



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
Jena

10 Jahre
Years


Center for Sepsis
Control & Care 

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Inhalt

Center for Sepsis Control and Care	2
Vorwort	4
Zehn Jahre Center for Sepsis Control and Care in Jena	8
Sepsis	10
CSCC im Überblick	14
Forschung und Behandlung	18
Bugs - schwer behandelbare Infektionen	20
Drugs – neue Strategien für antimikrobielle Therapien	26
Damage – gezielte Strategien gegen Organversagen	30
Repair – Rehabilitation und Erforschung lang- und mittelfristiger Folgen der Sepsis	36
Forschungsinfrastruktur	44
Ein interdisziplinäres Netzwerk	48
Aus- und Weiterbildung	50
Erfolge des wissenschaftlichen Nachwuchses im CSCC	52
Öffentlichkeitsarbeit	58
Sepsis- und Infektionsforschung in Zeiten von COVID-19	60
Danksagung	66
CSCC-Vorstand	67
Wissenschaftlicher Beirat	67
Impressum Imprint	68

Contents

EN

Center for Sepsis Control and Care	3
Zehn Jahre Center for Sepsis Control and Care in Jena (in German only)	8
Sepsis	11
The CSCC at a glance	15
Research and health care	19
Bugs – difficult-to-treat infections	21
Drugs – novel strategies for antimicrobial therapy	27
Damage – targeted strategies in organ failure	31
Repair – post-acute care and (long-term) outcome research	37
Research infrastructure	45
An interdisciplinary network	49
Training and career development	51
Achievements of junior researchers in the CSCC	53
Outreach	59
Sepsis and infection research in times of COVID-19	61
Acknowledgments	66
CSCC Board of Directors	67
Scientific Advisory Board	67



Center for Sepsis Control and Care



Das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Sepsis und Sepsisfolgen (Center for Sepsis Control & Care, kurz CSCC) ist eines von acht integrierten Forschungs- und Behandlungszentren, die zehn Jahre lang vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden bzw. wurden. Das CSCC ist am Universitätsklinikum Jena (UKJ) angesiedelt und widmet sich der Erforschung der Sepsis und deren Folgeerkrankungen. Hierbei betrachten Forscherinnen und Forscher alle Aspekte der Erkrankung, von der Risikobewertung und Prävention über die Akutbehandlung bis hin zur Nachsorge.

Die Ziele des CSCC sind

- *Reduktion der sepsisbezogenen Krankheitslast durch verbesserte Diagnostik und Behandlung,*
- *Entwicklung attraktiver Karriereoptionen in der klinischen Forschung und*
- *Etablierung eines optimalen Umfelds für klinische Forschung.*

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Leserinnen und Leser,

das Jahr 2020 ist für uns ein ganz besonderes. Zum einen besteht das Center for Sepsis Control and Care seit nunmehr zehn Jahren. Zum anderen konnten wir diesen Jahrestag nicht, wie geplant, mit einem Symposium begehen. Denn dieses Jahr ist auch eines, das uns die Tragweite und Gefahr durch Infektionen nur allzu deutlich vor Augen führt und auch verdeutlicht, dass alle Erfolge der vergangenen Jahre lediglich Schritte auf dem Weg zu nachhaltigen Verbesserungen von Prävention, Behandlung und Nachsorge von lebensbedrohlichen Infektionen und Sepsis sind.

Obwohl zahlreiche Fragen noch unbeantwortet sind oder erste Lösungen zu neuen Problemstellungen führten, hat sich seit der Gründung des CSCC in der Sepsisforschung Vieles bewegt. Stolz blicken wir auf Erreichtes zurück und wollen in der vorliegenden Broschüre einen kleinen exemplarischen Überblick über Entwicklungen und Erfolge der letzten zehn Jahre geben. Zugleich möchten

wir noch laufende Vorhaben und geplante Weiterentwicklungen vorstellen, denn kaum etwas veranschaulicht den Erfolg des Zentrums so deutlich wie die klaren Zukunftsperspektiven. Strukturell wird das CSCC als Zentrum am Universitätsklinikum Jena fortbestehen und sich auch künftig den Herausforderungen der Erforschung von lebensbedrohlichen Infektionen und Sepsis als auch in der Verbesserung der entsprechenden Versorgungsstrukturen stellen.

Wir bedanken uns an dieser Stelle bei allen Förderern, Unterstützern und Kooperationspartnern, die die Gründung und Entwicklung des CSCC ermöglicht und begleitet haben.

Prof. Dr. Michael Bauer

Prof. Dr. Bettina Löffler

Prof. Dr. André Scherag

Vorstandssprecher des CSCC

Center for Sepsis Control and Care

The Center for Sepsis Control & Care (CSCC) is one of eight Integrated Research and Treatment Centers funded for ten years by the Federal Ministry for Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF). The CSCC is an institution at the Jena University Hospital (JUH) and addresses sepsis research covering all aspects of the disease and its sequelae. Topics include risk assessment, prevention, and acute care as well as long-term sequelae and rehabilitation.

The CSCC strives to

- *reduce the burden of sepsis by improving diagnostics and treatment,*
- *develop attractive career prospects in clinical research, and*
- *establish an optimal environment for excellent clinical research.*



Dear Ladies and Gentlemen,
Dear readers,

The year 2020 is a special one for us. On the one hand, the Center for Sepsis Control and Care has been established ten years ago. On the other hand, we could not celebrate this anniversary with a symposium, as originally planned. Because this year has also shown us all too clearly the importance and danger of infectious diseases; it also makes clear that all the successes of the past years are merely steps on the way to sustainable improvement in the prevention, treatment and follow-up care of life-threatening infections and sepsis.

Although many questions still remain unanswered and initial solutions tended to raise new questions, much has been accomplished in sepsis research since the CSCC was founded. We are proud to look back on achievements and in this brochure we give a small, exemplary overview of developments and successes of the last ten years. At the same time, we present still ongoing projects and planned further

developments, because hardly anything illustrates the success of the Center better than the clear prospects for the future. Structurally, the CSCC will persist as a center at the Jena University Hospital and will continue to face the challenges of research into life-threatening infections and sepsis as well as regarding the improvement of the corresponding patient care.

We would like to take this opportunity to thank all sponsors, supporters and cooperation partners who made the foundation and development of the CSCC possible and contributed to its success.

Prof. Dr. Michael Bauer

Prof. Dr. Bettina Löffler

Prof. Dr. André Scherag

Speakers of the CSCC Board of Directors

Vorwort

Prof. Dr. Veronika von Messling
Bundesministerium für Bildung und Forschung



Einem Großteil der Bevölkerung ist mittlerweile bewusst, dass Sepsis eine häufige und ernstzunehmende Erkrankung ist. Dies ist nicht zuletzt dem unermüdlichen Engagement der Jenaer Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu verdanken.

Grundsätzlich kann jede Infektion eine Sepsis verursachen; auch schwere Covid-19-Verläufe gehen häufig mit einer Sepsis einher. Die Erkrankung endet oft tödlich, aber auch Überlebende leiden häufig noch lange an den körperlichen und psychischen Folgen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert daher bereits seit vielen Jahren die Forschung in diesem Bereich.

Damit der gesamte Behandlungspfad einer Sepsiserkrankung abgedeckt werden kann, sind multidisziplinäre Ansätze unabdingbar. Mit dem Aufbau des Integrierten Forschungs- und

Behandlungszentrums Sepsis und Sepsisfolgen (IFB CSCC) in Jena hat das BMBF ein Erfolgsmodell geschaffen, das Forschung mit Versorgung vereint. Das zahlt sich auch unter den jetzigen Pandemie-Bedingungen aus: CSCC-Mitglieder sind nicht nur auf Landes- und Bundesebene an der Planung und Umsetzung des Krisenmanagements beteiligt, sondern wirken auch bei regionalen, nationalen und internationalen Studien mit, aus denen bereits erste Ergebnisse publiziert werden konnten.

Das CSCC beweist als eines der acht geförderten Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren, dass mit diesen Modellzentren die richtigen Strukturen aufgebaut wurden, um Innovationen in der deutschen Universitätsmedizin umzusetzen. Während des zehnjährigen Förderzeitraums hat das BMBF insgesamt rund 370 Millionen Euro für die Zentren zur Verfügung gestellt, um die Forschung zu wichtigen Krankheitsgebieten zu fördern und Organisationsstrukturen für klinische Spitzenforschung aufzubauen. Das CSCC entwickelte sich in diesem Zeitraum zu einem führenden Zentrum für Sepsis-Forschung und -therapie in Deutschland. Die Erfolge dieser langjährigen Arbeit werden in dieser Broschüre vorgestellt. Hierzu gehört unter anderem die Entwicklung eines Schnelltests, der Antibiotikaresistenzen bei Krankheitserregern zuverlässig nachweist. Er ist das Ergebnis einer beispielhaften Kooperation zwischen dem Universitätsklinikum, der Universität sowie dem

Leibniz-Institut für Photonische Technologie am Standort Jena. Aber auch standortübergreifend ist das CSCC in seinen Kooperationen erfolgreich: Als Partner des SMITH Konsortiums der Medizininformatik-Initiative leistet der Standort Jena einen Beitrag für den zielgerichteten Einsatz von Antibiotika zur Bekämpfung bakterieller Infektionen.

Die herausragende Leistung des CSCC hat dazu beigetragen, Spitzenforschung am Standort Jena zu etablieren. Der Aufbau eines neuen Leibniz-Zentrums für Photonik in der Infektiologie in Jena wird die bereits etablierte Zusammenarbeit dauerhaft stärken.

Für die Zukunft wünsche ich Ihnen weiterhin viel Erfolg!

Prof. Dr. Veronika von Messling

Abteilung Lebenswissenschaften,
BMBF

Vorwort

Wolfgang Tiefensee

Thüringer Minister für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft

Die COVID-19-Pandemie führt 2020 selbst wissenschaftsfernen Laien deutlich vor Augen, wie verwundbar wir Infektionskrankheiten immer noch gegenüberstehen. Im aufklärerischen Sinne mag das ein Vorteil sein, doch ist es nicht frei von Ironie, wenn von den Anti-Pandemie-Maßnahmen auch diejenigen betroffen sind, die diese Aufklärung am allerwenigsten nötig haben. Aber wer sollte besser als Infektionsmediziner*innen und Sepsisforscher*innen wissen, dass gegen gefährliche neue und alte Keime vor allem auch konsequent vorgegangen werden muss?

Die notwendige Absage des CSCC-Jubiläums-Symposiums ist bedauerlich, weil hier eine Institution gewürdigt werden sollte, die auf zehn sehr erfolgreiche Jahre zurückblickt. Stattdessen bilanziert nun diese Broschüre die Arbeit des Center for Sepsis Control and Care. Diese Bilanz ist so breit gefächert, dass es ungerecht würde, wollte man einzelne Punkte hervorheben. Ich möchte stattdessen den systemischen Ansatz betonen, mit dem im CSCC das sehr komplexe Feld der Sepsis untersucht wird. In einer weiter hochspezialisierten Disziplin bietet das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum CSCC die Chance zu einer medizinischen, psychologischen und sozialen Gesamtschau der Sepsis und ihrer Folgen. Das scheint mir dem Patienten, der Patientin gerecht zu werden, die die bestmögliche Behandlung bekommen sollen. Denn deren Qualität hängt nicht zuletzt von der Fähigkeit ab, auf die subjektive

Besonderheit jedes einzelnen Falls einzugehen. Zentren wie das CSCC dienen der Idee einer modernen, technisch unterstützten Medizin, die effektiv und wirkungsvoll ist, ohne gleichzeitig als anonym empfunden zu werden.

Das Auftreten der Sepsis als tödliche Komplikation bei schweren COVID-19-Verläufen macht in diesem Jahr sehr präsent, wie notwendig detailliertes Verständnis und komplexe Bekämpfung der Sepsis und ihrer Folgeerscheinungen generell sind. Damit wächst die Bedeutung der im CSCC verbundenen Institutionen und ihrer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in einem Ausmaß, das nicht abzusehen war, als die Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren durch das BMBF eingerichtet wurden. Die Tragweite der damaligen Entscheidung pro CSCC erschließt sich vollständig erst im Jubiläumsjahr. Auch als Mitglied des Kuratoriums der Sepsis Stiftung und Botschafter des World Sepsis Day begrüße ich deshalb die Verstetigung des CSCC von ganzem Herzen. Ich wünsche dem Zentrum viele weitere erkenntnisreiche Jahre im Einsatz für Patientinnen und Patienten, die von Sepsis betroffen sind.

Ihr

Wolfgang Tiefensee

Thüringer Minister für Wirtschaft,
Wissenschaft und Digitale
Gesellschaft



Vorwort

Prof. Dr. Walter Rosenthal

Präsident der Friedrich-Schiller-Universität Jena



Sepsis ist eine globale Gefahr. Die Corona-Pandemie führt uns dies gegenwärtig deutlich vor Augen: Immer mehr wissenschaftliche Daten zeigen, dass COVID-19 Sepsis verursachen kann. Bei schweren Verläufen ist sie häufig die Todesursache.

Die Sepsisforschung hat in den vergangenen Jahren wichtige Fortschritte erzielt, auch dank der Arbeit des Center for Sepsis Control and Care (CSCC). In mehr als 160 Projekten haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des CSCC unter anderem molekulare Mechanismen identifiziert, die zum septischen Organversagen beitragen und einen Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Therapie bieten. Sie haben ein thüringenweites Meldesystem für Krankenhausinfektionen aufgebaut, sie waren beteiligt an der Entwicklung eines Schnelltests zu Antibiotikaresistenzen und sie haben mit der Mitteldeutschen Sepsis Kohorte die weltweit größte Kohortenstudie begonnen, die systematisch die Folgen einer Sepsis untersucht – um nur einige Meilensteine zu nennen.

Im Jenaer Sepsis-Netzwerk ist das CSCC ein wichtiger Partner und dabei in mehrfacher Hinsicht etwas Besonderes: Das Center bringt die Wissenschaft ans Krankenbett, indem es bestehende Forschungskompetenzen bündelt und grundlagenorientierte, translationale und klinisch angewandte Forschung verbindet. Das CSCC gehört fest zum Forschungsprofil der Friedrich-Schiller-Universität

und hat wesentlichen Anteil an der erfolgreichen Einwerbung großer Verbünde. Bestes Beispiel ist das Exzellenzcluster „Balance of the Microverse“ – tragende Säule der Profillinien LIGHT und LIFE der Universität Jena. Darüber hinaus ist das CSCC nicht nur Forschungs- und Behandlungszentrum, sondern auch Zentrum für den wissenschaftlichen Nachwuchs: Das Karriereprogramm des CSCC fördert Studierende und Promovierende sowie junge Assistenzärztinnen und Assistenzärzte. Ihnen bietet das CSCC das optimale Umfeld, ihre ärztliche und wissenschaftliche Tätigkeit miteinander zu vereinbaren.

Kurz: Das CSCC ist aus der Jenaer Forschungslandschaft sowie aus der nationalen und internationalen Sepsisforschung nicht mehr wegzudenken. Es ist eine Marke geworden. Ich freue mich daher, dass das CSCC – nach 10jähriger Förderung durch das BMBF – in Zukunft als eigenes Zentrum des Universitätsklinikums weitergeführt wird. In den kommenden Jahren wird es darum gehen, das CSCC zu einem internationalen Kompetenzzentrum für lebensbedrohliche Infektionen auszubauen. Dafür wünsche ich viel Erfolg!

Prof. Dr. Walter Rosenthal

Präsident der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Vorwort

Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius
Universitätsklinikum Jena

Bislang über 800 Fachpublikationen, insgesamt über 160 Projekte und davon 37 klinische Studien, die mehr als 20.000 Teilnehmer einschließen – der Erfolg des CSCC lässt sich gut in Zahlen fassen. Was zählt, ist aber weit mehr: Das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum für Sepsis und Sepsisfolgen hat mit seiner Arbeit dafür gesorgt, dass Sepsis und schwer behandelbare Infektionen in einem Atemzug genannt werden mit Jena als Forschungsstandort. Mit Nachhaltigkeit hat das Zentrum das wissenschaftliche Arbeiten am Universitätsklinikum Jena geprägt.

Für die Umsetzung des ehrgeizigen Forschungsprogramms des Zentrums schuf die Medizinische Fakultät wichtige infrastrukturelle Voraussetzungen: Sie erweiterte zum Beispiel das Zentrum für Klinische Studien und etablierte eine Integrierte Biobank am UKJ. Von diesen Einrichtungen profitieren jetzt alle klinischen Forschungsgruppen unserer Fakultät und deren Partner.

Das CSCC hat neue Strukturen zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses aufgebaut, die eine wissenschaftliche Karriere in der Universitätsmedizin anstreben. Fast 100 Promovierende wurden und werden im CSCC ausgebildet. Die Research Training Group bietet nicht nur diesen, sondern auch Post-Docs in den Naturwissenschaften und der Medizin ein Mentoring- und Trainingsprogramm. Das lieferte die Anregung für das neue vereinheitlichte

Förderkonzept der Fakultät, das alle Karrierestufen berücksichtigt.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des CSCC sind führend in den Bereichen der klinischen Sepsisforschung, der Pathogenforschung und Infektionsbiologie sowie der Rehabilitationsmedizin. Sie koordinieren erfolgreich mehrere nationale und internationale Forschungsnetzwerke und konnten beitragen zur Einwerbung weiterer, überregional sichtbarer Förderungen. Als Beispiele seien hier das Exzellenzcluster Microverse, der Forschungscampus Infecto-Gnostics oder das Leibniz-Zentrum für Photonik in der Infektionsforschung genannt.

Mit seinen Studien- und Vernetzungsprojekten leistet das CSCC auch einen wichtigen Beitrag zur Qualitätssicherung in der klinischen Versorgung. In der ersten Förderphase beispielsweise erfasste die krankenhausesweite ALERTS-Studie alle nosokomialen Infektionen in unserem Klinikum und evaluierte Maßnahmen zur Infektionsprävention. Ganz aktuell sind CSCC-Mitglieder in intensivmedizinischen Studien eingebunden, die nach besseren COVID-19-Therapien suchen.

Die Expertise des Zentrums ist jetzt, bei der Bewältigung der Corona-Pandemie, gefragter denn je: Seine Mitglieder beraten Entscheidungsgremien, sie überarbeiten Behandlungsleitlinien und entwickeln Diagnostikkonzepte. Die Zentrumsstruktur ist dabei von



großem Vorteil. Deswegen wird das CSCC als interdisziplinäres Zentrum am Universitätsklinikum Jena weiter bestehen und die Aktivitäten im Forschungsschwerpunkt Sepsis und Infektionsmedizin koordinieren. Auf diese Weise wird es auch künftig das wissenschaftliche Profil des UKJ wesentlich mitbestimmen.

Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius

Vertreter des Dekans
Medizinische Fakultät
Universitätsklinikum Jena

Zehn Jahre Center for Sepsis Control and Care in Jena

Professor Konrad Reinhart ML, Senior Professor für Sepsis Awareness and Advocacy Charité Universitätsmedizin, Berlin



ist, haben 2009 die damaligen Klinikdirektoren der Kliniken für Anästhesiologie und Intensivmedizin (K. Reinhart), Gastroenterologie und Infektiologie (A. Stallmach), Neurologie (O. Witte) und der Direktor des Hans-Knöll-Instituts (A. Brakhage) die Antragsstellung übernommen. Die Antragsteller haben sich, unter Berücksichtigung des mit der Fördermaßnahme für IFBs verbundenen Ziels, zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses beizutragen, zwei Jahre nach der erfolgreichen Etablierung des CSCC aus dem Vorstand des CSCC zurückgezogen.

Nichts unterstreicht die Bedeutung der Notwendigkeit einer am Patienten orientierten Forschung zur Sepsis mehr als die Jahrhundert-Pandemie durch COVID-19. Dass COVID-19 eine der zahlreichen Infektionserkrankungen ist, die zu einer tödlichen Sepsis und erheblichen Langzeitfolgen bei den Überlebenden führen kann, hat sowohl die WHO als auch die Bundesregierung anerkannt.

Rückblick

Es war das Ziel der Antragsteller für dieses Integrierte Versorgungs- und Behandlungszentrum (IFB), die Prävention, Diagnose und das klinische Management von Sepsis und die Behandlung von Sepsisfolgen zu verbessern. Getragen vom Verständnis, dass Sepsis eine interdisziplinäre Herausforderung

Das CSCC hat erheblich dazu beigetragen, dass: i. der Wissenschaftsrat bestätigt hat, dass Sepsis der erste wissenschaftliche Schwerpunkt der Medizinischen Fakultät war, der die Kriterien des Wissenschaftsrats erfüllt, ii. weitere große Verbundprojekte zur Sepsis und Infektionsforschung durch die Medizinische Fakultät, die FSU und die außeruniversitären Forschungsinstitute am Campus Beutenberg mit einer Gesamtfördersumme im dreistelligen Millionenbereich eingeworben werden konnten und iii. Jena in Deutschland und international als einer der führenden Forschungsschwerpunkte zur Sepsis anerkannt ist.

Forscherinnen und Forscher des CSCC haben mit Ihren Forschungsarbeiten zur Epidemiologie der Sepsis wichtige Voraussetzungen

dafür geschaffen, dass es möglich wurde, das lange völlig vernachlässigte Thema ins Bewusstsein der Öffentlichkeit und bei den politischen Entscheidungsträgern zu rücken. Für die nationale und internationale Sichtbarkeit des CSCC war die enge Kooperation mit der Global Sepsis Alliance (GSA) und der Sepsis-Stiftung, die unter dem Dach des CSCC angesiedelt waren, sehr hilfreich.

Damit hat das CSCC auch einen erheblichen Anteil an den nicht zuletzt auch aus Patientenperspektive erfreulichen internationalen und nationalen Entwicklungen im Sinne der Verbesserung der Aufmerksamkeit, Prävention und Behandlungsqualität von Sepsis. Ein Meilenstein war die 2017 von der WHO verabschiedete Resolution „Improving the Prevention, the Recognition, Diagnosis, and Clinical Management of Sepsis“, die befördert wurde durch eine 2016 veröffentlichte Publikation von Forscher*innen des CSCC 2016 „Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis – Current estimates and limitations“, durch die Inaugurierung der World Sepsis Day Bewegung durch die Global Sepsis Alliance (GSA) und durch die starke politische Unterstützung des damaligen deutschen Gesundheitsministers auf Ebene der WHO.

Die Resolution gilt international als Durchbruch bei der Bekämpfung

der Sepsis, weil in ihr die Mitgliedsstaaten der UN dringend auffordert werden, Sepsis in ihre nationalen Gesundheitsstrategien zu übernehmen. Sie ist aber auch unter forschungspolitischen Gesichtspunkten sehr wichtig, weil sie nicht nur die Bedeutung von innovativen Diagnostika und Therapeutika betont, sondern auch auf die Dimension der Krankheitslast durch Sepsis und Sepsisfolgen und die Tatsache hinweist, dass die Mehrzahl der Sepsis-Patienten durch bessere Prävention und Therapie überleben könnte.

Wie wichtig die Forschungsanstrengungen und Anstrengungen zur Verbesserung der Früherkennung und Diagnose sind, zeigen die aktuell jährlich auf fast 50 Millionen geschätzten Sepsisfälle und die damit einhergehenden 11 Millionen Todesfälle. Diese Zahlen ergeben sich aus einer Publikation der Autoren des Global Burden of Disease Reports und aus dem ebenfalls 2020 von der WHO erstmals herausgegebenen Global Sepsis Report. An beiden Publikationen waren aufgrund ihrer Vorarbeiten auch Mitarbeiter*innen des CSCC beteiligt.

Die Forschungsergebnisse des CSCC haben auch dazu beigetragen, dass der beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angesiedelte Innovationsfonds derzeit fünf Versorgungsforschungsvorhaben mit Bezug zum Thema Sepsis fördert. Erfreulicherweise ist die Mehrzahl dieser Projekte am UKJ bzw. bei der Sepsis-Stiftung angesiedelt. Darüber hinaus waren die in der CSCC MEDUSA-Studie aufgezeigten Defizite bei der Sepsisidentifizierung an deutschen Krankenhäusern für ca. 70 deutsche Krankenhäuser ein wesentlicher Anlass, sich an dem am UKJ angesiedelten Deutschen

Qualitätsbündnis Sepsis zu beteiligen. Die Ergebnisse dieser Studie haben auch zum Beschluss des G-BA beigetragen, ein für alle deutschen Krankenhäuser verpflichtendes Qualitätssicherungsverfahren zu entwickeln.

Ausblick

Die Forschungsfelder, die das CSCC für seine 2. Förderperiode gewählt hat, stehen erfreulicherweise in engem Zusammenhang mit den Forderungen der WHO-Resolution zur Verbesserung der Diagnose und Therapie der Sepsis. Dies gilt beispielhaft für den Schwerpunkt „Repair“, der in der WHO Sepsis Resolution mit der Forderung nach verbesserten Angeboten für die Therapie von Sepsisfolgen adressiert wird. Die weitgehende Identität der Folgen von COVID 19 mit den Sepsisfolgen durch andere Infektionen bestätigt die Bedeutung dieses Schwerpunkts. Was zu lange im CSCC gefehlt hat, sind entsprechende Therapieangebote in einer Post-Sepsis-Ambulanz. Durch die nach wie vor weltweit einzigartige Mitteldeutsche Sepsiskohorte bieten sich sehr gute, einzigartige Voraussetzungen zur Erforschung und Behandlung von Sepsisfolgen.

Bei der Entwicklung der Forschungsstrategie für die nächsten zehn Jahre kann das CSCC den Umstand nutzen, dass durch COVID-19 das Verständnis für die Krankheitslast durch Infektionen und Sepsis bei allen Stakeholdern einschließlich der Politik und der Wirtschaft erheblich gestiegen ist. Auf Initiative der GSA wird es zu dem engen Zusammenhang zwischen COVID-19 und Sepsis ein gemeinsames Statement geben, das von der WHO, der GSA und anderen internationalen Organisationen

wie ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) und SCCM (Society of Critical Care Medicine) unterstützt wird.

Meine persönlichen entscheidenden Lehren im Rückblick auf zehn Jahre CSCC sind, dass der Erfolg des CSCC auch in den kommenden zehn Jahren davon abhängen wird, ob a) die Strategie und die darauf basierenden Projekte ausreichend patientenorientiert sind, indem sie zur Verbesserung der Prävention und Behandlungsqualität beitragen oder einen Beitrag zu ungelösten medizinischen Problemen leisten und b) vom Geist einer interdisziplinären, wertschätzenden und transsektoralen Zusammenarbeit geprägt sind.

Diese beiden Faktoren waren die beiden wesentlichen Erfolgsgaranten im Rahmen der Antragsstellung. Sie stehen in vollem Einklang mit der Intention des BMBF für diese Fördermaßnahme, und ihre Berücksichtigung war auch wesentlicher Erfolgsgarant für die CSCC-Projekte, die durch herausragende Publikationsleistungen, adäquate und die Nachhaltigkeit sichernde Drittmittelwerbungen und große Sichtbarkeit auf internationaler und nationaler Ebene besonders hervorstechen. Ich wünsche dem CSCC auch für die nächsten zehn Jahre viel Erfolg mit derartigen Projekten.

Sepsis

Sepsis ist als lebensbedrohliche Organdysfunktion definiert, die durch eine fehlregulierte Antwort des Körpers auf eine Infektion ausgelöst wird.

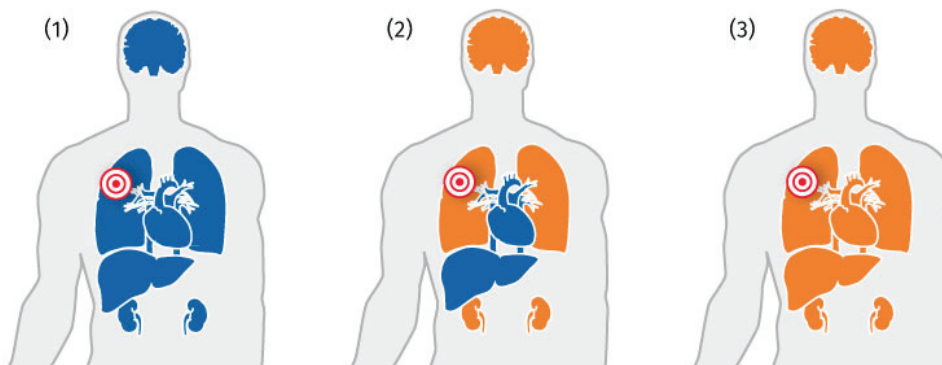
Organversagen ist dabei das Kriterium, das die Sepsis von unkomplizierten Infektionen unterscheidet. Damit ist Sepsis ein lebensbedrohlicher Zustand, der als Komplikation jeder akuten Infektion, wie Lungenentzündung oder Harnwegsinfektionen, aber auch nach Wundinfektionen auftreten kann. Eine Sepsis kann durch Bakterien, Viren oder Pilze ausgelöst werden.

280.000 Sepsis-Fälle und
über 80.000 Todesfälle
pro Jahr in Deutschland.

Knapp 50 Millionen Sepsis-Fälle und
etwa 11 Millionen Todesfälle
pro Jahr weltweit.

Wird sie nicht schnell erkannt und behandelt, kann sie zu Schock, Multiorganversagen und letztlich zum Tode führen. Mit jährlich über 280.000 neuen Fällen in Deutschland und einer Mortalität von ca. 30% steht die Sepsis momentan an dritter Stelle in der Sterblichkeitsstatistik.

Eine große Herausforderung bei der Behandlung stellen die vielfältigen Erkrankungen bzw. Erreger dar, die zu einer Sepsis führen können, sowie die verschiedenen zugrundeliegenden pathologischen Prozesse. Aktuelle Therapien sind überwiegend gegen den Erreger gerichtet bzw. dienen der Unterstützung und dem Ersatz von Organfunktionen. Nach wie vor gibt es kaum Therapien zur Modifikation der fehlregulierten Wirtsantwort. Weltweit blieben zahlreiche klinische Studien mit vielversprechenden Wirkstoffkandidaten erfolglos. Neuere Studien weisen jetzt darauf hin, dass dies auf die oben erwähnte große Heterogenität der Patientencharakteristika und Ätiologie zurückzuführen sein könnte.



1. Eine örtliche Infektion kann durch die Immunantwort nicht effektiv eingegrenzt werden. Pathogene und von ihnen produzierte Toxine lösen eine allgemeine Entzündungsantwort aus. Die Blutgefäße um den Infektionsherd erweitern sich und werden durchlässiger. Die Freisetzung von Botenstoffen erlaubt weißen Blutkörperchen, zur Pathogenabwehr durch die Gefäßwände in die Gewebe zu dringen. Im Zuge der Abwehrreaktion gerinnt das Blut in den Mikrogefäßen um die Infektionsstelle.
2. Diese Entzündungsantwort richtet sich primär gegen die Pathogene und ihre Toxine, führt jedoch zu Kollateralschäden: Zirkulierende Mediatoren beeinträchtigen die Funktion einzelner Organe, deren Funktion sich verschlechtert bis hin zum Organversagen.
3. Mehrere Organe versagen nacheinander oder gleichzeitig. In schweren Fällen fällt der Blutdruck dramatisch ab, das Herz rast, die Sauerstoffversorgung über die Lungen, und in der Folge der Organe und Gewebe, verschlechtert sich und der geistige Zustand des Patienten ist deutlich beeinträchtigt. Der Patient erleidet einen septischen Schock, sein Leben ist in akuter Gefahr.

1. A local infection cannot be limited by the body's defense mechanisms; pathogens and the toxins they produce can trigger a general inflammatory response. The blood vessels around the infection focus expand and become more permeable. The release of messenger substances allows white blood cells to penetrate the vascular walls into the tissues to fight the pathogens. The blood in the micro-vessels surrounding the infection coagulates as a defense mechanism.
2. While the inflammatory response is targeted to destroy pathogens or clear toxins, it also inflicts collateral damage: circulating mediators affect the function of individual organs, which start to deteriorate and then completely fail.
3. Several organs stop functioning, either sequentially or simultaneously. In severe cases, blood pressure drops dramatically, the heart races, the oxygen supply via the lungs, and consequently of the organs and tissues, deteriorates, and the patient's mental status is gravely impaired. The patient suffers a septic shock, putting his life in acute danger.

Sepsis



Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.

Organ dysfunction is the criterion that distinguishes sepsis from minor, self-limiting infections. Sepsis can arise as complication from any infection, such as pneumonia, but also following wound infection. Sepsis can be caused by bacterial, viral, or fungal infections. It can lead to shock, multiple organ failure, and death, especially if not recognized early and treated promptly. With annually more than 280.000 new cases in Germany and a lethality of ca. 30%, it currently ranks third in mortality statistics.

The diverse diseases and causative pathogens as well as the unclear underlying pathological processes complicate specific and targeted sepsis treatment. Sepsis therapies currently mainly rely on pathogen eradication and the support or replacement of impaired organ function. Therapies that target the failing host response are still largely unavailable. Numerous clinical trials worldwide, testing promising drug candidates, remained unsuccessful. Recent studies, however, indicate that this might be due to the above-mentioned heterogeneity in patient characteristics and etiologies.

280.000 Sepsis cases and more than 80.000 deaths per year in Germany.

Circa 50 millions of sepsis cases and approximately 11 millions of deaths per year worldwide.

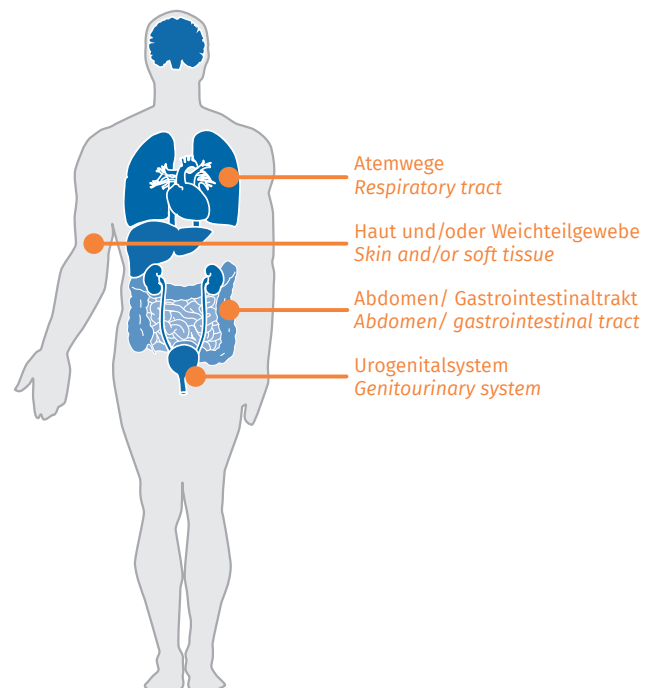


Abbildung rechts: Häufige Infektionsherde bei einer Sepsis.
Unten: Symptome einer Sepsis.

Figure (right): Common sources of septic infections.
Below: Symptoms of sepsis.



Verwirrung,
Orientierungs-
losigkeit

Confusion,
Disorientation



Atemnot,
Schnelle
Atmung

Shortness of breath
Rapid breathing



Niedriger
Blutdruck,
Hohe Herzfrequenz

Low blood pressure
High heart rate



Extremes
Krankheits-
gefühl

Extreme
discomfort



Fieber, Schüttelfrost
(gel. auch Hypothermie)

Fever, shivering
(sometimes hypothermia)



Schwitzen,
feuchte Haut

Sweating,
clammy skin

Aktuelle Bemühungen zu verbesserten und gezielten Strategien in der Sepsisbehandlung berücksichtigen:

- **Verbesserte Prävention und Diagnose.** Je schneller eine Sepsis erkannt wird, desto größer sind die Überlebenschancen des Patienten. Neben verbesserter Prävention kommt dabei der Beschleunigung der Diagnostik bzw. der Entwicklung neuer diagnostischer Methoden ein großer Stellenwert zu.
- **Schnelle und effiziente Behandlung von Infektionen.** Dies wird durch zunehmende Antibiotika-Resistenzen erschwert. Auch Fälle mit schwer behandelbaren Infektionen, die z. B. mit einer zunehmenden Zahl von invasiven Therapien in einer alternden Bevölkerung zusammenhängen, sind auf dem Vormarsch. Die Entwicklung neuer Antiinfektiva oder alternativer Strategien hinkt dieser Zunahme deutlich hinterher.
- **Weiterentwicklung adjunktiver Sepsistherapien.** Aktuelle Forschung hat u. a. zum Ziel, Gruppen von Patienten zu identifizieren, die von bestimmten adjunktiven oder immunmodulatorischen

Therapien profitieren können. Neben Ansätzen zu einer Präzisionsmedizin der Sepsis könnte auch gewebespezifischer Wirkstofftransport helfen, pharmakologische Sepsistherapien zu verbessern.

- **Behandlung von Sepsisfolgen.** Die Zahl der Sepsisüberlebenden steigt seit Jahren an, hauptsächlich aufgrund verbesserter intensivmedizinischer Versorgung. Das bedeutet jedoch auch, dass immer mehr Überlebende einer Sepsis an physischen, psychischen und kognitiven Spätfolgen leiden. Sie sind mit einem deutlichen Mangel spezifischer Rehabilitationsprogramme und Langzeitversorgung konfrontiert. Eine Sterblichkeit von 75% innerhalb von fünf Jahren nach der Krankenhausentlassung zeigt den dringenden Handlungsbedarf. Angesichts des demographischen Wandels sowie zunehmender operativer oder intensivmedizinischer Interventionen ist anzunehmen, dass der aktuelle Trend zu steigenden Fallzahlen auch in den kommenden Jahren anhalten wird.

Sepsis - Neudefinition und Kriterien

Was ist Sepsis und wie kann man sie schnell und sicher erkennen? In zwei Publikationen im *Journal of the American Medical Association* hat ein internationales Expertengremium sowohl die Definition der Sepsis überarbeitet, als auch klinische Kriterien zur Krankheitsbewertung evaluiert. **Forscher des CSCC gehörten der Expertengruppe an, die von internationalen Fachgesellschaften mit der Neufassung der Sepsis-Definition beauftragt worden waren.**

Sepsis ist als lebensbedrohliche Organdysfunktion zu definieren, die als Folge einer fehlregulierten Antwort des Körpers auf eine Infektion auftritt. Von einem septischen Schock ist die Rede, wenn besonders schwere Störungen der Zirkulation und des Stoffwechsels die Sterblichkeit deutlich erhöhen.

Des Weiteren wurden klinische Kriterien zur Einschätzung des Zustandes eines Patienten unter die Lupe genommen. Dabei zeigte sich, dass schon ein minimales Bewertungsschema zur Erkennung ausreicht: Zeigt ein Infektionspatient beschleunigte Atmung, niedrigen Blutdruck und veränderten

Bewusstseinszustand, so liegt der Verdacht einer Sepsis nahe. Dieses Schema kann einfach und ohne Ressourceneinsatz angewendet werden – also auch, wenn Labordaten und Geräte nicht schnell zur Verfügung stehen.

Die Anpassung der Sepsis-Definition ist jedoch ein kontinuierlicher Prozess, der angesichts neuer Erkenntnisse in der Zukunft fortgeführt werden muss.

Singer, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315, 801-810 (2016).*

Seymour, C. W. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315, 762-774 (2016).

* Unter den JAMA Editor's Picks „Best of the Decade (2010 - 2020)“

JAMA[®]

Editor's Picks 2010 - 2020

Current efforts to develop improved and targeted strategies in sepsis treatment, thus, consider:

- **Improved prevention and diagnosis.** The sooner sepsis is diagnosed correctly, the better are chances of survival. Besides improved infection prevention, the development of more rapid diagnostics are of outstanding importance.
- **Prompt and efficient treatment of infections.** This approach is threatened by increasing antibiotic resistances. Moreover, cases with difficult-to-treat infections are on the rise, which might be connected with increasing numbers of invasive therapies and an aging population. The development of novel anti-infectives and alternative treatment approaches is lagging behind this trend.
- **Advancement of adjunctive sepsis therapies.** Current research aims at identifying patient subgroups that could profit from specific adjunctive or immunomodulatory therapies. Besides precision

medicine approaches, targeted drug delivery might hold potential to improve pharmacological sepsis treatment.

- **Treatment of sepsis sequelae.** For years, survival rates have been increasing, predominantly due to improved intensive care and supportive therapies. This also means that increasing numbers of sepsis survivors suffer from physical, mental, and cognitive sequelae and are facing a clear lack of specific rehabilitation programs and long-term care. A mortality of 75% within five years after hospital discharge indicates a clear need for action. Given the demographic change together with augmenting options for surgical interventions and intensive care, this trend can be expected to continue.

Research Highlight



Sepsis – Novel definition and clinical criteria

What is sepsis and how can it be recognized promptly and reliably? In two publications in the *Journal of the American Medical Association* an international board of experts revised the definition of sepsis and evaluated the clinical criteria for the clinical assessment of sepsis. **Researchers and physicians of the CSCC were members of the expert group, which was commissioned by international medical associations to revise the definition of sepsis.**

Sepsis is now defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory, cellular and metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality.

In addition, clinical criteria for assessing the status of a patient were examined. It was demonstrated that even a minimal evaluation scheme is sufficient for diagnosis: If a patient with infection exhibits rapid breathing, low blood pressure, and altered mental

status, sepsis must be suspected. This scheme can be applied easily and with no resources – i.e., even when laboratory data and equipment are not readily available.

However, the adaptation of the sepsis definition is an ongoing process that must be continued in the future in view of new findings.

Singer, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315, 801-810 (2016).*

Seymour, C. W. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315, 762-774 (2016).

* Among the JAMA Editor's Picks "Best of the Decade (2010 - 2020)"

JAMA[®]

Editor's Picks 2010 - 2020

CSCC im Überblick

*Etablierung von zentraler
Infrastruktur für die patienten-
orientierte Forschung*

*160 Forschungsprojekte
und Studien*

*Über 800 Publikationen
mit CSCC-Affiliation*

Als eines von acht vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten „Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren“ wurde das Center for Sepsis Control and Care (CSCC) vor zehn Jahren gegründet. Ausgehend von starken Forschungsgruppen auf den Gebieten der Infektionsmedizin und der klinischen Sepsisforschung am Universitätsklinikum Jena (UKJ), an der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) sowie an den lokalen Leibniz-Instituten konnte sich das CSCC etablieren. Das CSCC bündelte die vorhandene Expertise auf den Gebieten Infektionsbiologie, Biophotonik und Nanomedizin und erweiterte diese unter dem Dach einer interdisziplinären Organisation, die sich durch flache Hierarchien und transparente Entscheidungsprozesse auszeichnet. So profitierte die interdisziplinäre Forschung durch den Auf- bzw. Ausbau wesentlicher Infrastruktur an CSCC und UKJ, wie dem Zentrum für Klinische Studien, dem Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, der Biobank und den Professuren für Klinische Epidemiologie und Systembiologie.

Zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses wurde das CSCC-Graduiertenkolleg für Promovierende der Lebens- und Naturwissenschaften sowie der Medizin etabliert, das eine strukturierte Ausbildung und Betreuung anbietet und mögliche Karrierewege in

der klinischen Forschung und der Grundlagenforschung aufzeigt.

Seit 2015 wurde kontinuierlich an der Absicherung nachhaltiger Strukturen und der Optimierung des wissenschaftlichen Profils gearbeitet. Die Nachhaltigkeit des CSCC hängt wesentlich mit zuverlässiger Forschungsinfrastruktur zusammen, die zentrale wissenschaftliche Unterstützung in Methodenplattformen bietet. Diese relevanten Ressourcen wurden in einem Modul „Core Units“ gebündelt und weiterentwickelt.

Im CSCC wurden bisher rund 160 Projekte realisiert. Über 800 Publikationen mit CSCC-Affiliation sowie zwei Ausgründungen zeugen von der wissenschaftlichen Leistungs- und Innovationsstärke des Verbundes.

Die Gestaltung des CSCC nach partizipativen Prinzipien und die weitere wissenschaftliche Fokussierung bereiten das CSCC auf die dritte Entwicklungsphase im Anschluss an die BMBF-Förderung nach 2020 vor. Das Ziel ist die Entwicklung eines internationalen Referenzzentrum für lebensbedrohliche Infektionen und die darauffolgende Wirtsantwort, wobei der translationale Forschungsprozess vom Labor bis zum Krankenbett ebenso berücksichtigt werden soll wie unterschiedliche Interessengruppen, von Patienten bis zu Ärzten.



The CSCC at a glance

The CSCC has been founded in 2010 as one of eight “Integrated Research and Treatment Centers” in Germany, funded by the Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF). Based on strong research groups in the areas of infection biology and clinical sepsis research at the Jena University Hospital (JUH) and at the Friedrich Schiller University Jena (FSU) as well as at local Leibniz Institutes, the CSCC established an efficient network for transla-tional research. The CSCC concentrated local expertise in infection biology, biophotonics, and nano-medicine and further expanded its scientific competences under the umbrella of an interdisciplinary organiza-tion, characterized by flat hierar-chies and transparent decision making. Interdisciplinary research profited from the establishment and extension of key infrastruc-ture at the CSCC and the JUH, as for example the Center for Clinical Studies, the Institute for Infectious Diseases and Infection Control, Biobank, and Professorships for Clinical Epidemiology and Systems Biology.

To improve training of early stage researchers, the integrated CSCC research training group was esta-blished, where PhD and MD candi-dates receive structured training and mentoring during their first career steps.

Starting from 2015, increasing emphasis was placed on ensuring sustainable structures with an optimized scientific profile. Sus-tainability strongly depends on reliable research infrastructure. The established structures are bundled in the module Core Units, which provides central scientific support in methods platforms.

Within the CSCC ca. 160 projects have been realized so far, ranging from MD and PhD theses to multicentric clinical trials and new professorships. More than 800 publications with CSCC affiliation as well as two spin-off companies mark the scientific performance and innovation potential of the research and treatment center.

Shaping the organization along participative principles and focusing research on well-selected

Establishment of central infrastructure for patient-oriented research

160 Research projects and clinical trials

More than 800 publications with CSCC affiliation

areas of expertise prepare the CSCC for its third development phase beyond 2020, after the BMBF funding period. The aim is to consolidate the CSCC as an international reference center for life-threatening infections and the ensuing host response from bench to bedside and for all stakehol-ders, from patients to health care professionals.



Mervin Singer MB BS MD

Professor of Intensive Care Medicine, University College London
Member of the Scientific Advisory Board

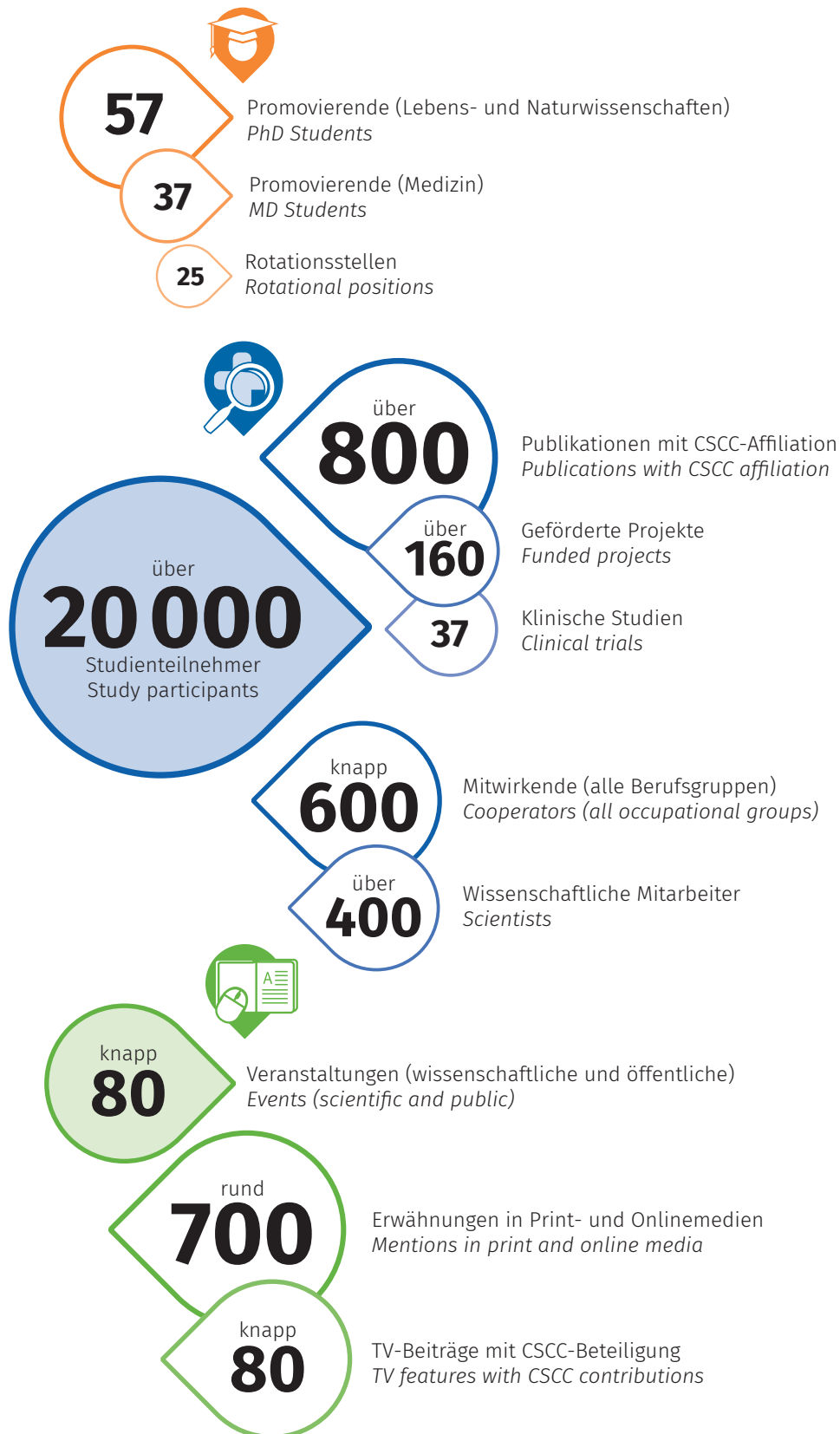
„Ten years of CSCC ... and ten years of triumphant progress. It’s been my great pleasure to be associated with this tremendous project and to see it blossom in so many different directions – from basic mechanistic to trans-lational to clinical trials. I particularly appreciate the multidisciplinary combining clinicians, basic science researchers, engineers, modellers and so forth which is the surely the key to making breakthrough discoveries. The number of high impact factor publications is testament to the success of CSCC and I hope the next ten years are equally, if not even more, fruitful.“



Meilensteine und Highlights | Milestones and Highlights



Zahlen und Fakten | *Facts and Figures*



Forschung und Behandlung



Das CSCC startete 2010 mit fünf Forschungsfeldern, die entlang eines typischen Sepsis-Verlaufs orientiert waren: Risiko-Bewertung und Prävention, Diagnostik, Akutversorgung und Langzeit-Folgen. Anhand der Ergebnisse der ersten Förderphase und einer Neueinschätzung des medizinischen Bedarfs wurde für die zweite Förderphase (2015 – 2020) eine neue Gliederung erarbeitet. Die wissenschaftlichen Arbeiten gliedern sich aktuell in vier Forschungsfelder, die das wissenschaftliche Profil des Zentrums bilden:

- **Bugs** – schwer behandelbare Infektionen
- **Drugs** – neue Strategien für antimikrobielle Therapien
- **Damage** – gezielte Strategien gegen Organversagen
- **Repair** – Rehabilitation und Erforschung lang- und mittel-fristiger Folgen der Sepsis

Das CSCC ist modular organisiert. Zentral ist das Modul Forschung und Behandlung, das alle wissenschaftlichen Projekte und klinischen Studien zusammenfasst*. Training und Karriereentwicklung sind eingebettet in die Forschungsaktivitäten. Wesentliche Forschungsinfrastruktur ist im Modul Core Units gebündelt. Das Management koordiniert die Module und sorgt für den reibungslosen Ablauf aller administrativen Belange.
* Angegeben ist die Anzahl von Projekten in der zweiten Förderphase.

The Center for Sepsis Control and Care is organized in modules. The central module Research and Health Care bundles all scientific projects and clinical trials. Training and career development are imbedded in the center's research activities. Important research infrastructure is bundled in the module Core Units. The Management coordinates the other modules' activities and assures smooth administrative processes.
+ The number of projects refers to the second funding period.*

Diese Neustrukturierung erlaubte eine Fokussierung auf wesentliche Bereiche und gleichzeitig das kontinuierliche Bearbeiten von langfristig angelegten Projekten und Themen.



Prof. Dr. Michael Bauer

Vorstandssprecher des CSCC
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Die Infektionsforschung hat in Jena eine lange Tradition. Mit dem Center for Sepsis Control and Care ist es gelungen, ein Zentrum zu etablieren, das die lokale klinische Forschung und die Grundlagenforschung verbindet und damit eine beschleunigte Translation in innovative Therapien erlaubt. Mit dem weiteren Wachstum des Forschungsschwerpunktes steigt auch die Bedeutung eines solchen Bindeglieds, um die letztliche Anwendung neuer Erkenntnisse zum Wohle der Patienten sicherzustellen.



Research and health care



The CSCC started its activities in 2010 covering five research areas, which were aligned with a typical sepsis disease course: Risk assessment and prevention, Diagnostics, Acute care, and Long-term sequelae. Based on the results of this first funding period and a re-evaluation of the current medical need, adjusted research areas were defined for the second funding period (2015 – 2020). Research activities are currently organized in four research areas, which represent the scientific profile of the center.

- **Bugs** – difficult-to-treat infections
- **Drugs** – novel strategies for antimicrobial therapies
- **Damage** – targeted strategies in organ failure
- **Repair** – post-acute care and (long-term) outcome research

The re-structuration allowed focusing on crucial research areas and, at the same time, enabling continuous research on long-term topics and projects.

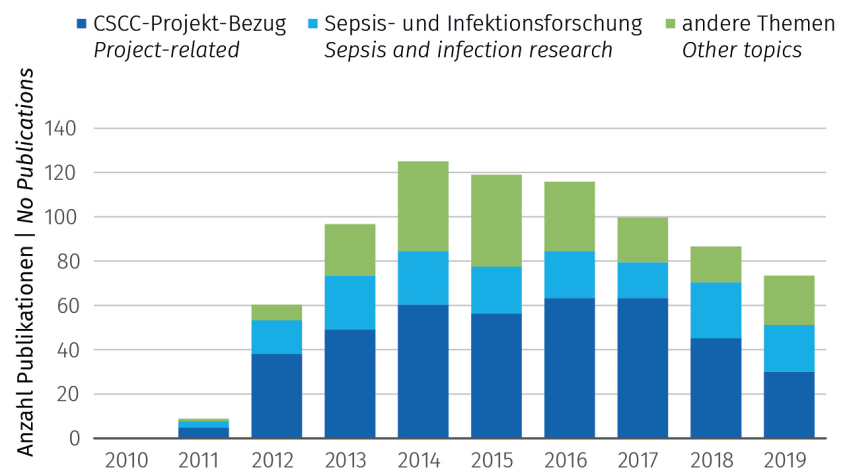
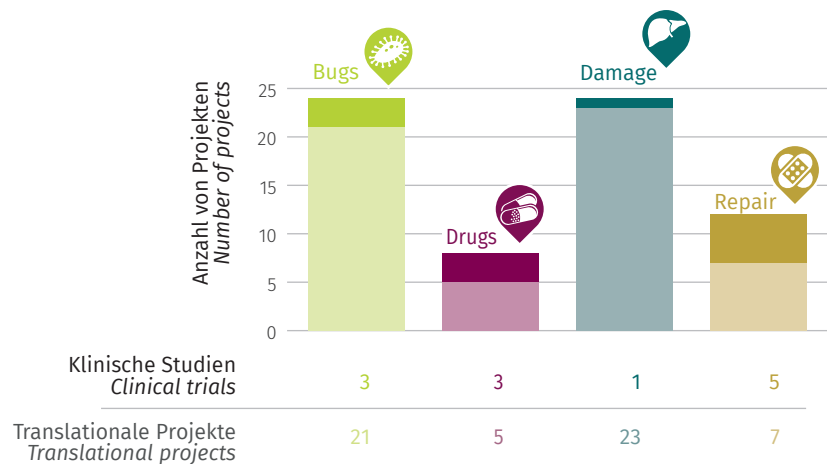


Abbildung oben: Anzahl klinischer Studien und translationaler Projekte in der zweiten Förderphase gegliedert nach Forschungsfeldern.

Abbildung unten: Anzahl von Publikationen pro Jahr, gegliedert nach thematischem Bezug.

Upper figure: Number of clinical trials and translational projects by research area.
Lower figure: Number of publications per year, sorted by research topics



Bugs - schwer behandelbare Infektionen

Infektionsprävention und optimale Behandlung sind Kernthemen der Sepsis-Prävention. Das Spektrum von Mikroben, die invasive Infektionen und Sepsis hervorrufen, hat sich während der letzten Jahrzehnte deutlich geändert. Im Zusammenhang mit dem demographischen Wandel steigt zum Beispiel die Zahl prothetischer Implantate. Dadurch nimmt auch die Anzahl von Protheseninfektionen zu, die aufgrund einer Biofilmbildung nur schwer zu behandeln sind. Multiresistente Bakterien und Pilze, denen mit gebräuchlichen Therapien ebenfalls schwer beizukommen ist, treten vermehrt auf und führen zu erhöhter Sterblichkeit. Die Projekte und Studien in diesem Forschungsgebiet konzentrieren sich auf diese schwer behandelbaren Infektionen mit dem Ziel, Infektionsprozesse besser zu verstehen und Diagnose, Behandlung und klinisches Management zu verbessern. Daneben werden auch mikrobielle Strategien zur Persistenz im Wirt im Forschungsfeld Bugs untersucht. Der Bereich bildet eine der Brücken zu den Exzellenzthemen der Friedrich-Schiller-Universität.

Entwicklungen über zehn Jahre - Von Alerts zu AlertsNet und Support

Der Forschungsbereich startete mit Fokus auf Risikoabschätzung und Prävention. Eine wesentliche Studie dazu war **ALERTS**, in der Zahlen auftretender Krankenhausinfektionen und nachfolgende Progression zur Sepsis erhoben wurden. Denn fundierte Daten waren zu dem Zeitpunkt nicht verfügbar und so fehlte die Grundlage zur Evaluierung von Präventionsstrategien. In einer zweiten Studienphase wurden daraufhin maßgeschneiderte Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Krankenhausinfektionen entwickelt. Zum Beispiel wurde gemeinsam mit der Bauhaus-Universität Weimar eine Posterkampagne zum Thema hygienische Händedesinfektion entwickelt, die sich an Klinikumsmitarbeiter, Angehörige und Besucher richtete. Diese und weitere Komponenten eines multimodalen Maßnahmenbündels führten zu einer besseren Einhaltung der Empfehlungen. Zwar konnte das primäre Ziel der Studie, eine Reduktion nosokomialer Infektionen, damit nicht erreicht werden, jedoch konnte eine Verringerung der Progression zu Sepsis und septischem Schock in Anhängigkeit vom Infektionsherd festgestellt werden.



Research Highlight

Procalcitonin - Eine Metaanalyse zeigt Potenzial und Grenzen des Prohormons für die Sepsisdiagnostik

In einer systematischen Auswertung von 30 klinischen Studien mit mehr als 3 200 eingeschlossenen Patienten untersuchten Wissenschaftler die Aussagekraft von Procalcitonin als prognostischer Marker bei akuten systemischen Entzündungserkrankungen. Die in *Lancet Infectious Diseases* veröffentlichte Meta-Analyse, an der zwei Jenaer Medizinstudentinnen maßgeblich beteiligt waren, zeigt, dass die Procalcitoninmessung zuverlässig zwischen einer Sepsis und einer nicht infektiös bedingten Erkrankung unterscheiden kann. Obwohl Procalcitonin in der klinischen Praxis ein sehr hilfreicher Sepsismarker ist, kamen ältere Untersuchungen zur Verlässlichkeit zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Medizinstudentinnen Christina Wacker und Anna Prkno werteten

deshalb mit Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst (Zentrum für Klinische Studien) und dem Medizinstatistiker Prof. Dr. Peter Schlattmann (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation) alle dazu verfügbaren Arbeiten der letzten 20 Jahre aus.

Dass Studierende an solch einem ambitionierten Forschungsprojekt beteiligt sind, ist keine Selbstverständlichkeit. Mit einem Stipendium des CSCC konnten die beiden Studentinnen in zwei Forschungssemestern an ihren Promotionsprojekten arbeiten.

Prkno, A., Wacker, C., Brunkhorst, F. M. & Schlattmann, P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17, R291 (2013).

Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M. & Schlattmann, P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13, 426-435 (2013).

Bugs – difficult-to-treat infections

Prevention of infections and optimized treatment are core topics in sepsis prevention. The spectrum of microbes causing invasive infection and sepsis has been changing markedly over the last decades. With the demographic change and consequently, e.g., growing numbers of prosthetic implants, systemic infections increasingly emerge from biofilms that are poorly accessible for standard antibiotic regimens. Multi-resistant bacteria and fungi, not covered by the commonly used empiric antibiotic treatment, are on the rise and associated with increased mortality. Translational projects and clinical studies within this research area specifically focus on difficult-to-treat infections, aiming to improve our understanding of their biology and to optimize diagnosis, treatment, and clinical management. Moreover, microbial strategies for persistence in host organisms and cells are investigated in the research area Bugs. Thus, this section builds bridges to research topics of the excellence cluster of the Friedrich Schiller University.

Development over ten years – From Alerts to AlertsNet and Support

At the beginning, the research area focused on risk assessment and prevention. A key study was **ALERTS**, which collected data on nosocomial infections and

subsequent progression to sepsis. When the study started, substantiated data were not available and thus a solid basis for the evaluation of prevention strategies was missing. After this survey, in a second phase of the study, tailored actions to improve prevention of nosocomial infections were developed. For example, together with the Bauhaus-University Weimar, a poster campaign dealing with hygienic hand disinfection was designed, addressing hospital staff, patients' relatives and visitors. This campaign was part of a multimodal bundle of measures that verifiably lead to better adherence to recommendations for infection prevention. Whereas the primary aim of the study, i.e. to reduce nosocomial infections, could not be reached by means of these prevention measures, a reduction of progression to sepsis and septic shock was recorded depending on the source of infection.

These only partly positive results led to the design of novel approaches to reduce existing problems, e.g. by close monitoring and assessment of bloodstream infections and improved treatment via counseling by infectious diseases specialists.

The detection of causative microorganisms and their antibiotic sensitivities by blood culture is essential for adequate antimicrobial therapy of sepsis and allows targeted anti-infective measures. The Thuringia-wide

Procalcitonin – a meta-analysis reveals potential and limitations of the pro-hormone for sepsis diagnosis

In a systematic review of 30 clinical trials with more than 3 200 recruited patients, scientists scrutinized the validity of procalcitonin as prognostic marker for acute systemic inflammatory diseases. Two MD-students were significantly involved in the meta-analysis, which was published in *Lancet Infectious Diseases*. The data revealed that procalcitonin levels reliably allowed discriminating between sepsis and non-infectious diseases causes. Whereas procalcitonin is a useful sepsis marker in clinical practice, previous studies called the reliability of the biomarker into question. To clarify this issue, the MD-students Christina Wacker and Anna Prkno evaluated all retrievable data from the last 20 years, supported by Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst (Center for Clinical

Studies) and Prof. Dr. Peter Schlattmann (Institute of Medical Statistics, Computer and Data Sciences).

That students are involved in such ambitious research projects is not a matter of course. Both students received scholarships from the CSCC supporting their respective MD projects.

Prkno, A., Wacker, C., Brunkhorst, F. M. & Schlattmann, P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 17, R291 (2013).

Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M. & Schlattmann, P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13, 426-435 (2013).





Aus diesen nur teils positiven Ergebnissen entwickelten sich neue Ansätze, die bestehenden Probleme einzudämmen, z. B. durch genauere Erfassung von Blutstrominfektionen und verbesserte Behandlung durch infektiologische Beratung.

Der Nachweis von Mikroorganismen und die Bestimmung ihrer Antibiotika-Empfindlichkeit erfolgt idealerweise durch die Blutkultur und ist für eine adäquate antimikrobielle Therapie der bakteriellen Sepsis unabdingbare Voraussetzung. Das thüringenweite prospektive populationsbasierte Register **AlertsNet** fasst in einer landesweit etablierten Datenbank diese Blutkulturbefunde sowie klinische und demographische Daten von Patienten mit nachgewiesener Blutstrominfektion zusammen. Die Daten geben Aufschluss über die Art der Infektion und über das Ausmaß der Antibiotikaresistenz im gesamten Bundesland Thüringen. Darauf aufbauend können die Netzwerkpartner gezielt Schritte zur nachhaltigen Infektionsprävention und verbesserten Diagnostik planen.

AlertsNet war auch Voraussetzung für eine weitere CSCC-Studie. In **Support** wurde untersucht, ob die Behandlung und deren Ergebnis bei Patienten mit einer *Staphylococcus aureus*-Blutstrominfektion in Thüringen durch telefonische Konsile verbessert werden kann. Diese Infektion verläuft besonders schwer und bedarf spezieller diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Daten aus retrospektiven Studien, auch aus dem Universitätsklinikum Jena, zeigen, dass der Einbezug von Infektiologen die Sterblichkeit halbieren kann. Aufgrund des bestehenden Mangels an Infektiologen in Deutschland ist eine flächendeckende fachspezifische Versorgung der Patienten aber aktuell nicht möglich. Support nutzte die AlertsNet-Infrastruktur, um stationäre Patientinnen und Patienten in Thüringen mit einer *Staphylococcus aureus* Blutstrominfektion zu identifizieren. Die Studie ist zweiarstig, d. h. es wird nur für die Hälfte der Patienten ein Telefonkonsil durchgeführt. Die andere Hälfte dient als Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe wurden die behandelnden Ärzte telefonisch kontaktiert und

ein fallspezifisches Konsil erstellt. Nach Dokumentation des Krankheitsverlaufs und des Überlebens von über 350 Patientinnen und Patienten an nicht-akademischen Thüringer Krankenhäusern wird die Studie derzeit analysiert und erfasst, ob sich das Überleben und die Behandlungsqualität der Patientinnen und Patienten aus Kontroll- und Behandlungsgruppe unterscheiden.

Hagel, S. et al. Effectiveness of a hospital-wide educational programme for infection control to reduce the rate of health-care associated infections and related sepsis (ALERTS) - methods and interim results. *Dtsch Med Wochenschr* 138, 1717-1722 (2013).

Hagel, S. et al. Effectiveness of a hospital-wide infection control programme on the incidence of healthcare-associated infections and associated severe sepsis and septic shock: a prospective interventional study. *Clin Microbiol Infect* 25, 462-468 (2019).

Kimmig, A. et al. Infectious Disease Consultations in Patients with *Staphylococcus Aureus* Bacteraemia - a Retrospective Observational Study at Jena University Hospital. *Dtsch Med Wochenschr* 143, e179-e187 (2018).

Schmitz, R. P. H., Rissner, F. & Brunkhorst, F. M. The Thuringian registry for bloodstream infections, antibiotic resistance and the practice of blood culture sampling-AlertsNet. *Int J Antimicrob Agents* 46, S5-S9 (2015).

Vogel, M. et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 72, 19-28 (2016).

Weis, S. et al. Study on the utility of a statewide counselling programme for improving mortality outcomes of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Thuringia (SUPPORT): a study protocol of a cluster-randomised crossover trial. *BMJ Open* 7, e013976 (2017).

prospective population-based register **AlertsNet** collects blood culture findings as well as clinical and demographic data of patients with confirmed bloodstream infections in a state-wide established database. Moreover, the data inform about the source of infection and the level of antimicrobial resistance in Thuringia. Building on this knowledge, the network partners can plan steps towards sustainable infection prevention and improved diagnosis.

AlertsNet was also a prerequisite for another CSCC study. **Support** investigated whether the treatment and its outcome in patients with a *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in Thuringia can be improved by telephone consultations. This type of infection is usually particularly severe

and requires special diagnostic and therapeutic measures. Data from retrospective studies, also from the Jena University Hospital, show that the involvement of infectious disease specialists can reduce mortality by half. However, the current lack of infectious disease specialists in Germany makes a nationwide specialist care of patients impossible. Support used the AlertsNet infrastructure to identify inpatients in Thuringia with a *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. The study is two-armed, i.e., whereas the treating physicians of half of the patients receive a telephone consultation, the remaining half serves as a control group. In the intervention group, the treating physicians were contacted by telephone and a case-specific consultation was established. After documenting

the course of the disease and the survival of more than 350 patients at non-academic hospitals in Thuringia, the study is currently being analyzed to determine whether the survival and treatment quality of patients in the control and treatment groups differ.

Hagel, S. et al. Dtsch Med Wochenschr 138, 1717-1722 (2013).

Hagel, S. et al. Clin Microbiol Infect 25, 462-468 (2019).

Kimmig, A. et al. Dtsch Med Wochenschr 143, e179-e187 (2018).

Schmitz, R. P. H., Rissner, F. & Brunkhorst, F. M. Int J Antimicrob Agents 46, S5-S9 (2015).

Vogel, M. et al. J Infect 72, 19-28 (2016).

Weis, S. et al. BMJ Open 7, e013976 (2017).





Ist ein schwerer Sepsis-Verlauf Veranlagung?

Zahlreiche Faktoren beeinflussen den Verlauf einer Sepsis. Forscher aus dem CSCC untersuchten gemeinsam mit Wissenschaftlern aus Gießen, Kiel, Berlin, Cambridge und Athen den Anteil genetischer Veranlagung. Ziel war die Identifizierung von genetischen Varianten, die Prognosen über den klinischen Verlauf einer Sepsis erlauben.

Eine Studie (Taudien et al.) screenete mehr als 4 000 Sepsisfälle, von denen 74 ausgewählte Fälle weiter untersucht wurden. Diese fielen durch extrem unterschiedliche Verläufe auf. Zum einen waren dies Patienten, die trotz ungünstigen Voraussetzungen wie hohes Alter, Vorerkrankungen und inadäquate Antibiose, die Sepsis überlebten; zum anderen Patienten, die jünger waren und zeitnah eine adäquate Therapie erhielten, bei denen die Sepsis aber trotzdem sehr schwer verlief. Die Wissenschaftler konzentrierten sich auf seltene, proteinverändernde Genvarianten. Überraschenderweise zeigte sich, dass sich bei den Patienten mit günstigen Sepsisverläufen mehr solche Genvarianten fanden. Die betroffenen Proteine sind an Signalprozessen in der Zelle, bei der Erkennung des Krankheitserregers und des angeborenen Immunsystems beteiligt. Wenn auch noch nicht vollständig geklärt, so könnten die veränderten Proteine die Überreaktion des Körpers auf die Infektion abmildern, die sonst im Fall einer Sepsis oft zu beobachten ist. Auch eine schädigende Wirkung der

Varianten unter anderen Umständen kann nicht ausgeschlossen werden.

Eine zweite Studie (Scherag et al.) sah sich nicht nur die Stellen im Genom an, die für Proteine kodieren, sondern häufige genetische Varianten des gesamten menschlichen Genoms. Sie analysierte die Daten von 740 Sepsispatienten in einer genomweiten Assoziationsstudie. Dabei wurden 14 Genregionen identifiziert, die mit einer erhöhten Sterblichkeit nach Sepsis zusammenhingen. Eine Validierung anhand der Daten von weiteren 3 470 Patienten rückte speziell drei Genregionen in den Fokus. „Wir sind noch weit davon entfernt, klinisch bedeutsame genetische Varianten für einen schweren Sepsisverlauf zu kennen“, ordnet der CSCC-Studienleiter André Scherag die Ergebnisse für die Praxis ein. „Aber diese Arbeiten liefern neue komplementäre Einsichten in biologische Prozesse, die entscheidend für den Verlauf einer Sepsis sein könnten.“

Beide Studien geben Hinweise auf Bereiche des menschlichen Genoms, deren weitere Untersuchung das Verständnis molekularer Prozesse bei Sepsis verbessern und damit den Weg zu neuen Behandlungsmöglichkeiten aufzeigen könnte.

Scherag, A. et al. Genetic Factors of the Disease Course after Sepsis: A Genome-Wide Study for 28Day Mortality. *EBioMedicine* 12, 239-246 (2016).

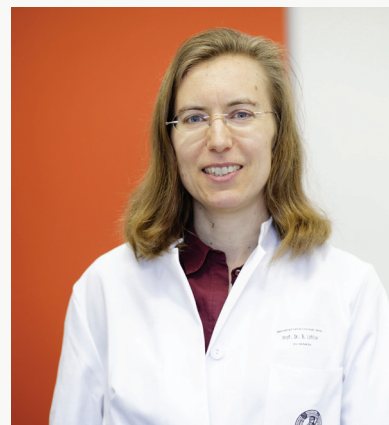
Taudien, S. et al. Genetic Factors of the Disease Course After Sepsis: Rare Deleterious Variants Are Predictive. *EBioMedicine* 12, 227-238 (2016).



Prof. Dr. Bettina Löffler

Vorstandssprecherin des CSCC
Institut für Medizinische Mikrobiologie

Durch das CSCC ist es in der Medizinischen Mikrobiologie möglich geworden, bestimmte Pathogene aus Patientenmaterialien mit klinischen Daten zu verknüpfen. Somit konnten wir eine große Pathogenbiobank aufbauen, die allen Mitgliedern im CSCC zur Verfügung steht. Diese Kooperationen mit der Klinik fördern die Pathogeneseforschung und ermöglichen die Analyse, wie Virulenzfaktoren auf den menschlichen Körper wirken. Weiterhin hat das CSCC durch seine Nachwuchsprogramme sehr dazu beigetragen, dass junge Nachwuchsforscher erste eigene Forschungsprojekte selbständig bearbeitet haben. Dies sollte auch in Zukunft beibehalten werden.



Is there a predisposition for severe septic disease courses?

Numerous factors influence the septic disease courses. CSCC-researchers, together with colleagues from Gießen, Kiel, Berlin, Cambridge, and Athens, analyzed the contribution of genetic disposition, aiming to identify genetic variants that enable prognosis on clinical disease courses.

A first studie (Taudien et al.) screened more than 4 000 sepsis cases, 74 of which were selected for detailed analysis. The selected cases stood out by extremely differing disease courses. On the one hand there were patients, who, despite unfavorable preconditions, such as high age, comorbidities and inadequate antibiosis, survived sepsis; on the other hand patients, who were younger and received timely adequate therapy, but who developed severe courses of sepsis. Scientists concentrated on rare, deleterious variants. Surprisingly, such variants were found more often in patients with favorable disease courses. The identified proteins are involved in cellular signaling processes, pathogen recognition, and innate immunity. A possible explanation for this not fully understood effect is, that the alteration of these proteins contributes to curb the otherwise often exaggerated host response to infection in sepsis. However, damaging effects of the identified variants under other conditions cannot be excluded.

A second study (Scherag et al.) not only examined protein-coding regions, but also common variants in the entire human genome. Data from 740 sepsis patients were analyzed in a genome-wide association study. As a result, 14 genetic regions were identified that are associated with higher sepsis mortality. Subsequent validation using the data from further 3 470 patients placed three genetic regions in particular focus. “We are far from knowing clinically useful genetic variants for severe septic disease courses” comments the CSCC principal investigator André Scherag on the practical use of the results. “However, the study provides further insight into potentially crucial biological processes underlying sepsis.”

Both studies point out regions of the human genome that should be further examined in order to elucidate molecular processes underlying sepsis and might ultimately help to identify novel treatment approaches.

Scherag, A. et al. Genetic Factors of the Disease Course after Sepsis: A Genome-Wide Study for 28Day Mortality. *EBioMedicine* 12, 239-246 (2016).

Taudien, S. et al. Genetic Factors of the Disease Course After Sepsis: Rare Deleterious Variants Are Predictive. *EBioMedicine* 12, 227-238 (2016).



Drugs – neue Strategien für antimikrobielle Therapien

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine inadäquate antibiotische Behandlung, basierend auf Antibiotikaresistenzen, Unterdosierung und/oder verspätetem Therapiebeginn, zu einer dramatischen Erhöhung der Sterblichkeit bei Sepsis führt. Strategien für einen schnelleren Therapiebeginn wurden während der ersten fünf Jahre getestet und evaluiert; Projekte der letzten fünf Jahre fokussierten auf optimierte antimikrobielle Behandlung. Zum Beispiel weisen bis zu 80% der Patienten, die an schwerer Sepsis oder septischem Schock erkrankt sind, subinhibitorische Antibiotikakonzentrationen im Blutplasma auf, wenn sie mit in Leitlinien festgelegten Dosen behandelt werden. Ursache dafür sind massive physiologische Störungen von Organfunktionen. Das kann zu Behandlungsversagen und der Selektion resistenter Organismen führen. Da kaum neue Antibiotika entwickelt werden, ist der optimierte Einsatz der vorhandenen Substanzen unabdingbar – insbesondere in Anbetracht der zunehmenden Resistenzbildung. Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) wird als Möglichkeit untersucht, um vordefinierte pharmakokinetische/pharmakodynamische Zielwerte zu erreichen. Das zweite Thema des Forschungsbereichs ist die frühe Diagnose invasiver Candida-Infektionen bei Risikopatienten. Neben der Optimierung der antibiotischen Behandlung sollen in der weiteren Entwicklung auch die Erforschung von pharmakologischen Ansätzen zur gezielten Therapie von Organ- und Gewebeschäden sowie von Sepsis-Folgeschäden in diesem

Forschungsfeld Raum finden. Dabei kann Drugs als Bindeglied zwischen universitären Forschungsverbänden und der klinischen Forschung am UKJ fungieren.

Entwicklungen über zehn Jahre – Von Medusa zu Target

Schnelle Diagnose und Behandlung von Sepsis tragen wesentlich zur Senkung der Sterblichkeit bei. Leitlinien empfehlen die Gabe von Antibiotika innerhalb einer Stunde nach Sepsis-Diagnose. Wie groß der Effekt verzögerter Antibiose tatsächlich ist, wurde noch nicht in einer randomisierten Studie getestet. An dieser Stelle setzte die CSCC-Studie **MEDUSA** (Medical EDUcation for Sepsis Source Control and Antibiotics) an, die von Juli 2011 bis Juli 2013 in rund 40 deutschen Kliniken durchgeführt wurde. Sie testete, ob ein differenziertes Weiterbildungs- und Qualitätsmanagement-Programm die Einhaltung der Leitlinien verbessern und somit die Sepsis-Sterblichkeit reduzieren kann. Die durchschnittliche Zeit bis zur ersten Antibiotika-Gabe unterschied sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zwar nicht wesentlich. Allerdings erhöhte sich das Sterberisiko durch jede Stunde Verzögerung der antimikrobiellen Therapie deutlich weniger als in früheren Studien gezeigt. Daneben konnte die Bedeutung der Fokussanierung belegt werden, die mit 1% erhöhtem Sterberisiko pro Stunde Verzögerung zu Buche schlug. Ein Einfluss von zeitiger Antibiose und Fokussanierung auf das Überleben der Patienten



Lohfert-Preis 2015 für Medusa

Die Bemühungen von **Medusa**, die frühe Erkennung der Sepsis und die Primärversorgung von Sepsispatienten zu optimieren, wurden 2015 mit dem Lohfert-Preis geehrt, der in diesem Jahr „Verfahren und Konzepte zur systematischen Fehlermessung in der stationären Krankenversorgung“ zum Thema hatte. Die Lohfert Stiftung unterstützt insbesondere Projekte, die dazu dienen, die Patientensicherheit sowie den Weg des Patienten im Krankenhaus und seine dortige Kommunikation zu verbessern.

Bild links: Peter Lohfert, Frank Bloos, Carolina Lohfert, Hendrik Rüdell, Cornelia Prüfer-Storcks, Konrad Reinhart, Christoph Lohfert, Monika Engelhardt, Markus Ruch (von links); Foto: Michael Rauhe

Drugs – novel strategies for antimicrobial therapy

Numerous studies have shown that inappropriate antimicrobial treatment, e.g. due to antimicrobial resistance, underdosing, and/or delayed initiation, dramatically increases mortality in sepsis. Strategies to speed up initiation of therapy were tested and evaluated during the first five years; projects conducted during the past five years focused on optimized antimicrobial treatment. For example, increasing clinical evidence indicates that up to 80% of patients suffering from severe sepsis/septic shock exhibit subinhibitory antibiotic plasma concentrations using conventional fixed doses, mainly due to gross physiological derangements of organ function. This can lead to treatment failure and selection of resistant organisms. Given the paucity of new antimicrobial agents, optimized use of available antibiotics is indispensable to improve clinical outcome, particularly in the era of increasing resistance. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is evaluated as a possibility to achieve predefined pharmacokinetic/pharmacodynamic targets in septic patients. The second topic of this research area is the early diagnosis of invasive *Candida* infections in patients at risk. Besides optimization of antibiotic treatment, further development of the research area Drugs will include pharmacological approaches to targeted therapy of organ and tissue damage as well as sepsis sequelae. The research area will, thus, contribute to strengthen connections between collaborative research consortia at the Friedrich Schiller University and clinical research at the Jena University Hospital.

Development over ten years – from Medusa to Target

Fast diagnosis and treatment of sepsis critically contribute to reduce mortality. Guidelines recommend the initiation of antibiotic treatment within one hour after sepsis diagnosis. However, the effect on sepsis mortality due to delayed start of antibiotic therapy had not been tested in a randomized trial ten years ago. The **MEDUSA** (Medical EDUcation for Sepsis Source Control and Antibiotics) trial, conducted from July 2011 to July 2013, included 40 German hospitals to tackle this problem. The trial investigated, if a continued education and quality improvement program can improve adherence to guidelines and thus reduce sepsis mortality. Although the average time to antibiotic did not differ strongly between intervention and control group, the increased risk of death was markedly below the level observed in previous studies. Furthermore, the role of early focus control could be documented, as each hour of delay resulted in 1% increased risk of death. The influence of early antibiotics and source control could thus be proved. However, the intervention – a multimodal training program in the participating hospitals – could not successfully speed up therapy initiation.

Lohfert award 2015 for Medusa

The efforts of **Medusa** to optimize early recognition of sepsis and primary care of sepsis patients were honored with the Lohfert award in 2015, which that year focused on “Methods and approaches for systematic error analysis in inpatient health care”. The Lohfert Foundation in particular supports projects that aim to improve patient security as well as treatment of and communication with patients.

Image (left page): Peter Lohfert, Frank Bloos, Carolina Lohfert, Hendrik Rüdell, Cornelia Prüfer-Storcks, Konrad Reinhart, Christoph Lohfert, Monika Engelhardt, Markus Ruch (from left); Photo: Michael Rauhe.

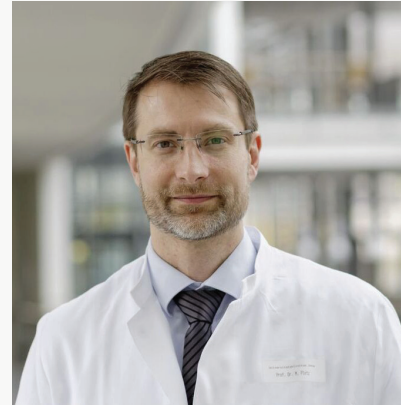




Prof. Dr. Mathias Pletz

Vorstandsmitglied des CSCC
Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene

Das CSCC hat bewiesen, dass es große randomisierte multizentrische Studien auch zu komplexen klinischen Fragestellungen realisieren kann. Wir konnten beispielsweise Studien zum Nutzen einer spiegelgesteuerten Antibiotikatherapie (Target) oder eines infektiologischen Konsils (Support) abschließen. Durch innovative CSCC-Strukturen, wie „flying study nurses“ war es möglich, in kurzer Zeit erfolgreiche Studiennetzwerke mit über 20 Krankenhäusern zu etablieren.



konnte somit nachgewiesen werden. Die Intervention – ein multimodales Trainingsprogramm in den Kliniken – konnte Behandlungsverzögerungen jedoch nicht reduzieren.

TARGET, eine 2015 gestartete Studie, beschäftigt sich ebenfalls mit optimierter Antibiose, setzt jedoch nicht auf den Faktor Zeit, sondern auf Dosierungsanpassung. Bei Sepsis-Patienten treten häufig physiologische Störungen auf, die sich stark auf die Pharmakokinetik auswirken. Als Folge können Antibiotikaspiegel zu hoch oder zu niedrig sein, wenn die Standard-Dosierung eingehalten wird. In dieser Studie wird untersucht, ob eine tägliche Bestimmung der Antibiotikaspiegel mit nachfolgender individueller Anpassung der Dosis (sog. Therapeutisches Drug Monitoring) den Behandlungserfolg verbessert.

Während die Patienten-Rekrutierung im Dezember 2019 erfolgreich abgeschlossen werden konnte, liegen die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Broschüren-Erstellung (Herbst 2020) noch nicht vor.

Bloos, F. et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43, 1602-1612 (2017).

Hagel, S. et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective, multi-centre, randomised controlled trial. *Trials* 20, 330 (2019).

Weis, S. et al. Study on the utility of a statewide counselling programme for improving mortality outcomes of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Thuringia (SUPPORT): a study protocol of a cluster-randomised crossover trial. *BMJ Open* 7, e013976 (2017).

Von Bugs zu Drugs: verbesserte Diagnostik für optimierte Therapie – CandiSep

Kritisch kranke Patienten mit schweren Infektionen benötigen eine Breitspektrum-Antibiotikatherapie. Schwere Pilzinfektionen hingegen sind eher selten und sollen erst behandelt werden, wenn sie nachgewiesen wurden. Der Nachweis dauert jedoch mehrere Tage. Diese Zeit ohne Behandlung ist für Patienten ein hohes Risiko. (1,3)- β -D-Glukan (BDG) ist ein Bestandteil der Zellwand von vielen Pilzen einschließlich *Candida* spp. und ist im Blut von Patienten mit invasiven *Candida*-Infektionen nachweisbar. Verschiedene

Studien haben den BDG-Nachweis bereits zur Diagnose einer schweren Pilzinfektion eingesetzt. Ob das auch auf der Intensivstation funktioniert, ist umstritten, weil viele auf der Intensivstation eingesetzten Behandlungen das Ergebnis beeinflussen können. Die **CandiSep**-Studie soll herausfinden, ob BDG-Messungen bei kritisch kranken Sepsis-Patienten eine frühe Diagnose und Behandlung von Pilzinfektionen ermöglichen.

Bloos, F. et al. (1,3)-beta-D-glucan-based diagnosis of invasive *Candida* infection versus culture-based diagnosis in patients with sepsis and with an increased risk of invasive *Candida* infection (CandiSep): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19, 472 (2018).

Target, a trial that started in 2015, also addressed optimized antibiotic therapy; but it focused on dose adaptation instead of timing of therapy initiation. Sepsis patients often display severe physiological derangements that strongly influence pharmacokinetics. As a consequence, antibiotic dosage can be either too high or too low, if standard regimens are used. The trial investigates, if daily measurement of antibiotic levels in patients and subsequent individual adaptation of dosage regimens (i.e. therapeutic drug monitoring) can improve treatment success. While patient recruitment was successfully closed in December 2019, the final results are not available yet (autumn 2020).

Bloos, F. et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43, 1602-1612 (2017).

Hagel, S. et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective, multi-centre, randomised controlled trial. *Trials* 20, 330 (2019).

Weis, S. et al. Study on the utility of a statewide counselling programme for improving mortality outcomes of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Thuringia (SUPPORT): a study protocol of a cluster-randomised crossover trial. *BMJ Open* 7, e013976 (2017).

From Bugs to Drugs: improved diagnostics for optimized therapy – CandiSep

Critically ill patients with severe infection require broad antibiotic treatment. However, severe fungal infections are comparatively rare and should only be treated after laboratory confirmation. The diagnosis takes several days – a time that puts patients at a high risk because of potentially delayed treatment. (1,3)- β -D-Glucan (BDG) is a component of cell walls of diverse fungal species, including *Candida* spp. and is detectable in the blood samples of patients with invasive *Candida* infections. Several studies

have already used BDG detection for the diagnosis of severe fungal infections. However, if this diagnostic approach also works in intensive care settings has been questioned, as standard treatments can influence the assay results. The **CandiSep** trial aims to elucidate, if BDG measurement can be used in critically ill sepsis patients to enable early diagnosis and treatment of fungal infections.

Bloos, F. et al. (1,3)-beta-D-glucan-based diagnosis of invasive *Candida* infection versus culture-based diagnosis in patients with sepsis and with an increased risk of invasive *Candida* infection (CandiSep): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19, 472 (2018).



Damage – gezielte Strategien gegen Organversagen

Sepsis ist die Hauptursache für Multiorganversagen, das wiederum für kritisch kranke Patienten prognosebestimmend ist. Dieses Organversagen wird häufig auf eine unkontrollierte Entzündungsantwort zurückgeführt. Therapien mit dem Ziel, Entzündungsmediatoren zu neutralisieren, haben allerdings in zahlreichen Studien den Krankheitsverlauf nicht wesentlich beeinflussen können. Zunehmend geraten daher zellspezifische Signalwege, die Organdysfunktionen beeinflussen, in den Fokus. Die Projekte im Forschungsfeld Damage beschäftigen sich mit sepsisinduziertem Organversagen mit dem langfristigen Ziel, in die zugrundeliegende Pathophysiologie zell- und gewebespezifisch einzugreifen und medikamentös beeinflussbare Zielstrukturen zu identifizieren. Vielversprechende Ergebnisse sollen zügig in die präklinische Erprobung überführt werden. Die begleitende Entwicklung von diagnostischen und theranostischen Strategien soll die häufig auftretende Diskrepanz zwischen erfolgreichen Tierversuchen und dem späteren Versagen in klinischen Studien reduzieren.

Aufgrund der Entwicklungen in der Mikrobiom-Forschung und der jüngsten Erfolge der Friedrich-Schiller-Universität in der Exzellenzinitiative wird sich dieses Feld auch den Wechselwirkungen von kommensalen und pathogenen Mikrobiota mit dem menschlichen Wirt öffnen. Neben verstärkter Kooperation mit Institutionen der Friedrich-Schiller-Universität rückt das Forschungsfeld damit auch näher an den Forschungsbereich BUGS, in dem molekulare Interaktionen zwischen Mikrobiom, Immunsystem und Parenchym genauer untersucht werden.

Entwicklungen über zehn Jahre – Von der Systembiologie des Leberversagens zu theranostischen Nanopartikeln

Bei einer Sepsis wird häufig und früher als bisher angenommen die Leberfunktion gestört. Wissenschaftler im Projekt **Transseptomics** konnten gemeinsam mit Kollegen aus London und Wien zeigen, dass dabei das Signalprotein Phosphoinositid-3-Kinase γ (PI3K γ) den gesamten Leberstoffwechsel beeinflusst. Die Veränderungen des Gallensäurespektrums im Plasma sind weit früher nachzuweisen als Änderungen des standardmäßig erfassten Bilirubinspiegels und lassen auf die Schwere der Erkrankung schließen.



Research Highlight

Cholesterin schützt vor lebensbedrohlichen Folgen einer Lungentzündung

Bei einer von Pneumokokken verursachten Lungentzündung wird als Fernwirkung in der Leber die Produktion von Cholesterin erhöht, das die infektionsbedingten Schädigungen des Lungengewebes mindert. Wie erfolgreich dieser Schutz ist und ob er eine Ausweitung der Infektion zur Sepsis verhindern kann, hängt vom Grad der Infektion und dem Pneumokokkenstamm ab. Das ist das Ergebnis einer Studie von Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Jena und Kollegen aus Hannover, Innsbruck, Lyon, den USA und Australien.

Ausgelöst wird dieser Abwehrmechanismus durch das Bakteriengift Pneumolysin. Es lagert sich an die

Cholesterinmoleküle in der Zellmembran der Lungenbläschen und zerstört so die Barrierefunktion der Membran. Pneumolysin, das so in den Körper gelangen kann, gibt in der Leber aber auch den Startschuss für eine verstärkte Produktion von Cholesterin. Dieses Cholesterin kann dann weiteres Pneumolysin neutralisieren und so vor größeren Gewebeschäden in der Lunge schützen.

Als Gegenspieler des Pneumolysins kämpft das Cholesterin bei Pneumokokkeninfektionen also auf der guten Seite. Das Ergebnis ist ein weiteres Argument gegen die exzessive Cholesterinsenkung als Präventionsmaßnahme – sie mindert das Abwehrpotenzial des Körpers im Fall einer Infektion.

Weber, M. et al. Hepatic induction of cholesterol biosynthesis reflects a remote adaptive response to pneumococcal pneumonia. *FASEB J* 26, 2424–2436, (2012).

Damage – targeted strategies in organ failure

Sepsis is the predominant cause of multi-organ failure, which determines prognosis in the critically ill. The current concept assumes that end organ failure results from an uncontrolled inflammatory response; yet, strategies to neutralize mediators of inflammation have failed to improve outcome in numerous trials. Mounting evidence suggests that cell type-specific activation and control of signaling events mediate development or resolution of organ dysfunction. Projects in the research area Damage address sepsis-induced remote organ failure with the long-term goals to cell- and tissue-specifically interfere with the underlying pathophysiology and to identify and explore potential novel “drugable” targets. Further, strategies are devised to quickly transfer promising results to preclinical testing. The concomitant development of diagnostic and theranostic strategies will help to avoid the common discrepancy between success in animal testing and failure of adjunctive interventions in clinical trials.

In view of current developments of microbiome research and the recent success of the Friedrich Schiller University in the German Excellence Initiative, the research field will in the future also open to interactions of commensal and pathogenic microbiota with

the human host. In addition to strengthened collaboration with institutions of the University, the research area thus also tightens connections to the research area Bugs, which amongst others investigates the molecular interactions between microbiome, immune system and host parenchymal tissues.

Developments over ten years – from systems biology of liver failure to theranostic nanoparticles

Sepsis is often and earlier than previously thought associated with liver dysfunction. Scientists in the project **Transseptomics**, together with colleagues from London and Vienna, could demonstrate that in this process phosphoinositide 3-kinase γ (PI3K γ) globally affects the liver metabolism. Changes in bile acid composition in plasma are traceable much earlier than changes in the standardly measured bilirubin levels and are indicative of the severity of disease. As early as a few hours after onset of severe sepsis, liver dysfunction becomes manifest: Neither the breakdown of endogenous metabolic products nor the metabolism of xenobiotics, e.g. antibiotics, are fully functioning. Production of important proteins, which regulate detoxification and transport, stops.

Cholesterol protects from life-threatening complications of pneumonia

Pneumonia caused by pneumococci causes, as a remote effect, increased cholesterol production in the liver, which reduces tissue damage in the lungs due to the infection. The extent of this protective effect and its capacity to prevent progression from infection to sepsis depends on the pathogen load and the causative pneumococcal strain, as researchers from the Jena University Hospital and colleagues from Hanover, Innsbruck, Lyon, the USA and Australia were able to demonstrate.

The defense mechanism is triggered by the bacterial toxin pneumolysin. It attaches to cholesterol molecules in the cell membrane of alveoli and thereby

destroys the barrier function of the membrane. Pneumolysin, which as a consequence can enter the body, triggered enhanced cholesterol production in the liver. The newly produced cholesterol in turn neutralizes pneumolysin and prevents excessive tissue damage to the lung.

Hence, when opposing pneumolysin effects, cholesterol fights on the good side. This result is a further argument against excessive reduction of cholesterol levels as preventive measure – it reduces the defensive potential of the body in case of infection.

Weber, M. et al. Hepatic induction of cholesterol biosynthesis reflects a remote adaptive response to pneumococcal pneumonia. *FASEB J* 26, 2424-2436, (2012).



Schon wenige Stunden nach Beginn einer schweren Sepsis kann eine gestörte Leberfunktion festgestellt werden: Sowohl der Abbau körpereigener Stoffwechselprodukte als auch körperfremder Stoffe wie Antibiotika funktioniert nicht mehr. Wichtige Proteine, die die Entgiftungs- und Transportfunktion steuern, werden nicht mehr produziert. Gallensäuren, Giftstoffe und Abbauprodukte wie Bilirubin stauen sich in der Leber. Gleichzeitig ist die Aktivität des Signalproteins PI3K γ , das in viele Immunprozesse involviert ist, erhöht. Damit ist auch ein zentraler Signalstoff des Geschehens identifiziert. Denn Mäuse, die eine Sepsis nach einem leichteren Verlauf überleben, zeigen diese Leberveränderungen nicht. Auch Tiere, die durch eine Genveränderung kein PI3K γ produzieren können, entwickeln keine septische Gallenstauung.

Doch wie kann gezielt in die Signalkette am gewünschten Wirkort, z. B. einem bestimmten Organ, eingegriffen werden? Ein Lösungsansatz wurde in den Projekten **NanoDyeLivery** und **TarOrgSterol** untersucht: Medizinern und Chemikern aus Jena, München und den USA ist es gelungen, Nanotransporter herzustellen, die ihren Weg zielgerichtet und effizient zu einem ausgewählten Zelltyp finden und dort den Wirkstoff freisetzen. Bestimmte Farbstoffe wirken dabei für die Partikel wie Adressaufkleber und Trackingnummer in einem. In Abhängigkeit von der chemischen Struktur der Farbstoffe werden die Partikel entweder über das Nierengewebe oder über Zellen der Leber aus dem Blut gefiltert. Gleichzeitig lässt sich dieser Weg anhand der Farbstoffe durch optische Verfahren leicht nachverfolgen. So wird die Wirkstoffladung nur in den Zielzellen freigesetzt. Für den Funktionsnachweis wurden solche Farbstoff-geleiteten Nanopartikel

mit siRNA-Molekülen beladen, die in die Cholesterin-Produktion eingreifen. siRNA kann spezifisch Gene stumm schalten, indem sie verhindert, dass darauf codierte Proteine produziert werden. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, muss das genetische Material aber genau in die Zielzellen gebracht werden. Im Tiermodell konnte mit dem Ansatz eine deutliche Senkung des Cholesterinspiegels im Blut erreicht werden.

Entworfen und hergestellt werden die spezifischen Farbnanocontainer in den Laboren des Jena Center for Soft Matter (JCSM) an der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Das Prinzip kann als eine Art „Werkzeugkasten“ für eine Vielzahl unterschiedlicher siRNA-Nanotransporter angesehen werden, welche das gezielte Ausschalten spezifischer Proteinbiosynthesen in unterschiedlichen Zelltypen ermöglichen können. Das Prinzip bietet somit neue Ansätze zur personalisierten Therapie verschiedenster Krankheitsbilder. In der neugegründeten SmartDyeLivery GmbH wollen die Jenaer Wissenschaftler die Technologie weiterentwickeln, um möglichst bald damit auch zur klinischen Anwendung zu kommen, insbesondere bei akuten septischen Infektionen.

Recknagel, P. et al. Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis. *PLoS Med* 9 (2012).

Press, A. T. et al. Cell type-specific delivery of short interfering RNAs by dye-functionalised theranostic nanoparticles. *Nat Commun* 5, 5565 (2014).

Press, A. T. et al. Cargo-carrier interactions significantly contribute to micellar conformation and biodistribution. *NPG Asia Materials* 9, doi:10.1038/am.2017.161 (2017).

Abbildung rechte Seite: (1) Im Schwarzlicht wird die Leuchtkraft der Nanopartikel sichtbar (Foto: Jan-Peter Kasper/FSU Jena). (2) Schematische Darstellung eines Nanopartikels mit Wirkstoffbeladung im Inneren (lila) und spezifischen Farbmarkierungen auf der Partikeloberfläche (blaue Punkte). Bild: JCSM/SmartDyeLivery GmbH. (3) Der Farbstoff wird selektiv über Zellen der Leber aus dem Blut gefiltert.

Bile acids, toxins and degradation products, such as bilirubin, accumulate in the liver. At the same time, the activity of the protein PI3K γ , which is involved in immune response signaling, is increased. With this finding, a central regulator could be identified. As demonstrated in animal experiments, animals who survived sepsis after a less severe course of disease did not display these changes in liver function. Moreover, mice that do not produce PI3K γ due to genetic modification, do not develop septic cholestasis.

But how can this signaling cascade be targeted at a specific localization, e.g. certain organs only? An approach to this question was tested in the projects **NanoDyeLivery** and **TarOrgSterol**. Physicians and chemists from Jena, Munich and the USA succeeded in producing nanotransporters that find their way efficiently and specifically to selected cell types to release bioactive compounds only at the place of intended effects. In this scheme, certain dyes function as “address label” and “tracking number” at the same time. Depending on their chemical structure, the dyes are filtered from the blood by kidney tissues or liver cells. At the same time, the distribution of these dyes can be easily traced using optical methods. The transported active compounds are hence only released in target cells. For the proof of concept, nanoparticles were loaded with siRNA molecules that interfere with cholesterol production. siRNA can specifically mute genes by preventing the translation to the encoded

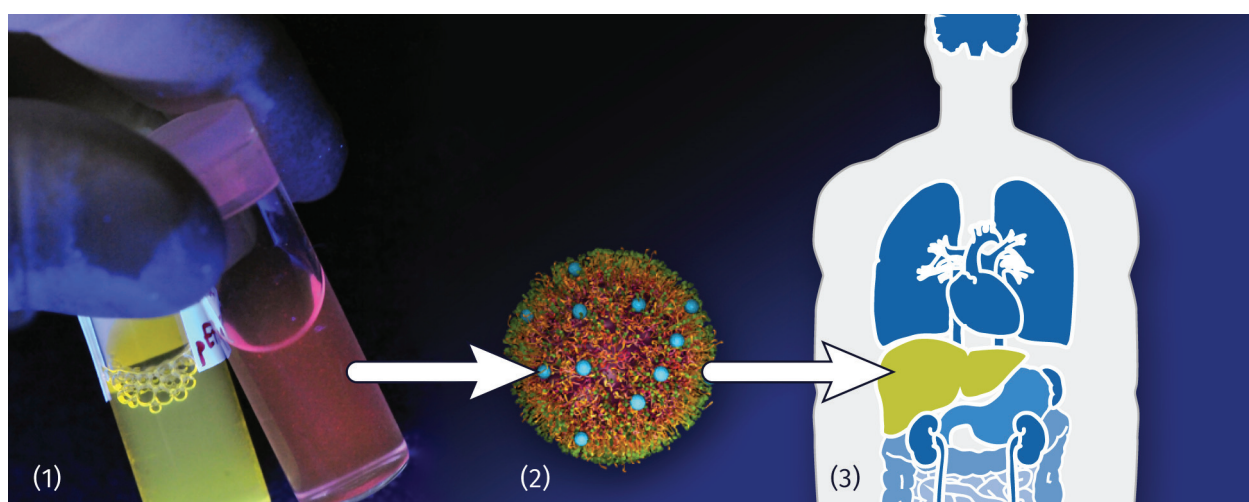
proteins. To avoid side effects, the genetic material must be delivered to the target cells only. In the used animal model, clearly lowered cholesterol levels were observed.

The specific nanocontainers for the project were designed and produced by the laboratories of the Jena Center for Soft Matter (JCSM) at the Friedrich Schiller University. The principle can be figured as toolbox for the creation for a variety of different siRNA nanotransporters that enable the targeted knock-down of specific protein biosynthesis in different cell types. The concept offers novel approaches to personalized therapy for several diseases. With the recently founded SmartDyeLivery GmbH the Jena-based scientists aim to further develop the technology in order to make the approach available for clinical applications as soon as possible, in particular for the treatment of acute septic infections.

Recknagel, P. et al. Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis. *PLoS Med* 9 (2012).

Press, A. T. et al. Cell type-specific delivery of short interfering RNAs by dye-functionalised theranostic nanoparticles. *Nat Commun* 5, 5565 (2014).

Press, A. T. et al. Cargo-carrier interactions significantly contribute to micellar conformation and biodistribution. *NPG Asia Materials* 9, doi:10.1038/am.2017.161 (2017).



(1) Black light makes the luminance of the nanoparticles visible (Photo: Jan-Peter Kasper/FSU Jena). (2) Scheme of a nanoparticle loaded with the active component (lilac) and specific dyes on the particle's surface (blue dots). Image: JCSM/SmartDyeLivery GmbH. (3) The dye is selectively filtered from the blood by liver cells.



Resistenz oder Toleranz?

Das **Immunsystem** spielt eine zentrale Rolle im Sepsisverlauf. Viele wesentliche Punkte sind jedoch immer noch unklar. Welche immungesteuerten Faktoren beeinflussen die Anfälligkeit für Sepsis, wie kommt es zu den Immundefunktionen während einer Sepsis und wie wirkt sich die Erkrankung langfristig auf das Immunsystem der Überlebenden aus? Um Wissenslücken mit hoher Priorität zu adressieren, hat sich die „European Group on Immunology of Sepsis“ zusammengefunden, an deren Koordination das CSCC beteiligt ist. In internationaler und interdisziplinärer Zusammenarbeit soll die Forschung zu immunologischen Veränderungen vor, während und nach einer Sepsis vorangetrieben werden.

Der Körper reagiert auf eine Infektion aber auch über die bekannte Immunantwort hinaus. Um den Gewebeschaden zu minimieren, der durch die Erreger oder durch das Immunsystem bei deren Abwehr entsteht, wirkt ein Abwehrmechanismus, der als

Erkrankungstoleranz oder auch Resilienz bezeichnet wird. Er schützt den Organismus unabhängig von der Anzahl der Erreger. Eine wichtige Basis dafür sind Stoffwechselanpassungen. So konnte eine Arbeit unter Beteiligung des CSCC zeigen, dass Eisen- und Glukose-Metabolismus interagieren. Bindet Ferritin Häm, welches Glukoneogenese in der Leber unterdrücken kann, kann der Blutglukosespiegel während einer Sepsis erhalten bleiben. Der Effekt korreliert mit besserem Überleben bei gleicher Pathogenlast.

Rubio I et al. (2019) Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis* 19: e422-e436

Weis S et al. (2017) Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis. *Cell* 169: 1263-1275

Carlos, A. R., Weis, S. & Soares, M. P. Cross-Talk Between Iron and Glucose Metabolism in the Establishment of Disease Tolerance. *Front Immunol* 9, 2498 (2018).

Aktuelles aus nationaler und internationaler Sepsis- und Infektionsforschung

Goldstandard der Sepsisbehandlung: S3-Leitlinie im Februar 2020 veröffentlicht

Wie soll ein Sepsispatient künstlich beatmet und gelagert werden, welches Nierenersatzverfahren sollte bei akutem Nierenversagen angewandt werden, wie sollten Patienten mit schwerem septischen Schock ernährt werden - bei diesen Entscheidungen helfen Leitlinien dem behandelnden Arzt.

Die S3-Leitlinie zur Sepsis bündelt auf dem höchsten methodischen Niveau das gesamte medizinische Wissen zur Behandlung. Die Federführung für die Erarbeitung der Leitlinie „Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ hatte die am Universitätsklinikum Jena ansässige Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG) inne, deren Generalsekretär und CSCC-Mitglied Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst die dreijährige Erarbeitung leitete, an der insgesamt 14 wissenschaftlich-medizinische Fachorganisationen und mit der Sepsis-Hilfe auch eine Patientenvereinigung beteiligt waren. Die Grundlage für die aktualisierte Leitlinie bildeten die internationalen Behandlungsrichtlinien der „Surviving Sepsis Campaign“, die 2017

veröffentlicht wurden. Das 34-köpfige Leitlinienteam hat deren Gliederung übernommen und um Kapitel zur Definition der Sepsis, Prävention, Impfungen und Spätfolgen ergänzt.

Rhodes, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43, 304-377 (2017).

Deutsche Sepsis Gesellschaft et al. in Leitlinien: Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge (ed AWMF) <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/079-001.html> (2020).

.....
„Leitlinien sind keine juristisch verbindlichen Richtlinien oder Universalrezepte, sie sind Handlungs- und Behandlungsempfehlungen auf dem Stand des aktuellen Wissens, letztlich aber muss der Arzt immer anhand der individuellen Situation des Patienten entscheiden.“

Prof. Dr. Frank Brunkhorst, Leiter des Zentrums für Klinische Studien am UKJ, CSCC-Mitglied und Generalsekretär der Deutschen Sepsis Gesellschaft.

Resistance or tolerance?

The **immune system** plays a central role during sepsis. However, many key questions remain unanswered. Which immune-mediated factors influence the susceptibility to sepsis? What causes immune dysfunction during sepsis? How does sepsis change the immune system of sepsis survivors in the long run? To address these gaps in knowledge at high priority, the “European Group on Immunology of Sepsis” was constituted, with coordinative support from the CSCC. The group aims to advance international and interdisciplinary collaboration in the investigation of immunological alterations before, during and after sepsis.

The body reacts to an infection also beyond the well-known immune response. In order to minimize the tissue damage caused by the pathogens or by the immune system in defending itself against the infection, a defense mechanism known as **disease tolerance** or resilience takes effect. It protects the

organism - regardless of the number of pathogens. An important basis for this is metabolic adaptation. A study with participation of the CSCC could show that iron and glucose metabolism interact. If ferritin binds heme, which can suppress gluconeogenesis in the liver, blood glucose levels can be maintained during sepsis. The effect correlates with better survival at equal pathogen load.

Rubio I et al. (2019) Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis* 19: e422-e436

Weis S et al. (2017) Metabolic Adaptation Establishes Disease Tolerance to Sepsis. *Cell* 169: 1263-1275

Carlos, A. R., Weis, S. & Soares, M. P. Cross-Talk Between Iron and Glucose Metabolism in the Establishment of Disease Tolerance. *Front Immunol* 9, 2498 (2018).

News from national and international sepsis and infection research

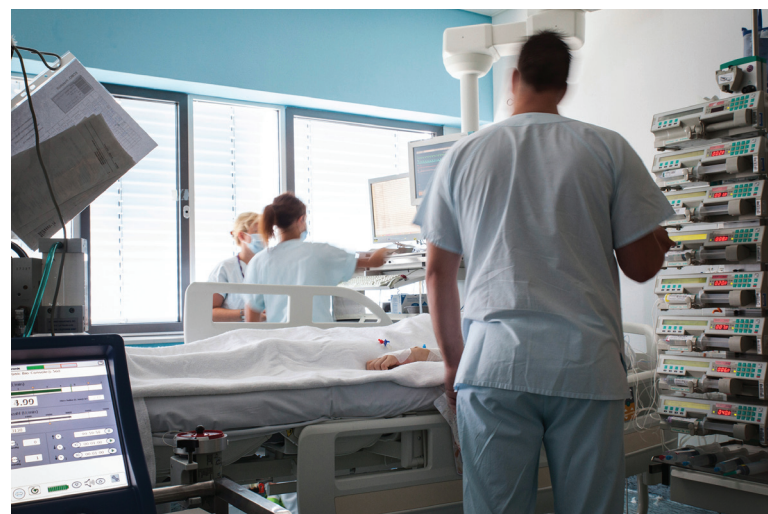
Gold standard of sepsis treatment: S3 guideline published in February 2020

How should a sepsis patient be ventilated and positioned, which renal replacement procedure should be used in acute kidney failure, how should patients with severe septic shock be fed - guidelines help the treating physician in these decisions.

The S3 guideline on sepsis bundles the entire medical knowledge for treatment at the highest methodological level. The German Sepsis Society (DSG), based at the Jena University Hospital, was in charge of the development of the guideline „Sepsis - Prevention, Diagnosis, Therapy and Follow-up Care“. Its Secretary General and CSCC member Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst headed the three-year development process, in which a total of 14 scientific and medical professional organizations and, with the Sepsis Aid, a patient association were involved. The basis for the updated guideline was the international treatment guidelines of the „Surviving Sepsis Campaign“, which were published in 2017. The 34-member guideline team adopted their structure and added chapters on the definition of sepsis, prevention, vaccination and sequelae.

.....
„Guidelines are not legally binding or universal prescriptions, they are recommendations for action and treatment based on the current knowledge, but ultimately the physician must always decide on the basis of the patient's individual situation“.

Prof. Dr. Frank Brunkhorst, head of the Center for Clinical Studies at the JUH, CSCC member and secretary general of the German Sepsis Society.





Repair – Rehabilitation und Erforschung lang- und mittelfristiger Folgen der Sepsis

Neben früher Diagnose und schneller Behandlung der Sepsis beeinflusst auch die mittel- und langfristige Versorgung von Sepsisüberlebenden das klinische Gesamtergebnis und die Lebensqualität der Betroffenen. Während aktuelle Daten eine Abnahme der sepsisbedingten Sterblichkeit auf Intensivstationen und in Kliniken belegen, fehlen detaillierte epidemiologische Daten über mittel- und langfristige Krankheitsfolgen nach einer überstandenen Sepsis. Trotz der hohen klinischen Relevanz sind die biologischen Mechanismen, die den Folgeerkrankungen zugrunde liegen, kaum verstanden; auch Behandlungsoptionen fehlen. Mit der sinkenden Sterblichkeit steigt jedoch die Belastung durch Sepsisfolgen sowohl für ehemalige Patienten und ihre Angehörigen als auch für das Gesundheitswesen.

Derzeitigen Wissenslücken hinsichtlich mittel- und langfristiger Sepsisfolgen widmet sich das Forschungsfeld Repair. Dies geschieht einerseits auf klinischer Ebene, wobei eine enge Verbindung zum Forschungsfeld Damage besteht. Andererseits werden hier auch Möglichkeiten erforscht, soziale und psychische Folgen zu mindern. Darüber hinaus soll dieses Forschungsfeld künftig stärker Platz für Ansätze der Versorgungs- und Gesundheitssystemforschung

bieten. Basierend auf den Ergebnissen aus der Mitteldeutschen Sepsis Kohorte werden hier neue Fragestellungen abgeleitet. Damit bezieht sich Repair letztlich auch auf Verbesserung von Gesundheitssystemparametern, die helfen können, Sepsis zu vermeiden, Sterblichkeit zu verringern und die Lebensqualität nach überlebter Sepsis zu verbessern und weist damit eine große inhaltliche Bandbreite auf.

Entwicklungen über zehn Jahre – Von Smooth zur Mitteldeutschen Sepsis Kohorte

Seit 2010 entwickelten Allgemeinmediziner im CSCC ein interdisziplinäres Nachsorgeprogramm für Sepsispatienten, das sie in der multizentrischen kontrollierten **Smooth**-Studie testeten. Sepsis als lebensbedrohliche Erkrankung und intensivmedizinische Behandlung hinterlassen zum Teil gravierende gesundheitliche Spuren. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus werden die Patienten meist in Hausarztpraxen weiter behandelt. Daher wollten die Studienleiter die Kompetenz der Hausärzte in der Langzeitbetreuung für die Sepsisüberlebenden nutzen und entwickelten ein entsprechendes Nachsorgeprogramm. Dieses umfasste die Schulung von Hausärzten und Patienten

Smooth Studie mit Eugen Münch Preis und Hufeland-Preis ausgezeichnet

Wie können Sepsis-Patienten auch nach dem Krankenhausaufenthalt optimal versorgt werden? Wie können Langzeitfolgen reduziert und die Lebensqualität gesteigert werden? Diese Fragen standen im Mittelpunkt der **Smooth**-Studie (Sepsis survivors monitoring and coordination in outpatient care – „Sicher Leben nach Sepsis“) des Institutes für Allgemeinmedizin im CSCC. Die Studie umfasste 290 Patienten, die auf einer deutschen Intensivstation eine Sepsis überlebt hatten.

Am 24. November 2015 wurden die über 40 Forscher der Studiengruppe mit dem Eugen Münch-Wissenschaftspreis der Münch-Stiftung ausgezeichnet. Dieser Wissenschaftspreis ist mit insgesamt 25 000 Euro dotiert und wurde an drei Forschergruppen vergeben. Zweck der Eugen Münch-Stiftung, die den Preis 2015

erstmals verliehen hat, ist die Förderung einer sozialen Gesundheitswirtschaft in Deutschland, insbesondere durch die Förderung der Netzwerkmedizin. Mit dem Preis sollen praxisnahe neue Denkansätze, innovative Konzepte und mutige Ideen unterstützt werden.

Im November 2018 wurden die beiden Studienleiter, Dr. Konrad Schmidt vom Institut für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Jena und Prof. Dr. Jochen Gensichen, der inzwischen an der Münchener Ludwig-Maximilians-Universität tätig ist, für die Smooth-Studie mit dem Hufeland-Preis der Deutschen Ärzteversicherung ausgezeichnet.

Bild rechts: Die Smooth-Studie erhält den Hufeland-Preis der Deutschen Ärzteversicherung. V.l.n.r.: Timmy Klebb (Dt. Ärzteversicherung), Preisträger Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dr. Konrad Schmidt, Prof. Dr. Erland Erdmann (Stiftungskuratorium). Bildquelle: Marc Thürbach/Stiftung Hufeland-Preis.

Repair – post-acute care and (long-term) outcome research

Beside prevention, early diagnosis, and rapid treatment, mid- and long-term care of sepsis survivors eminently impact overall outcome and quality of life of patients suffering from sepsis. Whereas recent data show that sepsis-related mortality in ICUs and hospitals has steadily decreased over the last decade, detailed epidemiological data on sepsis morbidity in the mid- and long-term are lacking. Despite the high clinical relevance, biological mechanisms causing characteristic disease symptoms of patients in the long-term outcome are only rudimentarily understood and treatment options are missing. The lowered sepsis-related mortality has resulted in a larger number of patients and their relatives, who face mid- and long-term consequences of sepsis, thus leading to an increasing burden of disease, which is also becoming continuously more important in public health care.

The research area Repair addresses current knowledge gaps and medical need regarding mid- and long-term

consequences of sepsis. The questions are addressed, on the one hand, from a clinical point of view and in close connection to the research area Damage. On the other hand, possibilities are explored to reduce social and mental problems of sepsis survivors. Moreover, the research area continuously opens to approaches of health services research. Based on the results of the Mid-German Sepsis Cohort, questions relevant to this end are expected to arise. Repair thus covers a broad spectrum ranging sepsis prevention to improved care for sepsis survivors.

Developments over ten years - From Smooth to the Mid-German Sepsis Cohort

Since 2010 general practitioners within the CSCC developed an interdisciplinary support program for follow-up care of sepsis survivors, which was evaluated in the **Smooth** trial. Sepsis as a life-threatening disease and intensive care can leave serious health

Smooth study honored with the Eugen Münch award and the Hufeland award

How can sepsis patients be optimally supported after hospital discharge? How can long-term sequelae be reduced and quality of life increased? These questions were in the center of the **Smooth** trial (Sepsis survivors monitoring and coordination in outpatient care) of the Institute of General Practice and Family Medicine in the frame of the CSCC. The study enrolled 290 patients, who survived sepsis after treatment at a German intensive care unit.

On 24 November 2015, the study group, comprising more than 40 researchers, was honored with the Eugen Münch-Research Award from the Münch Foundation. This research prize carries a total value of 25 000 Euro and was awarded to three research groups. The Münch Foundation aims to foster a social health economy in Germany, in particular by supporting network medicine. The award helps to promote novel and practical approaches, innovative concepts and challenging ideas.

In November 2018 the two heads of the study, Dr. Konrad Schmidt from the Institute of General Practice and Family Medicine at the JUH and Prof. Dr. Jochen

Gensichen, now active at the Ludwig Maximilians University Munich, were awarded with the Hufeland Prize of the Deutsche Ärzteversicherung (German Physicians Insurance).

Image below: The Smooth trial receives the Hufeland award of the German Physicians Insurance (Dt. Ärzteversicherung). From left to right: Timmy Klebb (Dt. Ärzteversicherung), Preisträger Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dr. Konrad Schmidt, Prof. Dr. Erland Erdmann (Stiftungskuratorium). Bildquelle: Marc Thürbach/Stiftung Hufeland-Preis.





Prof. Dr. André Scherag

Vorstandssprecher des CSCC
Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften

„Das Thema „Sepsis“ lehrt uns, dass aktuelle und zukünftige biomedizinische Forschung nicht an Disziplinergrenzen gebunden sein wird. Im CSCC haben wir es geschafft, einen Dialog von Grundlagen über klinische Forschung bis zur Versorgungsforschung fächerübergreifend zu etablieren. Dieser Dialog ist Teil einer Antwort auf immer komplexere Fragestellungen. Umgekehrt haben wir gelernt, dass die frühe Einbeziehung der klinischen Perspektive essentiell ist, um die Entwicklung von Forschungsideen zu begleiten. Parallel wird die angemessene Weiterentwicklung des Überthemas „Digitalisierung und IT Infrastrukturen“ für Strukturen wie das CSCC entscheidend sein und solche Themen bedürfen neben angemessener Finanzierung vor allem kluger Köpfe.“



speziell zur Sepsisnachsorge, einen engen Kontakt von Studienschwestern zu den Patienten über monatliche telefonische Befragungen und im Bedarfsfall eine klinische Beratung des Hausarztes durch einen Studien-Arzt. So konnte die Begleitung für diese schwerstkranken Patienten ohne Informationsverlust bei den Übergängen von Intensiv- bis zur hausärztliche Versorgung gesichert werden.

Obwohl sich im Ergebnis zur Kontrollgruppe mit normaler Nachsorge keine Lebensqualitätsunterschiede nachweisen ließen, so liefert die Studie dennoch wertvolle Hinweise auf mögliche Unterschiede: Die Absolventen des Nachsorgeprogramms schätzten ihre Alltagskompetenz besser ein als die Kontrollgruppe. Ihnen fielen Bewegungsabläufe wie Treppensteigen und Ankleiden leichter oder auch komplexere Vorgänge wie zum Beispiel Einkaufen.

Daneben wurde immer wieder deutlich, dass viele der Sepsisfolgen noch nicht ausreichend verstanden sind, um Behandlungskonzepte entsprechend anzupassen bzw. neu zu entwickeln. An diesem Punkt setzte die **Mitteldeutsche Sepsis Kohorte** an, die 2015 startete. Sie ist aktuell die weltweit größte Kohortenstudie, die ausführlich die Folgen und Veränderungen im Leben nach einer schweren Sepsis über einen langen Zeitraum untersucht. Mit den Ergebnissen dieser Studie sollen gezielt Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen der Nachsorge nach einer durchlebten Sepsis ausgebaut und verbessert werden.

In der Kohorte werden während des Krankenhausaufenthaltes des Patienten nur die Daten erhoben, die im Rahmen der Krankenhausbehandlung routinemäßig bestimmt werden. Nach Entlassung von der Intensivstation schließen sich drei Befragungen und Untersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten an. Danach folgen jährliche Befragungen und Untersuchungen bis fünf Jahre nach der Sepsis.

Die Studie konnte in den vergangenen Jahren erfolgreich über 3 000 Patienten einschließen, um Art und Ausmaß von Sepsis-Folgeerkrankungen systematisch zu untersuchen. Die Rekrutierung der Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Kohorte wurde im April 2019 erfolgreich abgeschlossen, deren Nachbefragung ein Jahr nach Sepsis im Frühjahr 2020. Diese Befragungsdaten werden aktuell (Herbst 2020) ausgewertet. Nun beginnt der letzte Teil der Studie: die angestrebte Nachbeobachtungsphase von insgesamt fünf Jahren. Dafür werden alle aktiven Teilnehmerinnen und Teilnehmer einmal jährlich telefonisch kontaktiert und über den aktuellen Gesundheitszustand befragt. Daneben steht das Studienteam auch für Fragen rund um die Nachsorge zur Verfügung und organisiert ein jährliches Treffen für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer sowie ihre Angehörigen.

Schmidt, K. et al. Effect of a Primary Care Management Intervention on Mental Health-Related Quality of Life Among Survivors of Sepsis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315, 2703-2711 (2016).

Scherag, A. et al. A patient cohort on long-term sequelae of sepsis survivors: study protocol of the Mid-German Sepsis Cohort. *BMJ Open* 7, e016827 (2017).

impairment. After hospital discharge, the majority of patients is attended to by general practitioners. The aim of the trial was thus to integrate the competence of primary care physicians in the long-term care for sepsis survivors and to develop an adapted follow-up program. This included specialized training for general practitioners and patients concerning sepsis sequelae, regular contact between study nurses and patients via monthly contact by phone and, if required, clinical counseling of the general practitioners by physicians of the study team. With these means, attendance of the severely ill patients was assured without loss of information during the transitions from intensive care to primary care.

Although the results did not reveal overall differences of quality of life between control and intervention group, the study informed about possibly meaningful aspects: patients attended by in the structured follow-up care rated their competences in everyday life better than patients in the control group. They reported fewer problems with motion sequences, e.g. climbing the stairs or getting dressed, and with more complex cognitive tasks, such as shopping.

Moreover, the study made clear that many sepsis sequelae are still not sufficiently understood in order to adapt treatment concepts or to develop novel approaches. This issue is key to the **Mid-German Sepsis Cohort**, which started 2015. The study is currently the worldwide largest cohort study that aims to systematically and extensively record the impacts and changes in life after survived sepsis for a prolonged period of time. The results of the study are expected to allow improved follow-up care after sepsis survival, including specific treatment options.

Patient recruitment takes place in the hospital, where data are collected that are part of the routine assessment. Subsequently, interviews are conducted 3, 6, and 12 months after discharge from the intensive care unit. The follow-up phase comprises annual interviews and examinations for five years. Patient recruitment was successfully finished in April 2019,

the first-year follow-up ended in spring 2020. Currently (autumn 2020), the first phase of the study is evaluated and the final phase of the trial starts – the intended five year follow-up period. During this time, participating patients will be contacted annually by phone and interviewed. The study team is also available for questions concerning follow-up care and organizes annual meetings for the study participants and their relatives.

Schmidt, K. et al. Effect of a Primary Care Management Intervention on Mental Health-Related Quality of Life Among Survivors of Sepsis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315, 2703-2711 (2016).

Scherag, A. et al. A patient cohort on long-term sequelae of sepsis survivors: study protocol of the Mid-German Sepsis Cohort. *BMJ Open* 7, e016827 (2017).

Developments over 5 years – From EncRescue to Stardust

Frequent problems following sepsis include cognitive deficits. The symptoms comprise impaired memory and learning functions; but also everyday tasks often trouble patients after severe inflammation. The deficits are long-lasting, sometimes irreversible and for those concerned and their nearest often difficult to cope with. Large clinical trials document that about 70% of patients at the time of hospital discharge and about 45% of patients even one year later suffer from compromised cognitive functions. About one third of the patients displays dementia-like symptoms, comparable to a mild form of Alzheimer's disease.

In contrast to the documented high incidence and the clinical relevance, the causes for the development of these cognitive malfunctions remain largely unknown. Accordingly, therapeutic options for causal treatment of these serious symptoms are unavailable. Using a mouse model that exhibits characteristic behavioral deficits, conspicuous electrophysiological features, and neurochemical brain alterations, the project **EncRescue** investigates novel therapeutic approaches that directly interfere with the pathophysiological processes involved in the development and persistence



Entwicklungen über 5 Jahre – Von EncRescue zu Stardust

Ein häufiges Problem nach einer Sepsis sind kognitive Defizite. Die Symptome umfassen Gedächtnis- sowie Lernstörungen, aber auch alltägliche Verrichtungen fallen Patienten nach einer schweren Entzündung oftmals schwer. Die Defizite sind lang andauernd, manchmal irreversibel und für die Betroffenen und die Angehörigen zumeist schwerwiegend. Große klinische Studien belegen, dass etwa 70% der Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus und etwa 45% der Patienten noch nach einem Jahr beeinträchtigende kognitive Störungen haben. Etwa ein Drittel der Patienten hat eine dementielle Symptomatik, die der einer milden Form der Alzheimer-Erkrankung entspricht.

Im Gegensatz zu der Häufigkeit und der hohen klinischen Relevanz sind die Ursachen für die Entstehung dieser kognitiven Fehlfunktion weitestgehend unbekannt. Therapeutische Optionen zur ursächlichen Behandlung dieser schwerwiegenden Symptome fehlen vollständig. Anhand eines Mausmodells, das charakteristische Verhaltensdefizite, elektrophysiologische Auffälligkeiten und neurochemische Veränderungen im Gehirn aufweist, werden in dem Projekt **EncRescue** neuartige therapeutische Ansätze untersucht, die direkt mit pathophysiologischen Prozessen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Fehlfunktionen interferieren. Das Projekt testet spezifische Maßnahmen zur Veränderung der Genregulation und pharmakologische Interventionen, die einen direkten translationalen Ansatz für die spätere Anwendung bei betroffenen Patienten haben.

Das Projekt **Stardust**, in dem Neurologen, Psychologen und Epidemiologen eng zusammenarbeiten, will das Problem kognitiver Langzeitfolgen mit einem anderen Ansatz untersuchen.

Da bisher kein Biomarker existiert, der während oder nach einer Sepsis das Risiko für kognitive Langzeitfolgen valide vorhersagen kann und weil zudem machbare und effektive Trainingsstrategien zur Verbesserung der Kognition in diesen Patienten bisher nicht evaluiert wurden, untersucht Stardust mögliche prädiktive Marker für eine Sepsis-induzierte Enzephalopathie, die zur Entwicklung von kognitiven Dysfunktionen prädisponiert. Des Weiteren wird getestet, ob visuelle Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisfunktionen durch ein spezifisches, von den Patienten zu Hause zu absolvierendes, neuropsychologisches Training verbessert werden können. Die Studie arbeitet u. a. mit Patienten der Mitteldeutschen Sepsis Kohorte, die an einer leichten kognitiven Beeinträchtigung leiden, aber keine manifeste Demenz zeigen. Ein Psychologe überwacht das Training und untersucht die Patienten vor und nach dem Training neuropsychologisch, um die Effekte der Intervention zu evaluieren.

Bei entsprechendem Erfolg eröffnen die Ergebnisse in der Gesamtschau Möglichkeiten, um Patienten mit erhöhtem Risiko für kognitive Einschränkungen nach überlebter Sepsis frühzeitig zu identifizieren, sie gezielt therapeutisch zu begleiten und letztendlich auch pharmakologische Interventionen zu entwickeln.



Prof. Dr. Christian Geis

Vorstandsmitglied des CSCC
Hans-Berger Klinik für Neurologie

Das CSCC hat mich zu einem neuen Forschungsschwerpunkt gebracht: Die Sepsis-assoziierte Enzephalopathie ist eine sehr häufige und schwerwiegende Folgeerscheinung nach Sepsis. Bislang wird dieses wichtige Themengebiet geradezu stiefmütterlich behandelt - von der Intensivmedizin bis hin zur Neurologie. Das CSCC ist die ideale Struktur, solche spannenden und medizinisch bedeutenden Themenfelder in einem interdisziplinären Setting mit dem erforderlichen Tiefgang und mit klar translationaler Zielrichtung anzugehen!

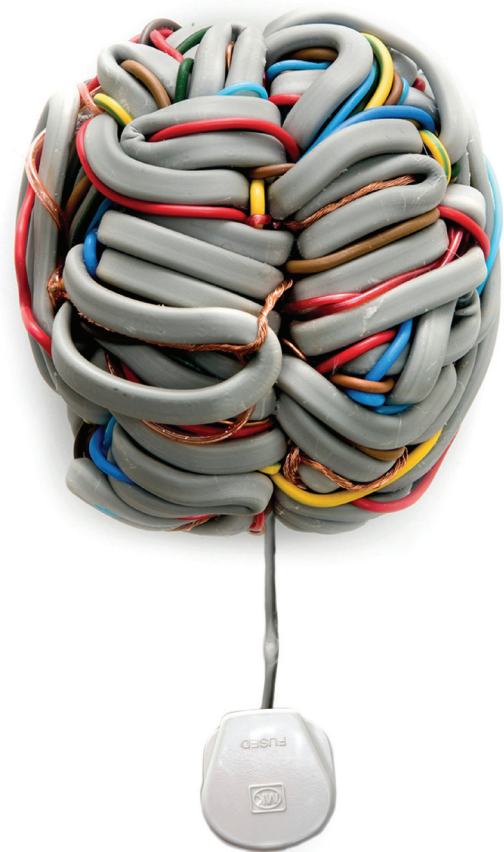


of these malfunctions. The project assesses specific interventions to modify gene regulation as well as pharmacological interventions that provide a direct translational approach for later clinical application.

Neurologists, psychologists and epidemiologists closely collaborate in the project **Stardust**, which follows a different approach to tackle the issue of long-term cognitive impairment.

Up to date, no biomarker is available that allows valid assessment, during or shortly after sepsis, of the patients' risk to develop cognitive long-term sequelae. Moreover, feasible and effective training strategies to improve cognitive function in these patients have not been evaluated so far. Thus, Stardust searches for possible predictive markers of sepsis-induced encephalopathy that predispose for the development of cognitive dysfunctions. Furthermore, a specific neuropsychological training program was developed that allows patients to train visual attention and working memory functions from home; the evaluation of program effectiveness is also part of the study. Stardust works, amongst others, with patients from the Mid-German Sepsis Cohort that suffer from mild cognitive impairment but do not display manifest dementia. A psychologist supervises the training and examines patients before and after the training in order to evaluate the effects of the intervention.

The results might open opportunities to identify patients at risk to develop cognitive dysfunctions early after survived sepsis, to attend to them with targeted therapeutic interventions and, eventually, to develop pharmacological treatment approaches.



Wired. Dreidimensionales handgefertigtes Modell eines Gehirns aus Kabeln und Drähten von Sarah Grice.

Quelle: Wellcome Collection. Copyright CC BY 4.0

Wired, artwork of the brain. 3-dimensional handmade model of a brain made from electric wires and cables coiled together with a plug attached. Credit: Sarah Grice.

Source: Wellcome Collection. Copyright CC BY 4.0



Research Highlight

Chronische Schmerzen nach einer Behandlung auf der Intensivstation: Häufiger als gedacht

Immer mehr Patienten überleben dank moderner Intensivmedizin auch schwere Erkrankungen und Verletzungen. Aber wie geht es ihnen Monate oder Jahre später? Dazu untersuchte eine Arbeitsgruppe unter Leitung des Psychologen Philipp Baumbach und des Schmerzmediziners Winfried Meissner im Projekt **NeuroPain** die Häufigkeit und Risikofaktoren chronischer Schmerzen bei mehr als 200 Patienten nach einer Intensivbehandlung und verglich diese mit gesunden Probanden.

Ein Drittel aller Überlebenden berichtete von bedeutsamen Schmerzen auch bis zu einem Jahr nach der Entlassung. Interessanterweise spielte es kaum eine Rolle, ob – wie zunächst vermutet – die Patienten während ihres Intensivaufenthaltes unter einer Sepsis litten oder nicht. Allerdings war der Entzündungswert CRP mit einem erhöhten Risiko für chronische Schmerzen nach Intensivbehandlung verbunden.

In einem weiteren Teil des Projektes wurden Auffälligkeiten der Reizverarbeitung untersucht. Etwa die Hälfte der Patienten wies eine ausgeprägte Fehlfunktion dünner Nervenfasern auf, die mit einer erhöhten Schmerzbeeinträchtigung und damit verbundenen geringeren Lebensqualität einherging. Ein frühes Screening auf diese Veränderungen könnte dazu führen, dass gefährdete Patienten erkannt und rechtzeitig behandelt werden.

Als weitere mögliche Risikofaktoren für chronische Schmerzen nach einer Intensivbehandlung wurden vorbestehende Schmerzen, niedrigeres Alter, vor allem aber starke Schmerzen unmittelbar nach der Intensivbehandlung identifiziert. Für Operationen ist bekannt, dass die Gabe bestimmter Medikamente während und unmittelbar nach dem Eingriff einer Chronifizierung entgegenwirken kann. Sollte dieses Wissen übertragbar sein, eröffnen sich auch für Intensivpatienten neue Ansätze zur Vorbeugung chronischer Beschwerden.

Das Projekt ist ein Beispiel für die interdisziplinäre Kooperation im CSCC: Beteiligt waren neben Anästhesisten auch Mitarbeiter der Klinik für Neurologie und des Instituts für Psychologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiss, T. & Meissner, W. Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 44, 1129-1137 (2016).

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiss, T. & Meissner, W. Somatosensory Functions in Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med* 45, e567-e574 (2017).

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiss, T. & Meissner, W. Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health-related quality of life. *Eur J Pain* 22, 402-413 (2018).



Chronic pain after treatment in the intensive care unit: more common than expected

Continuously increasing numbers of patients survive severe illness and injury thanks to modern intensive care medicine. But how are these persons months or years later? In the project **NeuroPain**, a research team led by the psychologist Philipp Baumbach and the pain therapy specialist Winfried Meissner investigated the frequency of and risk factors for chronic pain after intensive care in more than 200 patients compared to a healthy control group.

One third of survivors reported significant pain even one year after hospital discharge. Interestingly and against former assumptions, whether patients suffered from sepsis or not did not influence the outcome regarding persistent pain. However, CRP levels, a biomarker for inflammation, correlated with an elevated risk for the development of chronic pain after intensive care.

Another part of the project was dedicated to the investigation of altered stimulus processing. About half of the patients showed pronounced malfunctions of thin nerve fibers, which was accompanied by increased impairment by pain and decreased quality of life. Earlier screening for such alterations could help to timely identify and treat patients at risk.

The group further identified pre-existing pain, young age, but especially strong pain immediately after intensive care as further possible risk factors for chronic pain after intensive care. It is known for surgery that the administration of certain drugs during or immediately after the intervention can prevent chronification. Should this knowledge be transferable to intensive care, novel approaches to prevent chronic pain in intensive care patients would open.

This project is an excellent example for the interdisciplinary cooperation in the CSCC, as it involved anesthesiologist, neurologists and psychologists from the Jena University Hospital and from the Friedrich Schiller University Jena.

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiss, T. & Meissner, W. Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 44, 1129-1137 (2016).

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiss, T. & Meissner, W. Somatosensory Functions in Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med* 45, e567-e574 (2017).

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiss, T. & Meissner, W. Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health-related quality of life. *Eur J Pain* 22, 402-413 (2018).



Forschungsinfrastruktur



Methodische Expertise in den Core Units

Das CSCC ist ein Verbund von Forschern aus mehreren Kliniken, Abteilungen und Instituten. Um deren Interaktionen bestmöglich zu unterstützen und gemeinsamen Zugriff auf Expertise zu ermöglichen, wurden zentrale Methodenplattformen, sogenannte Core Units, entwickelt.

Die Bündelung von Expertise und Geräteausstattung stellt eine effiziente Ressourcennutzung sicher und schafft ein exzellentes Forschungsumfeld im Verbund.

Exemplarisch werden im Folgenden die Core Units Infektiologie, Klinische Epidemiologie und Biophotonik kurz vorgestellt.

Infektiologie

Die Core Unit Infektiologie ist im Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene (IIMK) verankert. Der Grundstein dafür wurde bereits 2011 mit der Berufung von Mathias Pletz als Professor für Klinische Infektiologie gelegt. Seit 2018 besteht das IIMK als eigenständiges Institut, das aus der Sektion Klinische Infektiologie, der BMBF-Forschergruppe Infektiologie und der Abteilung für Krankenhaushygiene hervorgegangen ist. Seit der Etablierung der Einrichtung ist diese eng mit dem CSCC verbunden. Denn klinische

Expertise in der Infektiologie ist wesentlich für die Forschung zu den Themen Prävention und klinisches Management der Sepsis sowie zur Optimierung der Patientenversorgung, insbesondere vor dem Hintergrund steigender Antibiotikaresistenzen. Trotz steigendem Bedarf besteht aktuell ein deutlicher Mangel an Infektiologen. Um diese Lücke zu schließen und die geschaffenen Kapazitäten nachhaltig im CSCC zu verankern, wurde die Core Unit etabliert. Sie bietet Aus- und Weiterbildungsmöglichkeiten, u. a. durch CSCC-geförderte Rotationsstellen, wissenschaftliche Beratung und beteiligt sich an der Patientenversorgung, insbesondere in der Umsetzung von Infektionsprävention und von Antibiotic-Stewardship Programmen.

Biophotonik

Starke Expertise in der Biophotonik im Kontext lebensbedrohlicher Infektionen entwickelte sich zu einem Alleinstellungsmerkmal des CSCC; daneben ist die Biophotonik auch an der Universität und der lokalen optischen Industrie gut verankert.

Die Verbindung zwischen Biophotonik und Infektionsforschung im CSCC wurde durch die Arbeiten von Ute Neugebauer vorangetrieben, die ihre Tätigkeit im CSCC als Juniorgruppenleiterin für

Klinische Epidemiologie

Systembiologie

Site Management Unit

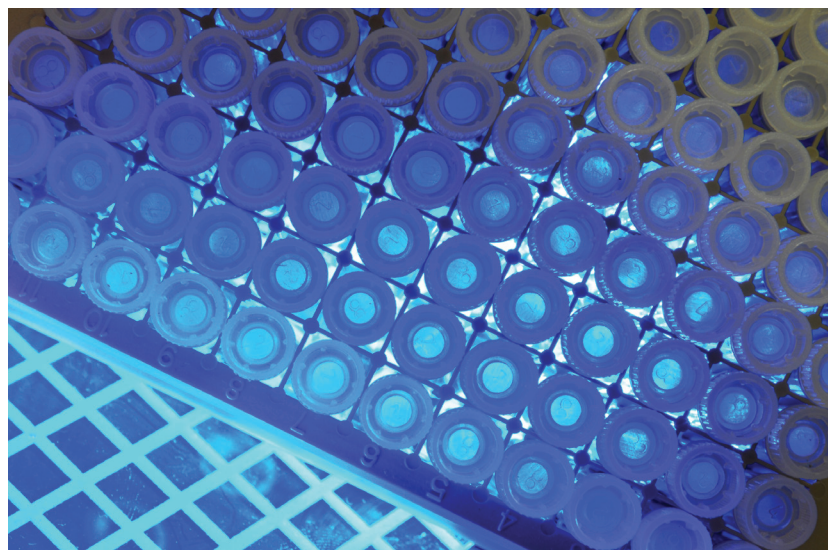
Biobank

Biophotonik

Tier- und Tierersatzmodelle

Infektiologie

*Nationales Referenzzentrum
für invasive Pilzinfektionen*



Research infrastructure

Methodological expertise in Core Units

The CSCC is an association of researchers from multiple clinics, departments and institutes. To optimally foster their interactions and to allow common availability of key expertise, central methodological platforms were established, termed Core Units.

Efficient use of resources is ensured by bundling of expertise and equipment, which at the same time creates an excellent scientific environment for collaborative research.

In the following, the core units Infectious Diseases, Clinical Epidemiology and Biophotonics are briefly introduced.

Infectious Diseases

The core unit Infectious Diseases is anchored to the Institute for Infectious Diseases and Infection Control (IIMK). The basis for this unit has been established with the appointment of Mathias Pletz as professor for infectious diseases in 2011. Since 2018, the IIMK exists as an independent institute, which combines the former section for clinical infectious disease management, a BMBF-funded research group on infectious diseases and the department of hospital hygiene. The institute has been closely connected to the CSCC since its establishment, because clinical expertise in

infectious diseases is essential to research on the prevention and clinical management of sepsis and to optimize patient care, in particular with regard to increasing antibiotic resistances. In spite of augmenting demand, infectious disease specialists are still rare in Germany. To close this gap and to root the created capacities sustainably at the CSCC, the core unit Infectious Diseases has been established. It offers training opportunities, amongst others by means of CSCC-funded rotational positions, scientific counseling and it participates in patient care, in particular regarding the implementation of infection prevention and of antibiotic-stewardship programs.

Biophotonics

Strong expertise in biophotonics of life-threatening infections emerged as one of the unique selling points of the CSCC; the field is also well anchored at the university and the local optical industry.

Linking of biophotonics and infection research in the CSCC has been advanced by the work of Ute Neugebauer, who started her work in the CSCC as Junior Research Group Leader for “Clinical Spectroscopic Diagnostics”. Since 2016, she is appointed professor at the Institute of Physical Chemistry at the University of Jena. She also heads the core unit Biophotonics at



Clinical Epidemiology

Systems Biology

Site Management Unit

Biobank

Biophotonics

Animal and animal replacement models

Infectious Diseases

National Reference Center for Invasive Fungal Infections



Schnelle Infektionsdiagnostik im Lab-on-a-Chip

Multiresistente Keime sind eine wachsende Bedrohung, immer häufiger ist gegen Infektionen nicht mit gängigen Antibiotika anzukommen. Besonders im Falle einer Sepsis ist es wichtig, möglichst rasch den Erreger und seine Resistenzen zu kennen, um schnell eine wirkungsvolle Therapie einzuleiten. Während die aktuelle mikrobiologische Erregerdiagnostik bis zu 72 Stunden in Anspruch nehmen kann, gibt ein neuer, Licht-basierter Schnelltest innerhalb von dreieinhalb Stunden Auskunft darüber, welches verfügbare Antibiotikum im konkreten Fall noch wirksam ist.

Das neue Lab-on-a-Chip-System RamanBioAssay™ kombiniert Raman-spektroskopische Diagnostik und mikrofluidische Probenprozessierung mit einem hohen Automatisierungsgrad. Die Entwicklung ist das Ergebnis enger Zusammenarbeit an der Schnittstelle von Photonik, Medizin, Mikrofluidik und Systemintegration am Leibniz-IPHT und am CSCC. Für den

Schnelltest genügen bereits wenige Tropfen einer Patientenprobe, die ohne aufwändige Vorbereitung direkt in dem Chip analysiert werden kann. Die Bakterien werden anhand ihres spezifischen Raman-Spektrums und dessen Vergleich mit Datenbanken identifiziert. Anschließend werden die Erreger mit verschiedenen Antibiotika in unterschiedlichen Konzentrationen in Kontakt gebracht und die spektralen Veränderungen ausgewertet. Dabei wird nicht nur festgestellt, welches Antibiotikum wirkt, sondern auch, wie hoch die Dosierung sein muss, um gegen den Erreger wirksam zu sein.

Für die Entwicklung dieses Verfahrens wurden Mitglieder des CSCC u. a. mit dem Berthold Leibinger Innovationspreis 2018 und dem Thüringer Forschungspreis 2019 ausgezeichnet.

Bild (rechte Seite): der RamanBioAssay™. Auf den Chip kommen Bakterien aus einer Patientenprobe. Ein lichtbasiertes Verfahren und eine computergestützte statistische Auswertung liefern Klarheit: Welcher Erreger ist es und wogegen ist er resistent? Foto: Sven Döring/ Leibniz-IPHT

„Klinisch-spektroskopische Diagnostik“ aufnahm. Seit 2016 ist sie Professorin am Institut für Physikalische Chemie an der Universität in Jena. Daneben leitet sie die Core Unit Biophotonik des CSCC. Diese bildet eine zentrale Beratungsstelle, die dazu beiträgt, die interdisziplinäre Kooperation zwischen Physikern, Lebenswissenschaftlern und Ärzten zu stärken. Diese Interaktionen fördern effektive Translation photonischer Innovationen und erlauben Ärztinnen und Ärzten, die wirkungsvollen Werkzeuge der Biophotonik in translationaler und klinischer Forschung anzuwenden. Dafür bietet die Core Unit eine professionelle, methodische Plattform.

Klinische Epidemiologie

Mit der Berufung von André Scherag auf die Professur für Klinische Epidemiologie in 2013 konnte eine wichtige Lücke im vertretenen Fächerspektrum geschlossen werden. In dieser Rolle baute er in der zweiten Förderphase eine methodische Core Unit auf.

Für die Arbeiten seiner Gruppe sind keine weißen Kittel, keine Pipetten und als Hightech lediglich leistungsfähige Rechner und ein leistungsfähiges

Internet nötig. Doch der Beitrag seines Faches zur Verbesserung der medizinischen Versorgung ist nicht zu unterschätzen: hier werden krankheitsbezogene Studien zu patientenrelevanten Fragen geplant, Daten erhoben und analysiert. Diese Daten ermöglichen wichtige Aussagen zur Notwendigkeit und Effektivität medizinischer Maßnahmen im Sinne einer evidenzbasierten Medizin.

Neben Beratung zu Studienplanung und Statistik stehen daher selbständige Forschungsvorhaben im Vordergrund, wie die Auswertung von Registerdaten und die möglichst vollständige Erfassung klinischer Daten von ehemaligen Sepsispatienten wie in der Mitteldeutschen Sepsis Kohorte. Die Kompetenz in der Konzipierung, Umsetzung und Auswertung multizentrischer Studien in verschiedensten medizinischen Fachgebieten komplettiert die im Zentrum für Klinische Studien bereits vorhandene Expertise.

Rapid diagnosis of infections in the lab-on-a-chip

Multi-resistant microorganisms are a growing threat; more and more often, infections cannot be treated with standard antibiotics. Particularly in the case of sepsis, rapid identification of the pathogen and its resistances is important in order to initiate effective therapy quickly. While current microbiological pathogen diagnostics can take up to 72 hours, a novel, light-based rapid test provides information within three and a half hours, which available antibiotic is still effective in a given case.

The new lab-on-a-chip system RamanBioAssay™ combines Raman spectroscopic diagnostics and microfluidic sample processing with a high degree of automation. The development is the result of close cooperation at the interface of photonics, medicine, microfluidics and system integration at the Leibniz-IPHT and the CSCC. A few drops of a patient sample are sufficient for the rapid test. Moreover, the sample can be analyzed directly in the chip without extensive preparation. The bacteria are identified by their specific Raman spectrum and its comparison with databases. The pathogens are then brought into contact with various antibiotics in different concentrations and the respective spectral changes are evaluated.

This not only determines which antibiotic is effective, but also the required dosage for effective treatment.

For the development of this method, members of the CSCC were awarded the Berthold Leibinger Innovation Award 2018 and the Thuringian Research Award 2019, among others.

Image below: The RamanBioAssay™. Bacteria from a patient sample are placed on the chip. A light-based procedure and computer-supported statistical analysis provide clarity: Which pathogen is it and what antibiotics is it resistant to?
Photo: Sven Döring/ Leibniz-IPHT



the CSCC. The purpose of this core unit is to provide a central consulting facility, which helps to strengthen the interdisciplinary collaboration between physicists, life scientists and physicians. These interactions foster efficient translation of photonic innovations and allow physicians to use the powerful tools of biophotonics in translational and clinical research. The core unit provides a professionally managed cross-sectional methodology platform to this end.

Clinical Epidemiology

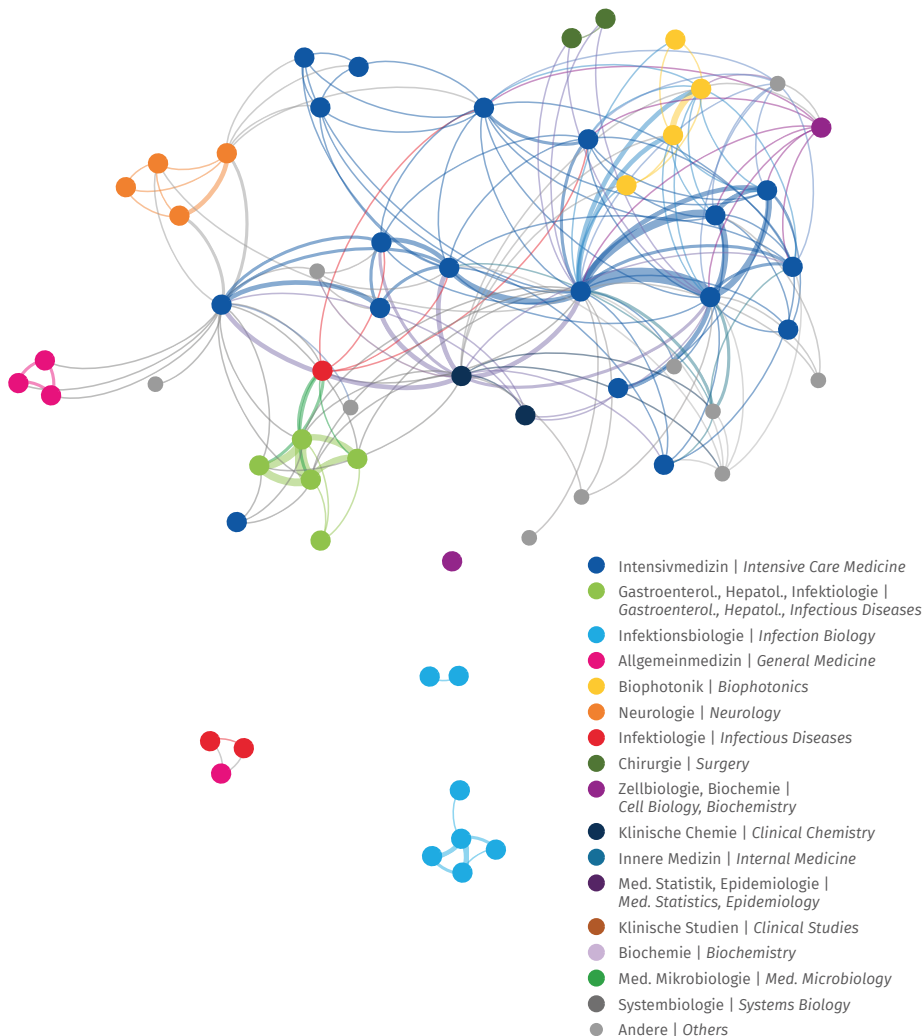
With the appointment of André Scherag as professor for Clinical Epidemiology in 2013, a major gap was closed in the disciplines represented in the CSCC. In this role he established a methodological core unit during the second funding period of the CSCC.

The work of his group requires no lab coats, no pipettes and as high-tech equipment only strong computer

technology and high-performance internet. However, the contribution of this field to the improvement of medical care should not be underestimated: disease-related studies on patient-centered questions are planned, data are collected and analyzed. These data allow important conclusions on the necessity and effectiveness of medical measures in terms of evidence-based medicine.

Besides counseling concerning study design and statistics, focus of the group is on independent research activities including the analysis of registry data and the comprehensive collection of clinical data on former sepsis patients in the Mid-German Sepsis Cohort. The competence in planning, implementation and analysis of multi-centric trials of diverse medical fields complements the expertise available at the Center for Clinical Studies.

Ein interdisziplinäres Netzwerk



Das CSCC wurde basierend auf einem losen Netzwerk von Kliniken und Forschungsgruppen etabliert. Den Kern bildeten unter anderem Spezialisten der Intensivmedizin, inneren Medizin (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie), Infektionsbiologie, Allgemeinmedizin und Neurologie. Im Laufe der letzten zehn Jahre wurde dieses Netzwerk deutlich erweitert und neue Expertise eingebunden, basierend auf wesentlichen strategischen Berufungen und der Aufnahme neuer Kooperationspartner. Diese Entwicklung spiegelt sich eindrucksvoll in einem wachsenden Netzwerk von interdisziplinären Ko-Autorenschaften unter den CSCC-Mitgliedern und -Mitarbeitern wider.

Abbildung links: Die Co-Autorenschaften von CSCC-Mitgliedern und -Mitarbeitern in den Jahren 2011 und 2012 repräsentieren das interdisziplinäre Netzwerk des CSCC kurz nach Etablierung des Zentrums.

Figure left: The co-authorships of CSCC members and co-workers in the years 2011 and 2012 depict the interdisciplinary network of the CSCC shortly after the establishment of the center.



Prof. Dr. Ilse Jacobsen

Vorstandsmitglied des CSCC
Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie

Mit dem CSCC wurde eine einzigartige Plattform geschaffen, die Kliniker und Grundlagenwissenschaftler, die Themen rund um Sepsis und schwere Infektionen bearbeiten, zusammenbringt. Diese Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit hat die Forschung am Standort Jena nachhaltig bereichert. Bestehende Kooperationen werden sicher auch nach Auslaufen der BMBF-Förderung weitergeführt, und mit der Verstärkung des CSCC bleiben Strukturen erhalten, die den Aufbau interdisziplinärer Vernetzungen nachhaltig fördern.



An interdisciplinary network

The CSCC was established based on a loose network of clinic and research groups, the nucleus of which comprised, amongst others, experts in intensive care medicine, internal medicine (hepatology and

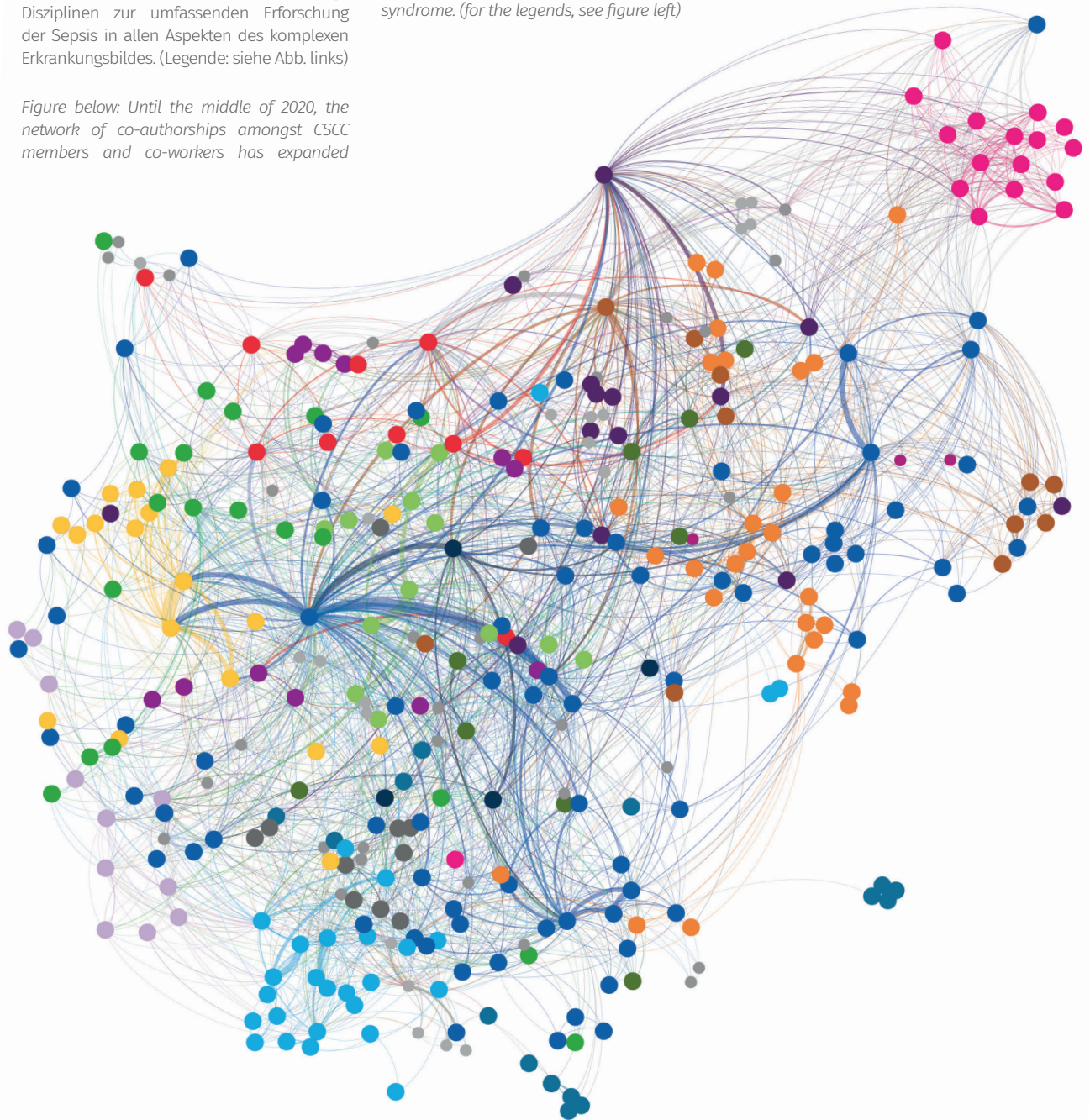
infectious diseases), infection biology, general medicine and neurology. During the past ten years, this network expanded considerably, including novel expertise based on important strategic appointments

and initiation of new collaborations. This development is pictured by a growing network of co-authorships of CSCC members and co-workers across disciplines.

Abbildung unten: Bis Mitte 2020 wurde das Netzwerk der Co-Autorenschaften deutlich erweitert und umfasst nun weitere wichtige Disziplinen zur umfassenden Erforschung der Sepsis in allen Aspekten des komplexen Krankungsbildes. (Legende: siehe Abb. links)

considerably and now comprises further important disciplines for comprehensive research of all aspects of sepsis as a complex syndrome. (for the legends, see figure left)

Figure below: Until the middle of 2020, the network of co-authorships amongst CSCC members and co-workers has expanded



Aus- und Weiterbildung



Ein wesentliches Ziel des CSCC ist die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses, insbesondere im klinischen Bereich. Als Rahmen wurde 2012 das integrierte Graduiertenkolleg des CSCC etabliert, das strukturierte Ausbildung und Betreuung des wissenschaftlichen Nachwuchses im CSCC sicherstellen soll.

Promovierende der Lebens- und Naturwissenschaften sowie der Medizin nehmen gemeinsam an Lehrveranstaltungen teil, translationale Aspekte der Sepsisforschung werden ausdrücklich hervorgehoben. Besonderes Augenmerk wird darauf gerichtet, mögliche Karrierewege in der klinischen Forschung und der Grundlagenforschung aufzuzeigen und Promovierende durch aktives Mentoring auf die damit verbundenen Herausforderungen vorzubereiten. Mitglied der **CSCC Research Training Group** können alle Doktorandinnen und Doktoranden werden, deren Arbeiten sich mit Themen der Sepsis oder Infektionsmedizin auseinandersetzen. Die CSCC-RTG ist unter dem Dach der Jenaer Graduiertenschule für Molekulare Medizin (JSMM), einer Mitgliedseinrichtung der Jenaer Graduierten-Akademie, organisiert und ermöglicht damit auch den Austausch mit weiteren Graduiertenkollegs sowie die Teilnahme am fachübergreifenden Qualifizierungsprogramm der Graduierten-Akademie.

Daneben bietet das CSCC Optionen für klinisch Forschende und für Lebens- und Naturwissenschaftler aller Karrierestufen. In Seminaren, Forschungspraktika und Laborkursen werden bereits Studierende an der Sepsis-Forschung beteiligt. Talentierte und ehrgeizige

Studierende können sich für Promotionsstipendien bewerben, um Projekte weiter zu verfolgen, die sie in Seminaren oder Praktika begonnen haben.

Klinisch Forschende profitieren von geschützter Zeit für Forschung, die zum Teil in der Facharztausbildung angerechnet werden kann. Mit Mentoring und Reise-stipendien werden Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler dabei unterstützt, ein eigenständiges Forschungsprofil zu etablieren und sich in der internationalen Forschungslandschaft zu vernetzen.

.....
„Unser Ziel ist eine bessere Betreuung und wissenschaftliche Ausbildung der Doktoranden über die engen Grenzen des Dissertationsthemas hinaus, vor allem wollen wir junge Mediziner für die klinische Forschung interessieren und befähigen. Wir wissen, dass eine wissenschaftliche Ausbildung ein qualitätssicherndes und kostensparendes Herangehen in der medizinischen Versorgung ermöglicht. Sie fördert die Kritikfähigkeit der Ärzte und dient damit der Sicherheit der behandelten Patienten“.

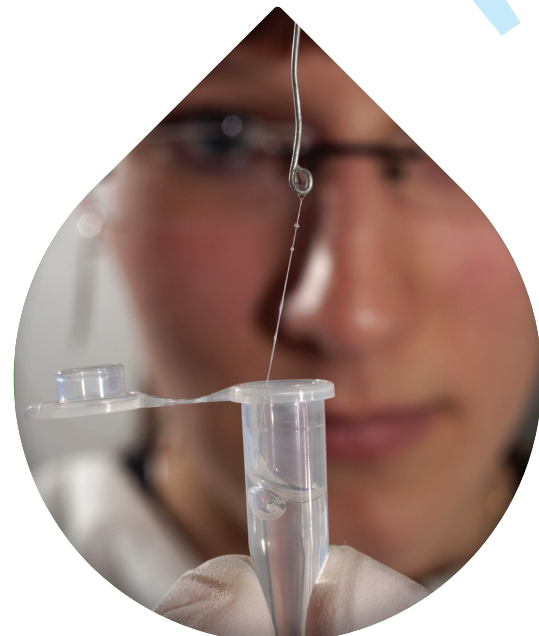
Prof. Dr. Andreas Stallmach, ehem. Sprecher des Graduiertenkollegs und ehem. stellvertretender Sprecher des CSCC anlässlich der Gründung der CSCC-RTG im März 2012.

Studierende für die Sepsisforschung begeistern

Promovierende der Medizin und der Lebenswissenschaften optimal ausbilden

Junge Forscherinnen und Forscher bei ihrem Karrierestart in der klinischen Forschung unterstützen

Individuelle Karriereentwicklung fördern



Training and career development

A key aim of the CSCC is the promotion of young scientists, in particular clinician scientists. The research training group (RTG) of the CSCC was thus established in 2012 to provide a framework for structured training and mentoring of junior researchers within the CSCC.

As a rarity in the German academic system, PhD and MD students are trained together in lectures and methods courses. Special emphasis is placed on translational aspects of sepsis research. Moreover, the center aims to highlight career options in academic medicine and clinical research. In this regard, PhD and MD students are supported on their career paths by active mentoring. The **CSCC Research Training Group** is open to all PhD and MD students, as long as the thesis topic is related to sepsis research or infection medicine. The CSCC RTG is organized under the umbrella of the Jena School for Molecular Medicine (JSMM), a member of the Jena Graduate Academy (JGA). Thereby, the RTG enables exchange with other research training groups and the participation in the multidisciplinary qualification program of the Graduate Academy.

Besides structured training in the RTG, the CSCC offers options for all career stages of life scientists and clinician researchers. In seminars, short lab visits, and practical courses, undergraduates are involved in sepsis research at very early stages of their career. Talented and ambitious students can then apply for MD scholarships to continue projects they started in seminars and lab visits.

Clinician scientists profit from protected time for research as part of their clinical specialization. Travel grants enable graduate students and young professionals to establish connections to the international scientific community. Finally, a mentoring program supports young professionals during their first steps to establish an independent research profile.



Attract undergraduate students to sepsis research

Provide optimal training for MD and PhD students

Encourage young professionals to pursue careers in clinical research

Support individual career development

Erfolge des wissenschaftlichen Nachwuchses im CSCC



UKJ-Ärztin Carolin Fleischmann (2.v.r., mit der Preis-Jury und Preisträgerin Dr. Tatjana Stöppler vom Uniklinikum Essen) erhielt den Hanse-Promotionspreis für klinische Forschung in der Intensiv- und Notfallmedizin. Bildquelle: MESSE BREMEN/Jan Rathke.

JUH physician Carolin Fleischmann (second from right, with the Award Jury and award winner Dr. Tatjana Stöppler from the University Hospital Essen) received the Hanse Thesis Award for clinical research in intensive care and emergency medicine. Image source: MESSE BREMEN/Jan Rathke.

Dr. Carolin Fleischmann-Struzek

Carolin Fleischmann-Struzek begann ihre Mitarbeit im CSCC als Medizindoktorandin. Bereits ihr Promotionsprojekt zur weltweiten Häufigkeit und Verteilung von Sepsisneuerkrankungen und -todesfällen wurde 2017 mit dem Hanse-Promotionspreis für klinische Forschung in der Intensiv- und Notfallmedizin ausgezeichnet. Der Hanse-Promotionspreis wird jährlich vom Wissenschaftlichen Verein zur Förderung der klinisch angewendeten Forschung in der Intensivmedizin für hervorragende Promotionsarbeiten aus dem Bereich der Intensivmedizin oder Notfallmedizin vergeben. Der Preis ist mit einem Preisgeld von 2 000 Euro dotiert.

Dr. Carolin Fleischmann-Struzek blieb dem gewählten Thema treu und es folgten mehrere hochrangige Arbeiten zur Abschätzung globaler Krankheitslast durch Sepsis. Inzwischen konnte sie durch eigenständig eingeworbene Drittmittel im Rahmen des CSCC eine eigene Arbeitsgruppe aufbauen.

Ausgewählte Publikationen

Fleischmann, C. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193, 259-272 (2016).

Fleischmann-Struzek, C. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 6, 223-230 (2018).

Rudd, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395, 200-211 (2020).

Dr. Johanna Kirchhoff

Die Mikrobiologin Johanna Kirchhoff forscht an einem laserbasierten Schnelltest, mit dem Bakterien und ihre Antibiotika-Resistenzen direkt diagnostiziert werden können: In drei Stunden liegt das Ergebnis vor, auf das Medizinerinnen und Mediziner mit derzeitigen Methoden bis zu drei Tage warten müssen. Das hilft Patientinnen und Patienten mit einer lebensbedrohenden Sepsis, weil sie rasch mit einer wirksamen Antibiotika-Therapie beginnen können. Johanna Kirchhoff ist seit 2014 am Leibniz-IPHT tätig und promovierte parallel am Institut für Physikalische Chemie der Universität Jena sowie im CSCC. Für ihre Dissertation im Fachgebiet Physikalische Chemie erhielt Dr. Johanna Kirchhoff 2020 den Deutschen Studienpreis der Körber-Stiftung in der Sektion Natur- und Technikwissenschaften in Höhe von 25 000 Euro.

Ausgewählte Publikationen

Kirchhoff, J. et al. Simple Ciprofloxacin Resistance Test and Determination of Minimal Inhibitory Concentration within 2 h Using Raman Spectroscopy. *Anal Chem* 90, 1811-1818 (2018).

Achievements of junior researchers in the CSCC

Dr. Carolin Fleischmann-Struzek

Dr. Carolin Fleischmann-Struzek started to work in the CSCC in the frame of her MD thesis. This project on global incidence of and mortality from sepsis was honored with the Hanse Thesis Award (“Hanse-Promotionspreis”) for clinical research in intensive care and emergency medicine in 2017. This prize, worth 2 000 Euro, is awarded annually by the scientific association for the advancement of clinical applied research in intensive care medicine (“Wissenschaftlicher Verein zur Förderung der klinisch angewendeten Forschung in der Intensivmedizin”) for outstanding graduate projects.

Carolin Fleischmann-Struzek kept to the topic, which resulted in the publication of several high ranking publications on the estimation of the global burden of disease by sepsis. In the meantime, she was able to establish her own research group by the acquisition of third party funding.

Selected publications

Fleischmann, C. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193, 259-272 (2016).

Fleischmann-Struzek, C. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 6, 223-230 (2018).

Rudd, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395, 200-211 (2020).

Dr. Johanna Kirchhoff, hier mit Prof. Michael Bauer, erforscht einen laserbasierten Schnelltest auf Infektionserreger und ihre Antibiotika-Resistenzen. Foto: Sven Döring/ Leibniz-IPHT.

Dr. Johanna Kirchhoff, here with Prof. Michael Bauer, investigates laser-based rapid tests to identify bacterial pathogens and their antimicrobial resistances. Photo: Sven Döring/ Leibniz-IPHT.

Dr. Johanna Kirchhoff

The microbiologist Johanna Kirchhoff works on a laser-based rapid test to identify bacteria and their antimicrobial resistances directly: The results are available within three hours, whereas current gold-standard methods take up to three days. This approach carries the potential to save patients suffering from sepsis by reducing the time to targeted antibiotic treatment. Dr. Johanna Kirchhoff works at the Leibniz IPHT since 2014 and, in parallel, worked on her PhD project at the Institute for Physical Chemistry at the University of Jena and at the CSCC. For her thesis, she received the German Study Award in the section natural and technical sciences from the Körber Foundation in 2020, which is worth 25 000 Euro.

Selected publications

Kirchhoff, J. et al. Simple Ciprofloxacin Resistance Test and Determination of Minimal Inhibitory Concentration within 2 h Using Raman Spectroscopy. *Anal Chem* 90, 1811-1818 (2018).





PD Dr. Alexander Mosig

Vorstandsmitglied des CSCC
Institut für Biochemie II



Das Center for Sepsis Control and Care ist eine Erfolgsgeschichte, in der es uns gelungen ist, eine dynamische und erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung zu gestalten. Diesen Erfolg gilt es nachhaltig zu erhalten und das aufgebaute interdisziplinäre Netzwerk auch künftig als Grundlage für eine erfolgreiche translationale Forschung zu nutzen. Das CSCC ist eine wichtige Bereicherung der Infektionsforschung in Jena und ich freue mich auf die kommende gemeinsame Arbeit in diesem Zentrum.

PD Dr. Alexander Mosig

Dr. Alexander Mosig startete 2013 im CSCC mit einem Postdoc-Projekt, in dem er an der Entwicklung von *Organ-on-Chip*-Technologien arbeitete, um Organoide für die Sepsisforschung zu erschließen. Diese ermöglichen die dreidimensionale Nachbildung von menschlichem Gewebe in Kultur und erlauben somit die Durchführung von Experimenten *in vitro* unter vergleichsweise „lebensechten“ Bedingungen. Da hierbei menschliche Zellen und Gewebe verwendet werden, lassen sich Ergebnisse leichter auf den Menschen übertragen als bei der Verwendung von Tiermodellen. Während Alexander Mosig anfangs an *Liver-on-Chip* arbeitete, hat sich das Portfolio der verfügbaren Modellsysteme inzwischen deutlich vergrößert. Seit 2014 leitet der Biochemiker eine Nachwuchsgruppe im CSCC. Der Erfolg dieser Arbeiten zeigt sich in Auszeichnungen, Patenten und mittlerweile auch einem UKJ-Spin-off Unternehmen. Durch umfangreiche Drittmittelinwerbung konnte Dr. Mosig die Forschungsarbeiten in den vergangenen Jahren deutlich ausweiten.

Auszeichnungen

- 2014 Goldmedaille für die Entwicklung innovativer Biochips auf der Erfindermesse „Ideen – Erfindungen – Neuheiten“ iENA in Nürnberg.
- 2016 Innovationspreis des Arbeitskreises der BioRegionen Deutschland.
- 2017 Tierschutz-Forschungspreis des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft

Ausgewählte Publikationen

Raasch, M., Fritsche, E., Kurtz, A., Bauer, M. & Mosig, A. S. Microphysiological systems meet hiPSC technology - New tools for disease modeling of liver infections in basic research and drug development. *Adv Drug Deliv Rev* 140, 51-67 (2019).

Maurer, M. et al. A three-dimensional immunocompetent intestine-on-chip model as *in vitro* platform for functional and microbial interaction studies. *Biomaterials* 220, 119396 (2019).

Deinhardt-Emmer, S. et al. Co-infection with *Staphylococcus aureus* after primary influenza virus infection leads to damage of the endothelium in a human alveolus-on-a-chip model. *Biofabrication* 12, 025012 (2020).

Prof. Dr. Tony Bruns

Prof. Dr. Tony Bruns war ein CSCC-Mitglied der „ersten Stunde“. Hauptthema seiner Arbeiten sind „Untersuchungen zur immunologischen Vermittlung von Inflammation, Infektion und Organversagen im Verlauf chronischer Lebererkrankungen“. Für die gleichnamige Habilitationsarbeit erhielt Prof. Dr. Bruns 2019 den mit 5 000 Euro dotierten Habilitationspreis der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Der Mediziner hat inzwischen eine Professur für Hepatologie an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen inne.

Ausgewählte Publikationen

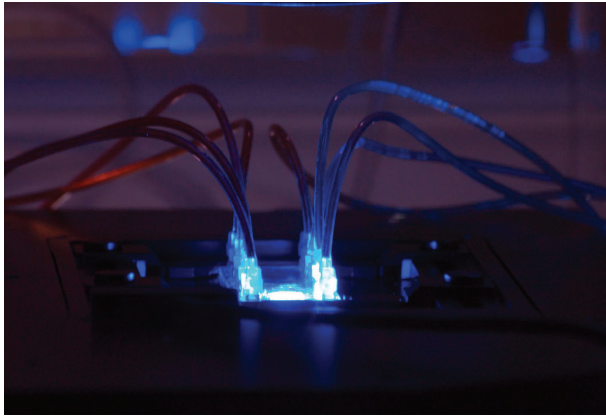
Stengel, S. et al. Peritoneal Level of CD206 Associates With Mortality and an Inflammatory Macrophage Phenotype in Patients With Decompensated Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 158, 1745-1761 (2020).

Ibidapo-obe, O. et al. Mucosal-Associated Invariant T Cells Redistribute to the Peritoneal Cavity During Spontaneous Bacterial Peritonitis and Contribute to Peritoneal Inflammation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 9, 661-677 (2020).

Mai, M. et al. Genetic variants of TRAF6 modulate peritoneal immunity and the risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A combined prospective-retrospective study. *Sci Rep* 7, 4914 (2017).

Bruns, T. et al. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection. *Liver Int* 36, 1133-1142 (2016).

Bruns, T. et al. CMV Infection of Human Sinusoidal Endothelium Regulates Hepatic T Cell Recruitment and Activation. *J Hepatol* 63, 38-49 (2015).



Organ-Biochips können in der biomedizinischen Forschung Tierversuche ersetzen. Foto: Martin Raasch/ Inspire, UKJ.

Organ biochips can contribute to replace animal testing in biomedical research. Photo: Martin Raasch/ Inspire, UKJ.

PD Dr. Alexander Mosig

Dr. Alexander Mosig started to work at the CSCC in 2013 with a postdoc project, which was dedicated to the establishment of organ-on-chip technologies in order to make organoids available for sepsis research. The technology enables three-dimensional reproduction of human tissue in culture and thus allows the conduct of experiments *in vitro* under comparably “realistic” conditions. As human cells and tissues are used, results are more easily transferred to human biology as compared to results from animal experiments. While Dr. Mosig initially focused on liver-on-chip systems, the portfolio of available models increased considerably in the meantime. Since 2014 Dr. Mosig leads a junior research group at the CSCC. His successful research activities are documented by awards, patents and a JUH spin-off company. Moreover, the acquisition of third party funds allowed Dr. Mosig to considerably extend the group’s research activities during the past years.

Honors and awards

- 2014 Gold medal for the development of innovative biochips at the International Trade Fair “Ideas – Inventions – New Products” iENA in Nuremberg
- 2016 Innovation award from the Council of German BioRegions.
- 2017 Animal welfare research award from the Federal Ministry of Food and Agriculture

Selected publications

Raasch, M., Fritsche, E., Kurtz, A., Bauer, M. & Mosig, A. S. Adv. Drug Deliv. Rev. 140, 51-67 (2019).

Maurer, M. et al. Biomaterials 220, 119396 (2019).

Deinhardt-Emmer, S. et al. Biofabrication 12, 025012 (2020).

Prof. Dr. Tony Bruns

Professor Tony Bruns was a “pioneer member” of the CSCC. Main topic of his work was the investigation of immunological mediators of inflammation, infection and organ failure during chronic liver diseases. For his habilitation treatise on the subject, he received the habilitation award, worth 5 000 Euro, from the Friedrich Schiller University Jena in 2019. By now, Tony Bruns holds a professorship for hepatology at the medical faculty of the RWTH Aachen.

Selected publications

Stengel, S. et al. Peritoneal Level of CD206 Associates With Mortality and an Inflammatory Macrophage Phenotype in Patients With Decompensated Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastroenterology* 158, 1745-1761 (2020).

Ibidapo-obe, O. et al. Mucosal-Associated Invariant T Cells Redistribute to the Peritoneal Cavity During Spontaneous Bacterial Peritonitis and Contribute to Peritoneal Inflammation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 9, 661-677 (2020).

Mai, M. et al. Genetic variants of TRAF6 modulate peritoneal immunity and the risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A combined prospective-retrospective study. *Sci Rep* 7, 4914 (2017).

Bruns, T. et al. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection. *Liver Int* 36, 1133-1142 (2016).

Bruns, T. et al. CMV Infection of Human Sinusoidal Endothelium Regulates Hepatic T Cell Recruitment and Activation. *J Hepatol* 63, 38-49 (2015).

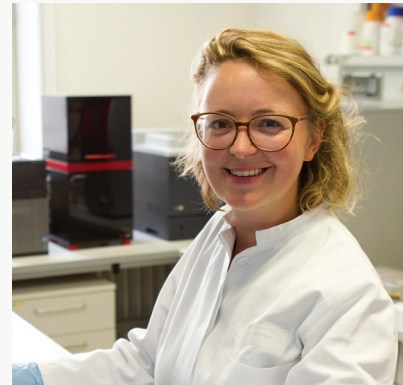


Prof. Dr. Tony Bruns. Foto: Anne Günther/FSU.



Dr. Stefanie Deinhardt-Emmer

Vorstandsmitglied des CSCC
Institut für Medizinische Mikrobiologie



Das CSCC bietet die einmalige Chance für junge Ärzte, sich interdisziplinär zu vernetzen und an der Sepsis- und Infektionsforschung zu beteiligen. Das Zentrum hat es möglich gemacht, den Schwerpunkt Infektionsforschung weltweit sichtbar zu machen. Gleichzeitig konnten wichtige Kooperationen auf lokaler Ebene aufgebaut werden, die in Zukunft weiter gefördert werden und Forschung auf höchstem Niveau garantieren. Ich freue mich, ein Teil des CSCC zu sein, und blicke mit Erwartung in die kommenden Jahre.

Dr. Stefanie Deinhardt-Emmer

Dr. Stefanie Deinhardt-Emmer konnte durch die CSCC-Nachwuchsförderung insgesamt zwei Jahre von geschützter Forschungszeit im Rahmen von Rotationsprojekten profitieren. Diese Zeit investierte die promovierte Medizinerin erfolgreich und konnte basierend auf diesen Arbeiten nun einen weiteren Schritt in Richtung Forschungskarriere starten. Gefördert durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) am UKJ ist die Wissenschaftlerin Anfang August 2020 mit ihrer Familie nach Kalifornien aufgebrochen. Als Gastwissenschaftlerin am renommierten Buck Institut nördlich von San Francisco möchte sie unter anderem untersuchen, warum das alternde Immunsystem den Infektionserregern weniger entgegen zu setzen hat.

- Jan 2020 Deinhardt-Emmer et al., 2020 (siehe unten) ist „Paper of the Month“ der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie

Ausgewählte Publikationen

Deinhardt-Emmer, S. et al. Co-infection with *Staphylococcus aureus* after primary influenza virus infection leads to damage of the endothelium in a human alveolus-on-a-chip model. *Bio-fabrication* 12, 025012 (2020).

Schicke, E. et al. *Staphylococcus aureus* Lung Infection Results in Down-Regulation of Surfactant Protein-A Mainly Caused by Pro-Inflammatory Macrophages. *Microorganisms* 8, 577 (2020).

Deinhardt-Emmer, S. et al. *Staphylococcus aureus* Pneumonia: Preceding Influenza Infection Paves the Way for Low-Virulent Strains. *Toxins (Basel)* 11, 734 (2019).

Auszeichnungen

- Jul 2020 Graduiertenstipendium der Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung

Die genannten Beispiele stehen nicht für sich allein, sondern exemplarisch für viele Erfolge in der Nachwuchsförderung. Für insgesamt **37 Promovierende der Medizin** und **25 junge Ärztinnen und Ärzte** in Rotationsprojekten konnten durch eine CSCC-Förderung geschützte Forschungszeiten realisiert werden. Darüber hinaus wurden im Zentrum **57 natur- und lebenswissenschaftliche Promotionen** betreut. Im Ergebnis können bisher 96 Publikationen mit Erstautorenschaft des wissenschaftlichen Nachwuchses gezählt werden.



Dr. Stefanie Deinhardt-Emmer

Dr. Stefanie Deinhardt-Emmer profited from a total of two years of protected time for research provided the CSCC training program with rotational positions. She made use of this time productively and, based on the first results of her research, now continues her chosen career path. Funded by the Interdisciplinary Center for Clinical Research (Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, IZKF) at the Jena University Hospital, the scientist and her family headed for California at the beginning of August 2020. As guest scientist at the renowned Buck Institute north of San Francisco, she will investigate why the aging immune system increasingly fails to counter pathogen attack.

Honors and awards

- Jul 2020 Graduate Fellowship of the Novartis Foundation for Therapeutic Research
- Jan 2020 Deinhardt-Emmer et al., 2020 (see below) is Paper of the Month of the German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM)

Selected publications

Deinhardt-Emmer, S. et al. Co-infection with *Staphylococcus aureus* after primary influenza virus infection leads to damage of the endothelium in a human alveolus-on-a-chip model. *Biofabrication* 12, 025012 (2020).

Schicke, E. et al. *Staphylococcus aureus* Lung Infection Results in Down-Regulation of Surfactant Protein-A Mainly Caused by Pro-Inflammatory Macrophages. *Microorganisms* 8, 577 (2020).

Deinhardt-Emmer, S. et al. *Staphylococcus aureus* Pneumonia: Preceding Influenza Infection Paves the Way for Low-Virulent Strains. *Toxins (Basel)* 11, 734 (2019).

The examples mentioned above only represent a snapshot of ten years of effective training and career advancement activities. A total of **37 MD students** and **25 young physicians** profited from protected time for research by CSCC funding. Moreover, **57 PhD theses** were supervised during the past ten years. As a result, 96 articles with young scientists as first authors were published with CSCC affiliation.





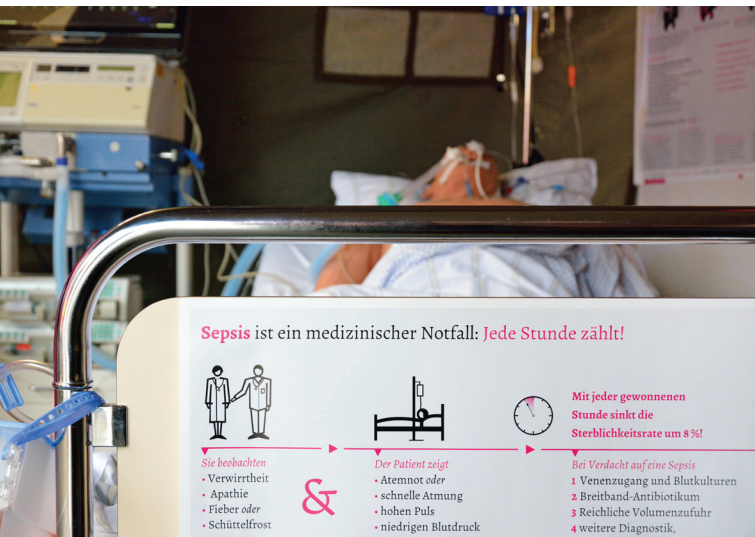
Öffentlichkeitsarbeit



Ein wesentlicher Bestandteil der Öffentlichkeitsarbeit des CSCC besteht in der Sensibilisierung der Öffentlichkeit für das Thema Sepsis. Denn noch immer wird eine Sepsis häufig zu spät erkannt, was den Behandlungserfolg und die Heilungschancen deutlich verringert. Viele Sepsis-bedingte Todesfälle sind durch bessere Gesundheitsbildung und Infektionsprävention vermeidbar.

Das CSCC beteiligte sich seit seiner Gründung an lokalen Veranstaltungen zur Wissenschaftskommunikation, wie zum Beispiel der Langen Nacht der Wissenschaften. Zudem klären Forschende des Zentrums in den Medien über die Erkrankung sowie ihre Forschung zu verbesserter Vorsorge, Diagnose und Behandlung auf.

Im Jahr 2012 wurde der Welt-Sepsis-Tag – unter Mitwirkung des CSCC – ins Leben gerufen. Seither ist der 13. September ein fester Termin, um mit der Bevölkerung in den Dialog zu kommen und über Sepsis, Sepsisprävention und Sepsisfolgen zu informieren. Zunächst zeigte das CSCC, gemeinsam mit Partner-Institutionen und -Organisationen, Präsenz im öffentlichen Raum. Mit Infoständen, Rettungswagen und Bastel-Aktionen für Kinder standen CSCC-Mitglieder allen Interessierten Rede und Antwort. In den letzten Jahren wurden auch alternative Formate umgesetzt. Zuletzt mit Bezügen zur Kunst, mit dem Ziel, auch mit Bevölkerungsgruppen in Kontakt zu kommen, die an Wissenschafts- und Gesundheitsthemen weniger Interesse haben. Diesen bisher erfolgreichen Ansatz gilt es auch in Zukunft weiterzuentwickeln, wobei zunehmend Dialogformate in den Vordergrund treten und unterschiedliche Gesellschaftsgruppen zielgerecht angesprochen werden sollen.



Dieses Jahr hat ausgerechnet eine Infektionskrankheit, COVID-19, die Veranstaltungskette unterbrochen. In Jena konnte 2020 keine Veranstaltung stattfinden. Wir hoffen auf eine Fortsetzung 2021.



Outreach

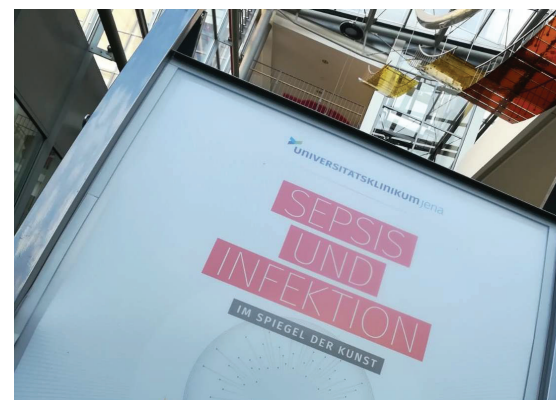
Raising awareness for sepsis is a key aspect of the CSCC's outreach activities, as sepsis is still often only recognized late, which drastically worsens prognosis and treatment success. Many sepsis-related deaths could be prevented by better health education and infection prevention.

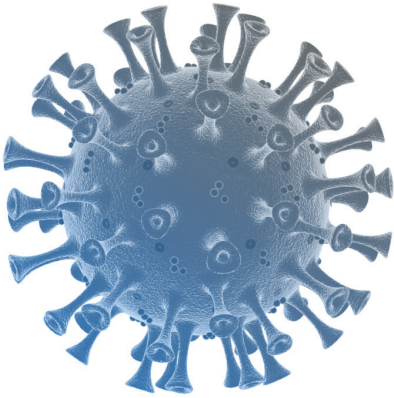
Since its establishment, the CSCC has been involved in local science communication events, as for example the "Long Night of Sciences"; in media coverage, scientists and physicians of the Center explained sepsis and their research for improved prevention, diagnosis and treatment.

In 2012, the first World Sepsis Day took place, established with support of the CSCC. Since then the 13 September is a fixed date for getting into dialogue with the public and to inform about sepsis, its prevention and its sequelae. Initially, the CSCC, together with

partner institutions and organizations was present in public spaces with information booths, ambulance and crafting action for children. CSCC members were available to answer to questions of all people interested. During the past few years, alternative approaches were devised and put into practice. In recent years, projects on the occasion of the World Sepsis Day focused on connections to arts, aiming to get into contact with a target audience, which is not primarily interested in topics concerning sciences and health. This frame proves successful so far and will be further developed in the future, with increasing focus on interactive formats and events tailored to the requirements of different societal groups.

In 2020, an infectious disease, of all things, interrupted the events series and no event could take place in Jena. We hope for a continuation in 2021.





Sepsis- und Infektionsforschung in Zeiten von COVID-19

Beiträge von Mitgliedern des CSCC

Entsprechend ihrer Expertise in der Infektionsmedizin sind viele Forschende, Ärztinnen und Ärzte des CSCC aktuell stark an SARS-CoV-2-Forschungsaktivitäten beteiligt. CSCC-Mitglieder sind in mehrere Projekte eingebunden, die regionale, nationale und internationale Studien umfassen und das fachliche Spektrum des CSCC bestens widerspiegeln. Unter anderem beschäftigen sich Infektiologie, medizinische Mikrobiologie und Epidemiologie mit Infektionsketten, Nachweisverfahren und Prävalenz. Intensivmedizinisch werden Aspekte der Organdysfunktion und möglicher Interventionen untersucht. Der Themenbereich Pandemiemanagement untersucht Faktoren zur Verbesserung der „Preparedness“ sowie der gesellschaftlichen Auswirkungen, auch im Hinblick auf künftig neu auftretende Infektionskrankheiten.

Lokales Ausbruchsgeschehen

Neustadt am Rennsteig ist eine Gemeinde im ILM-Kreis in Mittelthüringen. Anfang März 2020 traten gehäuft Covid-19 Fälle in der Gemeinde auf. In der Folge wurde vom Landratsamt eine 14-tägige Quarantäne über das Dorf verhängt. Dadurch konnte womöglich die weitere Ausbreitung innerhalb des Dorfes sowie in Nachbargemeinden verhindert werden. Insgesamt gab es 49 diagnostizierte SARS-CoV-2 Infektionen und drei

SARS-CoV-2 assoziierte Todesfälle. Zur Feststellung der Serokonversion, Infektionsraten und zur Untersuchung möglicher Infektionsketten wurde im Mai 2020 die Punkt-Prävalenz-Studie **CoNAN** in Neustadt am Rennsteig durchgeführt. Erste Ergebnisse liegen inzwischen als Preprint vor und darauf aufbauende Folgestudien haben begonnen. Das beteiligte Wissenschaftsteam wurde Anfang Oktober 2020 bereits zum dritten Mal vor Ort tätig, diesmal, um das Verhalten von Antikörpern und Abwehrzellen zu untersuchen. Die Wissenschaftler erhoffen sich durch die noch laufende Untersuchung Antworten auf die Frage, ob und wie schnell das immunologische Gedächtnis gegen COVID-19 nachlässt.

Die Studie wird von Infektiologen des UKJ geleitet, beteiligt sind aber auch weitere Institute am UKJ, darunter Mitgliedseinrichtungen des CSCC, wie z. B. das Institut für Medizinische Mikrobiologie, das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik und die Arbeitsgruppe Risikokommunikation an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Weis, S. et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in an entirely PCR-sampled and quarantined community after a COVID-19 outbreak - the CoNAN study. medRxiv, doi:10.1101/2020.07.15.20154112 (2020). (Zur Publikation in Clin Microbiol Infect angenommen)



.....
„Es gibt Berichte, die nahelegen, dass die gebildeten Antikörper gegen SARS-CoV-2 relativ schnell wieder verloren gehen. Wir wollen herausfinden, ob dies nur auf Einzelfälle zutrifft oder ein generelles Phänomen ist und ob Abwehrzellen den Verlust der Antikörper kompensieren und den Schutz nach einer durchlaufenen COVID-19 Infektion aufrechterhalten.“

Prof. Dr. Mathias Pletz, Direktor des Instituts für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene am UKJ, Vorstandsmitglied des CSCC.

Bild links: PD Dr. Sebastian Weis bei der Verarbeitung der in Neustadt gesammelten Proben. Mitte Mai besuchte ein zehnköpfiges Team um Prof. Mathias Pletz erstmals den Ort Neustadt und nahm bei allen Bürgern Blut- und Rachenwasserproben. Foto: UKJ/Hoppert

Sepsis and infection research in times of COVID-19

Contributions of CSCC members

Given their expertise in infectious diseases, many researchers and physicians at the CSCC are currently heavily involved in SARS-CoV-2 research activities at the JUH. CSCC members are partners in several projects that include regional, national and international studies and optimally illustrate the spectrum of disciplines represented in the CSCC. For example, specialists in infectious diseases, medical microbiology and epidemiology investigate infection chains, detection methods and prevalence. Aspects of organ dysfunction and possible medical interventions are addressed by intensive care specialists. The topic of pandemic management examines factors for improving preparedness and assesses the social impact, also with regard to future infectious disease outbreaks.

Local outbreaks

Neustadt am Rennsteig is a village in the Ilm district in central Thuringia. At the beginning of March 2020, Covid-19 cases occurred abundantly in the small community. Subsequently, the district administration imposed a 14-day quarantine on the village. This probably prevented further spread within the village and into neighboring communities. In total, 49 persons were diagnosed with SARS-CoV-2 infection and three SARS-CoV-2 associated deaths were recorded. In order to determine seroconversion, infection rates and to investigate possible infection chains, the **CoNAN** project, a point-prevalence study, was conducted in Neustadt am Rennsteig in May 2020. By now, initial results are available as a preprint and follow-up studies based on these results have started. The research team conducting the study became active on site for the third time at the beginning of October 2020, this time to investigate the antibodies and immune cells.

Image (left page): PD Dr. Sebastian Weis prepares the analysis of samples collected in Neustadt. In May, a team of 10 researchers, coordinated by Prof. Mathias Pletz, took samples from all inhabitants of Neustadt. Photo: UKJ/Hoppert

The scientists hope that the still ongoing study will provide answers to the question whether and how fast the immunological memory against COVID-19 fades.

The study is led by infectious disease specialists at the JUH, but other institutes at the JUH contribute as well, including member institutions of the CSCC, e.g. the Institute of Medical Microbiology, the Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics and the working group Risk Communication at the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine.

Weis, S. et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in an entirely PCR-sampled and quarantined community after a COVID-19 outbreak - the CoNAN study. medRxiv, doi:10.1101/2020.07.15.20154112 (2020). (Accepted for publication in Clin Microbiol Infect)

.....
„Some reports suggest that the antibodies formed against SARS-CoV-2 are lost again relatively quickly. We want to find out whether this is only true in individual cases or a general phenomenon and whether immune cells can compensate for the loss of the antibodies and provide sustained protection after a COVID-19 infection“.

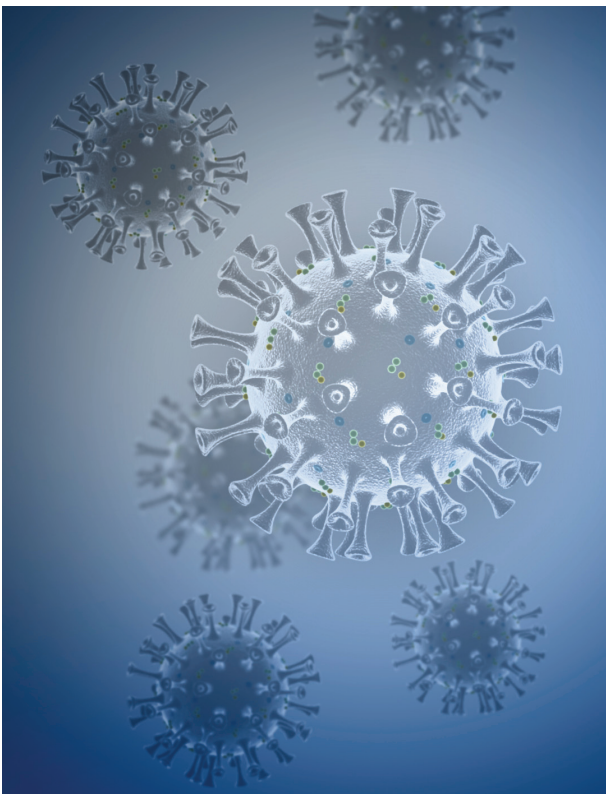
Prof. Dr. Mathias Pletz, Director of the Institute for Infectious Diseases and Infection Control at the JUH and member of the CSCC Board of Directors.



Regionales Pandemiemanagement

Ende Mai 2020 hat die Thüringer Landesregierung die Einberufung eines interdisziplinären Wissenschaftlichen Beirats beschlossen. Dieser Beirat hat Anfang Juni unter Beteiligung von zwei Experten aus dem CSCC, PD Dr. Petra Dickmann und Prof. Dr. Mathias Pletz, seine Arbeit aufgenommen. Die Aufgabe dieses Gremiums ist die wissenschaftliche Begleitung des Pandemie- und Pandemiefolgenmanagements, wobei u. a. Fragestellungen zu wirtschaftlichen, ethischen und pädagogischen Perspektiven ebenso bearbeitet werden, wie Fragen der Gesundheits- und Risikokommunikation und natürlich der Infektiologie. Dabei werden Empfehlungen für die politische Entscheidungsfindung erarbeitet. Neben Unterstützung in der aktuellen Krise sollen die Empfehlungen auch Eingang in das Management möglicher zukünftiger Ereignisse finden.

Daneben hat die Staatskanzlei des Freistaats Thüringen auch eine multidisziplinäre Gruppe mit dem Ziel initiiert, politische Entscheidungsfindung stärker auf wissenschaftliche Evidenz zu basieren. Koordiniert wird die Gruppe von Petra Dickmann, beteiligt sind aber auch Wissenschaftler des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften sowie des Leibniz-IPHT und der Universität Erfurt.



Nationale Forschungsverbünde

Das Universitätsklinikum Jena ist ein zentraler Partner des Nationalen Forschungsnetzwerks der Universitätsmedizin zu COVID-19. Das von der Charité koordinierte bundesweite Netzwerk der Universitätskliniken zur Erforschung von COVID-19 hat Anfang Oktober seine 13 Verbundprojekte zur Bekämpfung der Corona-Pandemie vorgestellt. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des UKJ sind in elf der 13 Verbünde integriert. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert das Netzwerk mit 150 Millionen Euro. Neben dem besseren Verständnis der SARS-CoV-2-Infektionen, schneller Diagnostik und wirksamen Therapiekonzepten zielt die Arbeit des Netzwerkes auf den Aufbau nachhaltiger Strukturen für ein effektives Pandemie-Management.

Bei einem Teil dieser Projekte bringen die Mitglieder des CSCC ihre besondere Expertise im Bereich der Sepsis und Infektionsmedizin ein. Sie nutzen beispielsweise Organ- und Infektionsmodelle, um die Risiken für schwere COVID-19-Verläufe besser abschätzen zu können und sind an der Entwicklung von Teststrategien und Konzepten zur Infektionsüberwachung ebenso beteiligt wie an der Umsetzung des neuen Wissens in intensivmedizinische Behandlungsleitlinien. Schließlich wollen die Unimediziner eine Patientenkohorte aufbauen, deren Krankheitsverlauf im Sinne eines „deep phenotyping“ in allen Details und Besonderheiten erfasst wird, daran werden auch die Jenaer Biobankexperten mitwirken. Da die Vereinheitlichung und der Austausch von Daten ein zentrales Thema des Forschungsnetzwerkes ist, sind auch die Erfahrungen gefragt, die die Datenwissenschaftler des UKJ im SMITH-Verbund der Medizininformatik-Initiative sammeln konnten.

.....
„Im Rahmen des Netzwerkes soll eine zentrale Forschungsdateninfrastruktur entstehen, die unsere Vorarbeiten nutzt. Neben Themen wie Interoperabilität und Datenschutz sind hierbei insbesondere Datensicherheit und die Erweiterbarkeit wichtige Anforderungen.“

Prof. Dr. André Scherag, der Direktor des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften am UKJ, stellvertretender SMITH-Sprecher und CSCC-Vorstandssprecher koordiniert die Beteiligung des UKJ am Forschungsnetzwerk der Universitätsmedizin als Task Force Leiter.

Regional Management of the Pandemic

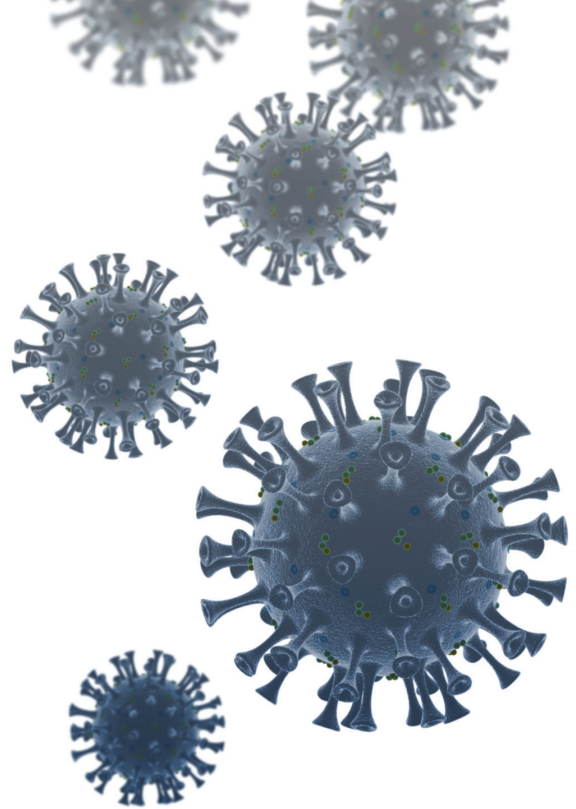
At the end of May 2020, the Thuringian state government decided to build an interdisciplinary Scientific Advisory Board. This advisory board took up work at the beginning of June and includes two experts from the CSCC, PD Dr. Petra Dickmann and Prof. Dr. Mathias Pletz. The task of this board is to provide scientific support for the management of the pandemic and of possible impacts thereof, addressing economic, ethical and educational perspectives, as well as questions of health and risk communication and, of course, infectious diseases. Recommendations for political decision making will be developed. In addition to providing support in the current crisis, recommendations will also be drafted for the management of possible future infectious disease outbreaks.

In addition, the State Chancellery of the Free State of Thuringia has also initiated a multidisciplinary research group to contribute scientifically concise information as a basis for political decision-making. The group is coordinated by Petra Dickmann, but also includes scientists from the Institute of Medical Statistics, Informatics and Data Sciences, the Leibniz-IPHT and the University of Erfurt.

National collaborative research

The Jena University Hospital is a central partner of the national research network of University Medical Centers (Nationales Forschungsnetzwerk Universitätsmedizin). The Germany-wide network is coordinated at the Charité and bundles resources of University Medical Centers for the research on COVID-19. At the beginning of October 2020, the network presented the thirteen newly established collaborative research projects. Scientists of the JUH participate in eleven of 13 projects. The BMBF supports the network with 150 million Euros. Besides a better understanding of SARS-CoV-2 infections, rapid diagnostics and efficient therapeutic concepts, the network aims to establish sustainable structures for effective management of pandemics.

Members of the CSCC contribute their expertise in the areas of sepsis and infectious diseases to a part of these projects. For example, they use organ- and infection models to better assess the risk for severe COVID-19 disease courses; they are involved in the development of testing strategies and surveillance concepts as well as the implementation of novel



insights into guidelines for intensive care treatment. Finally, researchers also aim to build a patient cohort that allows deep phenotyping of all details and peculiarities of the disease course – a project, in which biobanking experts from Jena take part. As the standardization and the exchange of data are central topics for the research network, the expert knowledge of data scientists from the JUH involved in the SMITH consortium within the Medical Informatics Initiative Germany are asked for as well.

„Within the scope of the network, a central research data infrastructure will be created that will benefit from our preliminary work. In addition to topics such as interoperability and data protection, data security and scalability are particularly important requirements.”

Prof. Dr. André Scherag, the Director of the Institute of Medical Statistics, Computer and Data Sciences at the JUH, deputy speaker of the SMITH consortium and speaker of the CSCC Board of Directors co-ordinates the participation of the JUH in the Research Network of the University Medical Centers as Task Force Leader.



Internationale Forschung

COVID-19: Hydrokortison senkt Sterblichkeit

In einer internationalen Kooperation von mehr als 250 Intensivstationen konnte die REMAP-CAP-Studiengruppe nachweisen, dass intravenös verabreichtes Hydrokortison dem Organversagen bei COVID-19 Patienten mit schwerer beatmungspflichtiger Lungenentzündung entgegenwirkt und die Überlebenschancen der Patienten erhöht. Die Studienergebnisse wurden Anfang September 2020 im Journal of the American Medical Association veröffentlicht.

Die REMAP-CAP-Studiengruppe ist ein von Intensivmedizinern und Infektiologen aufgebauter Zusammenschluss von Intensivstationen in 14 Ländern in Europa, Kanada, USA, Australien, Neuseeland und Saudi-Arabien. In dieser einzigartigen weltweiten Kooperation führt die Gruppe randomisierte klinische Studien durch, um die Wirksamkeit bekannter Medikamente in der COVID-19-Pandemie zu untersuchen. Die aus derzeit 17 Intensivstationen bestehende Studienbeteiligung in Deutschland wird am Universitätsklinikum Jena durch CSCC-Mitglieder koordiniert.

„Bisher galten Kortisonpräparate als kontraindiziert bei Virus Pneumonien. Die Ergebnisse zeigen, dass Hydrokortison eine ähnlich günstige Wirkung wie Dexamethason bei schwerer COVID-19-Pneumonie

hat“, sagt Prof. Dr. Mathias Pletz. Der Direktor des Instituts für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene und CSCC-Vorstandsmitglied ist der Studienleiter für Deutschland. „Das Ergebnis ist auch hinsichtlich der sich weltweit abzeichnenden Verknappung von Dexamethason eine wichtige Botschaft.“ Die Studienergebnisse werden in die Behandlungsempfehlungen der WHO für COVID-19 einfließen, die ständig aktualisiert werden.

Seit März 2020 baut die weltweit vernetzte REMAP-CAP-Gruppe Studienprotokolle auf, die die Wirksamkeit und Sicherheit von bereits zugelassenen Medikamenten bei hospitalisierten COVID-19-Patienten testen. „Wir untersuchen derzeit parallel die Wirksamkeit und Sicherheit von 14 unterschiedlichen Behandlungen in einem adaptiven und multifaktoriellen Studiendesign, das auch von der WHO empfohlen wird“, sagt Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst, der als Mitglied der globalen Lenkungsgruppe mitverantwortlich ist für Design und Protokolle der Studien.

Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA, doi:10.1001/jama.2020.17022 (2020).

.....
„In einer Pandemie wie dieser brauchen wir große Patientenzahlen, um schnell zu Erkenntnissen und Fortschritten in der Therapie zu kommen. Das ist nur im Rahmen von internationalen Kooperationen möglich. Wir brauchen die Ergebnisse dieses Jahr und nicht erst im Herbst 2021!“

Prof. Dr. Frank Brunkhorst, Leiter des Zentrums für Klinische Studien am UKJ, CSCC-Mitglied und Generalsekretär der Deutschen Sepsis Gesellschaft.



International research

COVID-19: Hydrocortisone reduces mortality

In an international cooperation of more than 250 intensive care units, the REMAP-CAP study group was able to demonstrate that intravenously administered hydrocortisone counteracts organ failure in COVID-19 patients with severe ventilation-requiring pneumonia and increases the patients' chances of survival. The study results were published in the Journal of the American Medical Association in early September 2020.

The REMAP-CAP Study Group is a consortium of intensive care units in 14 countries in Europe, Canada, USA, Australia, New Zealand and Saudi Arabia, established by intensive care physicians and infectious diseases specialists. In this unique global collaboration, the group conducts randomized clinical trials to investigate the efficacy of known drugs in the COVID 19 pandemic. The study participation in Germany, currently consisting of 17 intensive care units, is coordinated by CSCC members at the Jena University Hospital.

„Until now, cortisone based treatments were considered contraindicated in viral pneumonia. The results show that hydrocortisone has a similarly favorable effect as dexamethasone in severe COVID-19 pneumonia,“ says Mathias Pletz. The director of the Institute for Infectious Diseases and Infect Control and CSCC board member is the study leader for Germany. „The result is also an important message regarding the emerging worldwide shortage of dexamethasone“.

The study results will be integrated into the WHO treatment recommendations for COVID-19, which are continually updated.

Since March 2020, the globally connected REMAP-CAP group has been establishing study protocols to test the efficacy and safety of already approved drugs in hospitalized COVID-19 patients. „We are currently investigating the efficacy and safety of 14 different treatments in parallel in an adaptive and multifactorial study design that is also recommended by the WHO,“ says Frank Brunkhorst, who as a member of the global steering group is co-responsible for the design and protocols of the studies.

Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA, doi:10.1001/jama.2020.17022 (2020).

.....
„In a pandemic like the present one, we need large numbers of patients in order to quickly gain insights and progress in treatment options. This is only possible through international cooperation. We need the results this year, not in autumn 2021!“

Prof. Dr. Frank Brunkhorst, head of the Center for Clinical Studies at the JUH, CSCC member and secretary general of the German Sepsis Society.





Danksagung

Die in der Broschüre dargestellten Studien, Projekte und Aktivitäten sind Beispiele für zehn Jahre intensive und exzellente Sepsis- und Infektionsforschung in Jena, die ohne den Einsatz der insgesamt über 500 Mitglieder, Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter nicht möglich gewesen wäre. Ihnen gilt unser besonderer Dank. Gemeinsame Forschung und zahlreiche wissenschaftliche Veranstaltungen haben in den vergangenen Jahren am Standort ein interdisziplinäres Netzwerk geformt, welches die Arbeit des Zentrums auch in der Zukunft tragen wird.

Ein wichtiger Anteil am Erfolg des CSCC kommt auch den Mitgliedern des externen Beirates zu. Mit hoher Sachkompetenz standen sie dem Zentrum in den zehn Jahren der Bundesförderung beratend zur Seite und haben durch ihre Expertise die Entwicklung des Zentrums maßgeblich mitgestaltet. Aus dieser Zusammenarbeit sind über die Zeit auch enge Kooperationen entstanden, die sich mittlerweile in gemeinsamen Projekten und Publikationen widerspiegeln.

Auch künftig wird das Zentrum durch einen externen Beirat begleitet und wir freuen uns sehr auf diese Zusammenarbeit.

Das übergeordnete Ziel des CSCC ist stets die Verbesserung der Behandlung von Patienten mit schweren Infektionskrankheiten oder Sepsis. Während die Grundlagenforschung wichtige Erkenntnisse für therapeutische Ansätze liefert, ist die klinische Forschung am und mit Patientinnen und Patienten elementar für deren Umsetzung. Daher bedanken wir uns ausdrücklich bei allen Patientinnen und Patienten, die durch ihre Teilnahme an Studien dazu beigetragen haben, dass das CSCC seinem Ziel ein Stück näher gekommen ist.

Wir freuen uns auf die gemeinsame Fortsetzung der Arbeit im CSCC in den kommenden Jahren und darauf, neue Herausforderungen im Verbund bewältigen zu können.

Der CSCC-Vorstand

Acknowledgments

The studies, projects and activities presented in this brochure are examples of ten years of intensive and excellent sepsis and infection research in Jena, which would not have been possible without the commitment of the more than 500 members and employees. Our special thanks go to all of them. Joint research and numerous scientific events have formed an interdisciplinary network in Jena during the recent years, which will continue to support the work of the center in the future.

The members of the scientific advisory board also play an important role in the success of the CSCC. With high professional competence, they have supported the center with their expert advice during the ten years of federal funding and have significantly contributed to the development of the center. Over the years, the connection to these experts has also resulted in close collaborations, which are reflected in joint projects and publications. The center will

continue to be supported by an external scientific advisory board and we are very much looking forward to this cooperation.

The overall goal of the CSCC is to continuously improve the treatment of patients with severe infections or sepsis. While basic research provides important insights for therapeutic approaches, clinical research on and with patients is fundamental to the implementation of these findings. Therefore, we would like to express our gratitude to all patients who, by participating in studies, have contributed to bringing the CSCC a step closer to this goal.

We are looking forward to continuing the work of the CSCC in the coming years and to tackling new challenges together with our colleagues and partners in the network.

The CSCC Board of Directors

CSCC-Vorstand | *Board of Directors*

2010 – 2012

Prof. Dr. Michael Bauer (Sprecher)
Prof. Dr. Andreas Stallmach (stellvertr. Sprecher)
Prof. Dr. Axel Brakhage
Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst
Prof. Dr. Konrad Reinhart
Prof. Dr. Utz Settmacher
Prof. Dr. Otto W. Witte
Prof. Dr. Gunter Wolf

2012 – 2015

Prof. Dr. Michael Bauer (Sprecher)
Prof. Dr. Mathias Pletz (stellvertr. Sprecher)
Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst
PD Dr. Ralf Claus
Prof. Dr. Oliver Kurzai
Prof. Dr. Ute Neugebauer
Prof. Dr. Niels Riedemann
Dr. Daniela Röhl (bis 2014)
Stephan Tiesler
PD Dr. Frank Bloos (ab 2014)

2015 – 2018

Prof. Dr. Michael Bauer (Sprecher)
Prof. Dr. Bettina Löffler (stellvertr. Sprecherin)
PD Dr. Frank Bloos
PD Dr. Dr. Sina M. Coldewey
Prof. Dr. Christian Geis
Prof. Dr. Ilse Jacobsen
PD Dr. Alexander Mosig
Prof. Dr. André Scherag
Prof. Dr. Hortense Slevogt

Seit 2018

Prof. Dr. Michael Bauer (Sprecher)
Prof. Dr. Bettina Löffler (Sprecherin)
Prof. Dr. André Scherag (Sprecher)
Dr. Stefanie Deinhardt-Emmer
Prof. Dr. Christian Geis
Prof. Dr. Ilse Jacobsen
PD Dr. Alexander Mosig
Prof. Dr. Mathias Pletz
PD Dr. Sebastian Weis

Wissenschaftlicher Beirat | *Scientific Advisory Board*

2010 – 2015

Prof. Dr. Ulrich Dirnagl (Berlin, DE)
Prof. Dr. AB Johan Groeneveld (Niederlande, †)
Prof. Dr. Peter Heuschmann (Würzburg, DE)
Prof. Dr. John Marshall (Kanada)
Dr. Christian Meisel (Berlin, DE)
Prof. Dr. Charles Natanson (USA)
Prof. Dr. Edmund Neugebauer (Witten, DE)
Prof. Dr. Georg Peters (Münster, DE, †)
Prof. Dr. Thomas Platz (Greifswald, DE)
Prof. Dr. Mervyn Singer (UK)
Prof. Dr. Charles Sprung (Israel)
Prof. Dr. Frank Stüber (Schweiz)
Prof. Dr. Peter Suter (Schweiz)
PD Dr. Sven Trelle (Schweiz)
Prof. Dr. Duncan Young (UK)

2015 – 2020

Prof. Dr. Barbara Bröker (Greifswald, DE)
Prof. Dr. Jonathan Cohen (UK)
Prof. Dr. Johan Decruyenaere (Belgien)
Prof. Dr. Susanne Herold (Gießen, DE)
Prof. Dr. Peter Heuschmann (Würzburg, DE)
Prof. Dr. John Marshall (Kanada)
Prof. Dr. Ulrich Maus (Hannover, DE)
Prof. Dr. Friedrich Mühlischlegel (Luxemburg)
Prof. Dr. Mihai Netea (Niederlande)
Prof. Dr. Peter Pickkers (Niederlande)
Prof. Dr. Mervyn Singer (UK)
Prof. Dr. Miguel Soares (Portugal)
Prof. Dr. Fabio Taccone (Belgien)
Prof. Dr. Antoni Torres (Spanien)
Prof. Dr. Michael Trauner (Österreich)

Impressum | Imprint

Herausgeber

Vorstand des Center for Sepsis Control and Care
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena

Konzept, Redaktion, Gestaltung

Geschäftsstelle des CSCC
(verantwortlich: Dr. Margit Leitner)
T + 49 (0)3641 - 9 32 33 74
F + 49 (0)3641 - 9 32 33 79
csc@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/csc

Erscheinungsdatum

November 2020

Druck

WIRmachenDRUCK

Bildnachweis | Image credits

CSCC/UKJ (57, 59), DLR Projektträger (4), Sven Döring/Leibniz-IPHT (47, 53), Ebenbild (56), Sarah Grice (über Wellcome Collection; 41), René Gumpert/UKJ (59), Anne Günther/FSU (55), Margret Hoppert/UKJ (60), I. Jacobsen/HKI (48), JCSM/SmartDyeLivery (33), Jan-Peter Kasper (33), A. Mosig/UKJ (54), Owe Leitner (60, 62, 63), Cornelia Platzer/CSCC (44), Präsidialamt der Friedrich-Schiller-Universität Jena (6), Martin Raasch/Inspire, CSCC (55), Jan Rathke/Messe Bremen (52), Michael Rauhe (26), Sabrina Rossow (22, 23), Anna Schroll/UKJ (7, 24, 28, 35, 42, 45, 64), M. Singer/UCL (15) Michael Szabó/UKJ (18, 50, 51, 58, 59), Marc Thürbach/Stiftung Hufeland-Preis (37), Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft (5), UKJ (8, 38, 40).



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM**
Jena


**Center for Sepsis
Control & Care** 

GEFÖRDERT VOM



**Bundesministerium
für Bildung
und Forschung**