapted zircon oxide implants for dental implantology

Pure titanium is seen as the "gold standard" in dental implantology. In contrast to titanium, zircon oxide, which has been described as an alternative, has no unwanted electro-chemical properties as well as a tooth-like color. However, smooth zircon oxide surfaces do not facilitate osseointegration. The present project aims at the comparative investigation of the osseointegration of 6 different zircon oxide surfaces in the goettinger minipig.

### Cell-based VEGF gene therapy for the stimulation of localized neoangiogenesis in the prefabrication of myo-cutaneous 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.

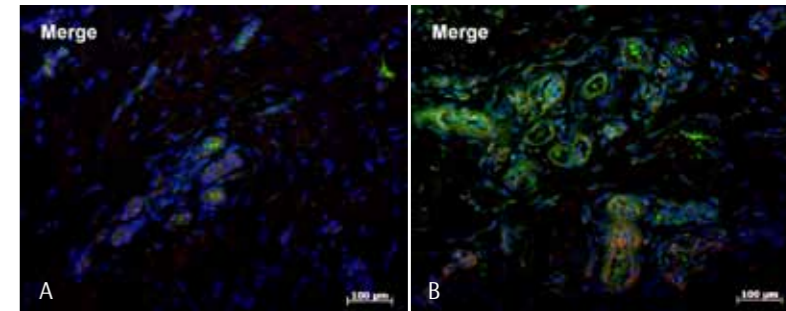


Abb.: 12 Wochen nach lappenloser Implantatinserion (A) zeigt sich im Vergleich zur konventionellen Methode mit Mukoperiostlappen (B) eine signifikant höhere Gefäßdichte im supracrestalen Bindegewebe. Fig.: Flapless surgery (A) resulted in an increased vessel density in the supracrestal connective tissue compared with the flap approach (B) at the 12 week follow up.

### Analysis of the influence of the insertion protocol on humoral, cellular and molecular parameters of peri-implant soft tissue healing *in vivo*

A tight peri-implant mucosal seal is of outstanding importance for functional and esthetic long term success. 12 weeks post insertion minimally invasive flapless surgery resulted in reduced numbers of peri-implant inflammatory cells as well as cytokine expression (TGF-β<sub>1</sub>, TNF-α, NF-κB) as compared to the flap approach. The results of the study suggest a superiority of flapless surgery regarding peri-implant soft tissue healing and consolidation (Fig.).

## Further projects

### Analysis of the influence of the source of bone graft/ substitute on the regeneration of osseous defects as well as the osseointegration of dental implants

### Analysis of the immune response following implantation of different guided tissue regeneration membranes

## Prizes

During the annual meeting of the Thuringian Society for Surgery in 2010, the Nicolai Guleke prize was awarded to Cornelia K. Müller.

## Publications

- Mueller CK, Schultze-Mosgau S. Radiation-induced microenvironments - The molecular basis for free flap complications in the pre-irradiated field? Radiother Oncol, 2009, 93:581-585
- Pohlert D, et al. TGFbeta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. BBA-Molecular Basis of Disease, 2009, 1792:746-756
- Mueller CK, et al. Angiogenic Gene-Modified Fibroblasts for Induction of Localized Angiogenesis. J Surg Res, 2010, 160:340-348
- Mueller CK, et al. Influence of insertion protocol and implant shoulder design on inflammatory infiltration and gene-expression in peri-implant soft tissue during non-submerged dental implant healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 109:e11-e19
- Mueller CK, et al. Late changes in cutaneous gene-expression patterns after adjuvant treatment of oral squamous cell carcinoma (OSCC) by radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 109:694-699

Im Sommersemester 2009 wurde erstmals in Deutschland eine Objective Structured Clinical Examination (OSCE) als neue Prüfungsform im Fach Konservierende Zahnheilkunde für die Studenten des 6. Fachsemesters im Rahmen des präklinischen Kurses etabliert. Mit dem OSCE konnten so die theoretischen und praktischen Fertigkeiten standardisiert geprüft werden. Insgesamt mussten von den 60 Studierenden 12 Stationen durchlaufen werden. Das durchweg positive Feedback rechtfertigte die arbeitsintensive Vorbereitung.

## Forschungsprojekte

### Entwicklung eines photodynamisch aktivierbaren Biomaterials zur Therapie parodontaler Läsionen

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch), TAB 2008–2011

In Zusammenarbeit mit zwei Projektpartnern (Innovent Technologieentwicklung e.V., Biolitec AG) wird derzeit ein Biomaterial zur Therapie parodontaler Knochendefekte entwickelt. Neben einer guten Applizierbarkeit des Materials wird mit der neu entwickelten photodynamisch basierten Methodik das Ziel verfolgt, zu einem ausreichend antibakteriellen und antientzündlichen Effekt eine optimale Regeneration des parodontalen Knochens zu erreichen und so dem gelockerten Zahn möglichst seine Stabilität zurückzugeben.

### Beschichtung von Implantaten zur Vermeidung von Infektionen

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch), TAB 2009–2011

In Zusammenarbeit mit drei Partnern (Königsee Implantate GmbH, Institut für Materialwissenschaften der FSU Jena, Innovent e.V. für Technologieentwicklung Jena) und dem Universitätsklinikum, vertreten durch die Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, der Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie werden derzeit innovative medizinische Implantatoberflächen mit antibakteriellen Wirkstoffen modifiziert. Ziel ist es, lokale Antibiotikum- bzw. Antiseptikumträger mit einstellbarer Wirkungskinetik zu entwickeln.

Direktor: Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch  
Adresse: An der alten Post 4, 07743 Jena  
Bernd.W.Sigusch@med.uni-jena.de  
www.uniklinikum-jena.de/KZH.html

### Effekte der biomimetischen Mineralisation bei Patienten mit hypersensitiven Zähnen

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch, PD Dr. Arndt Güntsch), Heraeus Kulzer GmbH 2008–2010

In einer randomisierten klinischen Studie wurde ein biomimetisches Mineralisations-Kit mit einem Standardpräparat verglichen. Bei insgesamt 40 Patienten (je Gruppe n=20) konnten vor und bis zu drei Monaten nach der Behandlung die Schmerzempfindlichkeit bestimmt und von den behandelten Zähnen Replikat für die REM-Auswertung hergestellt werden (Abb.). Da Langzeitergebnisse derartiger Studien selten sind, erfolgte die Re-Evaluierung der angewendeten Methoden in einem Anschlussprojekt nach einem Jahr.

### Eine Vier-Tages-Plaque-Studie zum Vergleich der Anti-Plaque-Wirksamkeit einer handelsüblichen Zahnpasta und einem Kontrollprodukt

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch), Procter & Gamble 2010

Ziel dieser randomisierten klinischen Studie war es, die Anti-Plaque-Wirksamkeit einer handelsüblichen Zahnpasta gegenüber einem Kontrollprodukt zu bewerten. Nach entsprechender Vorbereitung wurde an 36 Probanden der Plaque nachweis mit dem Turesky Index durchgeführt. Die Bewertung erfolgte vor unterschiedlichen Mundhygienemaßnahmen und nach Anwendung der zu untersuchenden Zahnpastaprodukte nach definierter Anwendungszeit.

### Klinische Bewertung zweier Nanohybridkomposite

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch), Heraeus Kulzer GmbH 2008–2010

Ziel der Studie ist es, die Eignung und Beständigkeit von zwei Nanohybridkompositen an Füllungen (n=100) der Klasse I, II, III und IV unter Anwendung eines LED-basierten Polymerisationsgerätes zu prüfen. Die klinische Kontrolle der Füllungen erfolgt Baseline, nach 6, 12, 24 und 36 Monaten. Eine mikromorphologische Bewertung wird nach Herstellung von Replikaten Baseline, nach 12 und 36 Monaten durchgeführt. Die Bewertungskriterien basieren auf dem CPM-Index (Clinical, Photographical and Micro-morphological Coding) mit verschiedenen Codierungen.

As the first Dental School in Germany we established in 2009 an Objective Structured Clinical Examination (OSCE) for our 3rd year students in Conservative Dentistry. The OSCE allowed a standardized examination of theoretical and practical skills. In general, 60 students were tested at 12 stations. The entirely positive feedback justified the labor-intensive preparation.

## Research projects

### Development of a Photosensitive Biomaterial for Treatment of Periodontal Lesions

In collaboration with two local partners (Innovent e.V. Technologieentwicklung Jena, Biolitec AG Jena), we are currently developing a new biomaterial for periodontal regeneration. Besides practical aspects (application of the biomaterial), a further aim is to include the principle of photodynamic therapy with its antibacterial and anti-inflammatory effects, which could result in regeneration of periodontal tissue.

### Coated Implants for Prevention of Infections

New implants with antibacterial surfaces are under investigation in a joint project with Königsee Implantate GmbH, Innovent e.V., the Institute of Materials Science and Technology, the Clinic of Trauma, Hand, and Reconstructive Surgery, the Policlinic of Conservative Dentistry and the Institute of Medical Microbiology. The research is focused on the development of different carrier systems with antibacterial and antiseptic properties.

### Biomimetic mineralization: Effects in patients with hypersensitivity

A randomized clinical trial was performed to compare an experimental biomimetic mineralization kit with a standard desensitizing agent. The pain intensity scores were recorded in forty patients (each group n=20) before and up to 3 months after treatment. Further, 2-stage replicas were gold-sputtered and investigated with an SEM (Fig.). Because of a lack of data about long-term effects in the literature, patients were again examined after 12 months.

### A four-day plaque study comparing a commercial dentifrice to a negative control

A randomized clinical trial was performed to investigate the anti-plaque effects of a commercial dentifrice compared to a negative control. Thirty-six patients were included in this trial. The Turesky plaque index was used to identify the plaque on the tooth surfaces before and after the use of tested products and a defined period of application.

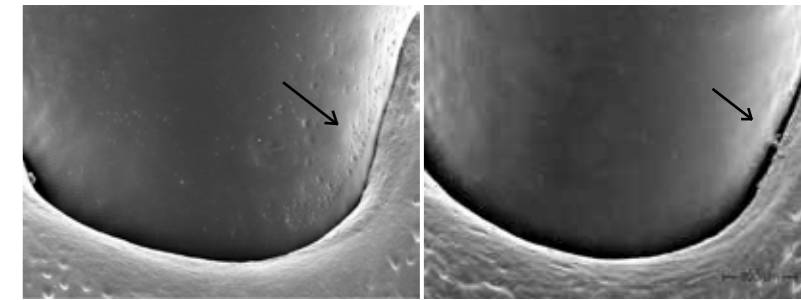


Abb.: Oberfläche eines Prämolars im Zahnhalsbereich vor (links) und zwei Tage nach der Anwendung eines biomimetischen Mineralisations-Kits. Oberflächendefekte oder -inhomogenitäten konnten effektiv behandelt werden. Die REM Aufnahme zeigt eine glatte Oberfläche des behandelten Zahnes (rechts) im Vergleich zum unbehandelten (links).

Fig.: Tooth surface before (left) and 2 days after (right) application of a biomimetic mineralization-kit. Tooth surface defects and surface irregularities were treated effectively. The SEM of the treated upper premolar (right) indicates that the tooth surface was covered by a smooth mineral layer.

### Clinical examination of nano-hybrid composite restorations

Two nano-hybrid composites were tested regarding their stability in the treatment of cavities of class I, II, III and IV (n=100) using an LED-based light curing unit. Patients were examined at baseline as well as 6, 12, 24 and 36 months after treatment. Two-stage replicas were investigated with SEM and the restorations were evaluated micromorphologically. Further, the restorations were assessed with the CPM index (Clinical, Photographical and Micro-morphological Coding).

## Publications

- Sigusch BW, et al. The influence of various light curing units on the cytotoxicity of dental adhesives. Dent Mater, 2009, 25:1446-1452
- Jandt KD, Sigusch BW. Future perspectives of resin-based dental materials. Dent Mater, 2009, 25:1001-1006
- Sigusch BW, et al. Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in Fusobacterium nucleatum-infected periodontitis patients. J Periodontol., 2010, 8:975-981
- Staudte H, et al. Vitamin C attenuates the cytotoxic effects of Porphyromonas gingivalis on human gingival fibroblasts. Arch Oral Biol., 2010, 55:40-45
- Guentsch A, et al. Biomimetic Mineralization: Effects on Human Enamel In Vivo. Advanced Engineering Materials, 2010, 12: B571-B576

Der Tätigkeitsschwerpunkt der Poliklinik liegt in der Ausbildung der Studierenden der Zahnmedizin. Zwölf Zahnärzte gewährleisten während der zehnstufigen Studienzeit sowohl die Vermittlung theoretischer Inhalte als auch die Weitergabe praktischer Skills. Eine Besonderheit in Jena in den klinischen Kursen ist das integrierend-fächerübergreifende Lehrprinzip, mit dem den Studierenden die Komplexität der Zahnmedizin aufgezeigt wird. Den Patienten wird damit der Komfort geboten, unter Aufsicht von Spezialisten von dem gleichen Studierenden behandelt zu werden. Durch gerätetechnische Neuanschaffungen wie dem Digitalen Volumetomographen (DVT) „Galileos“ (Sirona) oder der neuen CEREC AC Bluecam finden modernste Technologien nicht nur Einzug in die Patientenbehandlung in der Poliklinik, sondern auch in die studentische Ausbildung.

## Forschungsprojekte

### Ermittlung kariogener und erosiver Potentiale von Nahrungs- und Genussmitteln durch zeitliche und vergleichende intraorale pH-Messungen (Telemetrie)

(Prof. Dr. Harald Küpper, Dr. Mike Decker), 2010-2012

Die pH-Telemetrie erfasst kariogene und erosive Potentiale von Nahrungs- und Genussmitteln durch probandenindividuelle und mit Miniaturelektroden ausgestattete Messprothesen. Diese Art der Risikobewertung, wie sie auch für „zahnfreundliche“ Produkte vorgeschrieben ist, existiert derzeit weltweit nur fünfmal (Abb.1).



Abb.1: Proband bei der intraoral-telemetrischen pH-Messung.  
Fig.1: Proband during the intraoral-telemetric pH-measurement.

### Multizentrische Studie zur Therapie der verkürzten Zahnreihe

(PD Dr. Wilfried Reinhardt, PD Dr. Florentine Jahn), 2002-2010

Im Rahmen einer randomisierten multizentrischen Studie zur Therapie der verkürzten Zahnreihe erfolgt eine Gegenüberstellung des Ersatzes von fehlenden Molaren durch herausnehmbaren Zahnersatz und der Therapie der verkürzten Zahnreihe (Incisivi, Canini und Prämolaren) mit feststehendem Zahnersatz. Die ursprüngliche 5-Jahresstudie wurde abgeschlossen und auf 8 Jahre verlängert.

### Untersuchungen zur reproduzierbaren Dreidimensionalität von neu entwickelten Abformmassen

(Prof. Dr. Harald Küpper, PD Dr. Monika Schmidt), 2009-2011

In dieser Studie wird überprüft, inwieweit sich mit neu entwickelten dentalen Abformmassen hochpräzise Abformungen des mastikatorischen Systems, speziell für dentale Restaurationen, erzielen lassen (Abb.2).

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Harald Küpper  
Adresse: An der alten Post 4, 07743 Jena  
Annegret.Kaiser@med.uni-jena.de  
www.zzmprothetik.uniklinikum-jena.de

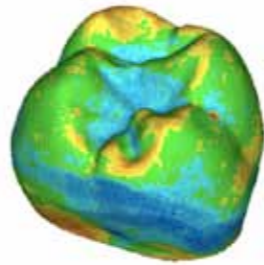


Abb.2: Das 3-D-Differenzbild zeigt farblich codiert die räumlichen Abweichungen zwischen dem Urmodell und den Prüfkörpern.

Fig.2: Color-coded 3-D-picture, reflecting the differences between the original cast and the test blocks produced with the impressions.

### Probiotics und orale Gesundheit

(Prof. Dr. Susanne Kneist, Dr. Nicolle Reinhöfer), 2009-2012

Aus mikrobiologischer Sicht wird den Virulenzfaktoren von Probiotika und ihrer Wirkung auf die orale Gesundheit nachgegangen. (Abb.3).

### Einfluss einer Dauerbelastung auf das Randspaltverhalten von Kronen auf Glasfaserstiften

(ZÄ Anne Schwenzer), 2008-2010

Untersuchungen zu vollkeramischen Kronen auf Glasfaserstiften im Vergleich zu Kronen auf Titanstiften zeigten nach Kausimulation eine Vergrößerung des palatinalen Randspaltes. Die Ermittlung des Randspaltes erfolgte kontinuierlich computergestützt über den gesamten Kronenrand. Es wird empfohlen, bei der Kombination von Glasfaserstiften und vollkeramischen Kronen insbesondere im Frontzahnbereich regelmäßig den Randschluss zu kontrollieren.

### Weitere Projekte

### Transformation der Kristallstruktur tetragonal/monoklin von Zirkonoxid unter verschiedenen Bedingungen

(PD Dr. Florentine Jahn, ZA Thomas Röhl)

## Herausragende Leistungen

Das WHO-Kollaborationszentrum „Prävention oraler Erkrankungen“ und die Thüringer Gesellschaft für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde am Universitätsklinikum Jena organisierten das Symposium „Frühkindliche Karies – Standortbestimmung und Präventionsstrategien!“ im November 2009 in Weimar. Die Tagungspräsidentschaft übernahm Professor Susanne Kneist.

Als Vorstandsmitglied „Chairman for Scientific Aspects“ der Europäischen Gesellschaft für Ästhetische Zahnheilkunde wurde Prof. Dr. Harald Küpper im Jahr 2009 ausgewählt, interaktive „Webinar“-Konferenzen auf dem Gebiet der Zahnärztlichen Prothetik abzuhalten. Seit 2010 führt er diese in Zusammenarbeit mit der Universität Manchester und dem Global Institute for Dental Education (GIIDE)/UCLA in Los Angeles, durch.

Unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Harald Küpper und PD Dr. Wilfried Reinhardt fand im Juni 2010 die 3. Internationale Tagung der Thüringer Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zum Thema „Neuzeitliche Dentaltechnologien für den Praktiker“ statt.

Main issue of the activities of the Clinic of Prosthetic Dentistry and Dental Materials is the education of students of dental medicine. The medical expert staff of 12 doctors guarantees the transmitting of theoretical knowledge as well as that of practical skills. A special aim of the clinical courses in Jena is the teaching of interdisciplinary skills. Here students learn about the complexity of dentistry, and patients are treated by the same student under the supervision of experts during the studies.

Due to new acquisitions as the digital volume tomograph (DVT) „Galileos“ (Sirona) or the new CEREC AC Bluecam most modern technologies find their way both into the therapies of the Clinic of Prosthetic Dentistry and into the students' education.

## Research projects

### Evaluation of cariogenic and erosive potential of food by compared and timed intraoral pH-measurement (Telemetry)

The pH-telemetry detects cariogenic and erosive potentials of foodstuffs by using individual dentures with miniature-electrodes. This method of risk assessment, which claims to be „toothfriendly“, exists only 5 times world-wide (Fig.1).

### Prosthetic treatment options of the shortened dental arch

The randomized multicenter study of prosthetic treatment options of the shortened dental arch was designed to evaluate the effectiveness of missing molar replacement with removable partial dentures compared with restorative therapy limited to the incisors, canines and premolars using crowns and fixed partial dentures. The study has already been performed successfully for 5 years and will be prolonged up to 8 years.

### Indexing the spatial accuracy of newly developed impression materials

The accuracy of dental impressions determines the possible success of oral restorations. However, that parameter is still described by examining linear dimension changes with no respect to the dental morphology. This study measured, compared and quantified the spatial accuracy of duplicate gypsum dies made with different impression materials (Fig.2).

### Probiotics and their influence on oral health

*In vitro* and *in vivo* the virulence factors of probiotic strains (*Lactobacilli*) were estimated in comparison to oral health (DMFT, gingival status; Fig.3).

### Investigations of ceramic crowns on fiber reinforced posts in comparison with titanium posts show after fatigue loading a widening of the palatal marginal gap

Investigations of ceramic crowns on fiber reinforced posts in comparison with titanium posts show after fatigue loading a widening of the palatal marginal gap. The measurement of these changes and their possible compensation is the aim of this study.

### Further Projects

### Transformation of the crystal structure of zirconia depending on different conditions

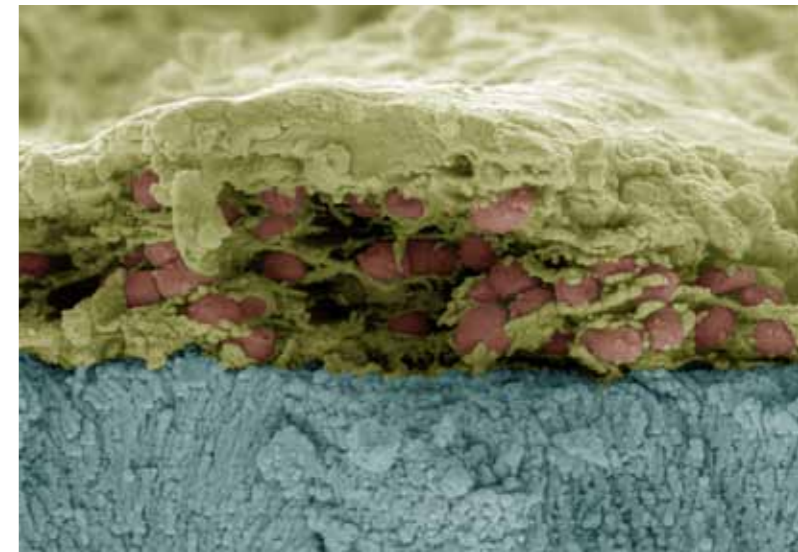


Abb.3: Biofilm mit *S. sanguinis* – eingebettet in einer Matrix aus extrazellulären Polysacchariden auf einer Human-Zahnoberfläche.  
Fig.3: Biofilm consisting of extracellular polysaccharides and *S. sanguinis* on the surface of a human tooth.

## Outstanding achievements

The WHO Collaborating Centre „Prevention of Oral Diseases“ and the Society for Stomatology of Thuringia at the Jena University Hospital organized the Symposium „Early Childhood Caries – State of Art and Preventive Strategies“ in Weimar in November 2009. Susanne Kneist, PhD, DDS, MS, chaired over the Symposium.

In his capacity as a re-elected member „Chairman for Scientific Aspects“ of the Expanded Executive Committee of the European Society of Esthetic Dentistry in 2009, Harald Küpper, PhD, DDS, MS, was chosen by vote out of a number of competitors in 2010 to arrange and to hold interactive „Webinar“-Conferences in prosthodontics in association with the University of Manchester and the Global Institute for Dental Education (GIIDE)/UCLA in Los Angeles.

The 3rd International Conference of the Thuringian Society of Dentistry with the main issue „Modern dental technologies for the clinical practise“ took place in Jena in 2010. Its scientific organization was led by Harald Küpper, PhD, DDS, MS, and Wilfried Reinhardt, DDS, MS.

## Publications

- Klinke T, et al. Acid Production by Oral Strains of *Candida albicans* and *Lactobacilli*. *Caries Res*, 2009, 43:83-91
- Schäfer O, et al. Indexing the spatial accuracy of newly developed impression material. *J Dent Res*, 2010, 89 (spec issue B):130919
- Kneist S, et al. Diversity of *Lactobacillus* species in deep carious lesions of primary molars. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 2010, 11:181-186
- Walter MH, et al. The randomized shortened dental arch study: tooth loss. *J Dent Res*, 2010, 89:818-822
- Schmidt, F. et al.: Shotgun mass mapping of *Lactobacillus* species and subspecies from caries related isolates by MALDI-MS. *Proteomics* 2009, 9:1994-2003

# Poliklinik für Kieferorthopädie

Seit 2008 erfolgt in der Poliklinik für Kieferorthopädie die Behandlung durch 2 spezialisierte Fachzahnärzte, die als Oberärzte aktiv sind, und 8 Zahnärzte nach den neuesten Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO). Das Spektrum umfasst die Behandlung von Kiefer- und Zahnfehlstellungen sowie funktionelle Störungen beim Patienten vom Säuglings- bis zum Seniorenalter. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die Behandlung von Patienten mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten sowie Syndromen, Patienten mit schwergradigen Dysgnathien und craniomandibulären Dysfunktionen im Rahmen unserer interdisziplinären Spezialsprechstunden. Die postgraduierte Ausbildung zum Fachzahnarzt für Kieferorthopädie sowie die Ausbildung der Studierenden verläuft evidenzbasiert und vermittelt umfangreiches Fachwissen sowie interdisziplinäre Aspekte der kieferorthopädischen Behandlung. Seit 2008 konnten 10 Fachzahnärzte für Kieferorthopädie ausgebildet werden.

## Forschungsprojekte

### Lokalisation verlagter Zähne und Mobilisierbarkeit (Dr. Christine Küpper), 2010-2013

Ziel dieser Pilot-Studie ist der Vergleich der Beurteilbarkeit des Vorliegens einer Ankylose in der Panoramaschichtaufnahme (PSA) und der digitalen Volumentomographie (DVT). Lagebestimmung und Einschätzung der Mobilisierbarkeit sind durch kalibrierte Beobachter zu ermitteln. Es soll anschließend ein Goldstandard zur Ermittlung der klinischen Mobilisierbarkeit von verlagerten und ankylosierten Zähnen festgelegt werden (Abb.1).



Abb.1: DVT-Aufnahme eines palatinal verlagerten Eckzahnes nach operativer Freilegung und Anschlingung.  
Fig.1. Digital volume tomograph of a palatally dislocated canine after surgical exposure and tying to an arch wire.

### Zur mechanischen Plaquekontrolle und Erfassung der gingivalen Entzündung bei Kindern und Jugendlichen während einer kieferorthopädischen Behandlung mit Multiband-Multibracket-Apparaturen (ZA Sebastian Zingler), 2008-2010

Irreversible Demineralisationen des Zahnschmelzes sind als Folge unzureichender individueller Zahnreinigung eine unerwünschte und sehr häufig auftretende Nebenwirkung bei der Therapie mit Multibracketapparaturen. Zielsetzung der vorliegenden Pilotstudie war, die klinisch-mikrobiologische Effektivität einer (A) Schallzahnbürste (Philips Sonicare® FlexCare), (B) Handzahnbürste (elmex® interX-Kurzkopfzahnbürste) in Kombination mit einer Interdentalraumbürste (Curaprox® CPS 15) und (C) Handzahnbürste (elmex® interX-Kurzkopfzahnbürste) bei kieferorthopädischen Patienten mit festsitzenden Apparaturen vergleichend zu bewerten.

komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Harald Küpper  
Adresse: An der alten Post 4, 07743 Jena  
Kathrin.Junge@med.uni-jena.de  
www.kfo.uniklinikum-jena.de

### Kariesprophylaktische Wirksamkeit von elmex® Kariesschutz Zahnpflege bei Patienten in kieferorthopädischer Behandlung mit herausnehmbaren Apparaturen – Eine klinisch-mikrobiologische Studie (ZÄ Kerstin Groß), 2008-2010

Kieferorthopädische Apparaturen schaffen zusätzliche Retentionsstellen für Mutans-Streptokokken (MS) und erhöhen das Kariesrisiko während der Behandlung. Mit zusätzlicher Verwendung von elmex® Kariesschutz-Zahnpflege sollte der Frage nachgegangen werden, ob Mutans-Streptokokken im Therapiezeitraum unter Kontrolle gehalten werden können oder nicht (Abb.2).

### Weitere Projekte (Dr. Christine Küpper und Mitarbeiter)

#### Prävention von Demineralisationen im Rahmen der festsitzenden kieferorthopädischen Therapie

#### Untersuchungen zur Wirkungsweise des Funktionsreglers nach Fränkel

#### Behandlungsergebnisse von 3-D-gestützten Behandlungsplanungen (Invisalign, Incognito, Insignia)

#### Indirektes Kleben – Vergleich unterschiedlicher Übertragungshilfen auf Präzision der Bracketposition und Schichtstärke der Klebefugen

#### Zusammenhang zwischen Dysgnathie und Schlafapnoesyndrom – prä- und postoperative Analysen (Abb.3)

#### Zwei manuelle Planungssysteme (Girrbach, SAM) für Umstellungsosteotomien im Vergleich zur 3-D-gestützten Softwareplanung

#### Vergleich: konventionelles Röntgen versus DVT bei ankylosierten/verlagerten Zähnen

## Herausragende Leistungen

Das Jenaer Zahnmedizinstudium belegte im CHE-Ranking 2009 den ersten Platz.

Das gesamte zahnärztliche Personal der Poliklinik absolvierte einen Spezialkurs im Strahlenschutz für Zahnärzte mit Zertifizierung für die Anwendung der Digitalen Volumentomographie (DVT) in der Kieferorthopädie.

# Policlinic of Orthodontics

In the Policlinic of Orthodontics patients are treated by 2 specialised orthodontists, also active as assistant medical directors, and 8 dentists according to the guidelines of the German Society of Orthodontics (DGKFO).

The aim of the treatment is to correct skeletal and dental malocclusions as well as functional disorders in different stages of life: from newborn to senior. During the interdisciplinary consultation-hours the emphasis of the therapy is based on the treatment of patients with different clefts or syndromes, severe skeletal malocclusions and temporomandibular dysfunctions. The education in the postgraduate and student section is evidence-based and conveys comprehensive specific orthodontic knowledge as well as interdisciplinary aspects of orthodontic treatment. Since 2008 and under the conditions above 10 orthodontic specialists have been trained until the final examination.

## Research projects

### Localization of impacted teeth and the possibility of mobilization

The aim of this pilot study was to compare the validity of diagnostic means concerning impacted and ankylosed teeth by panoramic radiographs and digital volume tomography. A calibrated group of clinicians has to determine the positioning of teeth and the evaluation of possible mobilisation to constitute a state of the art for the diagnosis of ankylosed and impacted teeth (Fig.1).

### For mechanical plaque control and acquisition of gingival inflammation of children and adolescents during the period of orthodontic treatments with fixed appliances

Irreversible demineralisations of enamel are a consequence of deficient individual dental hygiene. They are an unrequested and very common side effect in the therapy with orthodontic fixed appliances. The aim of the current pilot study was to evaluate the clinical microbiological effectivity of (A) an ultrasonic toothbrush (Philips Sonicare® FlexCare), (B) a manual toothbrush (elmex® interX-Kurzkopfzahnbürste) in combination with an interdental brush (Curaprox® CPS 15) and (C) a manual brush (elmex® interX-Kurzkopfzahnbürste) for patients with fixed orthodontic appliances.



Abb.2: Rasterelektronenmikroskopische (REM) Ansicht der Anlagerung von streptococcus mutans an ein Bracket und die umgebende Zahnoberfläche  
Abb.2: SEM-micrograph of streptococcus mutans on a bracket and the surrounding tooth surface



Abb.3: Präoperative intraorale Aufnahme eines Patienten mit Klasse III bei frontalem offenem Biss und Laterognathie (a), nach Dysgnathieoperation (b)  
Fig.3: Preoperative intraoral photography of a class III patient with anterior open bite and laterognathia (a), after orthodontical and surgical correction of the malocclusion (b)

### Prophylactic effects of elmex® Kariesschutz-Zahnpflege von Patienten in orthodontischer Behandlung mit herausnehmbaren Apparaturen – eine klinisch-mikrobiologische Studie

Orthodontic appliances offer additional attachment surfaces for streptococcus mutans and boost the caries risk during the treatment. The question was to find out if using elmex caries protective mouth wash can control the streptococcus mutans in the treatment period. (Fig.3)

### Further Projects

#### Prevention of demineralisation during orthodontic treatment with fixed appliances

#### Investigation of the treatment effects of the Funktionsregler by Fränkel

#### Treatment results of 3-D-based treatment planungen (Invisalign, Incognito, Insignia)

#### Indirect bonding – comparison of the precision of different transfer systems for bracket positioning and bonding lamination strength

#### Correlation between malocclusion and sleep apnea syndrome before and after surgery (Fig.3)

#### Two manual planning systems (Girrbach, SAM) for skeletal bite correction comparing to 3-D-based software

#### Comparison of conventional radiography and digital volume tomography in cases with ankylosed/impacted teeth

## Outstanding achievements

The Jena dentistry course was in first place in the CHE-Ranking in 2009. The whole dental staff passed special training courses for radiological protection and the certification to utilize the digital volume tomography (DVT) in dentistry.

## Publications

- Kinzinger GS, et al. 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

Der Schwerpunkt unseres Lehrangebotes liegt auf praxisorientierten Seminaren. Für Studierende des 5. Fachsemesters bieten wir Seminare zur Prävention bei frühkindlicher Karies, in der Schwangerschaft, bei kieferorthopädischer Behandlung und bei implantatgetragenen Zahnersatz an. Fallorientierte Seminare für das 8. Fachsemester behandeln Karies im Wechselgebiss, Lückenkontrolle im Wechselgebiss und Karies im Wechselgebiss mit Durchbruchstörungen. Zum Curriculum im 10. Semester gehört der POL-Fall „Andere Zähne?“

## Forschungsprojekte

### Frühkindliche Karies bei 0- bis 3-jährigen KITA-Kindern und Angaben der Eltern zum Gesundheitsverhalten im Land Brandenburg

(Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien), Brandenburg 2009-2011

In Deutschland liegen nur begrenzte regionale Daten zur Prävalenz und Schwere der frühkindlichen Karies (early childhood caries, ECC) im Kleinkindalter vor. Die Studie ist die erste repräsentative Landesstudie zur Mundgesundheit von Kleinkindern. Sie verknüpft kindliche Mundgesundheitsdaten mit Befragungsdaten der Eltern zu ihrem Gesundheitsverhalten und Sozialstatus. Im Ergebnis der Studie soll eine Mundgesundheitsstrategie zur ECC-Prävention im Land Brandenburg konzipiert und deren Implementierung wissenschaftlich begleitet werden.

### Evaluation eines Basis- und risikospezifischen schulischen Präventionsprogramms für Kinder mit einem erhöhten Kariesrisiko im Eneppe-Ruhr-Kreis

(Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien), Lkr. Eneppe-Ruhr 2009-2010

Nach einer dreijährigen Laufzeit wurde die Effizienz eines basis- und intensivprophylaktischen schulischen Präventionsprogramms für Kinder mit einem erhöhten Kariesrisiko anhand ihres Mundgesundheitszustandes und -verhaltens vergleichend geprüft. Das personal- und kostenintensivere Risikoprophylaxeprogramm wies keinen gesundheitlichen Benefit für die Schüler aus. Zukünftig wird das Basisprophylaxeprogramm durch die zweimal jährliche Applikation eines hochkonzentrierten Fluoridlackes ergänzt.



Leiterin: komm. Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien  
Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena  
Roswitha.Heinrich-Weltzien@med.uni-jena.de  
www.kiza.uniklinikum-jena.de

### Quantitative Bestimmung kario- und parodontopathogener Keime in der Mikroflora von Kindern mit und ohne Black-stain-Befall mittels Real-time-PCR

(Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien), 2008-2010

Black stain ist eine extrinsische Verfärbung der Zähne und ist mit einem niedrigen Kariesbefall assoziiert. Die DNA wurde aus Black-stain-Proben und nicht kolorierten Plaqueproben extrahiert und mittels Real-time PCR wurden orale Streptokokken, Aktinomyzeten und parodontopathogenen Bakterien analysiert. Signifikant höhere Keimzahlen von *A. naeslundii* und niedrige Laktobazillen- und Mutans Streptokokken-Keimzahlen in Black-stain-Proben dürften den niedrigen Kariesbefall betroffener Kinder erklären.

### Qualitätsbeurteilung in MRT-Technik applizierter Amalgamfüllungen bei philippinischen Grundschulern mit erhöhtem Kariesrisiko

(Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien), WHO-CC 2003-2011

Ziel der Studie ist es, die Überlebensraten von handinstrumentell präparierten Amalgamfüllungen, die in bleibenden Zähnen unter Feldbedingungen bei philippinischen Grundschulern mit einem hohen Kariesrisiko appliziert wurden, zu untersuchen. Nach fünf Jahren lag die Erfolgsrate bei 95,3%, wobei der Kariesbefall (DMFT) und die Füllungsgröße signifikanten Einfluss auf die Erfolgsrate hatten. Amalgam hat sich als Füllungsmaterial in handinstrumentell präparierten Kavitäten bleibender Zähne bei Kindern mit einem hohen Kariesrisiko bewährt.

### Vorsorge vor der Sorge – Ein Präventionsprogramm zur Verbesserung der Mundgesundheit von Kleinkindern

(Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien), 2009-2013

Zahnärztlich geschulte Mitarbeiter des Erstbesuchsdienstes der Stadt Jena besuchen die Eltern aller Neugeborenen (ca. 1000 Kinder pro Jahr) und informieren diese über Präventionsmaßnahmen zum Erhalt der Mundgesundheit. Im 1. Lebensjahr werden die Kinder zahnärztlich untersucht und danach risikoorientiert betreut. Bislang (2010) wurden 343 Kinder untersucht von denen 31,9% (n=109) ein erhöhtes Kariesrisiko aufwiesen, 4,7% (n=16) zeigten initial kariöse Läsionen und 0,9% (n=1) manifeste kariöse Läsionen.

## Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien gehört dem Autorenteam der 2010 überarbeiteten S3-Leitlinie „Fissuren- und Grübchenversiegelung“ der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an.

Wissenschaftliche Beiträge aus der Poliklinik wurden von der Deutschen Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde 2009 mit einem Vortragspreis und 2010 mit einem Poster- und dem Prophylaxepreis ausgezeichnet.

In teaching, we focus on practice-related courses. Students of the 5th term are taught in the prevention of early childhood caries, the prevention during pregnancy, during orthodontic treatment and in cases of dental protheses with implants. Case-related courses for 8th term students deal with caries in the mixed dentition, space control in the mixed dentition and caries in the mixed dentition with eruption disorders. Part of the 10th term curriculum is the workshop „Other Teeth?“

## Research projects

### Early Childhood Caries in 0- to 3-year-old children related to parent-provided data on health behaviour in Brandenburg

There are only limited regional data on the prevalence and severity of Early Childhood Caries (ECC) in small children in Germany available. The study is the first representative nationwide study on oral health in 0- to 3-year-old children. The study links oral health data of the children with parent's questionnaire data on their health behavior and social status. Based on these findings an oral health strategy for small children for ECC prevention shall be designed for Brandenburg and its implementation shall be monitored.

### Evaluation of a basic and risk-specific school-based prevention program for caries-risk students in the Eneppe Ruhr district

The efficiency of a basic and risk-specific school-based caries prevention program for caries-risk students was evaluated by assessment of the oral health status and oral health behavior of the involved students after 3 years. The more personell- and cost-intensive risk-specific program revealed no benefit for oral health of the involved students. In future time the basic preventive program is complemented by the application of a high concentrated fluoride varnish twice a year.

### Quantitative determination of cariogenic and periodontopathogenic germs in the microflora of children with and without Black stain with real-time-PCR

Black stain is a characteristic extrinsic discoloration on human teeth, which is associated with a low caries experience. The DNA of plaque samples was extracted and real-time PCR was performed to determine quantitatively the occurrence of oral streptococci, actinomyces and periodontopathogenic species. Significant higher levels of *A. naeslundii* and low levels of lactobacilli and mutans streptococci in black stain samples could explain the low caries experience in affected subjects.

### Assessment of manual restorative treatment (MRT) with amalgam in permanent teeth of high caries-risk philippino children

The aim of the study is the evaluation of the suitability and survival rate of amalgam-restorations in ART prepared cavities in permanent teeth of Filipino school-children with high caries risk. After 5 years 95.3% of all amalgam-restorations were successful. The overall success rate was significantly influenced by the caries experience (DMFT) and cavity size. Amalgam can be considered as a suitable filling-material in ART-prepared cavities of permanent teeth in high caries risk populations.



### A prevention program for improvement of oral health of infants

Dental trained staff of the community health service visits the parents of all newborns of Jena (about 1000 children per year) and advise them about preventive measures for maintaining oral health. In the first year of life the children are involved in a risk-orientated preventive programme. Until now (2010) 343 children were examined. 31.9% (n=109) of the children revealed an increased caries risk, 4.7% (n=16) had initial carious lesions and 0.9% (n=1) established carious lesions, respectively.

## Outstanding achievements

Professor Roswitha Heinrich-Weltzien is one of the authors of the „Guideline on pit- and fissure sealants“ revised in 2010 and issued by the German Society for Dentistry and Oral Medicine. The German Society of Paediatric Dentistry awarded to scientists of the department a poster prize in 2009 and a dissertation prize and the prevention award in 2010.

## Publications

- Kühnisch J, et al. Development, Methodology and Potential of the New Universal Visual Scoring System (UniViSS) for Caries Detection and Diagnosis. Int. J. Environ. Res. Public Health, 2009, 6:2500-2509
- Kühnisch J, et al. Comparison of visual inspection and different radiographic methods for dentin caries detection on occlusal surfaces. Dentomaxillofacial Radiology, 2009, 38:452-457
- Heinrich-Weltzien R, et al. Black stain and dental caries in Filipino schoolchildren. Community Dent Oral Epidemiol, 2009, 37:182-187
- Kühnisch J, et al. Diagnostic performance of the universal visual scoring system (UniViSS) on occlusal surfaces. Clin Oral Invest DOI 10.1007/s00784-010-0390-1
- Monse B, et al. PUFA – An index of clinical consequences of untreated dental caries. Community Dent Oral Epidemiol, 2010, 38:77-82

Das Biomagnetische Zentrum ist eine Struktureinheit der Klinik für Neurologie (siehe S. 102). Schwerpunkt der Arbeit ist die Analyse elektromagnetischer Felder, die vom Gehirn oder Herzmuskelzellen erzeugt werden. Sie dient der Erforschung neurophysiologischer, kognitiver sowie neurovegetativer Prozesse bzw. kardiologischer Fragestellungen. Das Zentrum entwickelt und verbessert die dafür eingesetzten methodische Ansätze und Modelle und bietet Lehrveranstaltungen auf den Gebieten Biomagnetismus und „Computational Neuroscience“.

Die ständigen Mitarbeiter des Zentrums betreiben vier Untersuchungslabore: ein 306-kanal Ganzkopf-MEG, ein 168-kanal Vektor-MKG, ein 16-kanal MicroSQUID und ein EEG-Labor.

## Arbeitsgruppen und Projekte

### AG Systemanalyse (Prof. Dr. Dirk Hoyer)

**Untersuchung der fetalen autonomen und zentralnervösen Reifung und deren Störungen aufgrund biomagnetischer Messungen** DFG 2008–2011

**Autonome Dysfunktion in Pathophysiologie und klinischer Risikoeinschätzung bei Patienten mit Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Multiorganversagen und Sepsis** EU 2009 – 2011

Die biomagnetische Erfassung der Reifung des fetalen Nervensystems ermöglicht Risikofaktoren und Entwicklungsstörungen pränatal zu erkennen, die zu gesundheitlichen Problemen im späteren Leben führen. Dazu wurden signalanalytische Verfahren zur Extraktion kortikaler und neurovegetativer Signale sowie physiologische Indizes entwickelt (Abb.). Klinische Studien befassten sich mit der normalen fetalen Reifung sowie deren Veränderungen nach Glucocorticoidexposition und bei fetaler Wachstumsrestriktion.

### AG Biosignalanalyse (Dr. Sergio Erné)

**Entwicklung eines Darstellungssystems für klinisch relevante Daten auf der Basis von cMFI (Cardio Magnetic Field Imaging) Daten – klinische Daten und kardiologisches Fachwissen** TAB 2008–2010

Im Rahmen des Projektes wurden zwei Gruppen von Patienten mittels MFI mit dem System Apollo CXS 07001 untersucht:

- 1) Patienten, die von der klinischen Notaufnahme mit der Indikation „Brustschmerz“ zur Untersuchung kamen und
- 2) Patienten, die kurz vor der Implantation eines Implanted Cardioverter Defibrillators (ICD) standen. Die MFI-Datensätze aller 72 Patienten wurden analysiert und notwendige klinische Daten gespeichert.

### AG Optische Magnetometrie (Dr. rer. nat. Georg Bison)

**Angewandte physikalische Forschung auf dem Gebiet der optisch detektierten Magnetresonanz zur Messung kleinster Magnetfeldänderungen für die Anwendung in magneto-kardiografischen Diagnosesystemen** BMBF 2007–2011

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, sehr vielversprechendes nichtinvasives Herzdiagnoseverfahren, das die kardiologische Diagnose revolutionieren kann. Der Beitrag der Gruppe besteht darin, den technischen und finanziellen Aufwand für MFI durch die Entwicklung einer neuen optischen Sensortechnologie deutlich zu reduzieren.

Komm. Leiter: Dr. rer. nat. Ralph Huonker  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
info@biomag.uni-jena.de  
www.neuro.uniklinikum-jena.de/Biomag.html

### AG Sepsis (Dr. med. Albrecht Günther)

**Neurologische Folgen von Sepsis: Neuronale Oszillationen und Synchronisation** BMBF (CSCC) 2010–2013

Die Arbeitsgruppe untersucht kognitive Langzeitfolgen nach Überleben einer Sepsis. Dazu existieren bis jetzt keine Verlaufsuntersuchungen. 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 Modellierung (Dr.-Ing. habil. Jens Haueisen)

**Interaktive Visualisierung hochkomplexer Struktur- und Funktionsdaten aus Medizin und Neurowissenschaft** AIF 2009–2011

Gemeinsam mit zwei weiteren Forschungseinrichtungen und einem mittelständigen Unternehmen implementiert die Arbeitsgruppe 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.

## Kooperationspartner

Universitätsklinikum: Institute für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, für Physiologie I, für Diagnostische und Interventionelle Radiologie I; Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, für Innere Medizin I, für Kinder & Jugendmedizin  
Regional: Institute für Biologische und Klinische Psychologie, für Festkörperphysik an der Universität Jena; Fachbereich Medizintechnik FH Jena

National: Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig, Charité Berlin, Institut für Psychologie, Universität Oldenburg, Institut für Physik, HU Berlin, Abteilung Biomagnetismus der Universität Witten/Herdecke  
Industrie: BMDSys, Jena; Elekta Oy, Helsinki; JenaSQUID GmbH & Co KG

## Herausragende Leistungen

Dr. Gertrud Lembke wurde auf der „Biomag 2010“ in Dubrovnik mit dem „Young Investigator Award“ ausgezeichnet.

The Biomagnetic Center, an organizational unit attached to the department of neurology (see p. 103) has specific focus accomplished by several research groups. Research is concentrated on the study of neurophysiological, cognitive and neurovegetative processes as well as cardiological problems based on the analysis of electromagnetic fields generated by cortical neurons or muscle cells. In addition, the Biomagnetic Center develops and improves methodical models and approaches as well as offers courses on biomagnetism and computational neuroscience.

The core staff at the Biomagnetic Center manages 4 laboratories, the 306-channel whole-head MEG, the 168-channel vector-MCG, the 16-channel MicroSQUID plus the EEG-Laboratory.

## Groups and projects

### System Analysis Group (Prof. Dr. Dirk Hoyer)

**Biomagnetic investigations of fetal autonomic and central nervous maturation and its disturbances due to intrauterine growth restriction and glucocorticoid administration**

**Prenatal diagnosis – indices of fetal developmental disturbances enabled by advanced signal identification techniques**

Biomagnetic assessment of fetal nervous system maturation allows prenatal detection of risk factors and developmental disturbances that might have implications for health problems in later life. Novel signal processing methods and physiological indices identifying cortical and autonomic signals have been developed (Fig.). In addition, normal fetal development and disturbances and growth restrictions arising due to glucocorticoid treatment have been investigated in clinical studies.

### Biosignal Analysis Group (Dr. Sergio Erné)

**Development of a clinical diagnostic system in the area of Cardio Magnetic Field Imaging**

Data from a total of 72 patients examined by Cardio Magnetic Field Imaging were analysed using the Apollo CXS 07001 system and significant clinical data were saved using the software. The patients were divided into two groups:

- 1) patients who arrived at the clinic emergency service with an indication of Chest pain, and
- 2) patients who were shortly be treated using a implantable cardioverter defibrillator (ICD).

### Optical Magnetometry Group (Dr. rer. nat. Georg Bison)

**Applied physical research in the field of optically detected magnetic resonance to measure minute changes in the magnetic field for use in magneto-cardiological diagnosis**

The research group aims to contribute to the broad acceptance of magnetic field imaging (MFI) and magnetocardiography (MCG). MFI, a highly promising innovative non-invasive method could revolutionize cardiological diagnosis. The main contribution of the group involves making MFI technically more user-friendly and reducing its application costs by developing a novel optical sensor technology.

## Outstanding achievements

Dr. Gertrud Lembke was honored with the „Young Investigator Award“ at the „Biomag 2010“ in Dubrovnik.

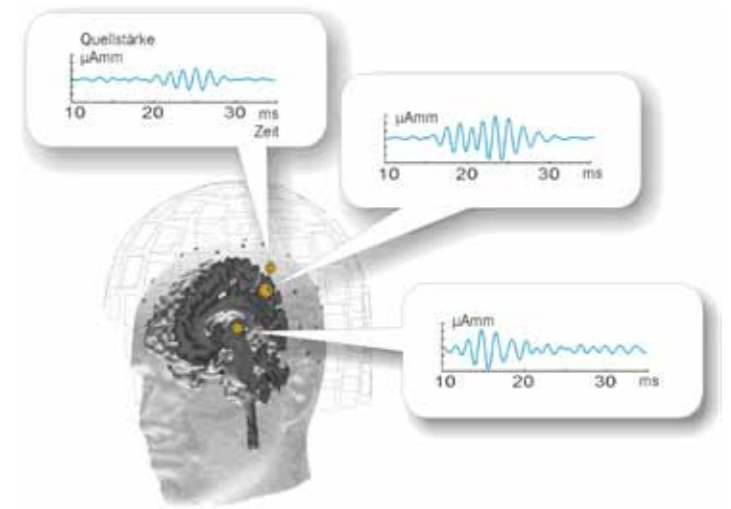


Abb.: Schematische Darstellung dreier Quellen evozierter, hochfrequenter Aktivierung nach elektrischer Stimulation des Mittelarmnervs. Anhand des zeitlichen Versatzes im Kurvenverlauf lässt sich die gestaffelte Verarbeitung in den Hirnarealen vom Thalamus zur Großhirnrinde verfolgen.

Fig.: Diagram of three evoked sources activated in a high frequency band following median nerve stimulation. The consecutive processing from thalamus to cortex can be explored by a temporal shift in the time courses.

### Sepsis Group (Dr. med. Albrecht Günther)

**Neurological Sequelae of Sepsis: Neuronal Oscillations and Synchronization**

The working group aims to study cognitive long-term of sepsis as there is a lack of data from long-term investigations in this field. Quantification of neurophysiological sequelae is achieved by means of combined MEG/EEG-examinations. Results obtained will contribute to our knowledge of the neurological consequences of sepsis by identification of characteristic parameters and, thus, to evidence-based guidelines for the therapy of neurophysiological dysfunctions following recovery from sepsis.

### Data Modelling Group (Dr.-Ing. habil. Jens Haueisen)

**Interactive visualization of highly complex structural and functional clinical and neuroscientific data**

The working group participates in a project consisting of three research facilities and a medium-sized enterprise. The main focus is on implementation of interactive visualization methods of multimodal data from clinical as well as neurological sciences. The software solutions developed mainly correlate to diffusion-weighted MR-imaging and the resulting distribution of fiber tracts as well as multimodal EEG and MEG data.

## Publications

- Hoyer D, et al. Indices of fetal development derived from heart rate patterns. 2009, Early Hum Dev. 85:379-86
- Schmidt H, et al. ACE-inhibitor therapy and survival among patients with multiorgan dysfunction syndrome (MODS) of cardiac and non-cardiac origin. 2010, Int J Cardiol. 140:296-303
- Schneider U, et al. The effect of antenatal steroid treatment for premature lung maturation on fetal autonomic heart rate regulation revealed by fetal magnetocardiography (fMCG). 2010, Early Hum Dev. 86:319-25
- Bison G, et al. A room temperature 19-channel magnetic field mapping device for cardiac signals, 2009, Appl. Phys. Lett. 95:173701
- Di Pietro Paolo D, et al. Cardiac signal extraction in patients with implantable cardioverter defibrillators. 2009, Med Eng Phys. 31:1087-94



Das Elektronenmikroskopische Zentrum ist ein zentraler Kooperationspartner für alle Kliniken und Institute des Universitätsklinikums mit ultrastrukturellen und elektronenmikroskopischen Fragestellungen auf den Gebieten der medizinischen Zellbiologie, Tumorforschung, Sepsisforschung, Morphologie, Zahnheilkunde, speziellen Diagnoseverfahren, Bio-Nanotechnologie u.a. Aufgrund ihres hohen Auflösungsvermögens ist die Elektronenmikroskopie als morphologische Basismethode für viele Fragestellungen unersetzbar. Das EMZ ist in die Lehre eingebunden und bietet Vorlesungen, Seminare und Praktika für die Studiengänge Medizin, Zahnmedizin, Biologie und Biochemie an. Zur Koordinierung der einrichtungsübergreifenden Forschungsaktivitäten auf elektronenmikroskopischen Gebieten im Raum Jena leitet das EMZ das in 2003 gegründete Kuratorium für Elektronenmikroskopie. Weiterhin ist das EMZ Mitglied im neu gegründeten „Jena Center for Soft Matter“ sowie im „Zentrum für Medizinische Optik und Photonik“.

## Forschungsprojekte

**Lokalisation von MRP2 an Leberzellen nach Sepsis-Induktion** (Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin)

Nach Induktion der Sepsis im Tierversuch (Ratte) konnte mit Gefrierbruch-Immunmarkierung eine Umverteilung des MRP2 (multidrug resistance protein 2) an Leberzellen gezeigt werden (Abb.1).

Abb.1: Gefrierbruch-Immunmarkierung des Proteins MRP2 (blaue Punkte) an Leberzellmikrovilli der Maus (100.000-fache Vergrößerung). An intakten Zellen (A) ist MRP2 an Mikrovilli-Membranen im Gallenkanal lokalisiert, nach Sepsis-Induktion (B) degradieren die Mikrovilli und MRP2 wird an Vesikelmembranen nahe der Plasmamembran der Leberzellen gefunden.

Fig.1: Freeze-fracture immunolabeled MRP2 proteins (blue dots) at mouse liver cell microvilli (100.000x magnification). In intact cells (A), MRP2 is localized to microvilli membranes in the biliary duct, after sepsis induction the microvilli degrade and MRP2 is found at vesicle membranes (B) near the plasma membrane.

**Syndapin-Funktionen in Membrantransportprozessen und cytoskelettaler Dynamik** (mit dem Institut für Biochemie I)

Die Untersuchung des funktionellen Zusammenspiels des Aktin-cytoskeletts mit Membrantransportprozessen ermöglicht Erkenntnisse über die Bildungsprozesse von definierten Zellmorphologien, über die Zellbewegung und -polarität sowie über die Organisation von funktionellen Geweben und Organen. Mit Hilfe der Gefrierbruch-Immunmarkierung konnte das Protein Syndapin II als Kontakt-Protein zwischen Caveolen-Membran und Cytoskelett an der Plasmamembran von Fibroblasten-Zellen lokalisiert werden. Nach Aktin-Depolymerisation verändert sich das Syndapin II Muster an der Membran.

**Regulation der Expression und der Translokation Reduktiver Dehalogenasen aus anaeroben Bakterien** (mit dem Institut für Mikrobiologie, FSU) DFG 2007 - 2012

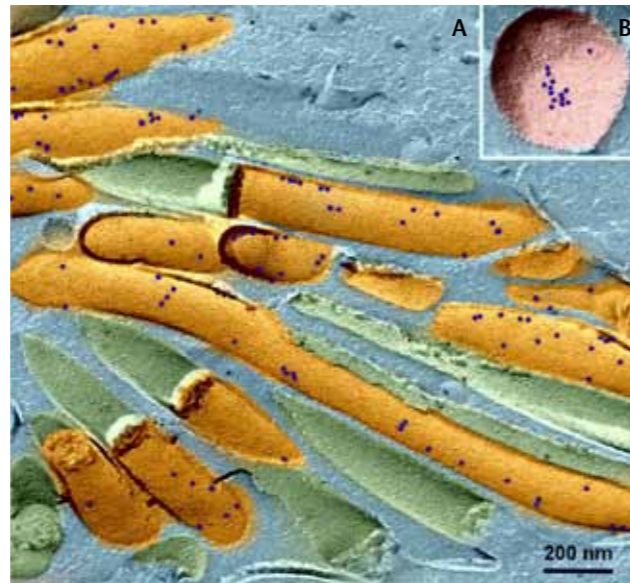
Das Bakterium *Desulfotobacterium hafniense* bildet bei Kultur auf chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Tetrachlorethen (PCE) die PCE-Dehalogenase (PceA), das Schlüsselenzym des PCE Abbaus. Die Regulation der Synthese der PCE-Dehalogenase und ihre subzelluläre Lokalisation wird untersucht. Das EMZ führt im Projekt Gefrierbruch-Immunmarkierungen zur Lokalisation der aktiven und inaktiven Dehalogenasen in verschiedenen Bakterienstämmen durch.

Komm. Leiter: PD Dr. Martin Westermann  
Adresse: Ziegelmühlenweg 1, 07743 Jena  
Martin.Westermann@med.uni-jena.de  
www.emz.uniklinikum-jena.de

## Methoden und Techniken

- Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM) mit Ultradünnschnitttechnik,
- Cryo-Transmissions-Elektronenmikroskopie (Cryo-TEM),
- Raster-Elektronenmikroskopie (REM),
- Röntgenmikroanalyse (RMA),
- Raster-Kraftmikroskopie (AFM).

Eine Spezialität des EMZ ist die Immunmarkierung an Gefrierbruch-Replika, die es ermöglicht, großflächig, hochspezifisch und hochaufgelöst einzelne Membranprotein-Moleküle zu lokalisieren und ihre Verteilung, Dynamik oder Häufigkeit zu analysieren.



**Lernbedingte morphologische Plastizität im Gehirn von Nagern** (Kooperation mit der Klinik für Neurologie)

Die synaptische Plastizität ist eine der zellulären Grundlagen für Lernen und Gedächtnis im Gehirn. Lernprozesse führen neben physiologischen Änderungen der synaptischen Aktivität auch zu morphologischen Veränderungen, vor allem der die Synapsen umspannenden Gliazellen. Ziel der elektronenmikroskopischen Untersuchungen ist die Charakterisierung dieser strukturellen zerebralen Plastizität.

## Weitere Projekte

**Charakterisierung eines humanen Influenza-A-Virus ohne Neuraminidaseaktivität** (Institut für Virologie, Abb.2)

**Proteinase aktivierte Rezeptoren (PARs) im Leberzellkarzinom** (Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie)

**Lokalisation des Anionenaustauschers Slc4a8 in Synaptosomen** (Institut für Humangenetik)

**Struktur und Zusammensetzung von Amyloidfibrillen und deren Aufnahme in Zellen** (Fritz-Lipmann-Institut Jena)

**Schwermetallresistente Mikroorganismen und Pflanzen** (Biologisch-Pharmazeutische Fakultät, FSU)

The Center for Electron Microscopy (EMZ) is the key facility of the Jena University Hospital for ultrastructural and electron microscopic requests of the clinics and institutes in the fields of medical cell biology, tumor research, sepsis research, morphology, dentistry, special diagnostic procedures, bio-nanotechnology, etc. Because of its high resolution electron microscopy is an unavoidable basic method for many morphological questions.

The EMZ is also involved in teaching and offers lectures and practical training for students of medicine, dentistry, biology and biochemistry.

Furthermore the EMZ is engaged in trans-institutional collaboration in the Jena area and manages the "Kuratorium für Elektronenmikroskopie".

## Research projects

**Localization of MRP2 in liver cells after sepsis induction**

After induction of sepsis in animals (rat) a redistribution of the MRP2 could be shown in liver cells with freeze-fracture immunolabeling (Fig.1).

**Syndapin functions in membrane trafficking and cytoskeletal dynamics**

Investigating the functional interaction of membrane transport processes and the actin cytoskeleton allows insights into formation processes of defined cell morphology, cell movement, and the polarity and the organization of functional tissues and organs. By freeze-fracture immunolabeling, the protein syndapin II could be localized at the plasma membrane of fibroblast cells at caveolar membranes as contact protein between caveolae and cytoskeleton.

**Regulation of expression and translocation of reductive dehalogenases from anaerobic bacteria**

The bacterium *Desulfotobacterium hafniense* forms in culture on chlorinated hydrocarbons such as tetrachloroethene (PCE) the dehalogenase (PCEA), the key enzyme of the PCE degradation. The regulation of the synthesis of the PCE dehalogenase and its subcellular localization is investigated. The EMZ supports the project by freeze-fracture immuno-localization of the active and inactive dehalogenase in different bacteria.

## Further projects

**Characterization of a human influenza A virus without neuraminidase activity** (Fig.2)

**Proteinase-activated receptors (PARs) in hepatocellular carcinoma**

**Localization of anion exchanger Slc4a8 in synaptosomes**

**Structure, Composition, and cell entry of amyloid fibrils**

**Heavy Metal resistant microorganisms and plants**

## Methods and techniques

- Transmission electron microscopy (TEM) with ultra-thin section technique,
- Cryo-transmission electron microscopy (cryo-TEM),
- Scanning electron microscopy (SEM)
- Energy dispersive X-ray analysis (EDX),
- Atomic force microscopy (AFM).

A unique feature of the EMZ is the freeze-fracture replica immunolabeling method, which enables high-resolution localization of membrane proteins. This provides unrivalled information about the distribution and dynamics of these proteins.

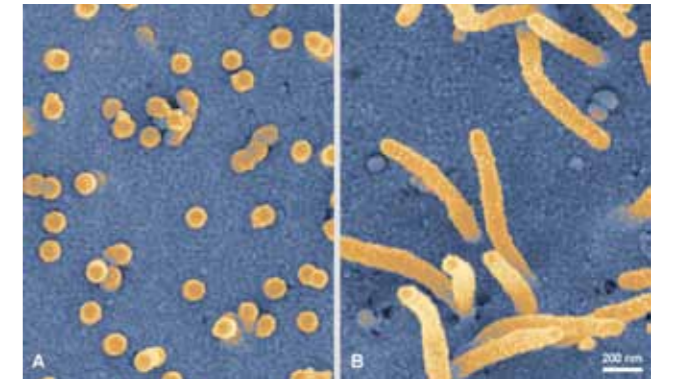


Abb.2: Influenza-A-Viren auf infizierten MDCK Zelloberflächen (REM, 40.000-fache Vergrößerung). Intakte Viren bilden kugelige und stäbchenförmige Ausstülpungen, die abgeschnürt und abgelöst werden (A). Bei fehlender Neuraminidaseaktivität ist die Ablösung nicht möglich und es entstehen filamentöse Strukturen (B).  
Fig.2: Influenza A viruses at the surface of infected MDCK cells (SEM, 40,000x magnification). Intact viruses are spherical or rod-shaped protrusions that are pinched off and released (A). Without neuraminidase activity the release is not possible and filamentous structures are formed (B).

**Morphological plasticity in the brain of rodents**

Synaptic plasticity is one of the cellular basics for learning and memory. Besides physiological changes in the synaptic activity, learning processes lead to morphological changes, especially in neuroglia cells spanning the synapses. The aim of the electron microscopic studies is the characterization of this structural cerebral plasticity.

## Publications

- Friedrich RP, et al. Mechanism of amyloid plaque formation suggests an intracellular basis of Abeta pathogenicity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010, 107:1942-1947
- Schlörmann W, et al. The shape of caveolae is omega-like after glutaraldehyde fixation and cup-like after cryofixation. Histochem Cell Biol. 2010, 133:223-228
- Schmidt M, et al. Comparison of Alzheimer A(1-40) and A(1-42) amyloid fibrils reveals similar protofilament structures. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009, 106:19813-19818
- Bruns S, et al. Production of extracellular traps against *Aspergillus fumigatus* in vitro and in infected lung tissue is dependent on invading neutrophils and influenced by hydrophobin RodA. PLoS Pathog. 2010, 6(4):e1000873
- Kaufmann R, et al. Met receptor tyrosine kinase transactivation is involved in proteinase-activated receptor-2-mediated hepatocellular carcinoma cell invasion. Carcinogenesis 2010, 30:1487-96

# Forschungszentrum Lobeda

Das Forschungszentrum Lobeda (FZL) wurde im Zuge des ersten Klinikumbauabschnittes gegründet; es konzentriert und vereint molekular- und zellbiologische sowie experimentelle Forschungs-labore von 13 Kliniken und Instituten, die im Klinikum Lobeda in unmittelbarer räumlicher Nähe angesiedelt sind.

Das FZL bietet eine bestmögliche Infrastruktur mit hohem Ausstattungsstandard für Grundlagen- und translationale Forschungsprojekte, aber auch für klinische und patientenorientierte Forschung. Die Nachwuchs- und Graduiertenförderung hat einen sehr hohen Stellenwert. Das Zentrum ist die größte, an einem Ort konzentrierte Forschungsinfrastruktur der Medizinischen Fakultät.

Laborevaluierungen auf Basis der Drittmittelinwerbung in zwei-jährigem Rhythmus stellen dabei die Grundlage für eine leistungsorientierte Flächenvergabe dar. Darüber hinaus werden Ressourcen einrichtungsübergreifend zur gemeinsamen Nutzung zur Verfügung gestellt, um die wissenschaftliche Leistungsfähigkeit und die Profilbildung zu stärken.

Das Konzept des FZL, d.h. die bedarfsgerechte Entwicklung und Förderung als Kommunikations- und Kooperationsdrehscheibe, stimuliert nun über fast zehn Jahre die interdisziplinäre, projektvernetzte Forschung und ermöglicht hohe Synergiepotentiale zwischen den forschenden Abteilungen der einzelnen klinischen Einrichtungen, mit universitären Instituten, aber auch mit industriellen Partnern, der Fachhochschule Jena und zahlreichen Einrichtungen auf dem Beutenberg-Campus.

Koordinator: Dr. Katrin Hoffmann  
 Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
 katrin.hoffmann@med.uni-jena.de  
 www.fzl.uniklinikum-jena.de



Gebäude des Forschungszentrums in Lobeda  
 Research Center Building in Lobeda

## Zahlen und Fakten

Gesamtnutzfläche	4000 m <sup>2</sup>
an die Nutzer fest 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>
Nutzerkreis	
wissenschaftliche Mitarbeiter	100
Bachelor-, Master und Medizinstudenten	80
Medizinisch-technische und Laborassistenten	40
Beteiligte Einrichtungen	
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie	
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	
Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie	
Klinik für Innere Medizin I	
Klinik für Innere Medizin II	
Klinik für Innere Medizin III	
Klinik für Kinderchirurgie	
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie	
Klinik für Neurologie	
Klinik für Neurochirurgie	
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	
Zentrum für Diagnostische und Interventionelle Radiologie	
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik	

## Gerätetechnik und Methodenkompetenz

- Laser-Scanning-Mikroskopie, 2-Photonen Mikroskopie
- Laser-Scanning-Cytometrie
- *In-vitro* und *in-vivo* Imaging-Systeme
- Durchflusszytometrie und Zellsortierung
- Hochdurchsatz-Sequenzierung
- Radioisotopenbereich
- Histologielabor
- Qualitätsgesicherte Kühlkapazität und Kryokonservierung (-80, -150, -196°C)

Auch Forschergruppen, die nicht im FZL angesiedelt sind, können im Rahmen vorhandener Kapazitäten Geräte und Speziallabors im Forschungszentrum nutzen. Dieses Angebot wird zunehmend in Anspruch genommen, beispielsweise durch die Institute für Human-genetik, Immunologie, Pathologie und Molekulare Zellbiologie.

## Besondere Ereignisse

Das Forschungszentrum organisiert regelmäßig eigene Veranstaltungen für den wissenschaftlichen Nachwuchs und beteiligt sich mit großem Engagement an Publikumsveranstaltungen für die forschungsinteressierte Öffentlichkeit.

So ist der jährlich stattfindende Tag der Nachwuchswissenschaftler ein Vortrags- und Posterwettbewerb der Doktoranden und Studenten in den Arbeitsgruppen des Zentrums.

Das im Herbst 2010 erstmals durchgeführte einwöchige Schülerlabor bietet Schülern der 9. und 10. Klassen einen Einblick in die Grundlagen und Arbeitstechniken der biomedizinischen Forschung.

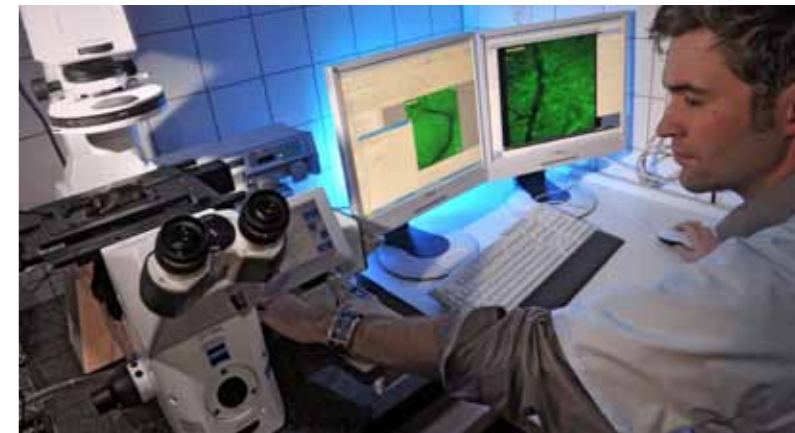
Bei Tagen der offenen Tür, den Tagen der Gesundheitsforschung und der zweijährlich in Jena stattfindenden Langen Nacht der Wissenschaften sind die Angebote des FZL regelmäßig Publikums-magnete.

# 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 twelve clinical departments and institutes. The FZL exhibits optimal infrastructural resources with high and complex standard equipment for clinical and patient-oriented medical research as well as for promotion of young scientists, graduate students and post-doctoral fellows. Moreover, the Center forms the largest, in a specific location coherent research unit of the medical faculty.

A review in two-years-interval on the basis of third-party funding guarantees a performance-oriented approach with respect to the allocation process of research space in the FZL. Furthermore, resources and special equipment are supplied for shared, cross-institutional use to upgrade individual capabilities and to improve the establishment of innovative research profiles of the Faculty.

The development and encouragement of an open-minded forum for communication and collaborative research function in the FZL is a stimulus for interdisciplinary, closely integrated research projects. Thereby the Center fortifies a synergistic approach resulting in an efficient exchange of information and ideas between the research facilities of the clinical departments 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.



*In vivo* - Mikroskopiearbeitsplatz  
 Work station for intra vital microscopy

## Special facilities, equipment and methods

- Laser-Scanning-Mikroskopie, 2-Photon-Mikroskopie
- Laser-Scanning-Cytometrie
- *In-vitro* and *in-vivo* Imaging-Systeme
- Flow-Cytometry and Cell Sorting
- large-scale DNA sequencing
- Radionuclide Labs
- Histology
- Quality-controlled Freezing and Cryo-Conservation (-80, -150, -196°C)

The infrastructure of the FZL, e.g. the equipment as well as special facilities and labs, are not only available to colleagues of the Center but also for all members of the Medical Faculty.

## 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>
Employees and users	
Scientists	100
Students of Medicine, Bachelor-, Masterstudents	80
assistant medical technicians	40
Institutions	
Clinic of Anesthesiology and Intensive Care	
Clinic of Otorhinolaryngology	
Clinic of Cardiothoracic Surgery	
Clinic of Internal Medicine I	
Clinic of Internal Medicine II	
Clinic of Internal Medicine III	
Clinic of Pediatric Surgery	
Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery/ Plastic Surgery	
Clinic of Neurology	
Clinic of Neurosurgery	
Clinic of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery	
Department of Radiology	
Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	



Mikrochirurgie-Vorführung in der Langen Nacht der Wissenschaften  
 Microsurgery presentation during the Long Night of Science

## Outstanding events

The Research Center regularly organizes its own events for young scientists and participates in public scientific events with great commitment.

Thus, the annual Day of young scientists is a lecture and poster competition among the students of the working groups in the center.

The Pupils Lab, a one-week work shop for 9th and 10th grade students, offers an insight into the fundamentals and techniques of biomedical research. It was held for the first time in autumn 2010 and shall be offered annually.

At open house, at the days of health research and in the Long Night of Sciences in Jena, the offers of FZL regularly attract a lot of visitors.

Die Aufgabe in der Krankenversorgung umfasst die Versorgung von 2.770 Krankenhausbetten, davon 1.558 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 erteilen die Universität Zürich und das Institut für Pharmazie der FSU Jena.

## Forschungsprojekte

### Qualität gesundheitsökonomischer Studien

Aufgrund des ökonomischen Druckes ist in den letzten Jahren ein Anstieg der Zahl der publizierten gesundheitsökonomischen Publikationen zu verzeichnen. Sind zwischen 1979 und 1990 lediglich 1.803 ökonomische Artikel in medizinischen Zeitschriften erschienen, so stieg deren Zahl zwischen 1991 und 1996 auf 2.222. Dies kann als Indiz dafür betrachtet werden, dass die Bedeutung derartiger Studien für Entscheidungsfindungen im Gesundheitssystem in den letzten 20 Jahren erheblich zugenommen hat.

**Der Einfluss von klinischen Daten, Peer-review-Verfahren, Impact Faktor und Sponsoring auf die Qualität ökonomischer Studien** (Dr. Hendrik Grunewald, PD Dr. Michael Hartmann)

Es stellt sich die Frage, ob gesundheitsökonomische Publikationen zur rationalen Ressourcenallokation geeignet sind oder ob sie qualitative Mängel aufweisen. Obwohl primär erst einmal nur die Qualität der Berichterstattung in diesem Arbeitsbereich beurteilt wird, kann ähnlich wie bei klinischen Studien davon ausgegangen werden, dass diese auch mit der methodischen Qualität der Studie korreliert.

**Der Einfluss einer krankenhausinternen Richtlinie auf die Einstellung von Ärzten zur pharmazeutischen Industrie** (Christin Gundermann, PD Dr. Michael Hartmann, Prof. Dr. Andreas Meier-Hellmann, Prof. Dr. Michael Bauer)

Einige Krankenhäuser haben interne Richtlinien erlassen, die den Umgang der Mitarbeiter mit der pharmazeutischen Industrie regeln. Der Effekt dieser Richtlinien auf die Einstellung der Ärzte zur pharmazeutischen Industrie ist für Deutschland bisher nicht bekannt. Daher sollte untersucht werden, ob sich Krankenhausärzte mit Richtlinien und Krankenhausärzte ohne Richtlinien hinsichtlich ihrer Einstellung zur pharmazeutischen Industrie unterscheiden.

### Weitere Projekte

**Effektivität und Kosten einer individualisierten antiemetischen Prophylaxe bei Zytostatikatherapie** (Dr. Antje Rosenhahn)

**Rationaler Einsatz von Arzneimitteln durch Einführung einer Liste essentieller Medikamente im Westjordanland** (Prof. Mustafa Dr. Younis)

**Effekte von Preisankündigungen auf den Kurs von Pharmafirmen** (Prof. Dr. Mustafa Younis)

Direktor: PD Dr. Michael Hartmann  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
Michael.Hartmann@med.uni-jena.de  
www.apotheke.uniklinikum-jena.de

### Gesundheitsökonomische Evaluationen

In diesem Arbeitsbereich werden neue Therapiemaßnahmen und Versorgungskonzepte ökonomisch evaluiert. Das Spektrum der Methoden umfasst dabei Kosten-Effektivitäts-Analysen (Abb.), Kosten-Qualitäts-Analysen, Kosten-Nutzen-Analysen sowie Markov-Modelle und Entscheidungsbaumanalysen.

**Adipositas-Kostenanalyse in Ost- und Westdeutschland anhand der Bundesländer Thüringen und Hessen**

(Juliane Gleß, Prof. Dr. Michael Ristow, PD Dr. Michael Hartmann)

Ziel dieses Forschungsprojektes in Kooperation mit dem Institut für Ernährungswissenschaften der FSU Jena ist es zu untersuchen, ob 20 Jahre nach der Wiedervereinigung Unterschiede sowohl beim BMI als auch bei den Kosten der Behandlung der Folgeerkrankungen zwischen Ost- und Westdeutschland zu beobachten sind.

**Markov-Modellierung der First Line Therapie von Plattenepithelkarzinomen von Kopf und Hals**

(Marcus Himmel, Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, PD Dr. Michael Hartmann)

Kopf-Hals-Karzinome sind häufige Tumorerkrankungen und verursachen aufgrund des Zusammenwirkens von operativer Therapie, Radiotherapie und Chemotherapie sowie ihrer Nebenwirkungen enorme Kosten. Um die verschiedenen Therapieoptionen von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren für die Haupttumorlokalisationen ökonomisch evaluieren zu können, werden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Markov-Modelle entwickelt, in denen verschiedene Therapieoptionen nach Kosteneffektivität verglichen werden können.

### Preise und Funktionen

Als Mitglied der Expertengruppe „Indicators of the quality of pharmaceutical care“ berät PD Dr. Michael Hartmann beim Europarat das European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).

Der von Mitarbeitern der Apotheke erarbeitete Beitrag über die pharmazeutische Intervention auf einer Intensivstation erhielt 2009 den Posterpreis des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausaerzte.

Anhand der Autorenbewertungen zeichneten die Herausgeber der „Annals of Internal Medicine“ PD Dr. Michael Hartmann als einen der besten Gutachter des Fachjournals im Jahr 2009 aus.

Medical care aspects include supplying 2.770 hospital beds, 1.558 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 Zuerich and the Pharmaceutical Institute of FSU Jena.

## Research projects

### Economic Studies in Health Care

Because of economic pressure in recent years, an increase in the number of publications on economics related to health has been noted. Whereas between 1979 and 1990 only 1,803 economic articles appeared in medical journals, the number of articles rose to 2,222 between 1991 and 1996. This can be interpreted as an indication that the significance of such studies in decision-making in the health care system has risen considerably in the past 20 years.

**The Influence of Clinical Data, Peer-Review Processes, Impact Factor and Sponsoring on the Quality of Economic Studies**

The question arises about the suitability of publications featuring economics related to health for rational resource allocation, or whether they are of poor quality. Although primarily only the quality of the reporting is judged in this field, it can be assumed, as it is in clinical studies, that this applies to the quality of the methods as well.

**The Influence of Internal Hospital Guidelines on the Attitude of Physicians toward the Pharmaceutical Industry**

Several hospitals have issued internal guidelines on relations of staff with the pharmaceutical industry. The effect of these guidelines on the attitude of physicians toward the pharmaceutical industry is yet unknown in Germany. It should therefore be examined whether hospital physicians with guidelines and hospital physicians without guidelines differ as to their attitude toward the pharmaceutical industry.

### Further projects

**Effectiveness and costs of an individualized antiemetic prophylaxis in cytostatic therapy**

**Rational use effects of implementing an essential medicines list in West Bank, Palestinian Territories**

**Effects of pharmaceutical firm drug announcements on stock option pricing**

### Prizes and Functions

As a member of the group of experts "Indicators of the quality of pharmaceutical care" PD Dr. Michael Hartmann advises the Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) at the Council of Europe. The pharmacy members' contribution won the poster prize of the Federal Association of German Hospital Pharmacists in 2009. PD Dr. Michael Hartmann has been commended as a top reviewer by the editors of Annals of Internal Medicine.

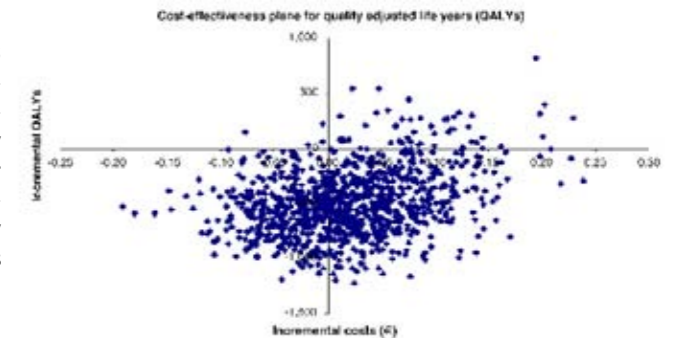


Abb.1: Kosten-Effektivität von Fulvestrant bei Brustkrebs  
Fig.1: Cost-effectiveness analysis of fulvestrant for advanced breast cancer (Lux et al., Breast Cancer Res. Treat. 2009)

### Economic Evaluations of Health Care

In this area of research new therapeutic measures and concepts of medical care are evaluated economically. The spectrum of methods encompasses cost-effectiveness analyses (Fig.), cost-quality analyses, cost-benefit analyses, as well as Markov models and decision tree analyses.

**Adiposity cost analysis in East- and West Germany guided by the States of Thuringia and Hesse**

Aim of this project in cooperation with the Institute for Nutritional Sciences of the FSU Jena is to examine whether 20 years after Reunification differences in BMI as well as in costs for the treatment of adiposity can be observed between East and West.

**Markov Process in First Line Therapy of Squamous Epithelium**

Carcinomas of the head-neck are frequent tumor diseases and entail enormous costs due to the coordination of surgical therapy, radiation therapy and chemotherapy and their side-effects. In order to evaluate economically the various therapy options for advanced head-neck tumors, Markov process models are developed in cooperation with the Clinic for Otolaryngology, in which various therapy options can be compared as to cost-effectiveness.

## Publications

- Younis M, et al. The Determinants of Hospital Cost: A Cost-Volume-Profit Analysis of Health Services in the occupied territories - Palestine. International Journal of Pharmacy Practice, 2010, 18:167-73
- Gundermann C, et al. Der Einfluss einer krankenhausinternen Richtlinie auf die Einstellung von Ärzten zur pharmazeutischen Industrie. Dt. Medizinische Wochenschrift, 2010, 135:67-70
- Grunewald H, et al. Der Einfluss von klinischen Daten, Peer-review-Verfahren, Impact Faktor und Sponsoring auf die Qualität ökonomischer Studien. PharmacoEconomics - German Research Articles, 2009, 7:55-61
- Lux M, et al. Cost-utility analysis for advanced breast cancer therapy in Germany: Results of the fulvestrant sequencing model. Breast Cancer Research and Treatment, 2009, 117:305-17
- Rosenhahn A, et al. Effektivität und Kosten einer individualisierten antiemetischen Prophylaxe bei Zytostatikatherapie. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2009, 69:401-405

Leitung: Dr. Heike Hoyer  
 Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena  
 zks@med.uni-jena.de  
 www.zks.uniklinikum-jena.de



Das 2008 gegründete Zentrum für Klinische Studien (ZKS) unterstützt als wissenschaftliche Serviceeinrichtung Ärzte und Wissenschaftler bei der Konzeption, Planung, Durchführung, Auswertung und Berichterstattung vorrangig nichtkommerzieller klinischer Studien.

- 2010 personeller Ausbau von 5 auf 10 Mitarbeiter, die in den Bereichen Projektmanagement, Datenmanagement und Dokumentation, klinisches Monitoring, Studienmethodik und Biometrie tätig sind
- **Schwerpunktaufgaben:** Aufbau der Studieninfrastruktur, Studienberatung, Unterstützung bei Förderanträgen, Studienbetreuung, Fortbildungen für nichtärztliches Studienpersonal und Prüfärzte
- **Maßgebliche Kooperationspartner im Universitätsklinikum Jena:** Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (Studienmethodik, Biometrie), Center for Sepsis Control and Care CSCC (Site Management Unit, Sepsis Data Unit)

Das ZKS kooperiert aktuell in zwölf Studien mit Partnern des Universitätsklinikums in den Fachgebieten Chirurgie, Geburtshilfe, Kinderheilkunde, Kardiologie, Intensivmedizin, Allgemeinmedizin, Geriatrie, Neurologie und Gastroenterologie (darunter elf nichtkommerzielle, neun multizentrische und sechs Studien nach den regulatorischen Anforderungen des Arzneimittelgesetzes).

### Wichtige Kooperationsprojekte

**MOREPrePARd: Prognostische Wertigkeit der Mikropartikelbestimmung zur Vorhersage einer Präeklampsie innerhalb einer Hochrisikogruppe** (Dr. Justine Fitzgerald) DFG

ZKS-Leistungen: Projektmanagement, Studienassistent, Datenmanagement, Monitoring, Biometrie (siehe S. 82)

**PRAISE: Prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Evaluation von Iloprost in der frühen postoperativen Phase nach Lebertransplantation** (Prof. Dr. Utz Settmacher) BMBF CSCC

ZKS-Leistungen: Projektmanagement, Biometrie (siehe S. 72)

The Centre for Clinical Studies (ZKS according to the German acronym) was founded in 2008 as an independent academic service institution of the University Hospital Jena. The ZKS supports clinicians and scientists in planning, conducting, analysing and reporting clinical trials.

- In 2010: Extension of personnel from five to ten staff members working in the fields of project management, data management and documentation, clinical monitoring, study design and biostatistics
- **Principle tasks:** Implementation of the infrastructure for clinical trials, consulting, supporting the preparation of grant proposals, study support, training of study personnel
- **Key partners at Jena University Hospital:** Institute of Medical Statistics, Information Sciences and Documentation (Biostatistics, Epidemiology); Centre for Sepsis Control and Care CSCC (Site Management Unit, Sepsis Data Unit)

At present, the ZKS supports twelve studies in the medical specialties surgery, obstetrics, paediatrics, cardiology, intensive care, general medicine, geriatric medicine, neurology and gastroenterology. Among those studies are eleven academically initiated studies, nine multi-centre studies and six studies according to the regulatory requirements of the Medicinal Products Act.

### Key Projects

**MOREPrePARd: Microparticle Orientated Risk Evaluation and Prediction of Preeclampsia Among Risk Gravidas – a multicenter prospective phase I prognostic marker study**

ZKS tasks: Project management, study assistance, data management, monitoring, biostatistics (see p. 83)

**PRAISE: A prospective, multi-center, randomized, double blinded, placebo-controlled study for the evaluation of iloprost in the early postoperative period after liver transplantation**

ZKS tasks: Project management, biostatistics (see p. 73)

Leiter: Günter Ditze  
 Adresse: Teichgraben 8, 07743 Jena  
 Guenter.Ditze@mti.uni-jena.de  
 www.uniklinikum-jena.de/Zentralwerkstatt.html



Druckluftermometer/ pneumatic ergometer

The central research workshops consist of a mechanics and an electronics department, with nine staff members working on various issues from research and teaching. Our services comprise the development of new medical and scientific devices and equipment, the supervision of the students' practical course at the Institute of Physiology, repair service for laboratory equipment and advisory service on technological matters.

### Equipment

In the mechanics department there are two computerized numerical control (CNC) lathes, three conventional milling machines, three conventional lathes, an electric power shear, a bending machine for synthetic material, a tungsten-inert gas welder, an acetylene welder and several small machine tools. The software platforms "Autodesk-Inventor" and "Megacad" are available for construction design. In the electronics department, two work places for electronics engineering and one for microscopy are located. The simulation of designed circuits and the layout of circuit boards can be tested on the software platforms "Orcad" and "Eagle". Furthermore, software engineering for various microcontrollers is done in-house.

### Development projects

- Messanordnung zur Bestimmung der „schmerzhaften Hitzegrill-Illusion“ am Menschen, an Mäusen und an Katzen (Institut für Physiologie I)
- Mini-Sauerstoffsensoren für die Untersuchung von Herzzellen (Institut für Physiologie II)
- pneumatisches Steuergerät (Airpuff) mit 8 unabhängig ansteuerbaren Kanälen und variabler Druckeinstellung und ein drehbarer Probenhalter mit Pneumatiktrieb für Applikationen im MRT für die neurologische Grundlagenforschung.
- pneumatisches Steuergerät mit 6 Kanälen zur Nutzung von Applikationen im MEG (Institut für Medizinische Psychologie)
- Messkammeraufbau für die *in vitro* Beobachtung einer Retina unter einem Spezialmikroskop für die Augenklinik.
- Messplatz zur reproduzierbaren Bestimmung der Falttiefe an Gesichtspartien (Klinik für Hautkrankheiten)
- Druckluftermometer für Anwendungen im MRT (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie)
- 20-Kanal Stromquelle für die Konditionierung von Mäusen auf einem Laufband (AG Experimentelle Anästhesiologie)
- aufwändige Mehrkanal-Ableitelektroden für die Erforschung von Bewegungsmustern an Ratten und Reptilien (AG Motorik)
- Herstellung von Teilen für die Arbeitsgruppe Biomechanik (Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie)
- Software-Unterstützung bei Vorarbeiten zum inzwischen erfolgreich gestarteten Verbundprojekt HighOmics (Institut für Biochemie I)
- measuring arrangement for the identification of the so-called "painful grill illusion" on human beings, mice and cats for the Institute of Physiology I
- miniature oxygen sensor for the examination of heart cells for the Institute of Physiology II.
- pneumatic control device (Airpuff) with eight independent selectable channels, variable pressure adjustment and a rotary sample disc with a pneumatic actuator for applications in MRI scanners in neurologic fundamental research.
- pneumatic control device with six channels for the use of applications in MEG scanners (Institute of Medical Psychology)
- measuring chamber design for the *in-vitro* examination of the retina under a special microscope (Clinic of Ophthalmology)
- measuring station for the reproducible determination of wrinkle depth in areas of the face (Clinic of Dermatology)
- pneumatic ergometer for the use in MRT scanners (Institute of Diagnostic and Interventional Radiology)
- current source with 20 channels for the conditioning of mice on a treadmill (Experimental Anaesthesiology Group)
- complex multi-channel recording electrodes for research on the pattern of movement on rats and reptiles (Motor Function Group)
- components for the group "biomechanics" of the Clinic of Trauma and Reconstructive Surgery
- software support in preliminary work for the now successfully launched joint project HighOmics (Institute of Biochemistry I)

Die Notfallaufnahme am Universitätsklinikum Jena ist ein eigenständiger interdisziplinärer Fachbereich und fungiert als Dienstleister des gesamten Klinikums. In dieser Funktion versorgt sie alle Notfälle der Stadt Jena, des Saale-Holzland-Kreises sowie angrenzender Rettungsdienstbereiche mit jährlich etwa 30.000 Patientenkontakten. Das Spektrum umfasst dabei Bagatelverletzungen und -erkrankungen bis hin zur Versorgung Schwerverletzter und lebensbedrohlich erkrankter Patienten.

Das Team der Notaufnahme engagiert sich in der Facharztzubereitung für Allgemeinmediziner und ermöglicht Ärzten des Klinikums auf Rotationsbasis eine Weiterbildung im Bereich der Akut- und Notfallmedizin. Medizinstudierende können Famulaturen, Notfallpraktika und Abschnitte des Praktischen Jahres in der Notaufnahme absolvieren, die auch an der Ausbildung von Pflegepersonal, Rettungssanitätern und medizinisch-technischem Personal beteiligt ist.

## Forschungsprojekte

### Pro-ADM-Studie (Dipl. Med. Raik Schäfer), 2009

Zusammen mit der Firma und den Pulmonologen wurde ein Behandlungsprotokoll entwickelt. Ziel ist ein schnelleres Behandlungsmanagement bei Patienten mit ambulanter Pneumonie.

### Studie: Unterschiedliche Kühlmethoden zur Hypothermie nach Herzstillstand (Dr. Rüdiger Pfeiffer), 2008-2009

Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand und erfolgreicher Reanimation wurden mit Hilfe verschiedener spezielle Kühlsysteme gekühlt, das klinische Outcome erfasst, verglichen und ausgewertet.



Abb.: Übergabe des Patienten im Schockraum  
Fig.: Handing over in the trauma room

### MEDUSA: Medizinisches Weiterbildungsprogramm zur Fokuskontrolle und Antibiotikatherapie bei Sepsis (Dr. Frank Bloos, Prof. Dr. Konrad Reinhart), BMBF (CSCC), 2010-2009

Ziel ist die frühzeitige Erkennung und schnelle Primärversorgung von Sepsispatienten. Zu diesem Zweck wird ein multimodales Weiterbildungs- und Trainingskonzept untersucht. Insgesamt nehmen derzeit deutschlandweit 46 Kliniken teil.

## Herausragende Leistungen

Dipl. Med. Raik Schäfer stand als Kongresspräsident der 4. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft Interdisziplinäre Notfallaufnahme im Oktober 2009 in Weimar vor.

Leiter: Dipl. Med. Raik Schäfer  
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena  
schaefer@med.uni-jena.de  
www.zna.uniklinikum-jena.de

As an independent unit, the emergency department is a partner for all clinical centers at Jena University Hospital. Its interdisciplinary team treats all emergencies in the region of Jena, i.e. approximately 30,000 patients per year.

The team is involved in the specialist training for general practitioners and enables training in acute care and emergency medicine for physicians of the Hospital. Medical students are offered clerkships and internships, and they can pass a part of their practical year in the emergency department.

## Research projects

### Pro-ADM-Studie

In co-operation with the company and pulmonologists we developed a treatment protocol. Objective is a faster therapeutic management for patients with ambulatory pneumonia.

### Study: Hypothermia after cardiac arrest in clinical practice with different cooling methods

After cardiovascular arrest and successful resuscitation, patients were cooled with the help of various special cooling systems. The clinical outcomes were recorded, compared and evaluated.

### MEDUSA: Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics

The project is conducted as a prospective clinical randomized trial (CRT) with 46 hospitals from all parts of Germany and of all sizes participating. Its aim is to investigate whether a multimodal and interdisciplinary training concept for the early recognition and standardized treatment of patients with sepsis improves time to administration of first antibiotic and survival of patients.

## Outstanding achievements

Raik Schäfer chaired over the 4th annual meeting of the German society of interdisciplinary emergency departments in Weimar in 2009.

## Publications

- Hohenstein C. Risikomanagement und die Rolle des Critical Incident Reporting Systems, Forum der Medizindokumentation und Medizininformatik, 2009, 3:126-128
- Hohenstein C, Herdtle S. Unexpected death from a colloid cyst, Int J Emerg Med, 2010, 3:65-6
- Fleischmann T, Hohenstein C. Synkopen - Diagnose und Risikofaktoren, Notarzt 2010; 26:73-84
- Hohenstein C, et al. Critical incidents during prehospital cardiopulmonary resuscitation: what are the problems nobody wants to talk about? Eur J Emerg Med. 2010, doi: 10.1097/MEJ.0b013e32833b1a61
- Platz E, et al. Comparison of Web-Versus Classroom-Based Basic Ultrasonographic and EFAST Training in 2 European Hospitals, Ann Emerg Med, 2010, 56:660-7