



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM**
Jena

2013
2014

FORSCHUNGSBERICHT
RESEARCH REPORT



Inhalt

Forschung	4		
Lehre	8		
Institut für Anatomie I	10	Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde:	
Institut für Anatomie II	12	Polikliniken für	
Institut für Biochemie I	14	Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie	102
Institut für Biochemie II	16	Kieferorthopädie	104
Institut für Physiologie I: Neurophysiologie	18	Präventive Zahnheilkunde und Kinderzahnheilkunde	106
Institut für Physiologie II: Herz-Kreislauf-Physiologie	20	Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde	108
Institut für Allgemeinmedizin	22	Klinikumsapotheke	110
Institut für Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und -hygiene	24	Zentrum für Sepsis und Sepsisfolgen	112
Institut für Geschichte der Medizin	26	Elektronenmikroskopisches Zentrum	114
Institut für Immunologie	28	Zentrum für Klinische Studien	116
Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation	30	Zentrale Forschungswerkstätten	118
Institut für Molekulare Zellbiologie	32	Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene	120
Institut für Virologie und Antivirale Therapie	34	Biomagnetisches Zentrum	122
Arbeitsgruppe Experimentelle Rheumatologie	36		
Arbeitsgruppe Mikroskopie-Methodik	38		
Arbeitsgruppe Host Septomics	40		
Lehrstuhl Molekulare und zelluläre Biophysik	42		
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie	44		
Institut für Humangenetik	46		
Institut für Pathologie	48		
Institut für Pharmakologie und Toxikologie	50		
Institut für Physiotherapie	52		
Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie	54		
Institut für Rechtsmedizin	56		
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin	58		
Klinik für Augenheilkunde	60		
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie	62		
Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	64		
Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie	66		
Klinik für Neurochirurgie	68		
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe			
Allgemeine Gynäkologie	70		
Geburtshilfe	72		
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	74		
Klinik für Hautkrankheiten	76		
Klinik für Innere Medizin I: Kardiologie, Pneumologie	78		
Klinik für Innere Medizin II: Hämatologie, Onkologie	80		
Klinik für Innere Medizin III:			
Nephrologie, Rheumatologie, Endokrinologie	82		
Klinik für Innere Medizin IV:			
Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie	84		
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	86		
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	88		
Klinik für Neurologie	90		
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie	92		
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie	94		
Klinik für Nuklearmedizin	96		
Klinik für Urologie	98		
Lehrstuhl Orthopädie	100		

Content

Research	5		
Teaching	9		
Institute of Anatomy I	11	Center of Dentistry:	
Institute of Anatomy II	13	Conservative Dentistry and Periodontology	103
Institute of Biochemistry I	15	Orthodontics	105
Institute of Biochemistry II	17	Preventive Dentistry and Paediatric Dentistry	107
Institute of Physiology I: Neurophysiology	19	Prosthetic Dentistry and Material Science	109
Institute of Physiology II: Cardiovascular Physiology	21		
		Hospital Pharmacy	111
Institute of General Practice and Family Medicine	23	Center for Sepsis Control and Care	113
Institute of Occupational, Social, Environmental Medicine and Hygiene	25	Electron Microscopy Center	115
Institute of the History of Medicine	27	Center for Clinical Studies	117
Institute of Immunology	29	Central Scientific Workshops	119
Institute of Medical Statistics, Computer Science and Documentation	31	Center for Infectious Diseases and Infection Control	121
Institute of Molecular Cell Biology	33	Biomagnetic Center	123
Institute of Virology and Antiviral Therapy	35		
Experimental Rheumatology Group	37		
Single-Molecule Microscopy Group	39		
Host Septomics Group	41		
Molecular and Cellular Biophysics	43		
Institute of Diagnostic and Interventional Radiology	45		
Institute of Human Genetics	47		
Institute of Pathology	49		
Institute of Pharmacology and Toxicology	51		
Institute of Physiotherapy	53		
Institute of Psychosocial Medicine and Psychotherapy	55		
Institute of Forensic Medicine	57		
Anesthesiology and Intensive Care Medicine	59		
Ophthalmology	61		
General, Visceral and Vascular Surgery	63		
Trauma, Hand and Reconstructive Surgery	65		
Cardiothoracic Surgery	67		
Neurosurgery	69		
Gynecology	71		
Obstetrics	73		
ENT Clinic	75		
Dermatology	77		
Internal Medicine I: Cardiology, Pneumology	79		
Internal Medicine II: Hematology, Oncology	81		
Internal Medicine III:			
Nephrology, Rheumatology, Endocrinology	83		
Internal Medicine IV:			
Gastroenterology, Hepatology, Infectious Disease	85		
University Children's Hospital Jena	87		
Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy	89		
Neurology	91		
Psychiatry and Psychotherapy	93		
Radiation Oncology	95		
Nuclear medicine	97		
Urology	99		
Orthopedics	101		

In den Jahren 2013 und 2014 konnte das Universitätsklinikum Jena Drittmittel in Höhe von 26.6 bzw. 25.5 Millionen Euro für wissenschaftliche Projekte aufwenden. Davon wurden jeweils über zehn Millionen Euro von öffentlichen Mittelgebern für Forschungsvorhaben vergeben, die sich in fachlich begutachteten Wettbewerbsverfahren durchsetzen konnten. So starteten in den beiden Jahren insgesamt 37 vom Bund unterstützte Vorhaben, 31 Projekte der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), 22 von Stiftungen und zwölf vom Freistaat finanziell geförderte Vorhaben sowie zwei EU-Projekte. Zusätzlich erhielt das UKJ eine Million Euro von der José-Carreras-Stiftung für die Stammzelltransplantationseinheit im 2. Bauabschnitt.

Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung IZKF unterstützte als fakultätseigene Förderinstitution einen Forschungsverbund mit sieben Teilprojekten, fünf junge Ärzte mit einer Rotationsstelle für ein Forschungsjahr, 13 Juniorprojekte und gemeinsam mit dem Förderverein des Universitätsklinikums Jena 32 Medizinstudenten mit Promotionsstipendien. Ähnlich zu den externen Förderungen durchliefen die Projektvorschläge ein Wettbewerbsverfahren und wurden von einer Fachjury beurteilt.

In Weiterentwicklung der Forschungsschwerpunkte der Fakultät konnten neue Verbundprojekte eingeworben bzw. deren Antragstellung vorangebracht werden. Im Bereich der Infektions- und Sepsisforschung betrifft dies das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum für Sepsis und Sepsisfolgen CSCC, für das erfolgreich eine zweite Förderphase beantragt wurde.

Das CSCC wurde am Jenaer Universitätsklinikum 2010 als eines von deutschlandweit acht Integrierten Forschungs- und Behandlungszentren mit Förderung des BMBF eingerichtet und widmet sich der Erforschung von 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. In der ersten Förderphase führten die CSCC-Wissenschaftler etwa 100 Einzelprojekte durch und veröffentlichten deren Ergebnisse in über 400 Fachartikeln.

2013 konnten die Forschungsinfrastruktur und die Expertise des CSCC durch die organisatorische Anbindung des CSCC-Studienmanagements an das Zentrum für klinische Studien sowie durch die Berufung zweier Stiftungsprofessoren für Klinische Epidemiologie bzw. für Systembiologie der Sepsis deutlich gestärkt werden.

Das CSCC war Mitveranstalter des Sepsis Summits Berlin im September 2013, auf dem ein Nationaler Aktionsplan gegen Sepsis verabschiedet wurde. 2013 begannen auch die inhaltlichen Vorbereitungen für die zweite Förderphase. In breit angelegter Diskussion wurden wissenschaftliche Kernthemen definiert, an denen sich das künftige Forschungsprogramm ausrichten soll. Die Ergebnisse der ersten Förderperiode und das ausgearbeitete Arbeitsprogramm mit den Schwerpunkten „Bugs, Drugs, Damage & Repair“ überzeugten die Fachgutachter bei der Vor-Ort-Begutachtung, so dass das CSCC bis 2020 eine Weiterförderung von 24 Millionen Euro erhält.

Wissenschaftler des UKJ sind am Industrieforschungscampus „Infectognostics“ beteiligt, einer vom BMBF geförderten Öffentlich-privaten Partnerschaft. Hierfür wurden 2013 eine Forschungscampusstrategie sowie eine Schutzrechtsstrategie entwickelt und verabschiedet. Mit dem zentralen Thema „Innovative Diagnostik für Pneumonien bei Immunsuppression“ hat der Forschungscampus auch inhaltlich Gestalt angenommen und erhielt den positiven Förderentscheid. Am UKJ sind vier Teilprojekte mit einem Volumen von insgesamt 2,15 Millionen Euro angesiedelt, die 2015 starteten.

In der ebenfalls vom BMBF ausgeschriebenem Förderinitiative Zwanzig20 waren 2013 gleich zwei Jenaer Konsortien mit Beteiligung des UKJ erfolgreich: Im Mittelpunkt der vom Fraunhofer-Institut IOF geführten Innovationsallianz 3Dsensation steht die Interaktion von Mensch und Maschine, und der Verbund Infect-control unter der Leitung des Hans-Knöll-Instituts hat grundlegend neue Strategien zur frühzeitigen Erkennung, Eindämmung und erfolgreichen Bekämpfung von Infektionskrankheiten zum Ziel. Beide Konsortien können mit jeweils ca. 45 Millionen Euro Förderung bis zum Jahr 2020 rechnen. Nachdem beide Initiativen detaillierte Innovationskonzepte und Zeitpläne erarbeitet hatten, begann 2014 die inhaltliche Projektarbeit. Im Verbund Infect-Control entwickeln UKJ-Wissenschaftler in einem multimedialen Projekt mit kontrolliertem Design Informations- und Kommunikationsstrategien zum rationalen Antibiotikaeinsatz mit.

Das UKJ ist auch Partner in zwei Strukturförderungen, die die Leibniz-Gemeinschaft im November 2014 in ihrem LeibnizScience Campus-Programm nach Jena vergeben hat. Der von Hans-Knöll-Institut und Institut für Photonische Technologien koordinierte InfectoOptics-Verbund zielt dabei auf die Anwendung optischer Technologien in der Infektionsdiagnostik. Der ScienceCampus Regeneratives Altern unter Leitung des Fritz-Lipmann-Institutes stellt die molekularen Ursachen der Stammzellalterung sowie die altersabhängige Hemmung der Regeneration und des Organerhalts in den Mittelpunkt seiner Forschung und trägt damit zur weiteren Konsolidierung des Schwerpunktthemas Altern und altersassoziierte Erkrankungen in Jena bei.



Wesentlicher Bestandteil dieses Leibniz-Campus sind drei Arbeitsgruppen, für die die Altersforscher im Rahmen der ProExzellenz-Initiative des Freistaats Thüringen eine Drittmittelförderung einwerben konnten. Je eine Gruppe wird an der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät der Jenaer Universität bzw. am Fritz-Lipmann-Institut angesiedelt sein; die Forschergruppe Stammzellalterung wird zur Abteilung Hämatologie/Onkologie des UKJ gehören und 2015 ihre Arbeit aufnehmen.

Jena University Hospital (JUH) could spend thirdparty funds on scientific projects in the amount of € 26.6 and 25.5 million in 2013 and 2014, respectively. In each of the last two years, more than € 10 million of the funds were awarded by public funding agencies for research projects that were successful in competitive procedures appraised by experts. Thus, 2013 and 2014 saw the launch of 37 federally supported projects, 31 German Research Foundation (DFG) projects, 22 projects supported by foundations, twelve projects funded by the state of Thuringia and two EU projects. In addition, the José Carreras Leukemia Foundation supports building and equipment of the new stem cell unit at JUH with one million euros.

The Interdisciplinary Centre for Clinical Research (IZKF) supports young researchers by internal funding. For that, the project proposals are reviewed by an independent jury. In 2013 and 2014, the faculty centre approved the research applications of five young physicians for rotation positions and 13 junior projects. Together with the Supporter's Association of JUH, the IZKF is supporting the dissertation projects of 32 medical students. A number of projects begun in previous years and a research collaboration with seven subprojects were continued.

In the continuing development of the Faculty's priority research areas, it was possible to obtain new collaborative projects or to make further progress with their applications. In the field of infection and sepsis research, this concerns the integrated Research and Treatment Center for Sepsis and Sepsis Sequelae CSCC, for which a second funding phase was granted.

JUH participates in two research consortia from Jena, which succeeded in the BMBF funding initiative „Zwanzig20“ in 2013. Chaired by the Fraunhofer Institute, the „3Dsensation“ alliance concentrates on man-machine interaction. The Hans Knöll Institute coordinates „Infectcontrol“, which aims at basically new strategies for the early recognition, the control and successful approaches to fight infectious diseases. The consortia expect funding of about 45 million euros each until 2020. After having elaborated detailed innovation concepts and schedules, the consortia began their substantive work: In InfectControl, JUH researchers are involved through a multimedia project for achieving the rational use of antibiotics by means of information and communication.

The JUH ist co-working in two structural support projects, which the Leibniz Association awarded to Jena in November 2014 in its Leibniz Science Campus Program. The Infecto-Optics collaboration coordinated by the Jena-based Leibniz institutes Hans Knöll Institute and Leibniz Institute of Photonic Technology focuses on the application of optical technology in infection diagnostics.

The Science Campus Regenerative Aging led by the Leibniz Institute for Age Research – Fritz Lipmann Institute, centres in its research on the molecular causes of stem cell aging as well as the age-dependent inhibition of regeneration and organ preservation, and thus contributes toward further consolidation of the key research priority in Jena of aging and age-related diseases.

Addressing unmet needs in sepsis research, the CSCC has been established as one of Germany's eight integrated research and treatment centers funded by the the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) at Jena University Hospital in 2010. CSCC researchers are tackling all aspects of the disease, from risk assessment, prevention, acute treatment up to long-term sequelae and rehabilitation. During the first funding period, scientists carried out about 100 studies within the center and published their results in more than 400 articles.

The research infrastructure and the expertise of the center have been significantly strengthened in 2013 by connecting the CSCC study management to the center of clinical trials as well as by the appointment of two new professors in the fields of clinical epidemiology and system biology of sepsis, respectively.

The CSCC co-organized the Sepsis Summit in Berlin in September 2013, where a national action plan against sepsis was approved. The preparations for a second funding phase started in 2013 with comprehensive discussions on scientific core subjects, at which the future research plan is to align. The results of the first funding period and the challenging new research program focussing on „Bugs, Drugs, Damage & Repair“ convinced the referees in the on-site assessment, so that the CSCC receives further funding in the amount of 24 million euros until 2020.

A fundamental part of this Leibniz Campus is made up of three working groups, for which the researchers on aging were able to obtain third-party funding under the ProExcellence Initiative of the state of Thuringia. One group will be based at the Faculty of Biology and Pharmacy of the Friedrich Schiller University and one at the Fritz Lipmann Institute; the research group for stem cell aging will be part of the Haematology/ Oncology department at JUH and begins working in 2015.

JUH scientists are partners in the industry research campus „Infectognostics“, a BMBF-funded public-private partnership. The campus strategy and an intellectual property strategy were established in 2013. Focussing on „Innovative Diagnostics for Pneumonia in Immunosuppression“ as its central subject, the campus received the positive funding recommendation of the jury. Four sub-projects totalling € 2.15 million are hosted at JUH and started in 2015.

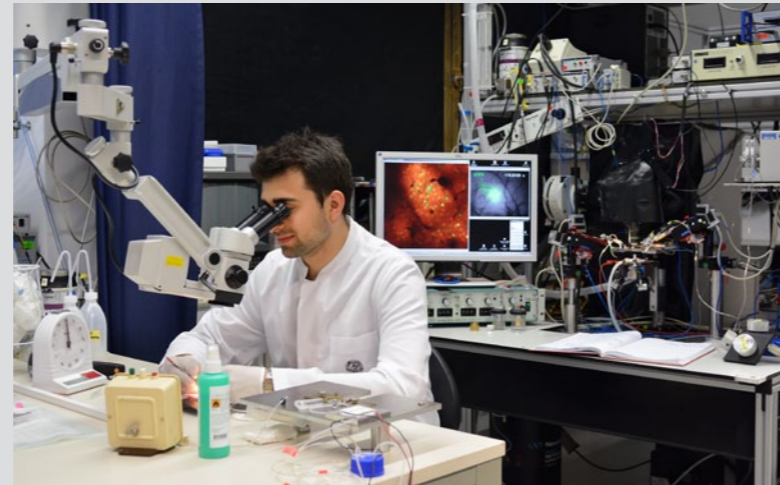
Forschung

Mit wissenschaftlich anspruchsvollen Antragsinitiativen ist es dem UKJ gelungen, weitere Förderungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft einzuwerben. Erfolgreich startete 2013 ein Sonderforschungsbereich (SFB) „FungiNet“ zu Pilzinfektionen, in dem UKJ-Wissenschaftler zwei Teilprojekte leiten.

Im Schwerpunkt Medizinische Optik und Photonik hat das UKJ die Sprecherfunktion eines neuen Transregio-Sonderforschungsbereiches inne. Der Verbund mit dem Thema „High-end light microscopy elucidates membrane receptor function – ReceptorLight“ wurde zusammen mit der Julius-Maximilians-Universität Würzburg beantragt und bei der Vor-Ort-Begutachtung im März 2015 erfolgreich verteidigt.

Eine weitere Stärkung dieses Bereiches ist von einer neu eingerichteten Stiftungsprofessur neu für mikroskopische Bildanalyse zu erwarten. Das wissenschaftliche Konzept für die Arbeitsgruppe überzeugte die Carl-Zeiss-Stiftung, so dass diese eine Förderung von insgesamt 1,6 Millionen Euro zugesagt hat.

Investitionen in die Forschungsinfrastruktur verbessern die Arbeitsmöglichkeiten der Wissenschaftler am UKJ. So lässt die Nachrüstung des 3T-Forschungs-MRT mit besserer Bildqualität und kürzeren Scanzeiten die Bearbeitung neuer Fragestellungen in Bezug auf psychiatrische, neurodegenerative und altersassoziierte Erkrankungen zu.



Auch abseits großer Verbünde in den Schwerpunktbereichen konnten die Wissenschaftler des Universitätsklinikums Jena erfolgreich Mittel für Forschungsprojekte einwerben. So startet 2015 das vom BMBF als Gesundheitsregion unterstützte Innovationsnetzwerk VorteilJena. Die daran beteiligten Partner von UKJ, Friedrich-Schiller-Universität und Ernst-Abbe-Hochschule Jena verstehen Prävention und Gesundheitsförderung als gesamtgesellschaftliche Aufgabe, zu deren Bewältigung sie regional orientierte Konzepte zur sozialen Teilhabe entwickeln wollen.

Die DFG fördert eine Heisenberg-Professur Molekulare Neurogenetik für PD Dr. Ingo Kurth. Der Humangenetiker erhielt zudem für seine Ergebnisse zu genetisch bedingten Störungen der Schmerzweiterleitung den Förderpreis für Schmerzforschung. Weitere Auszeichnungen würdigen besonders die Anwendungsorientierung von UKJ-Forschungsprojekten.

Das Forschungsmanagement der Fakultät entwickelte die Patentstrategie für das UKJ weiter und definierte die Abläufe im Umgang mit geistigem Eigentum. Die erfolgreiche Umsetzung dieses wichtigen Themas zeigte sich zum Beispiel auf der internationalen Erfindermesse iENA, auf der die vorgestellten Innovationen, die aus der Forschungsarbeit des Klinikums hervorgegangen waren, von der Fachjury mit Medaillen bzw. Ehrenurkunden prämiert wurden.

Ein ebenfalls in einem Forschungsprojekt entwickeltes und inzwischen international geschütztes Verfahren ist die Grundlage der Firmenausgründung oncnostics GmbH, die den Thüringer Forschungspreis 2013 in der Kategorie Transfer und 2014 den Thüringer Innovationspreis erhielt. Aus Forschungsarbeiten am UKJ entstandene Entwicklungen bilden auch die Grundlage für das 2014 gegründete SmartdyeLivery-Projekt.

Ein vom Freistaat Thüringen gefördertes neues Superresolution-Mikroskop in der Arbeitsgruppe Mikroskopie-Methodik erreicht mit Verfahren wie STORM für einzelne Moleküle Auflösungen unter 20nm. Das Klinische Studienzentrum hat seine volle Arbeitsfähigkeit als Serviceeinrichtung für die klinische Forschung erreicht, so dass es die Standards des Netzwerkes der Koordinierungszentren für Klinische Studien erfüllt und 2014 in das Netzwerk aufgenommen wurde.

Am UKJ, unter anderem mit Förderung des CSCC entwickelte Organbiochips wurden mit dem Thüringer Tierschutzpreis ausgezeichnet. Die Biochips bilden Organfunktionen nach und übernehmen damit eine Brückenfunktion zwischen Zellkulturversuchen und konventionellen klinischen in-vivo-Studien – als Alternative zu bislang für diese Untersuchungen notwendige Tierversuche. Dieser patentierte Biochip erhielt auf der internationalen Erfindermesse iENA eine Goldmedaille.

Research

Scientifically competitive proposals of researchers from JUH succeeded in raising additional funding from the Deutsche Forschungsgemeinschaft. Studying fungal infections, the Collaborative Research Center „FungiNet“ with two subprojects in JUH-labs was launched in 2013.

JUH is coordinating another new Transregio Collaborative Research Center within the research focus Medical Optics and Photonics. Together with researchers from Würzburg University, the center with the topic „High-end light microscopy elucidates membrane receptor function – Receptor Light“ has been applied for and was positively evaluated in an on-site assessment.

Further strengthening of this focus is to expect from a newly established endowed professorship for microscopic image analysis. The scientific concept of the working group convinced the Carl Zeiss Foundation to fund such a group with a total amount of € 1.6 million.

In research administration, the medical faculty established a patent strategy at JUH and refined the processes in managing intellectual property. The successful implementation of this important issue was confirmed, for example, at the international inventor's trade fair iENA. The expert jury awarded medals and certificates to innovations, that had emerged from scientific projects at JUH.

The spin-off oncnostics is based on a diagnostic method, which evolved from a research project in the gynecology department. Meanwhile, the technology is globally covered by patents and won the Thuringian Research Prize for Transfer in 2013 and the Thuringian Innovation Prize in 2014. In 2014, the SmartdyeLivery project started the further development of innovations from JUH projects.

By investments into the research infrastructure, the opportunities of scientific working for researchers at JUH have been further improved. For instance, retrofitting the 3T research MRI scanner resulted in images of higher quality and shorter scanning times, which enables scientists to investigate new problems relating to psychiatric, neurodegenerative and age-related diseases.

A super-resolution microscope for the Single Molecule Microscopy Group was funded by the state of Thuringia. By means of techniques as STORM it achieves resolutions smaller than 20nm to detect individual molecules. The Center of Clinical Studies at JUH has reached full functionality as a service facility for clinical research, so that it meets the standards of the Network of Coordinating Centers for Clinical Trials and was accepted as a member of the Network in 2014.

UKJ researchers have also been successful in obtaining funding for research projects outside the large collaborative groups. For example, the innovation network VorteilJena, supported by the BMBF in its Health Region program, is starting in 2015. The network partners from JUH, Friedrich Schiller University and the Ernst Abbe University of Applied Sciences Jena are developing regionally focused concepts for social participation as a contribution for prevention and health promotion, which is seen as a task for society as a whole.



Organ-biochips developed at the JUH in the frame of a CSCC project, were awarded the Thuringian animal welfare prize in 2014. These biochips reproduce organ function and therefore facilitate transferring the results of in vitro experiments into standard in vivo studies. In this way, the biochips may contribute to the reduction of animal experiments. The chip, for which a patent has been filed, received a gold medal at the international inventor's trade fair iENA.

The DFG approved the proposal of Dr Ingo Kurth for a Heisenberg professorship. The specialist in molecular neurogenetics was also awarded the pain research prize for his findings according to genetic disorders of pain perception. Further research awards for JUH projects in particular acknowledge application-oriented results.

Im Wintersemester 2014/15 starteten die neuen Lehrveranstaltungen im klinischen Studienabschnitt. Mit dem Ziel einer besseren Vorbereitung auf den Berufseinstieg und der Gewinnung hochmotivierter Studierender hatte die Medizinische Fakultät den Studiengang Humanmedizin an der Universität Jena komplett überarbeitet.

Kern des Jenaer Neigungsorientierten Studiums JENOS sind die drei Linien Klinik-, Ambulant- oder Forschung-orientierte Medizin im zweiten Studienabschnitt, die die Studenten nach einer Orientierungsphase als Wahlfach belegen. Dazu bietet JENOS ein kompaktes Kerncurriculum, das im zweiten Studienabschnitt etwa 85% der Lehrveranstaltungen ausmacht und für alle verbindlich ist. Es vermittelt alle Inhalte, die in der ärztlichen Approbationsordnung gefordert sind.

Für die Ausarbeitung des reformierten Medizinstudienganges stellte der Freistaat Thüringen in den vergangenen Jahren Mittel aus dem Hochschulpakt von insgesamt 1,3 Millionen Euro zur Verfügung. Die sukzessive Umsetzung der Studienreform ist angesichts der begrenzten Ressourcen eine Herausforderung, denn ein wesentlicher Schwerpunkt liegt auf praxisnahen und damit aufwändigen Lehr- und Prüfungsformen, wie zum Beispiel Kleingruppenunterricht, Unterricht am Krankenbett und praktischen Prüfungsparcours.

Die Forschung-orientierte Linie ermöglicht ein Doppelstudium im Sinne einer Begabtenförderung, dem sich nach dem Masterabschluss eine naturwissenschaftliche Promotion anschließen kann. Auf diese Weise bietet die Fakultät für geeignete und motivierte Studierende individuelle Begleitung zur international anerkannten Doppelqualifikation MD/PhD an.

Im Rahmen des Qualitätspaktes Lehre fördert das BMBF das Projekt PJ+, das auf die Verbesserung der Ausbildungsqualität im Praktischen Jahr, dem 6. Jahr im Medizinstudium, abzielt. Kernpunkte des Programmes, an dem sich bereits acht Kliniken des UKJ beteiligen, sind die Betreuung der PJler durch Facharztmentoren, Leistungsüberprüfungen mit unmittelbarem Feedback und die Erarbeitung einer einrichtungsspezifischen Infobroschüre für PJler.

Neben diesen inhaltlichen Weiterentwicklungen wird auch die Infrastruktur für die studentische Ausbildung ständig erneuert und erweitert. So konnte 2013 im SkillsLab ein Übungs-Operationssaal in Betrieb genommen werden, in dem die Studierenden Vorbereitungskurse auf das Praktische Jahr absolvieren. Das Projekt zum Aufbau eines Campus-Management-Systems ist so weit vorangeschritten, dass die Stundenplanung, Raumverwaltung und Kurseinschreibungen sowie die Erstellung individueller Studierenden- und Dozentenstundenpläne über das System abgewickelt werden. Auch mit der Integration der Lehrevaluation und Prüfungsverwaltung wurde begonnen.

In Kooperation mit der Ernst-Abbe-Hochschule Jena bietet das UKJ seit dem Wintersemester 2014 zwei neue Studiengänge an. Die Studienprogramme Geburtshilfe/Hebammenkunde und Pflege ermöglichen den Studentinnen und Studenten einen berufsqualifizierenden Abschluss nach drei Jahren sowie den Abschluss des insgesamt vierjährigen Studiums nach den Prüfungen und der Bachelorarbeit.

Der im Rahmen des interfakultären Profilverzentrums Center for Medical Optics and Photonics erarbeitete forschungsorientierte Masterstudiengang Medical Photonics befindet sich in der Akkreditierungsphase. Er soll im Wintersemester 2016 starten.



In the 2014/2015 winter semester, a new series of courses began in the second part of undergraduate studies. With the aim of preparing students better for beginning their professional career and of attracting highly motivated students, the Faculty of Medicine completely revised the Human Medicine study programme at the Friedrich Schiller University.

The main issue of the "Jena Inclination-Orientated Studies" (JENOS) are the tracks clinical, outpatients or research-orientated medicine. After an orientation semester, students choose one out of these three tracks according to their predilection. In addition, JENOS offers a compact core curriculum which makes up approximately 85% of lectures, courses and internships and is compulsory for all. The curriculum provides all the teaching subjects required under the medical licensing laws.

Over the last few years, the state of Thuringia supported elaborating the revised medical studies programme by totally € 1.3 million. A key priority of the reform is set on practically orientated – and therefore complex and costly – forms of teaching and examinations, for instance teaching in small groups, bed-side teaching, and objective structured clinical examinations. In combination with the limited personal resources that makes the successive implementation of the reform a challenge.

The research-orientated track enables a double study programme which boosts talented students and to which, following the Master's degree, a dissertation in life science can be added. In this way the Faculty of Medicine offers suitable and motivated students individual supervision in order to achieve the internationally recognized double qualification MD/PhD.

In the frame of its teaching quality programme, the BMBF is funding the project „PJ+“, which aims to improve the quality of training during the sixth year of medical studies, the so-called practical year (PJ). Key points of the programme, in which eight JUH departments are already participating, are the supervision of students during the practical year by medical specialists, performance assessments with immediate feedback, and the preparation of information brochures specific to the different institutions for medical students during their practical year.

The infrastructure for teaching and training is constantly renewed and expanded parallelly to the curriculum enhancements. So in 2013, the student's trainig center SkillsLab was extended by an operating room, in which students pass exercise courses in preparation of the practical year. A campus management system has been launched with tools for lesson planning, for room management, for course enrollments as well as for the generation of individual schedules for students and lecturers. Integrating teaching evaluation and examination administration as next components has already been started.

In cooperation with the Ernst Abbe University of Applied Sciences Jena, the JUH offers two new dual study programmes, starting in the 2014/2015 winter semester. The BSc programmes Obstetrics/Midwifery and Nursing allow students to obtain a vocational qualification after three years as well as obtaining an academic degree by completing the four-year programme with examinations and Bachelor's thesis.

The research-oriented Master's programme Medical Photonics, developed within the framework of the cross-faculty profile centre of Medical Optics and Photonics is under accreditation and shall start in the 2016/2017 winter semester.

	2014	2013
Studierende insgesamt	2473	2342
Studienanfänger		361
Humanmedizin	254	255
Zahnmedizin	59	57
MSc Molecular Medicine	30	32
Absolventen	296	306
Humanmedizin	213	223
Zahnmedizin	53	56
MSc Molecular Medicine	30	27
Promotionen	198	221
Habilitationen	18	10
Abgeschlossene Berufungsverfahren	3 W3	2 W3, 5 W2

	2014	2013
Students in total	2473	2342
first-year students		361
Human medicine	254	255
Dentistry	59	57
MSc Molecular Medicine	30	32
Graduates	296	306
Human medicine	213	223
Dentistry	53	56
MSc Molecular Medicine	30	27
Doctorates	198	221
Habilitations	18	10
Appointments	3 W3	2 W3, 5 W2

Das Institut für Anatomie I ist für das Fach Makroskopische Anatomie in der vorklinischen Lehre verantwortlich. Daneben führt es anatomische Lehrveranstaltungen für Studierende anderer Fächer und Weiterbildungskurse für ausgebildete Ärzte durch. In der Forschung werden die Grundlagen der Wahrnehmung von visueller Schönheit untersucht. Weitere Forschungsschwerpunkte sind die Neuroembryologie, die klinische Anatomie und die Geschichte der Anatomie.

Forschungsprojekte

Universelle statistische Eigenschaften von Kunstbildern als Grundlage ästhetischer Wahrnehmung

(Prof. Dr. Dr. Christoph Redies, Prof. Dr. Joachim Denzler) 2013–2014

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

Attraktivität: Statistische Eigenschaften versus individuelle Merkmale von Personen in Gesichterbildern

(Prof. Dr. Dr. Christoph Redies, Dr. Gregor U. Hayn-Leichsenring) DFG (FOR 1097) 2012–2015

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

Analyse der Genregulation, der Expressionsmuster und der Funktion von Cadherinen im Rückenmark des Huhnembryos

(Dr. Juntang Lin) 2010–2014

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

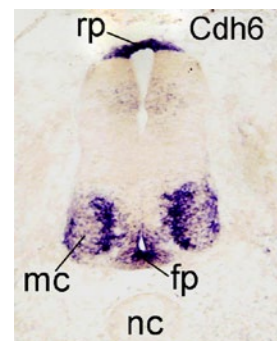


Abb. 1: Expression von Cadherin-6 (Cdh6) mRNA im Rückenmark des Huhnembryos (Lin et al., 2014)

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

Molekulare Grundlagen für die funktionelle Organisation und Dysfunktion des limbischen Systems der Maus

(Dr. Nicole Schmid-Hertel) 2013–2015

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

Abb. 2 (S. 11): Expression von Protocadherin-1 (Pcdh1, grün) und Protocadherin-19 (Pcdh19, rot) im Hippocampus des Mausembryos (Stoya et al., 2014).

Weitere Projekte

Analyse der Cadherin-Expression in einem Mausmodell der Alzheimer-Erkrankung

(Prof. Dr. Dr. Christoph Redies, Dr. Nicole Hertel) 2010–2013

Analyse der Cadherin-Expression während der Nierenentwicklung

(Dr. Cornelius Lemke) 2013–2014

Studien zur Anatomie der Rückenmuskulatur

(Dr. Rosemarie Fröber) 2013–2014

Studien zur chirurgischen Anatomie der Extremitäten

(Dr. Rosemarie Fröber) 2013–2014

Neuroanatomische Korrelate der MRT-Bildgebung im Gehirn

(Dr. Uta Biedermann) 2013–2014

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

Research projects

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

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

Attractiveness: Statistical properties versus individual person characteristics of face images

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

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

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

Fig. 1 (p. 10): Expression of cadherin-6 (Cdh6) mRNA in the spinal cord of the chicken embryo (Lin et al., 2014).

Further projects

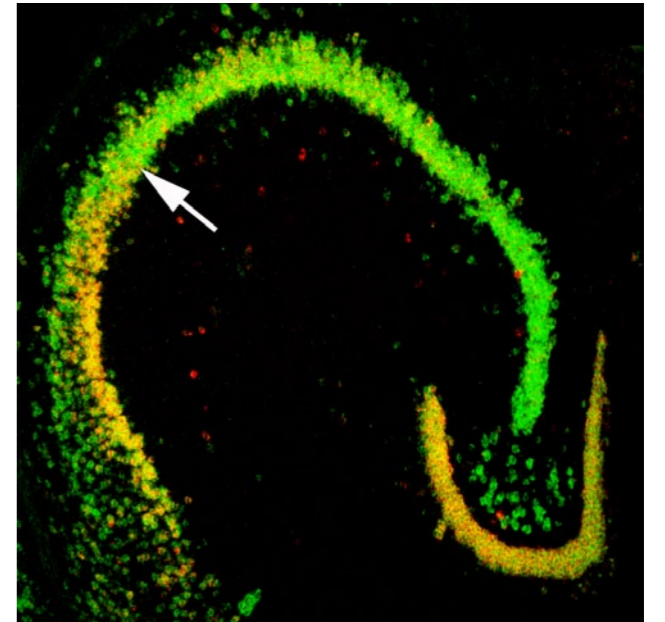
Analysis of cadherin expression in an Alzheimer mouse model

Analysis of cadherin expression during kidney development

Studies on the anatomy of the back muscles

Studies on the surgical anatomy of the limbs

Neuroanatomical correlates of MR imaging in the brain



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

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

Fig. 2 (above): Expression of protocadherin-1 (Pcdh1, green) and protocadherin-19 (Pcdh19, red) in the hippocampus of the mouse embryo (Stoya et al., 2014).

Publications

- Stoya G, Redies C, Schmid-Hertel N. Inversion of layer-specific cadherin expression profiles and maintenance of cytoarchitectonic areas in the allocortex of the reeler mouse. *J Comp Neurol*. 2014, 522:3106–19
- Lin J, Wang C, Redies C. Restricted expression of classic cadherins in the spinal cord of the chicken embryo. *Front Neuroanat*. 2014, 8:18
- Mallon B, Redies C, Hayn-Leichsenring GU. Beauty in abstract paintings: perceptual contrast and statistical properties. *Front Hum Neurosci*. 2014, 8:161
- Braun J, Amirshahi SA, Denzler J, Redies C. Statistical image properties of print advertisements, visual artworks and images of architecture. *Front Psychol*. 2013, 4:808.
- Melmer T, Amirshahi SA, Koch M, Denzler J, Redies C. From regular text to artistic writing and artworks: Fourier statistics of images with low and high aesthetic appeal. *Front Hum Neurosci*. 2013, 7:106

Das Institut für Anatomie II forscht vor allem auf den Gebieten der Schleimhaut-Immunabwehr, der Neuroendokrinologie, der Epithelzellbiologie sowie der Farbstoffchemie. Wir setzen dazu moderne mikroskopische Techniken ein, wie z.B. die intravitale 2-Photonenmikroskopie, aber auch molekulare, elektrophysiologische und chemische Methoden. In der studentischen Lehre werden innovative Konzepte verfolgt, wie z.B. die Internet-basierte Histologie, und es werden zusätzliche Veranstaltungen zur gezielten Vorbereitung auf die Physikumsprüfung angeboten.

Forschungsprojekte

Intravitalmikroskopie der Darmschleimhaut

(Prof. Dr. Andreas Gebert) DFG 2011–2016

Mit der intravitalem Autofluoreszenz-2-Photonenmikroskopie können Schleimhäute, insbes. des Darms, im narkotisierten Versuchstier untersucht und Bewegungsvorgänge *in-vivo* verfolgt werden. Dies wird in der AG Gebert u.a. dazu benutzt, das Eindringen von Nanopartikeln in Darmwand und Organismus sowie die Invasion von pathogenen Bakterien zu untersuchen sowie die Erneuerung der Deckzellschicht bei Verletzung. Von speziellem Interesse sind hierbei die Reaktionen von Lymphozyten und anderen Zellen des Immunsystems, die unterhalb der Eintrittsstellen liegen.

Steroidhormone als Geruchsstoffe

(Prof. Dr. Gustav F. Jirikowski) DAAD 2012–2015

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

LifeDy: Maßgeschneiderte Vitalfarbstoffe für die biomedizinische Analytik und Photonik

(PD Dr. Reimar Krieg) STIFT 2013–2015

Mit der Revolution der optischen Technologien erlangen Farbstoffe für analytische, technische oder therapeutische Zwecke eine Schlüsselstellung. Dabei stellen maßgeschneiderte Vitalfarbstoffe nach wie vor ein Nadelöhr der Photonik dar. Das Kooperationsprojekt mit der DYOMICS GmbH Jena untersucht 250 Farbstoffe durch ein Zellkultur-basiertes Screeningprogramm. Gefundene Hits sollen durch chemische Synthese weiter optimiert und kommerziell zugänglich gemacht werden. Struktur-Eigenschafts-Betrachtungen ermöglichen dabei die Etablierung neuer chemischer Leitstrukturen.

Visualisierung von Makromolekülpassage in Epithelien

(Dr. Jan F. Richter) IZKF 2012–2013

Die Barrierefunktion von Epithelien ist für die Abgrenzung von Körperkompartimenten entscheidend. Sie wird für die immunologisch bedeutsame Klasse der Makromoleküle mit zeitlich und räumlich hochauflösenden fluoreszenzoptischen Methoden untersucht. Mittels einer von uns neu entwickelten Tracing-/Imagingmethode können nun solche Durchtrittseignisse für verschiedene Makromoleküle im Epithel lokalisiert und hinsichtlich ihrer Eigenschaften charakterisiert werden.

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

Intrinsische Expression von CBG im Gehirn und seine Beteiligung an der Stressantwort

(PD Dr. Elena Sivukhina)

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Corticosteroid-bindendem Globulin (CBG) in einigen Gehirnregionen in Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten exprimiert wird. Die cDNA-CBG und die Proteinsequenzen in der Leber und im Hypothalamus sind identisch. Die Expression von CBG-mRNA in der Leber ist jedoch ca. 200mal höher als im Gehirn. Wir konnten zeigen, dass GR und CBG im Gehirn von Ratten unterschiedlich verteilt sind. Vermutlich ist CBG im Gehirn an der Reaktion auf wechselnde systemische GC-Niveaus beteiligt, entweder über bekannte Kernrezeptoren oder einen noch nicht charakterisierten Membran-GR.

Weitere Projekte

Rauschunterdrückende Rekonstruktion multidimensionaler Bilddaten der intravitalem 2-Photonenmikroskopie

(Dr. Torsten Bölke)

Ultrastrukturelle Veränderungen der Niere nach Schwermetallvergiftungen bei der Ratte

(Dr. Hartmut Oehring)

Synthese und Applikation neuartiger chemilumineszenter Benzofuran-2(3H)-one

(PD Dr. Reimar Krieg/Dr. Jan Richter)

Bedeutung von Glucocorticoiden für chronische Hypertonie und metabolisches Syndrom

(Dr. Hans Hendrik Schäfer)

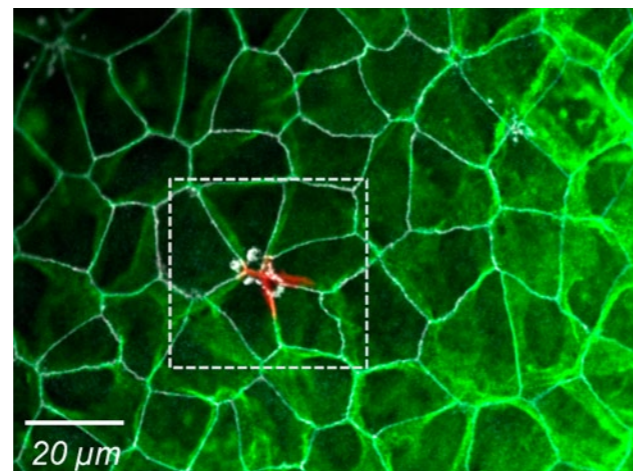


Abb. 1: Epithelschicht mit apoptotischer Rosette (Bereich markiert mit gestrichelter Linie). rot: Passage eines 10 kDa Makromoleküls zeigt ein Leck in der epithelialen Barriere; grün: Markierung der Zellmembranen, weiß: Markierung der Tight junctions. Bild: Dr. Jan F. Richter

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

Our novel teaching concepts for histology and microscopic anatomy comprise special lectures for preparing the first medical exam and a system for internet-based virtual microscopy available for all students.

Research projects

Intravital microscopy of the intestinal mucosa

Intravital 2-photon microscopy based on tissue autofluorescence is employed to study *in vivo* the mucosal membranes, e.g. those of the intestinal tract in anaesthetized mice. Both structure and cellular traffic are quantitatively analysed in this model. Our group uses this approach to study the entry of pathogenic microorganisms via the mucosae, the renewal of the epithelial layer, and the uptake of nanoparticles. The interaction of local tissue elements, particles, bacteria with lymphocytes and other cells of the immune system are of specific interest in our projects.

Steroid hormones as olfactory ligands

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

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

In the emerging fields of life sciences and photonics, the availability of highly specialized *in vivo*-dyes still remains a bottle neck for numerous applications. Within the scope of a cooperation of the Institute of Anatomy II with the DYOMICS GmbH Jena and a sponsorship by the STIFT-foundation, a cell-culture based screening program was established to select intrinsically specific acting dyes among a pool of so far 250 compounds. Mode of action and structure/property-considerations will give raise for new chemical leads and commercial exploitation.

Visualizing macromolecule passage in epithelia

Barrier function of epithelia is pivotal for maintaining different body compartmentalization and is of critical importance for restricting passage of macromolecules into immunocompetent compartments. We developed a combined tracing/imaging method applicable to different macromolecules that allows for localization and characterization of such passage events in epithelial sheets.

Fig. 1 (p. 12): Epithelial sheet with an apoptotic rosette (dotted line). red: passage of a 10 kDa macromolecule revealing a leak in the epithelial barrier; green: labeled cell membranes, white: tight junctions. Microscopical image by Dr. Jan F. Richter

Intrinsic expression of CBG in the brain and its involvement in the stress response

Our findings demonstrated that corticosteroid-binding globulin (CBG) is expressed in various brain regions in neurons, astrocytes and oligodendrocytes. CBG cDNA and the protein sequences are identical in liver and hypothalamus. However, the amount of CBG mRNA in the liver is about 200 times higher than in the brain. We showed that GR and CBG are differentially localized within the rat brain. Probably, CBG in the brain is involved in the response to changing systemic GC levels, either through known nuclear receptors or through the yet uncharacterized membrane-GR.

Further Projects

Denoising of multidimensional image data derived from 2-photon microscopy

Ultrastructural changes in rat kidney after heavy metal intoxication

Synthesis and application of novel chemiluminescent benzofuran-2(3H)-ones

Significance of glucocorticoids for chronic hypertension and metabolic syndrome

Publications

- Oehring H, Widder J, Appenroth D, Jirikowski GF, Fleck C. Ultrastructural and ultraimmuno-histochemical changes upon partial nephrectomy and uranyl intoxication in the rat kidney. *Exp Toxicol Pathol.* 2013, 65:441–449.
- Orzekowsky-Schroeder R, Klinger A, Freidank S, Linz N, Eckert S, Hüttmann G, Gebert A, Vogel A. Probing the immune and healing response of murine intestinal mucosa by time-lapse 2 photon microscopy of laser-induced lesions with real-time dosimetry. *Biomed Opt Express.* 2014, 5:3521–3540.
- Ploss V, Gebhart VM, Dölz W, Jirikowski GF. Sex hormone binding globulin in the rat olfactory system. *J Chem Neuroanatomy.* 2014, 57:10–14.
- Richter JF, Pieper R, Zakrzewski SS, Günzel D, Schulzke JD, Van Kessel AG. Diets high in fermentable protein and fibre alter tight junction protein composition with minor effects on barrier function in piglet colon. *Br J Nutr.* 2014, 11:1040–1049.
- Sivukhina E, Helbling JC, Minni AM, Schäfer HH, Pallet V, Jirikowski GF, Moisan MP. Intrinsic expression of transcortin in neural cells of the mouse brain: a histochemical and molecular study. *J Exp Biol.* 2013, 216:245–252.

Das Institut trägt durch seine Forschung zur Vertiefung unserer Erkenntnisse über die molekularen Grundlagen des Lebens bei. Ein solches Verständnis ist Voraussetzung, um gezielt in zelluläre Prozesse, die Krankheiten zugrunde liegen, eingreifen zu können und stellt daher auch den Schwerpunkt in der Lehre dar. Unsere Studien zellulärer Morphologie und Funktion erlauben durch Einsatz von Zell- und Tiermodellen wesentliche Einsichten in neuronale Netzwerkbildung, Informationsübertragung und Plastizität.

Forschungsprojekte

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

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

Syndapine vernetzen und koordinieren cytoskelettale und Vesikelbildungsmechanismen. Diese Funktionen basieren auf Syndapin-Selbstassoziation und der Bildung von multivalenten, Syndapin-Interaktionspartnern vernetzenden Überstrukturen, die mit Membranen assoziieren und zu deren Krümmung führen. Weitere Untersuchungen in vivo zeigen, dass diese Funktionen für Membrantransportprozesse und Zellmorphologiekontrolle kritisch sind (Schüler et al., 2013).

Mechanismus, Kontrolle und zelluläre Funktion von Cobl-vermittelter Aktinnukleation

(Prof. Dr. Britta Qualmann/PD Dr. Michael Kessels) DFG (SPP1464) 2010–2016

Die korrekte Ausbildung und Plastizität zellulärer Morphologie ist für alle Eukaryoten lebensnotwendig. Mit Cobl haben wir einen neuen, sehr potenten Aktinnukleator identifiziert, der für korrekte Morphogenese von Nervenzellen unabdingbar ist. Wir charakterisieren die Wirkungsweise und Proteininteraktionen dieser Cytoskelettkomponente und analysieren die zellbiologischen Funktionen von Cobl in der neuronalen Morphogenese und Netzwerkbildung (Schüler et al., 2013).

Der Aktinnukleator Cordon-Bleu (Cobl) – Aufklärung von Regulationsmechanismen und zellulärer Funktion

(PD Dr. Michael Kessels), DFG 2011–2015

Das Projekt soll wesentliche neue und detaillierte Einsichten in die Regulation von Aktindynamik gewinnen. Die Aufdeckung von Cobl-Interaktion, die die Aktivität bzw. die subzelluläre Funktion dieser kraftvollen Aktinnukleationsmaschinerie kontrollieren, wird unser molekulares Verständnis der Funktionen des kortikalen Aktinzytoskeletts sowie von Prozessen wie Neuromorphogenese und Bildung neuronaler Netzwerke entscheidend erweitern.

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

(PD Dr. Heidrun Rhode), TAB 2010–2013

Entwicklung, Erprobung und Applikation von High-Throughput Tools für die massenspektrometrische Analyse mehrerer Tausend Fraktionen pro Probe zur Biomarkersuche in Serum und Plasma. Die Basis ist ein parallelisiertes nichtdenaturierendes chromatographisches Verfahren wobei keine Probenbestandteile ausgeschlossen werden. Voraussetzung sind eine Probenbank der Hautklinik, ein neu entwickelter automatischer Forschungsaufbau und versatile Analysesoftware von im Verbund kooperierenden Firmen.

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

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

(Prof. Dr. Britta Qualmann) DFG 2013–2015

Postsynaptische Plastizitätsprozesse gelten als strukturelle Basis für Lernen und Gedächtnis. Um den Anforderungen von Wachstum, Adaptation und Plastizität des Gehirns gerecht werden zu können, sind dynamische Reorganisationen unabdingbar. Das Projekt adressiert koordinative Funktionen von Syndapin I in Ausbildung, Reifung, Erhalt, Funktion und plastischer Modulation von Synapsen, die der neuronalen Netzwerkbildung und Plastizität zu Grunde liegen (Del Pino et al., 2014; Schneider et al., 2014).

Abb. (S. 15): Immunfluoreszenz (links) und Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie (rechts) enthüllen die Organisation von Synapsen in Neuronen des Hippokampus. Für Details siehe Schneider et al. (2014).

Weitere Projekte

Mechanismus und Kontrolle von Aktinnukleation in der Zellvolumenregulation

(Prof. Dr. Britta Qualmann) DFG (GRK1715) 2012–2016

Optische Analyse von Membrantopologie- und Membrandynamikdefekten in Axonopathien

(Prof. Dr. Britta Qualmann) IZKF 2012–2015

Untersuchungen zur Verknüpfung von nukleozytoplasmatischer Signalübertragung und synaptischer Plastizität

(Prof. Dr. Britta Qualmann) IZKF 2012–2014

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

(PD Dr. Michael Kessels) IZKF 2012–2014

Adaptation der Dialyseeinheiten an Liquidhandling Systemen, Prüfung und Applikationen

(PD Dr. Heidrun Rhode) BMBF/AIF 2012–2014

Phenotyp Research for ALS Modiflyer Discovery

(PD Dr. Heidrun Rhode) EU/BMBF 2013–2016

Identifikation und Monitoring von Wirt-Signaturen bei akuter respiratorischer Infektion von Kälbern mit Chlamydia psittaci

(PD Dr. Heidrun Rhode), TAB 2013–2014

Herausragende Leistungen

Eine neue Chromatographiepipettenspitze konnte zum Patent angemeldet werden (H. Rhode, B. Tautkus, S. Wendler, G. Sammler, G. Ditze, UKJ HA 12 05, 2013: AZ 10 2013 106 534.1).

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

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

Research projects

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

Syndapins link and coordinate cytoskeletal and vesicle formation machineries. These functions are based on syndapin self-association and the formation of multivalent superstructures linking syndapin interaction partners allowing membrane association and membrane bending. Further investigations in vivo demonstrate that these functions are crucial for membrane trafficking and cell morphology control (Schüler et al., 2013).

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

Correct formation and plasticity of cellular morphology is essential for life of all eukaryots. With Cobl, we have identified a novel, very potent actin nucleator, which is indispensable for correct morphogenesis of nerve cells.

We are currently characterizing the molecular mechanism and the protein interactions of this cytoskeletal component and analyze the cell biological functions of Cobl in neuronal morphogenesis and network formation (Schüler et al., 2013).

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

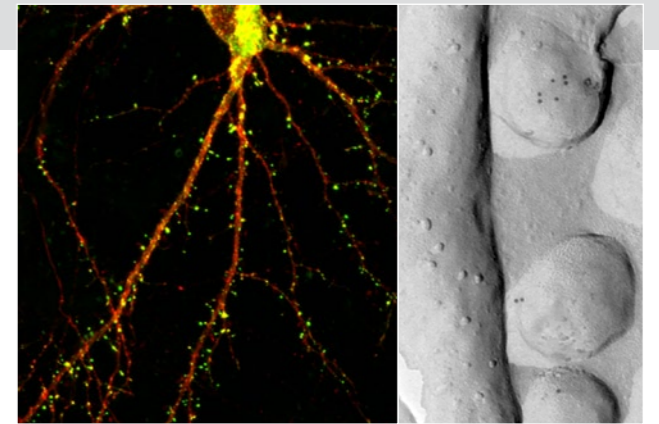
The project aims at generating important new and detailed insights into the regulation of actin dynamics. The identification of Cobl interactions that control the activity and/or the subcellular function of this powerful actin nucleation machinery will critically expand our molecular understanding of the functions of the cortical actin cytoskeleton that underly neuromorphogenesis and the formation of neuronal networks.

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

Development, testing and application of high-throughput tools for the mass spectrometric analysis of thousands of sub-fractions per sample for biomarker search in serum and plasma. The method is based on parallel non-denaturing chromatography, on a biobank from the Dermatology, on a newly developed automated workstation and a versatile software package in collaboration with regional companies.

Outstanding achievements

A patent application for a new chromatography pipette tip has been filed (H. Rhode, B. Tautkus, S. Wendler, G. Sammler, G. Ditze, UKJ HA 12 05, 2013: AZ 10 2013 106 534.1, S005-12144-US).



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

Postsynaptic plasticity mechanisms are considered to be the structural basis of learning and memory. To meet the requirements of growth, adaptation and plasticity of the brain, dynamic adaptations are indispensable. The project addresses coordinative functions of syndapin I that are crucial for the formation, maturation, preservation, function and plastic modulation of synapses and thus underlie neuronal network formation and plasticity (Del Pino et al., 2014; Schneider et al., 2014).

Fig. (above): Immunofluorescence (left) and freeze-fracture electron microscopy (right) reveal the organization of synapses of neurons from the hippocampus. For detail see Schneider et al. (2014).

Further projects

Mechanism and control of actin nucleation in cell volume control

Optical analysis of membrane topology and membrane dynamic defects in axonopathies

Investigating the crosstalk between nucleocytoplasmic signaling and synaptic plasticity

Phosphoinositides in spine formation, maintenance and plasticity

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

Identification and monitoring of host signatures in acute infection of cattle by Chlamydia psittaci

Publications

- Baple EL*, Maroofian R*, Chioza BA*, Izadi M*, et al. Mutations in KPTN Cause Macrocephaly, Neurodevelopmental Delay, and Seizures. 2014. Am J Hum Genet. 94: 87–94
- Schneider K, Seemann E, Liebmann L, Ahuja R, et al. ProSAP1 and membrane nanodomain-associated Syndapin I promote postsynapse formation and function. 2014. J Cell Biol 205: 197–215
- Beetz C*, Koch N*, et al. A spastic paraplegia mouse model reveals REEP1-dependent ER shaping. 2014. J Clin Invest 123: 4273–82
- Krüger T, Lehmann T, Rhode H. Quality characteristics of single sample preparation steps crucially determine reproducibility and coverage in proteomic studies. 2013. Anal Chimica Acta 776: 1–10
- Schüler S, Hauptmann J, et al. Ciliated sensory hair cell formation and function require the F-BAR protein syndapin I and the WH2 domain-based actin nucleator Cobl. 2013. J Cell Sci 126:196–208

Die Forschung am Institut für Biochemie II beschäftigt sich mit der Aufklärung von molekularen Mechanismen der Tumorentstehung und der Entstehung entzündlicher Erkrankungen, insbesondere der Sepsis. Die Etablierung Biochip-basierter Modellsysteme soll helfen, Erkenntnisse aus Tiermodellen in das menschliche System zu übertragen. Das Institut übernimmt zusammen mit dem Institut für Biochemie I die vorklinische Lehre der Biochemie und Molekularbiologie für Human- und Zahnmediziner.

Forschungsprojekte

JUNCmod: Durch Sepsis induzierte Modulation von epithelialen und endothelialen Zell-Zell-Kontakten

(Dr. Laura Bloch) BMBF (CSCC) 2014-2015

Der Zusammenbruch der epithelialen und endothelialen Barrierefunktion ist ein häufig zu beobachtender Vorgang bei Sepsis. Einerseits kann dieser Effekt durch Mikroorganismen selbst ausgelöst werden, andererseits kann das deregulierte Immunsystem den Zusammenbruch auslösen. Wir wollen dazu beitragen, die molekularen Mechanismen des Sepsis-assoziierten Zusammenbruchs von Zell-Zell-Kontakten aufzuklären.

ModERA: Modulares Testsystem zur Bestimmung der Aktivierung von Cytokin-Rezeptoren

(Prof. Dr. Karlheinz Friedrich) TAB 2012-2014

Durch Entwicklung einander komplementierender biotechnologischer Module werden die Aktivitätsbestimmung bioaktiver Proteine und Faktoren und ihrer zellulären Rezeptoren rationalisiert und flexibilisiert. Durch Einführung von Rezeptor-Genen und Reporter-Genen werden Reporterzelllinien erzeugt, die auf externe Liganden durch quantifizierbare Effekte wie die Expression des Enzyms Luciferase oder fluoreszierender Proteine reagieren. Erkenntnisgewinn wird beim Verständnis bisher unzulänglich charakterisierter Liganden/Rezeptorsysteme mit biomedizinischer und pharmakologischer Relevanz angestrebt.

Mikrofluidischer Mehrkammer-Chip mit integrierter Sensorik zur Echtzeitmessung physiologischer Zellparameter

(Dr. Alexander S. Mosig) BfR 2014-2016

Projektziel ist die Entwicklung eines komplexen *in vitro*-Modells für kortikale Gewebssphäroide. Echtzeitbestimmungen des pH-Wertes und der Sauerstoff- und Glukosegehalte im Medium, sowie die NIR-Spektroskopie zur Bestimmung der Gewebeatvitalität sollen ebenso für dieses System etabliert werden. Des Weiteren soll ein erstes Modell einer Blut-Hirn-Schranke entwickelt und in ihrer Funktionalität durch Modulation der Barriere-Permeabilität überprüft werden.

Posttranslationale Modulation der Tight Junction-Struktur und -Funktion

(Prof. Dr. Otmar Huber) DFG (FOR 721) 2006-2013

Tight Junctions spielen eine zentrale Rolle für die Barrierefunktion von epithelialen und endothelialen Zell Layern. Eine beeinträchtigte Tight Junction-Funktion wurde u.a. bei entzündlichen Darmerkrankungen oder Nierenerkrankungen beschrieben. Das Projekt untersucht spezifische posttranslationale Modifikationen, wie Phosphorylierungen, Ubiquitinierung oder Sumoylierung von Tight Junction Proteinen und deren Einfluss auf die Tight Junction-Struktur und -Funktion.

Direktor: Prof. Dr. Otmar Huber

Adresse: Nonnenplan 2-4, 07743 Jena

Otmar.Huber@med.uni.jena.de

www.biochemie.uniklinikum-jena.de/Biochemie+II.html

Fluoreszenzbasiertes zelluläres Testsystem zur Evaluierung von Inhibitoren des Her2/NEU-Rezeptors

(Prof. Dr. Karlheinz Friedrich) BMBF 2011-2015

Mit Hilfe eines sensitiven, quantitativen zellulären Testsystems auf Reporter-Gen-Basis werden funktionelle Antikörper und Antikörperfragmente bzgl. ihrer Inhibition der Aktivität des oncogenen Her2/NEU-Rezeptors in Brustkrebs-Zelllinien getestet.

Weitere Projekte

Fehlgeleitete zelluläre Signaltransduktions-Prozesse in Kanzerogenese und chronischer Entzündung

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

Entwicklung von neuen diagnostischen und inhibitorischen Antikörpern

(Prof. Dr. Karlheinz Friedrich) LGA, IZKF

Pflanzliche Substanzen und ihre Derivate als Inhibitoren der Wnt/ β -Catenin Signaltransduktion

(Prof. Dr. Otmar Huber)

Mikrofluidischer Biochip als humanes Darm-Modell zur Untersuchung von Barriere-Veränderungen bei Sepsis

(Prof. Dr. Otmar Huber/Dr. Alexander S. Mosig) IZKF 2013-2014

Entwicklung eines humanen mikrofluidisch versorgten Lebermodells für die Sepsisforschung

(Dr. Alexander S. Mosig) BMBF (CSCC) 2013-2015

Abb. 2 (S. 17): A) Schematische Darstellung eines Leberläppchen. B und C) Aufbau eines Leber-Biochips.

Steroidmetabolismus bei Entzündungs- und Tumorerkrankungen

(Dr. Martin Schmidt)

Mechanismen der Fettzell-Differenzierung und des Fettzell-Verlustes

(Dr. Martin Schmidt)

MOTiF: *in vitro* Nachbildung der humanen Leberfunktion

(Dr. Alexander S. Mosig) TAB 2011-2013

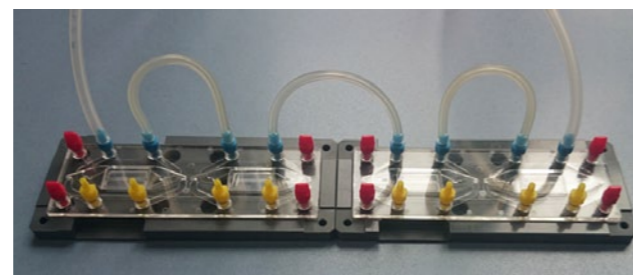


Abb. 1: Mikrofluidische MOTiF Biochips

Research at the Institute of Biochemistry II is interested in molecular mechanisms of tumorigenesis and in inflammatory disease, particularly sepsis. The establishment of biochip-based model systems aims to close the gap between animal models and the human system. The institute together with the Institute of Biochemistry I is responsible for the education of medical and dentistry students in biochemistry and molecular biology.

Research projects

JUNCmod: Modulation of epithelial and endothelial junctions during sepsis

In sepsis, a breakdown of epithelial and endothelial barriers is typically observed. There is evidence that this collapse on the one hand is caused by activities or signals that originate from or are induced by bacteria and fungi directly targeting epithelial and endothelial cells. Otherwise the deregulated and overreacting immune system activates signals that destabilize barriers. We want to contribute to a better understanding of the molecular mechanisms involved in sepsis-associated barrier breakdown.

ModERA: Modular Test System for the Evaluation of Cytokine Receptor Activation

Reporter cell lines are being generated by introduction of receptor genes and reporter gene constructs. They respond to ligand stimuli by the biosynthesis of readily quantifiable proteins (luciferase, fluorescent proteins). The ultimate goal is a better understanding of insufficiently characterized ligand/receptor systems with biomedical and pharmacological relevance.

Microfluidically supported multi-chamber biochip with integrated sensors

Our goal is to develop a complex *in vitro* system comprising cortical spheroids. Real-time measurements of pH, oxygen and glucose in the medium as well as NIR spectroscopy to determine tissue viability within biochips will be established. Furthermore, a basic model of the blood-brain-barrier will be developed and tested for its functionality by modulation of the permeability of the barrier.

Posttranslational modulation of the tight junction structure and function

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

Fluorescence-based cellular test system for the evaluation of inhibitors of the Her2/NEU receptor

A sensitive quantitative reporter gene based cellular test system is being employed to test functional antibodies and antibody fragments for inhibition of Her2/NEU activity in breast cancer cell lines.

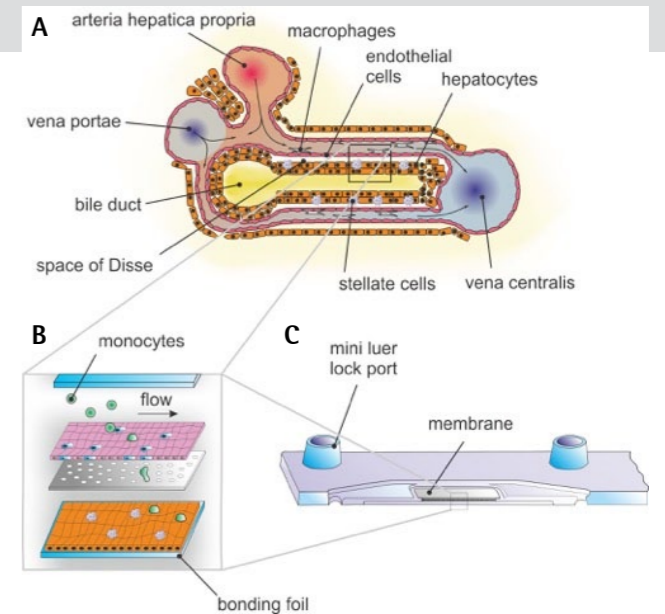


Fig. 2: Schematic presentation of a liver lobule (A). Composition of a liver-biochip (B, C).

Further Projects

Investigations on aberrant cellular signal transduction processes in cancerogenesis and chronic inflammation

Development of novel diagnostic and inhibitory antibodies

Herbal substances and derivatives thereof as inhibitors of Wnt/ β -catenin signaling

A human intestine model based on a microfluidic biochip to investigate barrier changes in sepsis

Establishment of a human liver model for studies on sepsis-related liver dysfunction (see Fig. 2)

Steroid metabolism in inflammation and neoplasia

Mechanisms of differentiation and loss of adipocytes

MOTiF (Multi Organ Tissue Flow): *in vitro* model of the human liver

Fig. 1 (p. 16): Microfluidic MOTiF Biochips

Publications

- Gordziel C, Bratsch J, Moriggl R, Knösel T, Friedrich K. Both STAT1 and STAT3 are favourable prognostic determinants in colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2013, 109:138-146
- Albring KF, Weidemüller J, Mittag S, Weiske J, Friedrich K, Geroni MC, Lombardi P, Huber O.: Berberine acts as a natural inhibitor of Wnt/ β -catenin signaling--identification of more active 13-arylalkyl derivatives. *Biofactors*. 2013, 39:6526-62
- Dörfel MJ, Westphal JK, Bellmann C, Krug SM, Cording J, Mittag S, Tauber R, Fromm M, Blasig IE, Huber O. CK2-dependent phosphorylation of occludin regulates its interaction with ZO-proteins and tight junction integrity. *Cell Commun Signal*. 2013, 11:40
- Augsten M, Böttcher A, Spanbroek R, Rubio I, Friedrich K. Graded inhibition of oncogenic Ras-signaling by multivalent Ras-binding domains. *Cell Commun Signal*. 2014, 12:1
- Wilde J, Erdmann M, Mertens M, Eiselt G, Schmidt M. Aromatase activity induction in human adipose fibroblasts by retinoic acids via retinoic acid receptor α . *J Mol Endocrinol*. 2013, 51:247-260

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

Zusammen mit dem Institut für Physiologie II ist das Institut für die vorklinische Physiologieausbildung von Human- und Zahnmedizinern im Hauptfach sowie für die Ausbildung von Pharmazeuten und Informatikern im Nebenfach verantwortlich.

Forschungsprojekte

Neuroimmunologische Mechanismen des entzündlichen Gelenkschmerzes

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

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

Prostaglandin E2-vermittelte Antinozizeption

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible) DFG 2013-2014

Dieses Projekt befasst sich mit dem EP3-Rezeptor für Prostaglandin E2. Dieser Rezeptor ist im Gegensatz zu den anderen EP-Rezeptoren antinozizeptiv.

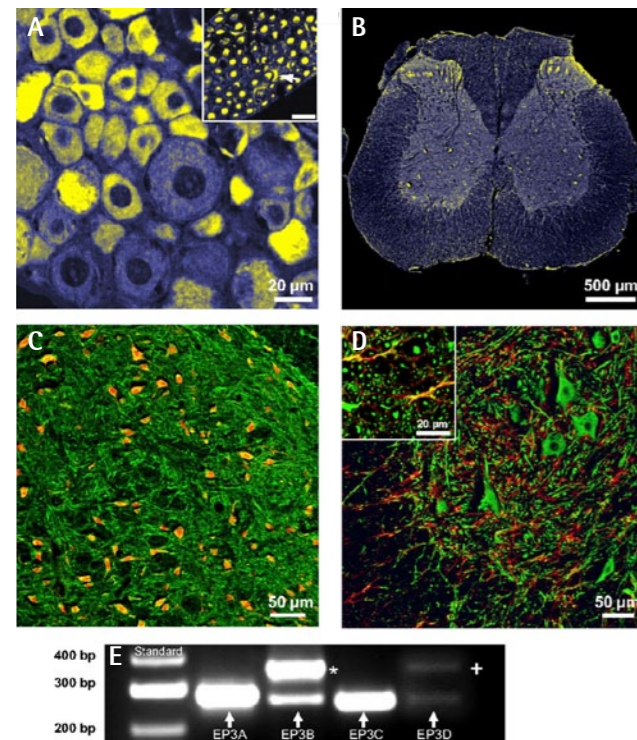


Abb. (aus Natura et al., PNAS 2014; 110:13648-53): **A:** Hinterwurzelganglienschnitt. Gelb: Neurone, die den EP3-Rezeptor exprimieren. **B:** Schnitt durch das Rückenmark. Gelb: Markierung des EP3-Rezeptors. **C:** EP3-Rezeptor (grün) im Hinterhorn. Rot: NeuN-Markierung von Neuronen; Gelb orange: Neurone mit EP3-Rezeptor. **D:** EP3-Rezeptor (grün) im Vorderhorn in der grauen Substanz und in der weißen Substanz. Rot: GFAP-Markierung der Glia; Gelb: Doppelfärbung von radialer Glia und EP3-Rezeptor. **E:** Agarosegels zeigen subtypische PCR-Produkte der EP3A, EP3B, EP3C und EP3D Isoformen.

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

Die Rolle inflammatorischer Zytokine bei der mechanischen Sensibilisierung von nozizeptiven Gelenkafferenzen

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible) DFG 2012-2014

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

Gelenkinnervation bei Arthrose des Menschen

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible, Dr. Annett Eitner) BG, Industrie

An Gewebeproben aus Kniegelenken von Arthrosepatienten wird untersucht, wie sich die Gelenkinnervation bei Arthrose verändert.

Neuroimmunologische Mechanismen des entzündlichen Gelenkschmerzes

(Dr. Matthias Ebbinghaus) IZKF 2013-2014

In diesem Projekt sollte die Bedeutung von IL-17 und IFN- γ für die sympathikusvermittelte Beeinflussung der Antigen-induzierten Arthritis der Maus untersucht werden. Wir konnten feststellen, dass beide Zytokine nicht kausal für die anti-inflammatorische Wirkung der Sympathektomie verantwortlich sind. Knock out-Mäuse, welche diese Zytokine nicht exprimieren, zeigen ähnlich ausgeprägte klinische Zeichen der Entzündung. Die abgeschwächte Immunreaktion in sympathektomierten Mäusen scheint eher auf lokale, im Gelenk vermittelte Prozesse zurückzuführen zu sein.

Weitere Projekte

Bewirkt eine Schwerhörigkeit bei Arbeitnehmern auch außerhalb einer Höraufgabe psychischen Stress?

(Dr. Edeltraut Emmerich, Prof. Dr. Frank Richter) BGN 2012-2015

Einfluss der proinflammatorischen Zytokine auf die Corticale Spreading Depression (CSD) der Ratte

(Prof. Dr. Frank Richter)

CREB-Aktivierung in sensorischen Neuronen durch Arthritis

(PD Dr. Gisela Segond von Banchet)

Die Rolle der spinalen Zytokine in der Nozizeption

(PD Dr. Andrea Ebersberger)

Neurogenese bei Arthritis

(Prof. Dr. Hans-Georg Schaible, Dr. Johannes Leuchtweis)

Herausragende Leistungen

Prof. Hans-Georg Schaible ist Koordinator des neu eingeworbenen überregionalen BMBF-Forschungsverbundes "Neuroimmunologie und Schmerz" (NeuroImpa), der im Februar 2015 startete.

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

Together with the Institute of Physiology II, the Institute is responsible for pre-clinical teaching of Physiology in medicine and dental medicine and also for the teaching for Physiology for students of Pharmacy and Informatics.

Research projects

Neuroimmune mechanisms of inflammatory joint pain

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

Prostaglandin E2-mediated antinociception

This project addressed the EP3 receptor for prostaglandin E2. This particular EP receptor is antinociceptive – in contrast to the other EP receptors.

Fig. (p. 113, from Natura et al., PNAS 2014; 110:13648-53): **A:** Section of a dorsal root ganglion. Yellow: neurons expressing the EP3 receptor. **B:** Section of the spinal cord. Yellow: labeling of the EP3 receptor. **C:** EP3 receptor (green) in the dorsal horn. Red: NeuN Labeling of neurons; Yellow orange: neurons with EP3 receptor. **D:** EP3 receptor (green) in the ventral horn in the gray and white matter. Red: GFAP labeling of glia; Yellow: double labeling of radial glia and EP3 receptor. **E:** Agarose gels show subtype-specific PCR products of the EP3A, EP3B, EP3C and EP3D isoforms.

Further Projects

Hearing impairment and mental stress – Use of an acoustic discrimination task to monitor psychological stress and enhanced cognitive demands in hearing impaired people

Influence of proinflammatory cytokines on cortical spreading depression in adult rats

CREB activation in sensory neurons in the course of arthritis

The role of spinal cytokines in nociception

Neurogenesis in arthritis

Outstanding achievements

Prof. Hans-Georg Schaible is coordinating the newly acquired national research consortium „Neuroimmunology and pain“ (NeuroImpa), which is funded by the Federal Ministry of Education and Research and which was launched in February 2015.

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

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

Innervation of joints in human osteoarthritis

In tissue samples of knee joints of patients with osteoarthritis, we investigate how osteoarthritis alters the innervation of joints

The significance of interleukin-17 and interferon- γ for the impact of the sympathetic nervous system in murine antigen-induced arthritis

In this project we investigated the role of IL-17 and IFN- γ in the meaning of the sympathetic nervous system in murine arthritis. We found that both cytokines are not causally responsible for the anti-inflammatory character of sympathectomy. Knock out mice for these cytokines show similar clinical signs of inflammation like control animals. The decreased immune reaction in sympathectomized mice possibly seems to result from local processes occurring in the affected joint.

Publications

- Richter F, Lütz W, Eitner A, Leuchtweis J, Lehmenkühler A, Schaible HG. Tumor necrosis factor reduces the amplitude of rat cortical spreading depression in vivo. *Ann Neurol*. 2014, 76:43-53
- König C, Zharsky M, Möller C, Schaible HG, Ebersberger A. Involvement of peripheral and spinal tumor necrosis factor α in spinal cord hyperexcitability during knee joint inflammation in rats. *Arthritis Rheumatol*. 2014, 66:599-609
- Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann GO, Schaible HG. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013, 21:1383-91
- Segond von Banchet G, Boettger MK, König C, Iwakura Y, Bräuer R, Schaible HG. Neuronal IL-17 receptor upregulates TRPV4 but not TRPV1 receptors in DRG neurons and mediates mechanical but not thermal hyperalgesia. *Mol Cell Neurosci*. 2013, 52:152-60
- Natura G, Bär KJ, Eitner A, Boettger MK, Richter F, Hensellek S, Ebersberger A, Leuchtweis J, Maruyama T, Hofmann GO, Halbhuber KJ. Neuronal prostaglandin E2 receptor subtype EP3 mediates antinociception during inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013, 110:13648-53

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

Forschungsschwerpunkt unseres Institutes ist die Aufklärung der Struktur-Funktionsbeziehungen von Ionenkanälen. Dabei wenden wir sowohl molekularbiologische, elektrophysiologische, mikroskopische als auch mathematische Methoden an. Unser Hauptinteresse gilt den durch zyklische Nucleotide gesteuerten CNG- und HCN-Kanälen, den spannungsgesteuerten Natriumkanälen, sowie den ATP- und Acetylcholin-Rezeptoren. Zusammen mit dem Institut für Physiologie I unterrichten wir im Bereich der Vorklinik das Fach Physiologie in Vorlesungen, Seminaren und Praktika.

Forschungsprojekte

Aufklärung der Rolle der CNGA4- und CNGB1b-Untereinheiten für die Aktivierung von CNG-Kanälen

(Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Vasilica Nache) DFG 2009-2016

Durch zyklische Nucleotide gesteuerte Ionenkanäle (CNG-Kanäle) spielen eine wesentliche Rolle für die olfaktorische und visuelle Signaltransduktion. Die modulatorischen Untereinheiten CNGA4 und CNGB1b erhöhen die scheinbare Affinität der Kanäle für zyklische Nucleotide. Die Mechanismen dieser Modulation sind bisher weitgehend ungeklärt. Durch eine Kombination verschiedener Techniken einschließlich Molekularbiologie, Elektrophysiologie und Fluoreszenzmikroskopie soll die Beteiligung der modulatorischen Untereinheiten am Aktivierungsvorgang aufgeklärt werden.

Ligandenbindung und Kanalaktivierung in HCN-Schrittmacherkanälen

(Prof. Dr. Klaus Benndorf) DFG 2009-2016

HCN-Schrittmacherkanäle vermitteln die Erregbarkeit neuronaler und kardialer Zellen. Sie werden durch hyperpolarisierende Spannungen aktiviert und durch cAMP moduliert. Unter Verwendung der konfokalen Patch-Clamp-Fluorometrie studieren wir die Beziehung zwischen Ligandenbindung und Kanalaktivierung. Außerdem werden Bewegungen des Spannungssensors innerhalb des Kanalproteins an Hand von Gatingströmen mit Hilfe der cut open-Voltage-Clamp-Technik untersucht. Die Daten werden zur Validierung existierender bzw. zur Aufstellung alternativer kinetischer Modelle herangezogen.

Abb.1 (S. 21) Zustandsabhängige Ligandenbindung in HCN-Schrittmacherkanälen. A) Illustration eines homotetrameren HCN2-Kanals mit intrazellulären Bindungsstellen für cAMP. Auch fluoreszenzmarkiertes cAMP (fcAMP) kann binden. B) Konfokale Bilder einer Glaspipette mit einem HCN2 exprimierenden, aus der Zellmembran exzidierten Membranfleck (grün). Intensität des grünen Fluoreszenzsignals lässt auf den Grad der fcAMP-Bindung schließen. In nicht-aktivierten Kanälen (oben) ist die cAMP-Bindung geringer ausgeprägt als in aktivierten Kanälen (unten) (modifiziert nach Kusch et al., *Neuron*, 67:75-85, 2010).

Beziehung zwischen Ligandenbindung und Rezeptoraktivierung in nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren

(Dr. Jana Kusch) DFG 2013-2015

Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren vermitteln die cholinerge Übertragung an neuronalen und muskulären Synapsen. Nach einer schnellen Aktivierung gehen die Rezeptoren in einen nicht-leitenden hochaffinen Desensitisierungszustand über. Da dieser Übergang wesentlich für den Ablauf der synaptischen Übertragung ist, soll mit Hilfe der konfokalen Patch-Clamp-Fluorometrie die Beziehung zwischen Ligandenbindung und Desensitisierung näher untersucht werden. Dabei finden neue fluoreszenzmarkierte Acetylcholin-Derivate Anwendung.

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

(Prof. Dr. Thomas Zimmer)

Gegenstand ist die Entschlüsselung der molekularen Ursachen des kardialen Na⁺-Stromes im gesunden und erkrankten Herzen. Im Mittelpunkt stehen molekularbiologische und elektrophysiologische Untersuchungen zur Charakterisierung verschiedener Herzkanäle, die Erstellung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei *SCN5A*-Ionenkanalerkrankungen, Untersuchungen zum therapeutischen Effekt wichtiger Antiarrhythmika sowie zum Einfluss alternativen Spleißens auf den klinischen Phänotyp bei vererbten Herzerkrankungen wie LQT3, CCD und Brugada-Syndrom.

Beziehung zwischen Ligandenbindung und Rezeptoraktivierung in P2X-Rezeptoren

(Prof. Dr. Klaus Benndorf, Dr. Tina Schwabe)

Durch ATP aktivierte P2X-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in einer Reihe von physiologischen Prozessen, u.a. Schmerz, Entzündungen und Geschmackempfinden. Mit Hilfe der konfokalen Patch-Clamp-Fluorometrie soll die Beziehung zwischen ATP-Bindung und Rezeptoraktivierung untersucht werden. Dazu wurden fluoreszierende Liganden in Kooperation mit Biolog LSI (Bremen) synthetisiert. Geeignete ATP-Derivate werden für die Untersuchungen an verschiedenen P2X-Isoformen angewendet.

Weitere Projekte

Direkte Beobachtung von Ligandenbindung und Kanalöffnung an einzelnen liganden-gesteuerten Ionenkanälen

(Dr. Ralf Schmauder, Prof. Dr. Klaus Benndorf) EU 2009-2013

DAG-ION – Design und Funktion fluoreszenzmarkierter Agonisten für Ionenkanäle

(Prof. Dr. Klaus Benndorf) TAB 2013-2015

Pathophysiologie isolierter Herzmuskelzellen unter den Bedingungen von Hypoxie und Reoxygenation

(Prof. Dr. Klaus Benndorf, PD Dr. Vladimir Ganitkevitch) IZKF 2012-2014

Herausragende Leistungen

Drei Wissenschaftler des Instituts leiten Teilprojekte im neu erworbenen SFB/TR 166 „ReceptorLight“, dessen Sprecher Prof. Dr. Klaus Benndorf ist.

Die Beiträge von Dr. Jana Kusch und Dr. Vasilica Nache auf den Jahrestagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft in Heidelberg und Mainz und der 4. Internationalen Caesar-Konferenz in Bonn wurden mit Posterpreisen ausgezeichnet.

The main interest of the institute is to understand the structure-function relationship of ion channel proteins. To this aim we apply molecular biological, electrophysiological, optical and mathematical approaches. Thereby, we focus on cyclic-nucleotide dependent CNG and HCN channels, voltage-gated sodium channels, as well as ATP and acetylcholine receptors.

Together with the Institute of Physiology I, we are teaching physiology in lectures, seminars and practical courses.

Research projects

Elucidating the contribution of CNGA4 and CNGB1b subunits to CNG-channel gating

Cyclic nucleotide-gated (CNG) channels play a significant role in our olfactory and visual system. The presence of the modulatory CNGA4 and CNGB1b subunit in heterotetrameric channels leads to an increased apparent affinity for cyclic nucleotides. The functional contribution of these modulatory subunits is still unclear. Using a variety of experimental approaches from molecular biology to fluorescence microscopy, we focus on understanding the role of the individual subunits for the channel function.

Gating currents in HCN pacemaker channels

HCN pacemaker channels are crucial for generating excitability of neuronal and cardiac cells. They are activated by hyperpolarizing voltages and modulated by binding of cAMP. We study the relationship between ligand binding and channel gating using confocal patch-clamp fluorometry. Moreover, we investigate state-dependent movements of the charged voltage sensor within the channel protein applying the cut-open voltage-clamp technique. The collected data will help to validate existing or establishing novel kinetic models describing the gating behavior of HCN channel.

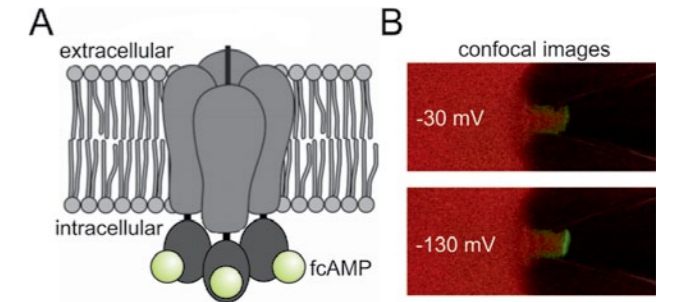
Fig. 1 (above): State-dependent ligand binding in HCN pacemaker channels. A) Schematic homotetrameric HCN2 channel with intracellular binding sites for cAMP. Also fluorescently tagged cAMP (fcAMP) can bind. B) Confocal images showing an excised membrane patch (green) with HCN2 channels expressed. In non-activated channels (upper panel) cAMP binding is less pronounced than in activated channels (lower panel)

Relating ligand binding and activation gating in nicotinic acetylcholine receptors

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

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

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



Relating ligand binding and activation in P2X-receptors

ATP-gated P2X receptors are important in a number of physiological processes such as pain, inflammation and taste. Ligand binding and receptor activation are investigated simultaneously using the confocal patch-clamp fluorometry. To this aim different fluorescent ligands were synthesized and tested in collaboration with Biolog LSI (Bremen). Suitable ligands are used for studying binding and gating mechanism in different P2X-receptor isoforms.

Further Projects

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

DAG-ION – Design and Function of fluorescently tagged agonists for ion channels

Pathophysiology of single cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation

Outstanding achievements

Three scientists with the Institute lead projects within the newly acquired CRC/TR 166 „Receptor Light“. Spokesperson of the CRC is Prof. Dr. Klaus Benndorf.

Dr. Jana Kusch and Dr. Vasilica Nache were awarded poster prizes for their contributions at the Annual Meetings of the German Physiological Society in Heidelberg and Mainz and at the 4th International Conference Caesar in Bonn.

Publications

- Nache V, Eick T, Schulz E, Schmauder R, Benndorf K. Hysteresis of ligand binding in CNGA2 ion channels. *Nat. Commun.* 2013, 4:2866.
- Beltran-Alvarez P, Espejo A, Schmauder R, Beltran C, Mrowka R, Linke T, Batlle M, Pérez-Villa F, Pérez GJ, Scornik FS, Benndorf K, Pagans S, Zimmer T, Brugada R. Protein arginine methyl transferases-3 and -5 increase cell surface expression of cardiac sodium channel. *FEBS Lett.* 2013, 587(19):3159-65.
- Thon S, Schmauder R, Benndorf K. Elementary functional properties of single HCN2 channels. *Biophys J.* 2013, 105(7):1581-9.
- Thon S, Benndorf K. Avoiding the formation of vesicles by patch excision from *Xenopus* oocytes. *J Neurosci Methods.* 2014, 225:29-31.
- Brams M, Kusch J, Spurny R, Benndorf K, Ulens C. Family of prokaryotic cyclic nucleotide-modulated ion channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014, 111(21):7855-60.

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

Forschungsprojekte

apricare – Bindung und Selbstmanagementfähigkeiten bei Patienten mit Multimorbidität in der Primärversorgung

(Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dipl.-Psych. Katja Brenk-Franz) DFG 2012-2015

In der Studie wird der Zusammenhang zwischen Bindung und Selbstmanagement bei hausärztlich versorgten Patienten mit Multimorbidität erforscht. 200 Patienten mit Diabetes Typ II, Hypertonie, mindestens einer weiteren chronischen Erkrankung im Alter zwischen 50-85 Jahren aus 8 Hausarztpraxen wurden nach Rekrutierung und 12 Monate später untersucht. Die primäre Zielgröße ist die Selbstmanagementfähigkeit, die sekundären Zielgrößen sind Compliance, Nutzung des Versorgungssystems, Lebensqualität und Gesundheitszustand. Zusätzlich wurde der Einfluss Arzt-Patient-Beziehung analysiert.

HzV – Evaluation der hausarztzentrierten Versorgung in Thüringen

(Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dr. Antje Freytag) AOK plus 2012-2015

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



Abb.: Zur Evaluierung der Hausarztzentrierten Versorgung wurden in einer Querschnittsstudie sowohl teilnehmenden Ärzte, als auch Versicherte nach ihrer Zufriedenheit befragt.

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

Smooth – Hausärztliche Nachsorge für Sepsis-Patienten

(Prof. Dr. Jochen Gensichen, Dr. Konrad Schmidt) BMBF (CSCC) 2010-2015

Ca. 50% der Sepsis-Patienten überleben und leiden z.T. über Jahre unter Komplikationen wie Neuropathien, Myopathien, Depressionen oder Schmerz. Für diese Langzeitverläufe existieren bislang keine Therapiekonzepte. Viele dieser Patienten werden in Hausarztpraxen langfristig versorgt. Diese Studie untersucht Lebensqualität, klinische Zielgrößen und Kosten von Sepsis-Patienten in einem hausärztlichem Nachsorgeprogramm.

Jena-Paradies

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

Der RCT testet ein von hausärztlichen Praxisteams angewendetem Expositionstraining für Patienten mit Panikstörung/Agoraphobie auf dessen klinische Wirksamkeit. Unter Mitwirkung von 78 Hausarztpraxen wurden 444 rekrutiert. 40 Praxisteams wurden ausgebildet, das Übungsprogramm inklusive eines Case Managements anzuwenden.

Weitere Projekte

Gesundheitsversorgung der Lyme Borreliose

(Prof. Dr. Jochen Gensichen) BMBF 2012-2013

Praxisteams unterstützen Patientenselbstsorge

(Prof. Dr. Jochen Gensichen) WONCA-EUROPE 2012-2015

Multicare – Multimorbiditätsmuster in der hausärztlichen Versorgung, eine prospektive Beobachtungsstudie

(Prof. Dr. Jochen Gensichen) BMBF 2008-2014

e-Konsil – Telemedizin für gerontopsychiatrische Patienten und deren Behandler

(Prof. Dr. Jochen Gensichen) Thüringer Aufbaubank 2012-2014

Herausragende Leistungen

Das Institut organisierte die EQuIP Summer School der „European Society for Quality and Safety in Family Practice“ im Juli 2013 in Berlin. Hausärzte und Gesundheitswissenschaftler diskutierten Forschungsprojekte zur Qualitätsverbesserung der hausärztlichen Versorgung.

Prof. Dr. Jochen Gensichen war 2013 einer der Preisträger beim Deutschen Forschungspreis Allgemeinmedizin mit dem Projekt „Entwicklung und Evaluation eines Programms zur intensivierten hausärztlichen Betreuung multimorbider Patienten (PraCMan)“ und wurde 2014 mit einem der Forschungspreise der Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. (INSTAND e.V.) ausgezeichnet für „Arbeiten zur Epidemiologie, Kostenanalyse und Qualität der Laboranalytik bei Lyme Borreliose-Patienten in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung der Externen Qualitätskontrolle“.

Seit 2013 ist er Sprecher der Linie „Ambulant-Orientierte Medizin“ des Jenaer Neigungsorientierten Medizinstudiums JENOS.

Mission statement of the institute: "We see ourselves as a bridge between medical research and general practice."

Research projects

apricare – Adult Attachment and self-management in patients with multimorbidity in primary care

This study examines the relationship between attachment and self-management in primary care treated patients with multiple chronic conditions. About 200 patients with type II diabetes, hypertension, at least one other chronic disease between 50-85 years from 8 general practices were examined after the recruitment and 12 months later. The primary outcome is self-management ability; the secondary outcomes are compliance, use of the medical care system, quality of life and health. In addition, the influence of doctor-patient relationship was analyzed.

Evaluation of the HzV Contract in Thuringia

GP-centered health care program (HzV) sponsored by health insurance funds aim at improving health care offered by GPs, i.e by use of quality circles. The Thuringian HzV-program will be evaluated on the basis of claims data of the AOK PLUS as well as questionnaires for beneficiaries/patients and GPs. We will look at the coordination of care, pharmacotherapy, health care costs, participants' satisfaction, and the implementation of specifically qualified health care assistants (VERAH). With the new findings we will help to shape the future design of HzV models [Evaluation of GP-centered care in the German state of Thuringia - ISRCTN6116004108]

Fig. (p. 22): Both participating physicians, as well as insurants were surveyed about their satisfaction in a cross-sectional study to evaluate the GP-centered health care program.

Further projects

Health care of Lyme borreliosis

Patient Empowerment in Chronic Conditions

Multicare – Patterns of multimorbidity in primary health care

E-Consil – Tele med in collaborative care for dementia

Outstanding achievements

The institute organized the EQuIP Summer School of the "European Society for Quality and Safety in Family Practice" in Berlin July 2013. GPs and health scientists discussed research projects to improve the quality of primary care.

In 2013, Prof. Dr. Jochen Gensichen was awarded the German Research Award General Medicine for his project "Development and Evaluation of a program to enhanced primary medical care multimorbidity patients (PraCMan)".

At the research awards 2014 of the Institute for Standardization and Documentation in Medical Laboratories e.V. (INSTAND eV), he received a prize for his "Study on the epidemiology, cost analysis and quality of laboratory testing in Lyme disease patients in Germany with special consideration of the external quality control". Since 2013, Prof. Gensichen is the spokesperson for the track "Outpatient-oriented medicine" of the reformed study program.

SMOOTH – Sepsis survivors Monitoring and cOordination in Outpatient Health care

About 50% of patients survive a severe sepsis or septic shock (in Germany nearly 90,000 per year) and suffer from long term complications such as critical illness polyneuropathy, myopathy, wasting, neurocognitive deficits, post-traumatic stress disorder, depression and chronic pain. The majority of these often multimorbid patients is treated by general practitioners.

Little is known how long-term sequelae following hospital discharge are treated - neither facilities, programs nor guidelines for an effective care are existing. Aim of our study is to determine the effect of a primary care-based, long-term program on health-related quality of life in sepsis survivors.

Jena-PARADISE – Patient Activation for Anxiety Disorders

This RCT is evaluating the clinical efficacy of a practice team-based training program for patients with panic disorder/agoraphobia in primary care. The required sample size was reached with the collaboration of 78 general practices. About 40 practice teams were trained in delivering the training program to patients.

Publications

- Muth C, van den Akker M, Blom JW, Mallen CD, Rochon J, Schellevis FG, Becker A, Beyer M, Gensichen J, Kirchner H, Perra R, Prados-Torres A, Scherer M, Thiem U, van den Bussche H, Glasziou PP. The Ariadne principles: how to handle multimorbidity in primary care consultations. BMC Medicine. 2014;12:223.
- Schulz S, Brenk-Franz K, Kratz A, Petersen JJ, Riedel-Heller SG, Schäfer I, Weyerer S, Wiese B, Fuchs A, Maier W, Bickel H, König H-H, Scherer M, van den Bussche H, Gensichen J. MultiCare Study Group. Self-efficacy in multimorbid elderly patients with osteoarthritis in primary care - influence on pain-related disability. Clin Rheumatol. 2014 Sep 6. [Epub ahead of print]
- Mehlhorn J, Freytag A, Schmidt K, Brunkhorst FM, Graf J, Troitzsch U, Schlattmann P, Wensing M, Gensichen J. Rehabilitation interventions for post intensive care syndrome. A systematic review. Crit Care Med. 2014. 42:1263-71
- Gensichen J, Petersen JJ, Von Korff M, Heider D, Baron S, König J, Freytag A, Krauth C, Gerlach FM, König H-H. Cost-effectiveness of depression case management in small practices. Br J Psychiatry. 2013. 202:441-6
- Carmienie S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, Gensichen J. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. Eur J Clin Nutr. 2013. 67:573-85.

Das Institut, dem die Arbeitsgruppe Raumklimatologie angegliedert ist, vertritt die Fächer Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin und deren hygienischen Teilbereiche. Schwerpunkt der Forschung sind gesundheitsschädliche Faktoren der Arbeitswelt und der allgemeinen Umwelt, insbesondere toxikologischer und physikalischer Art. Wegen der aktuellen sozialrechtlichen Bedeutung haben sich Berufskrankheiten des Bewegungsapparates als neuer Schwerpunkt entwickelt.

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

Forschungsprojekte

Human-Biomonitoring zur Quecksilberbelastung durch Konsum von Anglerfisch entlang der thüringischen Saale

(Dr. Michael Erler, Stefan Möllmer, Prof. Dr. Rainer Schiele) 2013-2014

Bei den Untersuchungen von 30 Anglern und deren Angehörigen fanden sich signifikant höhere Konzentrationen von Quecksilber im Blut als bei 27 Vergleichspersonen ohne Fischkonsum. Außerdem bestand eine deutliche Abhängigkeit der Messwerte von der Zahl der monatlichen Fischmahlzeiten. Hingegen konnten bei den Urinuntersuchungen nur leichte Erhöhungen der Quecksilberausscheidung im Vergleich zu 27 nicht Fisch essenden Vergleichspersonen festgestellt werden. Alle Messwerte lagen unterhalb der in Deutschland gültigen Grenzwerte.

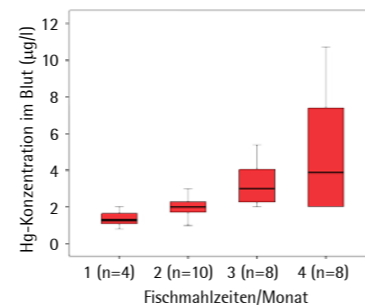


Abb. 1: Saale-Zander (oben) Quecksilberkonzentration im Blut der Fischkonsumenten (rechts)

Zusammenhänge zwischen Selen-Aufnahme und Hashimoto-Thyreoiditis

(Ferdinand Dietz) 2013-2014

Deutschland gilt als relatives Mangelgebiet für die Aufnahme von Selen als essentielles Spurenelement. Aufgrund verschiedener Untersuchungen, die von einer positiven Wirkung einer Selen substitution bei Hashimoto-Thyreoiditis berichten, wurde dieser Frage im Rahmen eines systematischen Literaturreviews nachgegangen. Aus den heterogenen Ergebnissen ließ sich bisher aber keine sichere Wirkung ableiten.

HealthVent: Health-Based Ventilation Guidelines for Europe

(PD Dr. Wolfgang Bischof) EU 2010-2014

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

Abb. 2 (S. 25): Im EU-Projekt HealthVent wurden gesundheitsbasierte Lüftungsvorschriften für öffentliche und Wohngebäude entwickelt.

Herausragende Leistungen

Das über 1000 Seiten umfassende deutsche Standardwerk „Arbeitsmedizin – Handbuch für Theorie und Praxis“ ist 2014 bereits in der 4. vollständig überarbeiteten Auflage unter der Beteiligung von Prof. Dr. Rainer Schiele als Mitherausgeber und Mitautor und im Gentner-Verlag, Stuttgart erschienen.

Der Leiter der Arbeitsgruppe Raumklimatologie PD Dr. Dr. Wolfgang Bischof hat 2014 als Ergebnisse seiner langjährigen Forschungen gemeinsam mit Prof. Dr. G. A. Wiesmüller, Münster, zwei Übersichten über die Building-Related Illness (BRI) und das Sick Building Syndrome (SBS) im Lexikon der modernen Krankheiten, MWV-Verlagsges., Berlin und im Taschenbuch für Heizung + Klimatechnik, DIV, München, veröffentlicht.

The Institute for Occupational, Social and Environmental Medicine and Hygiene with the associated Department of Indoor Climatology represents the medical and hygienic aspects of these special disciplines. The main focus of the research deals with adverse influences of work and the general environment, esp. toxic and physical effects. Because of the actual interest in social law occupational diseases of the skeleton became a new topic of our research.

Research projects

Human-Biomonitoring in the recognition of Mercury-Exposure by the consumption of angled fish along the Saale-river in Thuringia

The mercury-concentrations in blood-samples of 30 anglers and their family members were significantly higher compared to 27 persons without fish-consumption. They also showed a significant dependence of the number of fish-meals, which were monthly consumed. In contrast to the blood-values the mercury concentrations in urine only correlated weakly with the fish-consumption. All concentrations of mercury in blood and urine were below toxicological limit values.

Fig.1 (p. 24): pike perch from the river Saale (above) blood concentrations of mercury in fish consuming persons (right)

Relations between selenium intake and Hashimoto thyroiditis

Germany is an area of relative low intake for the essential trace element selenium. Because of some reports about positive effects of a supplementation of selenium on Hashimoto thyroiditis we performed a systematic review of the literature for this question. As conclusion of the different results we did not found clear positive effects.

HealthVent: Health-Based Ventilation Guidelines for Europe

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



Fig. 2: The EU-project HealthVent developed health-based ventilation guidelines for non-industrial buildings.

Outstanding achievements

The standard german text-book for Occupational Medicine – Handbook for Theory and Practice“ with more than 1000 pages was published in 2014 still in the 4th edition with the contribution of Prof. Dr. Rainer Schiele as co-editor and co-author with the Gentner-Verlag, Stuttgart.

PD Dr. Dr. Wolfgang Bischof, leader of the Department for Indoor Climatology published in 2014 together with Prof. G. A. Wiesmüller, Muenster, two reviews about Building Related Illness (BRI) and Sick Building Syndrome (SBS) in the Encyclopedia of Modern Diseases, MWV-Verlagsges., Berlin and in the Pocket-Book for Heating + Klima-Technology, DIV, Munich, as results of his year-long research work.

Publications

- Spahn G, Wolf J, Hofmann GO, Schiele R. Prevalence and distribution of knee cartilage lesions in sportspersons and non-sportspersons: results of a retrospective arthroscopic study. Sportverletz Sportschaden 2013. 27: 39-48
- Schweiker M, Brasche S, Bischof W, Hawighorst M, Wagner A. Explaining the individual processes leading to adaptive comfort: Exploring physiological, behavioural and psychological reactions to thermal stimuli. Journal of Building Physics 2013. 36: 438-63
- Fromme H, Bischof W, Dietrich S, Lahrz T, Schierl R, Schwegler U. Airborne Allergens, Endotoxins, and Particulate Matter in Elementary Schools, Results from Germany (LUPE 2). Journal of Occupational and Environmental Hygiene 2013. 10: 573-582
- Boden K, Brasche S, Straube E, Bischof W. Specific risk factors for contracting Q fever: lessons from the outbreak Jena. Int J Hyg Environ Health 2014. 217:110-115
- Spahn G, Kaiser M, Gantz S, Schiltenswolf M, Hartmann B, Schiele R, Hofmann GO. Systematisches Literatur-Review und Metaanalyse zur Bestimmung von Risikofaktoren für die Koxarthrose. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2014. 49: 207-222

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

Forschungsprojekte

Wissenschafts- und Institutionengeschichte im 18. und 19. Jahrhundert

(PD Dr. Jürgen Kiefer) Akademie gemeinnütziger Wissenschaften zu Erfurt 1996-2019

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

Hospitalkultur, mittelalterliches und frühneuzeitliches Spital, Armenfürsorge und Krankenpflege

(PD Dr. Jürgen Kiefer)

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

Medizin im Nationalsozialismus

(PD Dr. Susanne Zimmermann) bis 2014

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

Lebensanweisungen, Krankheiten und Heilung in der Geschichte der Medizin

(PD Dr. Jürgen Kiefer)

Studiengegenstand sind Krankheits- und Gesundheitstheorien sowie Lebens- und Heilungsanweisungen (u. a. Diätetik in Antike und Aufklärung, Aufklärungsmedizin und Philanthropismus).

Neubeschreibung der Jenaer medizinhistorischen Sammlung Meyer-Steineg

(PD Dr. Susanne Zimmermann) bis 2014

Die antiken medizinischen Instrumente sowie zahlreiche Replikate wurden neu beschrieben und in einer Datenbank erfasst.

Geschichte der Medizinischen Fakultät Jena

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

Das Projekt untersucht die Entwicklung von medizinischen Fachdisziplinen in Jena sowie die Geschichte des Medizinstudiums und der Jenaer Kliniken einschließlich ihrer Ordinarien und Mitarbeiter.

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

Name	Zahl d. Geburten	Menarche	1. Regel p. Partum	Fehlgeb.	Dauer d. Stillens	Abgeb. Milch	Dauer d. Milchabg.	Geburtsintervall	Geburtsverlauf
Hau.	1) 25.1.32 2) 21.9.34 3) 4.12.37	14 J.	n. d. Abstillen 6 Mt. p. P. noch nicht		15 Monate 11 Monate stills noch	51 l. 360 l. 234 l.	4 Monate 11 Monate 5 Monate	2 Jahre 3 Jahre	26 Std. 4 Std. 6 Std.
Mü.	1) 15.9.22 2) 6.1.24 3) 31.6.26 4) 12.2.28 5) 4.8.31 6) 18.4.34 7) 9.3.38	16 J.	n. d. Abstillen n. d. Abstillen n. d. Abstillen n. d. Abstillen n. d. Abstillen n. d. Abstillen noch nicht		12 Monate 12 Monate 12 Monate 12 Monate 12 Monate 12 Monate stills noch			1 Jahre 2 Jahre 1 Jahre 3 Jahre 9 Monate 2 Jahre 4 Jahre	sehr schwer, Kind + Zange normal normal Fußlage normal normal sehr schnell
Bo.	1) 31.3.28 2) 17.7.30 3) 3.7.32 4) 7.2.35 5) 2.12.36	16 J.	n. d. Abstillen n. d. Abstillen n. d. Abstillen n. d. Abstillen n. d. Abstillen		15 Monate 15 Monate 15 Monate 15 Monate 18 Monate			2 Jahre 2 Jahre 2 Jahre 12 Monate 12 Monate	normal normal normal normal normal
Bu.	1) 1930 2) 12.6.32 3) 18.2.34 4) 10.7.37	17 J.	5 Mt. p. P. 5 Mt. p. P. 9 Mt. p. P.	Fehlg. (Krupp. Tod)	19 Monate 11 Monate stills noch	113 l. 289 l. 357 l.	6 Monate 7 Monate 10 Monate	2 Jahre 1 Jahre 3 Jahre	36 Std. 24 Std. 2 Std.
Glä.	1) 6.7.33 2) 15.2.35 3) 4.10.37	15 J.	2 Mt. p. P. 2 Mt. p. P. 5 Mt. p. P.	Fehlg.	12 Monate üb. 12 Mt. stills noch	101 l. 274 l. 158 l.	7 Monate 12 Monate 7 Monate	1 Jahre 1 Jahre 2 Jahre	24 Std. 4 Std. 2 Std.
Stoi.	1) 1926 2) 24.12.28 3) 21.2.31 4) 10.9.32 5) 18.11.37	16 J.	5 Mt. p. P. 5 Mt. p. P. 5 Mt. p. P. 5 Mt. p. P. noch nicht		12 Monate 12 Monate 12 Monate 12 Monate stills noch			2 Jahre 6 Mon. 6 Mon. 6 Mon. (6 Mon.)	normal normal normal normal normal
Bo.	1) 15.9.31 2) 20.1.35 3) 1935 4) 15.10.37	14 J.	1 Mt. p. P. 1 Mt. p. P. Fehlg. 5 Mt. p. P.		13 Monate 5 Monate stills noch	172 l. 127 l. 176 l.	12 Mon. 5 Mon. (7 Mon.)	3 Jahre 5 Mon. 2 Jahre	Zange normal normal
Krum.	1) 1927 2) 3.5.28 3) 4.12.30 4) 28.9.32 5) 17.4.34	15 J.	9 Mt. p. P. 7 Mt. p. P. 6 Mt. p. P. 5 Mt. p. P.	Fehlg. (Tub.)	15 Monate 15 Monate 15 Monate 15 Monate	264 l. 468 l. 449 l. 427 l.	6 Mon. 12 Mon. 9 Mon. 12 Mon.	1 Jahr 2 Jahre 2 Jahre 1 Jahre	8 Std. 5 Std. 2 Std. 2 Std.

Abb.: „Abgabe überschüssiger Muttermilch“ aus der von Dr. med. Marie-Elise Kayser (28.11.1885 Görlitz – 6.9.1950 Erfurt) in Erfurt gegründeten Frauenmilchsammelstelle. Kayser studierte seit 1906 Medizin in Berlin, Rom und Jena, wo sie 1911 das Staatsexamen ablegte und im selben Jahr als erste Frau an der Medizinischen Fakultät der Universität Jena promoviert wurde. 1922 eröffnete sie in Magdeburg eine Kinderarztpraxis. 1919 errichtete Kayser die erste Frauenmilchsammelstelle in Magdeburg und 1927 eine weitere in Erfurt.

The Institute of the History of Medicine at Jena University Hospital deals with medical and scientific historical research, in particular of the 18th to 20th Century. It focusses on the investigations of health and medicine, education at universities, training of physicians and the development of medical disciplines in Thuringia. Special consideration is given to the history of the Medical Faculty of Jena and the medical education. Another research project investigates the development of hospitals and health care from the Middle Ages to present and findings on healthy lifestyle. At the institute, interesting archival holdings, exhibits, and catalogs and databases relevant to medical history are provided for research.

Research projects

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

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

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

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

Medicine in National Socialism

These studies cover medicine in the National Socialism, especially the history of the Medical Faculty Jena of 1933-1945.

Life instructions, disease and healing in the history of medicine

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

New description of the Jena medical history collection Meyer-Steineg

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

Fig. (p. 25): "Output of excess breast milk" from the MD Dr. Marie-Elise Kayser (28.11.1885 Görlitz – 06.09.1950 Erfurt) founded in Erfurt breast milk collection center. Kayser studied medicine since 1906 in Berlin, Rome and Jena, where they 1911 the state examination and received his doctorate in the same year as the first woman at the Medical Faculty of the University of Jena. She opened 1922 a pediatric practice in Magdeburg. 1919 built Kayser the first woman milk collection in Magdeburg and 1927 another in Erfurt.

History of the Medical Faculty of Jena

The project examines the evolution of medical disciplines in Jena and the history of hospitals including their professors and staff, and the study of medicine in Jena.

Publications

- Kiefer, Jürgen: Matthaues Mederer, die medizinischen Preisfragen, das europäische medizinische Schrifttum und die Erfurter Akademie; in: Heilkunde und Heilmittel. Zum Erwerb und Transfer von medizinisch-pharmazeutischem Wissen in Europa, hrsg. von Jürgen Kiefer (= Europäische Wissenschaftsbeziehungen, hrsg. von Dietrich von Engelhardt, Ingrid Kästner, Jürgen Kiefer und Karin Reich, Bd. 5), Aachen 2013, 121-144.
- Kiefer, Jürgen: Die Auswirkungen des „Holzmangels“ auf die Waldwirtschaft und Forstbotanik um 1800 sowie die Lösungsvorschläge der Wissenschaftsakademien; in: Lebensraum Wald. 11. Symposium Mensch - Umwelt, hrsg. von Hans-Peter Klöcking (= Acta Academiae Scientiarum 14), Erfurt 2013, S. 41-66.
- Kiefer, Jürgen: Die Erfurter Akademie und ihre gelehrte Zeitung als Forum für die wissenschaftlichen Studien und Expeditionsberichte von Missionaren, Militärs, Diplomaten und Fürsten; in: Erkunden, Sammeln, Notieren und Vermitteln - Wissenschaft im Gepäck von Handelsleuten, Diplomaten und Missionaren, hrsg. von Ingrid Kästner, Jürgen Kiefer, Michael Kiehn und Johannes Seidel (= Europäische Wissenschaftsbeziehungen, hrsg. von Dietrich von Engelhardt, Ingrid Kästner, Jürgen Kiefer und Karin Reich, Bd.7), Aachen 2014, S. 127-146.

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

Forschungsprojekte

OSTEOIMMUNE: Interaktion zwischen Knochen und Immunsystem

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

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

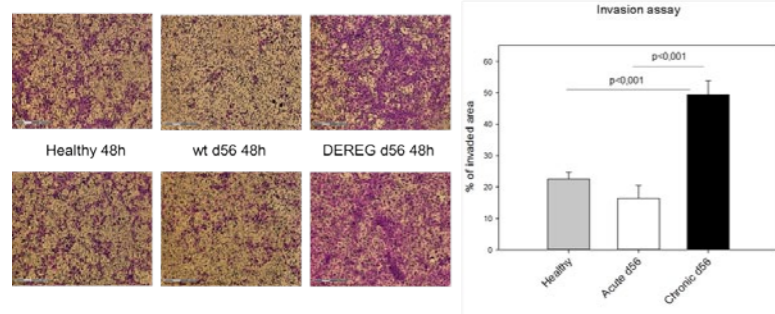


Abb. 1: Die Invasivität der FLS (fibroblastenartiger Synoviozyten) wurde mittels Invasionstest beurteilt. FLS von Treg-depletierten Mäusen können sich effizienter bewegen, um in den unteren Teil eines Transwells einzudringen, nachdem sie das Kollagen erodiert haben. Dieses Experiment zeigt eine höhere Migrationsrate von Zellen aus Treg-depletierten Mäusen. Dieser Effekt könnte an der Chronizität der Krankheit in diesem Mausmodell beteiligt sein.

Rekonstitution des Immunsystems nach Sepsis

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

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

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

In-vivo-Quantifizierung von Inflammation und Destruktion in murinen Arthritismodellen mittels PET/CT als Beitrag zur Reduktion von Tierversuchen

(Prof. Dr. Thomas Kamradt) BMBF 2011–2014

Im Mausmodell wurden Bildgebungs-Messtechniken etabliert, die eine quantitative Bewertung der für die Bewertung der experimentellen Arthritis wichtigen Parameter Entzündung und Knochendestruktion erlauben. Diese Messungen sollen *in vivo* durchführbar sein und so durch die Durchführbarkeit von Longitudinal-Studien eine Reduktion der Zahl der für Studien benötigten Tiere erlauben.

Abb. 2 (S. 29): CT- und PET-Bildgebung der Hinterpfote gesunder Mäuse bzw. 14, 18 und 50 Tage nach Auslösen einer Arthritis (links), μ CT der Schäden bei chronischer Arthritis (re.), aus: Irmeler et. al. Arthritis Res Ther. 2014.

Osteoimmunologische Interaktionen am Übergang von akuter zu chronischer Arthritis

(Prof. Dr. Thomas Kamradt) DFG 2013–2016

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

Verbund Neuroimmunverbindungen bei Entzündung und Schmerz, TP 6 Neuroimmunmodulation der Arthritis

(Prof. Dr. Thomas Kamradt) BMBF 2010–2013

In dem Verbund, der die Interaktion zwischen Immun- und Nervensystem für Entzündung und Schmerz erforscht, untersucht TP6 die neuronalen und immunologischen Mechanismen der Neuroimmunmodulation der Arthritis.

Weitere Projekte

Verbund IMPAM: TP 3 Wie wird die Chronische Arthritis resistent gegen endogene antiinflammatorische Regulation und wie kann man chronische Arthritis dennoch kontrollieren? (Prof. Dr. Thomas Kamradt) BMBF 2010–2013

Erstellen einer MOOC-Plattform für die Thüringer Hochschulen und Produktion von MOOCs durch die Hochschulen (Prof. Dr. Thomas Kamradt) TMBWK 2014–2015

Herausragende Leistungen

Das Institut veranstaltete im April 2013 einen gut besuchten „Tag der Immunologie“ mit Vorträgen und Posterpräsentationen. Prof. Dr. Thomas Kamradt erhielt 2014 den Janus-Cornarius-Lehrpreis der Fachschaft Humanmedizin.

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

Research projects

OSTEOIMMUNE: Unraveling the Interactions between the Immune System and Bone

We can switch deliberately G6PI-induced arthritis in mice from an acute self-limiting to a non-remitting destructive one, by depleting CD+25 regulatory T cells. Mice with chronic arthritis are functionally different in their fibroblast-like synovial cells (FLS) as the ones with acute arthritis. We will examine the molecular changes in the FLS by transcriptom- and MicroRNA expression analysis. From among those genes we search candidates for therapeutic intervention. The efficacy will be assessed *in vitro* and *in vivo*.

Fig: 1 (p. 28): Invasiveness of FLS was assessed by invasion assay. FLS (fibroblast-like synoviocytes) from Treg-depleted mice can more efficiently invade the lower part of a transwell after they eroded the collagen distributed on top of it. This demonstrates a higher capacity of migration of cells from Treg-depleted mice that could be involved in the chronicity of the disease in this mouse model.

Reconstitution of immunity in sepsis survivors

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

Further Projects

Imprinting of the Pathogenic Memory for Rheumatic Inflammation: TP 3 How does arthritic inflammation escape immunoregulation and which opportunities exist to regain control

Generation of a MOOC-platform for Thuringian universities and production of MOOCs by universities

Outstanding achievements

The institute organized a well-attended „Day of Immunology“ with public talks and poster presentations in April 2013. In 2014, Prof. Dr. Thomas Kamradt received the Janus Cornarius Teaching Award of the student body of medicine.

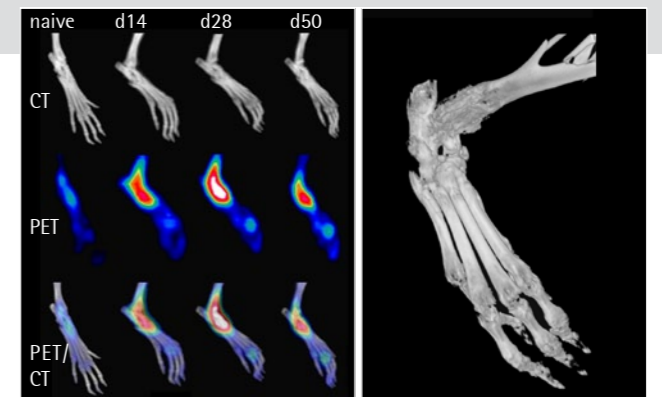


Fig. 2: CT and PET imaging of the hind paw of naive mice and 14, 18, and 50 days after inducing arthritis (left), μ CT of damage in bone and joint caused by chronic arthritis (right), from: Irmeler IM et. al. Arthritis Res Ther. 2014

In vivo quantification of inflammation and bone destruction in murine arthritis models using PET/CT for reduction of animal numbers used for development and research

This project aimed at the development of establishing imaging modalities allowing quantification of inflammation and bone damage in murine arthritis models. Furthermore, it should be possible to perform the measurements *in vivo* to allow multiple longitudinal measurements and therefore a reduction of animal numbers used for studies.

Osteoimmunological Interactions at the Switch from Acute to Chronic Arthritis

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

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

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

Publications

- Freitag J, Heink S, Roth E, Wittmann J, Jäck HM, Kamradt T. Towards the generation of B-cell receptor retrogenic mice. *PLoS One*. 2014, 9:e109199
- Irmeler IM, Gebhardt P, Hoffmann B, Opfermann T, Figge MT, Saaluz HP, Kamradt T. 18 F-Fluoride positron emission tomography/computed tomography for noninvasive *in vivo* quantification of pathophysiological bone metabolism in experimental murine arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014, 16:R155
- Irmeler IM, Gajda M, Kamradt T. Amelioration of experimental arthritis by stroke-induced immunosuppression is independent of Treg cell function. *Ann Rheum Dis*. 2014, 73:2183-91
- Kamradt T, Drube S. A complicated liaison: IL-33 and IL-33R in arthritis pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:115
- Huber M, Heink S, Pagenstecher A, Reinhard K, Ritter J, Visekruna A, Guralnik A, Bollig N, Jeltsch K, Heinemann C, Wittmann E, Buch T, Prazeres da Costa O, Brüstle A, Brenner D, Mak TW, Mitterrucker HW, Tackenberg B, Kamradt T, Lohoff M. IL-17A secretion by CD8+ T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis. *Clin Invest*. 2013, 123:247-60

Das Institut besteht aus den Bereichen: Medizinische Informatik (Leiter: Prof. Herbert Witte), Medizinische Statistik und Epidemiologie (Leiter: Prof. Peter Schlattmann). Es ist auch für die biometrische Beratung von Studenten (Promotionen) und Forschungsgruppen der Fakultät verantwortlich. Das Zentrum für Klinische Studien der Fakultät wird inhaltlich und personell unterstützt. In der Lehre ist das Institut verantwortlich für den Querschnittsbereich QB1 im Studiengang Medizin, für Anwendungsfach- bzw. Nebenfachangebote für die Angewandten Informatik (BSc) /Informatik (BSc/MSc) /Mathematik (BSc/MSc) sowie für weitere Lehraufgaben (Zahnmedizin, Ernährungswissenschaften, Molekulare Medizin).

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

Forschungsprojekte

Neue Verfahren zur signal-adaptiven, zeitvarianten Analyse von Phaseneigenschaften und gerichteten Interaktionen von und zwischen EEG/MEG-Oszillationen

(Prof. Dr. Herbert Witte, Dr. Lutz Leistriz) DFG 2013-2015

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

Zeitvariante multivariate Analyse und Modellierung des EEG und vegetativer Größen und deren Wechselwirkungen vor, während und nach EEG-Burstaktivität

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

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

Auf hochdimensionale Daten skalierbare Analyse funktionaler Konnektivität im menschlichen Gehirn

(Dr. Lutz Leistriz) BMBF 2012-2015

Ziel des Projekts ist es, Methoden zur Untersuchung von effektiver Konnektivität (gerichtete Interaktionen) zu entwickeln, die sich auf hochdimensionale Daten skalieren lassen. Die funktionelle Segmentierung auf der Grundlage von Interaktionen (Abb. 1) und die Community-Analyse (Abb. 2) sind zwei Beispiele dafür. Die Methodik wird in einer klinischen Pilotstudie angewendet, in der untersucht wird, inwieweit Effekte einer antiretroviralen Therapie bei Patienten mit HIV-assoziiertem kognitiver Beeinträchtigung mit Änderungen von Interaktionsnetzwerken korrelieren.

Abb. 1 (rechts): Funktionelle Segmentierung des Gehirns auf der Grundlage von gerichteten Interaktionen im Ruhezustand.

Abb. 2 (S. 31): Räumliche Darstellung von Interaktionen relevanter Voxel aus einer resting state fMRI Schicht.

Klinische Bedeutung der Koronarangiographie: Kollaborative Meta-Analyse von Individualdaten prospektiver diagnostischer Studien

(Prof. Dr. Peter Schlattmann) BMBF 2012-2014

Die Meta-Analyse sammelt die Individualdaten prospektiver diagnostischer Studien zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit des CTs in Abhängigkeit individueller und studienspezifischer Einflussgrößen der Patienten. Dies erfolgt unter Verwendung fortgeschrittener statistischer Verfahren wie bivariater generalisierter gemischter Modelle.

DISCHARGE: Klinische Studie zum Vergleich von CT- und Katheteruntersuchungen bei koronarer Herzkrankheit

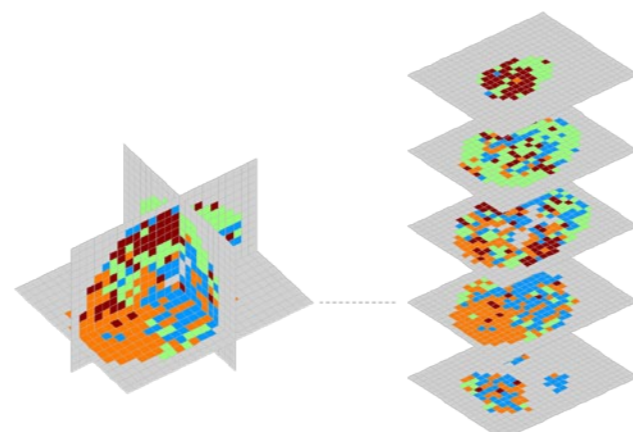
(Prof. Dr. Peter Schlattmann) EU 2014-2018

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

Weitere Projekte

PneumoCaRe: Streptococcus pneumoniae – Naso- und oropharyngeale Besiedelung bei Pflegeheimbewohnern

(Dr. Heike Hoyer) Robert-Bosch-Stiftung 2012-2014



The institute consists of two working groups: Medical Computer Sciences (head: Prof. Herbert Witte), Medical Statistics and Epidemiology (head: Prof. Peter Schlattmann).

The institute's staff is also responsible for biometric consultation and co-operates with the Centre for Clinical Studies (ZKS).

We offer courses for students of human medicine and dentistry, as well as for bachelor and master students of computer sciences/mathematics, nutrition sciences, and molecular medicine.

Research projects

New methods for signal-adaptive, time-variant analysis of phase properties and directed interactions of and between EEG/MEG oscillations

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

Time-variant, multivariate analysis and modeling of EEG and vegetative rhythms and of their interactions before, during and after EEG burst activity

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

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

The central goal of the project is to develop a novel methodological approach that enables the identification of directed interactions in large scale systems. The functional segmentation on the basis of interactions (Fig. 1) and the community analysis (Fig. 2) are two selected examples. These approaches will be tested in a relevant biological model, i.e. involving changes in brain activity in antiretroviral naïve individuals with HIV-associated cognitive impairment who are starting an antiretroviral treatment.

Fig. 1 (p. 30): Functional brain segmentation based on directed interactions during resting state.

Fig. 2: Three-dimensional representation of interactions of important voxels taken from a resting state fMRI slice.

Further Projects

PneumoCare: Streptococcus pneumoniae – Nasopharyngeal and oropharyngeal colonization in nursing home residents

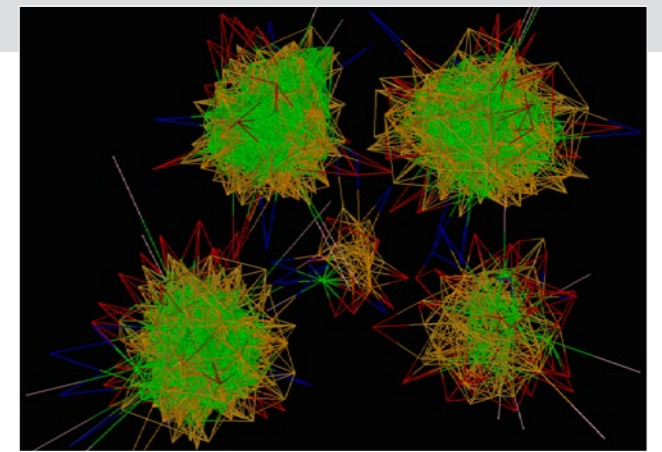


Fig. 2

Clinical assessment of coronary computed tomography angiography: Collaborative meta-analysis of individual patient data from prospective diagnostic accuracy studies

This collaborative meta-analysis using individual patient data aims to address the question which patients benefit from coronary stent imaging by computed tomography (CT) angiography. Individual data will be collected in a collaborative multicentric fashion to increase representativeness and generalizability of the results. Also, factors that may influence the diagnostic performance and clinical value of CT on the individual patient level are analysed using advanced statistical methods such as generalized linear mixed models.

DISCHARGE: Diagnostic imaging strategies for patients with stable chest pain and intermediate risk of coronary artery disease

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

Publications

- Boots AB, Sanchez-Ramos L, Bowers DM, Kaunitz AM, Zamora J, Schlattmann P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014, 210:54.e1-e10.
- Leistriz L, Pester B, Doering A, Schiecke K, Babiloni F, Astolfi L, Witte H. Time-variant Partial Directed Coherence for analyzing connectivity: a methodological study. *Phil Trans R Soc A.* 2013, 371:20110616.
- Piper D, Schiecke K, Pester B, Benninger F, Feucht M, Witte H. Time-variant coherence between heart rate variability and EEG activity in epileptic patients: An advanced coupling analysis between physiological networks. *New J Physics.* 2014, 16:115012
- Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013, 17:R291.
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013, 13:426-435.

Das Institut für Molekulare Zellbiologie ist Bestandteil des Zentrums für Molekulare Biomedizin. Seine Forschungsaktivitäten konzentrieren sich auf das Verständnis der komplexen regulatorischen Funktionen von Signalproteinen in Zellen und Organismen. Mit biochemischen Methoden sowie Techniken der molekularen Zellbiologie und -physiologie untersuchen die Projektgruppen im Institut die molekularen Reaktionen ausgewählter Signalproteine und deren Wechselbeziehung mit dem Funktionsmuster von Zellen und Organismen.

Die Untersuchung der pathologischen Bedeutung ausgewählter Signalproteine und -reaktionen ist dabei ein wichtiger Schwerpunkt. Studien an Zell- und Mausmodellen ermöglichen einen Einblick in die molekulare Pathologie ausgewählter Krankheiten und zielen auf die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte.

Forschungsprojekte

Duale Rolle von PI3K γ in der Pathogenese der septischen Kardiomyopathie

(Prof. Dr. Reinhard Bauer, Prof. Dr. Reinhard Wetzker) BMBF (CSCC) 2011-2014

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

Abb. (S. 33): Integrative Analyse der spezifischen Rolle des Signalproteins PI3K γ während der Pathogenese der gestörten Herzfunktion in einem Sepsis-Modell der Maus.

Oxidation von Protein-Tyrosinphosphatasen in der onkogenen Zelltransformation

(Prof. Dr. Frank-D. Böhmer) DFG 2013-2016

Tumorzellen verschiedener Entitäten weisen erhöhte Spiegel an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) auf. Das Projekt zielt auf die weitere Charakterisierung der ROS-vermittelten reversiblen Inaktivierung von Protein-Tyrosinphosphatasen als Mechanismus der Zelltransformation. Quellen der ROS-Produktion und ihre Regulation, die Spezifität der PTP Oxidation und die Konsequenzen für die Zelltransformation werden untersucht. Die Arbeiten fokussieren auf die durch das Onkoprotein FLT3ITD in AML-Zellen getriebene ROS-Produktion, aber schließen auch Untersuchungen an anderen Tumorzellen ein.

Rolle von mTOR als Sensor für DNA Schäden

(PD Dr. Ignacio Rubio) DFG (GRK 1715) 2012-2016

Das Krankheitsbild Tuberöse Sklerose resultiert aus einer erhöhten Aktivität des Signalproteins mTOR. Neben einer weiteren Beschreibung des zugrunde liegenden Mechanismus widmen sich die Untersuchungen in Zusammenarbeit mit der Jenaer Kinderklinik der Sensibilisierung durch milde Stressdosen an Biomaterial von TSC-Patienten.

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

AMP-aktivierte Proteinkinase als Mediator der Stress-induzierten Autophagie in Endothelzellen

(Prof. Dr. Regine Heller) DFG (GRK 1715) 2012-2016

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

PI3K γ als Mediator von regenerativen und pathologischen Funktionen von Mikrogliazellen

(Prof. Dr. Reinhard Wetzker) DFG (GRK 1715) 2012-2016

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

Herausragende Leistungen

Der Doktorand Bernardin Ndongson-Dongmo gewann den 1. Poster-Preis des internationalen Kongresses "WEIMAR SEPSIS UPDATE 2013".

Die International Dose Response Society zeichnete Prof. Dr. Reinhard Wetzker mit ihrem „Outstanding Career Achievement Prize 2013“ aus.

The Institute of Molecular Cell Biology is part of the Center for Molecular Biomedicine. Its research activities are aimed to contribute to the understanding of the complex functioning of signaling proteins. Signaling proteins exhibit relay functions between the molecular components and the complex phenotype of organisms. Using biochemical approaches and techniques of cell biology and physiology, the research groups of the institute investigate molecular reactions of selected signaling proteins in correlation with the concomitant functional pattern of cells and organisms. The exploration of the pathological relevance of signalling reactions is an important focus of the institute. Cellular and mice models allow insights into the molecular pathology of selected diseases. The results of these studies contribute to the development of therapeutic concepts against these diseases.

Research projects

Dual role of PI3K γ in pathogenesis of septic cardiomyopathy

This project deals with the role of PI3K γ in development of myocardial dysfunction at bacterial sepsis using *in vivo* measurement of contractility and stroke volume in PI3K γ deficient mice compared to wildtype. Furthermore, molecular mechanisms are studied in primary cultures derived from PI3K γ deficient (KO), kinase-death (KD) and wildtype mice. This approach envisages new options for therapeutic treatment of septic cardiomyopathy.

Fig. (above): Integrative investigation of concerted telemetric, invasive, and cell culture approaches to reveal specific roles of the key signal protein PI3K γ in pathogenesis of disturbed myocardial function in a mouse sepsis model.

Oxidation of protein-tyrosine phosphatases in oncogenic cell transformation

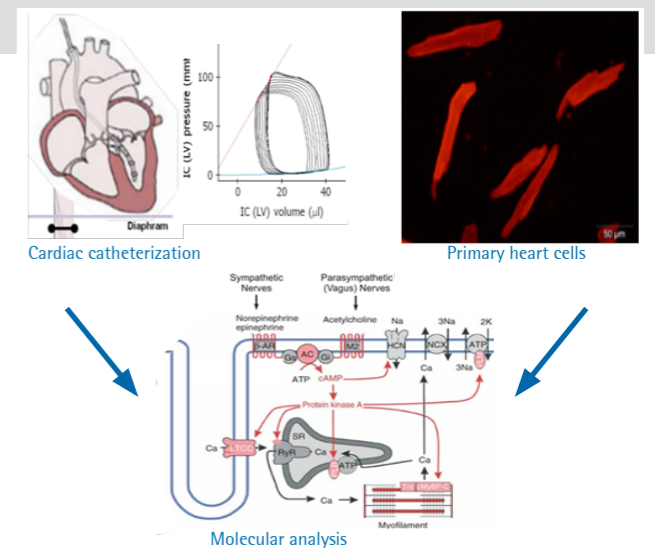
Different types of cancer cells exhibit elevated levels of reactive oxygen species (ROS). The project aims at further elucidating ROS mediated reversible inactivation of protein-tyrosine phosphatases (PTP) as a transforming mechanism. Sources of ROS formation and its regulation, specificity of PTP oxidation, and consequences for cell transformation are being assessed. Work focusses on ROS formation driven by the oncoprotein FLT3ITD in Acute Myeloid Leukemia cells, but will also involve experiments with further cancer models.

Role of mTOR as a susceptibility factor to DNA damage

Global increase of multi-drug resistant Gram-negative bacteria is supposed to be triggered by enhanced use of third generation cephalosporins and fluoroquinolons. This correlation is based on retrospective cohort and case-control studies. This prospective observational study aims to evaluate the incidence of ESBL-producers

AMP-activated protein kinase as mediator of stress-induced autophagy in endothelial cells

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



PI3K γ as a mediator of harmful and repair functions of microglia

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

Outstanding achievements

At the "WEIMAR SEPSIS UPDATE 2013" congress, PhD student Bernardin Ndongson-Dongmo was awarded the 1st poster prize. The International Dose Response Society awarded its „Outstanding Career Achievement Prize 2013“ to Prof. Reinhard Wetzker.

Publications

- Köthe S, Müller JP, Böhmer SA, Tschongov T, Fricke M, Koch S, Thiede C, Requardt RP, Rubio I, Böhmer FD. Features of Ras activation by a mislocalized oncogenic tyrosine kinase: FLT3 ITD signals via K-Ras at the plasma membrane of Acute Myeloid Leukemia cells. *J Cell Sci.* 2013, 126:4746-55
- Caldarelli A*, Müller JP*, Paskowski-Rogacz M, Herrmann K, Bauer R, Koch S, Heninger AK, Krastev D, Ding L, Kasper S, Fischer T, Brodhun M, Böhmer FD, Buchholz F. A genome-wide RNAi screen identifies proteins modulating aberrant FLT3-ITD signaling. *Leukemia* 2013, 27:2301-10
- Song S-P, Hennig A, Schubert K, Markwart R, Schmidt P, Prior IA, Böhmer FD, Rubio I. Ras palmitoylation is necessary for N-Ras activation and signal propagation in growth factor signalling. *Biochem J.* 2013, 454:323-32
- Schmidt C, Schneble N, Müller JP, Bauer R, Perino A, Marone R, Rybalkin SD, Wymann MP, Hirsch E, Wetzker R. Phosphoinositide 3-kinase γ mediates microglial phagocytosis via lipid kinase-independent control of cAMP. *Neuroscience.* 2013, 233:44-53
- Frister A, Schmidt C, Schneble N, Brodhun M, Gonnert FA, Bauer M, Hirsch E, Müller JP, Wetzker R, Bauer R. Phosphoinositide 3-kinase γ affects LPS-induced disturbance of blood-brain barrier via lipid kinase-independent control of cAMP in microglial cells. *Neuro Molecular Med.* 2014, 16:704-13

Die Hauptaufgaben des Institutes bestehen in der Erforschung wissenschaftlicher Fragestellungen von RNA- und DNA-Viren, der studentischen Ausbildung und der speziellen Diagnostik von Alpha-Herpesvirus-Infektionen im Rahmen der Aufgaben als Konsiliarlabor für HSV und VZV des Robert Koch-Institutes (Berlin). Hierbei befassen sich die Mitarbeiter vor allem mit umfangreichen Analysen verschiedener Herpes-, Influenza- und Picornaviren. Eine Vielzahl aktueller Themen wird molekularbiologisch, strukturbio- logisch, zellbiologisch und im Tierversuch bearbeitet. Seit 2013 bietet das Institut zahlreiche virologische Wahlpflicht- veranstaltungen mit klinischem Bezug für Medizinstudenten vor- klinischer Semester an.

komm. Direktor: Prof. Dr. Andreas Sauerbrei
 Adresse: Hans-Knöll-Str. 2, 07745 Jena
 Virologie@med.uni-jena.de
 www.virologie.uniklinikum-jena.de

Forschungsprojekte

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

(Prof. Dr. Andreas Sauerbrei) GlaxoSmithKline 2011-2013

In Seren von 1665 Kindern von 0-17 Jahren (J), entnommen von 2008-2010 in Deutschland, wurde die Influenza-Seroprevalenz bestimmt. Ab 9 J. wiesen alle Influenza A (IA)-Antikörper auf, während 40% von 0-4 J. keine Antikörper hatten. 86% von 0-6 J. waren serologisch naiv gegen Influenza B (IB). Mit 18 J. wurde eine IB-Seroprevalenz von 90% erreicht. Schlussfolgernd wird festgestellt, dass ab 8 J. eine Grundimmunität gegenüber IA vorhanden ist. Dies wird für IB erst mit 18 J. erreicht. Von 0-6 J. besteht ein Risiko für Erstinfektionen in Saisons mit IB-Dominanz.

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

(PD Dr. Michaela Schmidtke) TMWAT 2012-2014

Die Influenzavirus-bedingte Schädigung des Lungenepithels begünstigt bakterielle Infektionen, die eine bakterielle Pneumonie bedingen und zu einer Sepsis führen können. Im Projekt FluProtect arbeiten Chemiker, Pharmazeuten, Bioinformatiker, Mikrobiologen und Virologen an der Identifizierung und Charakterisierung von neuen Leitstrukturen für Neuraminidasehemmer zur Influenzabehandlung, die unabhängig von bestehenden Resistenzen wirken und zusätzlich die Neuraminidase von Sepsis-verursachenden Bakterien, z. B. Pneumokokken, inhibieren.



Abb.: Influenzaviren und Pneumokokken bilden bei Koinfektionen eine unheilige Allianz, die zur Pneumonie und Sepsis führen kann. FluProtect sucht erfolgreich nach Substanzen, die synergistisch die Neuraminidase von Influenzaviren und Pneumokokken blockieren. Projektpartner der Mikrobiologen, Elektronenmikroskopie-Experten und Virologen des UKJ sind Bioinformatiker des HKI, Pharmazeuten aus Wien, Chemiker aus Moskau sowie Computermodellierung-Spezialisten aus Innsbruck und Hamburg.

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

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

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

Weitere Projekte

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

(Prof. Dr. Andreas Sauerbrei) GlaxoSmithKline 2012-2015

Resistenz von klinischen Varicella-Zoster-Virus-Stämmen gegenüber Virostatika bestätigt durch Expression der Thymidinkinase und gezielter Resistenzmutagenese eines klonierten Wildtyp-Isolates

(Prof. Dr. Andreas Sauerbrei) RKI 2013-2014

Influenzavirus-Neuraminidase als Zielstruktur Natürliche Leitstrukturen gegen Influenza

(PD Dr. Michaela Schmidtke) FWF 2011-2016

Molekulare Mechanismen antiviraler Substanzen

(Prof. Dr. Andreas Henke) WWTF 2010-2013

POC-Diagnose von HCMV-Infektionen

(Prof. Dr. Andreas Henke) seit 2014

Herausragende Leistungen

Das Institut (Konsiliarlabor für HSV und VZV) war 2013/14 an der Erstellung der AWMF-S2k-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ (AWMF 093-001) beteiligt. Ein Projekt des Konsiliarlabors für HSV und VZV zur „Abklärung von Mutationen im Thymidinkinase- und DNA-Polymerase-Gen von Herpes-simplex-Virus Typ 1 hinsichtlich der Resistenz gegenüber Virostatika“ wurde durch die Stiftung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. positiv bewertet und wird ab 2015 finanziell gefördert.

The main tasks of the institute are the investigation of certain scientific aspects of RNA and DNA viruses, the education of students and the specific diagnostics of α -herpesvirus infections as Consulting Laboratory of HSV and VZV of the Robert Koch Institute (Berlin). The scientific program is focused on the exploration of different herpes-, influenza- and picornaviruses. Recent research projects are based on molecular, structural, and cellular methods in combination with *in vivo* experiments.

Since 2013, the institute offers numerous optional courses with clinical topics of virology for medical students of preclinical semesters.

Research projects

Retrospective determination of antibody prevalence against influenza A and B in children and adolescents at the age of 1-17 years

Influenza seroprevalence was determined in sera taken in 2008-2010 from 1665 children aged 0-17 years in Germany. At 9 years, all exhibited antibodies to influenza A (IA), while 40% of children aged 0-4 years had no IA antibodies. 86% of children at 0-6 years were serologically naïve to influenza B (IB). By the age of 18 years, IB seroprevalence of 90% was reached. In conclusion, most children older than 8 years have basal IA immunity, while comparable IB immunity is acquired at 18 years. Infants aged 0-6 years are especially at risk for primo infections in case of IB seasons.

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

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

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

The influenza-virus-induced damage of the lung epithelium promotes bacterial infections causing pneumonia that can result in sepsis. In the project FluProtect chemists, pharmacists, computational chemists and biologists, microbiologists, and virologists target the identification and characterization of novel lead structures for neuraminidase inhibitors for influenza treatment, which act independently of existing drug resistance and inhibit additionally the neuraminidase of sepsis-causing bacteria e.g. pneumococci.

Fig. (p. 15): A synergism between influenza virus and pneumococcal infections has been established, accounting for pneumonia and a risk of sepsis. In the FluProtect project, inhibitors blocking both the viral and bacterial neuraminidases are identified successfully in cooperation with pharmacists in Vienna, chemists from Moscow, and computational chemists from Innsbruck and Hamburg. Microbiologists, electron microscopy specialists, and virologists of the Jena University Hospital are working together with computational biologists of the HKI to characterize the inhibitory activity of selected compounds.

Outstanding achievements

In 2013/14, the institute (Consulting Laboratory for HSV and VZV) was successfully involved in the preparation of the AWMF S2k Guideline „Laboratory diagnostics of pregnancy-relevant virus infections“ (AWMF 093-001).

A project of the Consulting Laboratory for HSV and VZV about the „Clarification of mutations in the thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus type 1 regarding the resistance against antivirals“ was positively evaluated by the Foundation of the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy e.V. and will be supported financially by 2015.

Further projects

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

Drug resistance of clinical varicella-zoster virus strains confirmed by recombinant thymidine kinase expression and by targeted resistance mutagenesis of a cloned wild-type isolate

Targeting influenza neuraminidase

Natural lead structures targeting influenza

Molecular mechanism of antivirals

POC diagnosis of infections with HCMV

Publications

- Sauerbrei A, Langenhan T, Brandstädt A, et. al. Prevalence of antibodies against influenza A and B viruses in children in Germany. Euro Surveill, 2014. 19:pii=20687.
- Schubert A, Gentner E, Bohn K, et. al. Novel single nucleotide polymorphisms of thymidine kinase and DNA polymerase genes in clinical herpes simplex virus type 1 isolates associated with different resistance phenotypes. Antiviral Res, 2014 107:16-22.
- Seidel N, Wutzler P, Sauerbrei A, Schmidtke M. Hemagglutinin 222D/G polymorphism facilitates fast intra-host evolution of pandemic (H1N1) 2009 influenza A viruses. PloSOne, 2014. 9:e1042333:1-13.
- Krumbholz A, Lange J, Dürrwald R, et. al. Prevalence of antibodies to European porcine influenza viruses in humans living in high pig density areas of Germany. Med Microbiol Immunol, 2014. 203:13-24.
- Kühnl A, Rien C, Spengler K, et. al. Characterization of coxsackievirus B3 replication in human umbilical vein endothelial cells. Med Microbiol Immunol, 2014. 203, 217-229.

Experimentelle Rheumatologie

Die selbstständige Arbeitsgruppe Experimentelle Rheumatologie ist im Waldkrankenhaus „Rudolf Elle“ in Eisenberg untergebracht und kooperiert eng mit dem dort ansässigen Lehrstuhl für Orthopädie des Universitätsklinikums Jena.

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

Forschungsprojekte

ZINK II – Charakterisierung der Knorpel-Knochen-Implantate durch biomechanische, in vitro und in vivo Analysen

(Prof. Dr. Raimund Kinne) BMBF 2013–2016

Das Ziel ist die Erforschung eines bioaktiven Implantates aus bakterieller Nanocellulose-Kollagen-Bruschit-Keramik zur Regeneration von osteochondralen Defekten in Knie (Trauma, Osteochondrosis dissecans), Knöchel (Trauma, OD) und Hüfte (aseptische Hüftkopfnekrose), das eine sichere Defektverankerung und Knorpel-Knochenneubildung ermöglicht. Mit den bisher verfügbaren zellhaltigen/zellfreien Materialien wurde keine Bildung von vollwertigem Knochen/Knorpel erreicht. Daher soll ein optimiertes, initial zellfreies osteochondrales Implantat etabliert werden, das mittels bioaktiver Stoffe Zellen des umliegenden Gewebes (Knorpel/Knochen) in das Komposit-Implantat „lockt“ und die Zellteilungsrate sowie die Matrixneosynthese fördert.

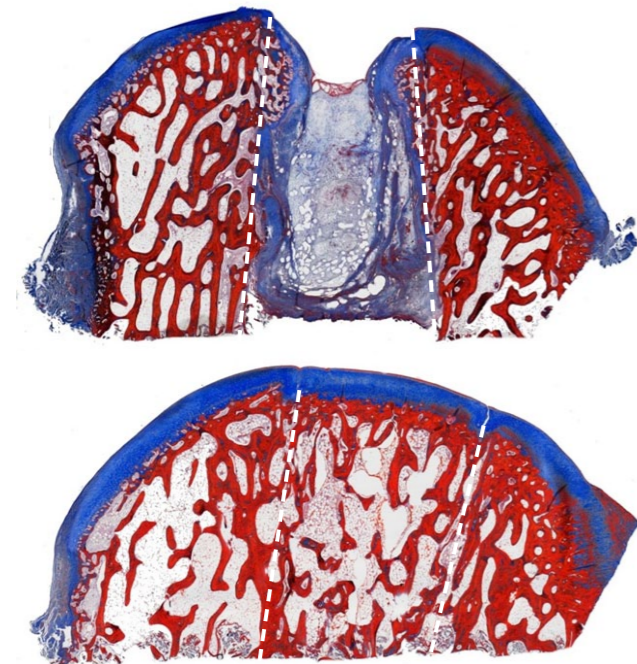


Abb. 1: Behandlung eines osteochondralen Defektes (ursprüngliche Größe durch gestrichelte weiße Linie markiert) auf der medialen Femurkondyle im Großtiermodell Schaf durch ein Osteochondrales Autologes Transplantationssystem (OATS; unten, sechs Wochen nach Defektsetzung). Als Kontrolle diente der Leerdefekt ohne OATS Implantat (oben; sechs Wochen nach Defektsetzung). Während der Leerdefekt lediglich eine bindegewebige Auffüllung ohne Knorpel- oder Knochenheilung zeigte, war bei OATS der ursprüngliche Knorpeldefekt fast vollständig verheilt und nur noch schlecht sichtbar, der Knorpeldefekt jedoch noch nicht vollständig aufgefüllt.

Direktor: Prof. Dr. med. Raimund W. Kinne
Adresse: Klosterlausnitzer Str. 81, 07607 Eisenberg
Raimund.W.Kinne@med.uni-jena.de
www.krankenhaus-eisenberg.de/forschung/

QuReGe – Funktionelle Qualitätssicherung von Regenerativen Gewebeersatzmaterialien für Knorpel und Meniskus

(Prof. Dr. Raimund Kinne) BMBF 2009–2013

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

LINCONET – Modellierung des genregulatorischen Netzwerks beim „Lineage Commitment“ humaner mesenchymaler Stammzellen

(Prof. Dr. Raimund Kinne) BMBF 2012–2015

Das Ziel ist die Analyse der Bedingungen, unter denen hMSC in alpha-smooth muscle actin-positive Fibroblasten differenziert werden können, die transdifferenzierten synovialen Fibroblasten ähneln. Dafür wurden hMSC Linien aus dem Fettgewebe von 30 verschiedenen Donoren isoliert und kultiviert. Das Isolierungsprotokoll wurde verbessert, um CD34-positive Zellen (wahrscheinlich hämatopoietische Stammzellen) durch CD34-Antikörper-gekoppelte Dynabeads zu entfernen. In ‚chamber slides‘ kultivierte und mit TGF- β stimulierte hMSC exprimierten nach sieben Tagen große Mengen von alpha-smooth muscle actin.

Knochenersatzmaterialien zur Therapie der Osteoporose

(Prof. Dr. Raimund Kinne) BMBF 2012–2015

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

Abb. 2 (S. 37): Behandlung eines lumbalen Wirbelkörperdefektes und reaktive Spongiosaverdickung (schwarze Pfeile) im Großtiermodell Schaf neun Monate nach Injektion eines Calcium-Phosphat-Zementes (L3; weiße Pfeile). Kontrollen waren unberührte Wirbelkörper (L1) und Wirbelkörper mit leerem Bohrloch ohne Zement-Injektion (L2). Die Stimulation der Knochenbildung nach Zementinjektion wurde mittels Histologie (obere drei Reihen in verschiedenen Vergrößerungen) bzw. durch den Einbau von injizierten, knochen-affinen Fluoreszenz-Farbstoffen nachgewiesen.

Experimental Rheumatology

The independent Experimental Rheumatology Group is located in the Waldkrankenhaus „Rudolf Elle“ in Eisenberg and closely cooperates with the Chair of Orthopaedics of the Jena University Hospital also located in Eisenberg.

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

Research projects

ZINK II – Characterization of Cartilage-Bone-Implants by biomechanical, in vitro and in vivo analyses

The aim is the analysis of a bioactive, bacterial Nanocellulose-Collagen-Bruschite-Ceramic implant for the regeneration of osteochondral defects in knee (trauma, osteochondrosis dissecans), ankle (trauma, OD), and hip (aseptic hip necrosis), which allows secure anchoring in the defect and cartilage/bone neoformation. The available cell-seeded/cell-free materials did not yet result in the generation of fully competent cartilage/bone. Thus, an optimized, initially cell-free osteochondral implant will be developed, which uses bioactive mediators to attract cells of the adjacent tissues (cartilage/bone) into the composite and to induce cell proliferation and matrix neosynthesis.

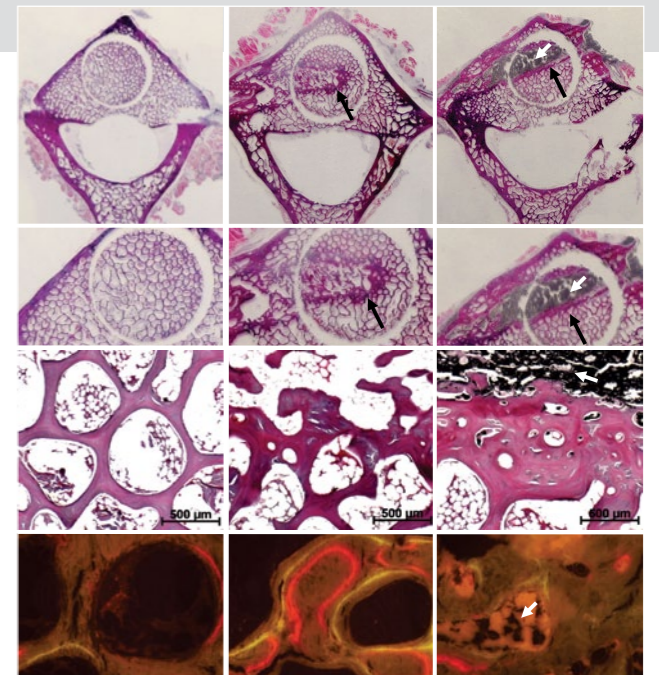
Fig. 1 (p. 36): Treatment of an osteochondral defect (original size marked by a dashed white line) on the medial femoral condyle in the large animal model sheep by an osteochondral autologous transplantation system (OATS; lower panel; six weeks after defect generation). An empty defect without OATS implantation served as control (upper panel; six weeks after defect generation). While the empty defect only showed defect filling with connective tissue without cartilage or bone healing, OATS resulted in an almost completely healed and barely visible bone defect, whereas the original cartilage defect was not yet entirely filled.

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

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

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

The aim is to investigate under which conditions hMSC can be differentiated into alpha-smooth muscle actin-positive fibroblasts, resembling transdifferenziated synovial fibroblasts. Adipose-derived hMSC lines have thus been isolated from 30 different patients and cultivated. The isolation protocol was improved to remove CD34-positive cells (presumably haemato-poietic stem cells) by CD34-antibody-coupled dynabeads. hMSCs cultivated in chamber slides and stimulated with TGF- β excessively expressed alpha-smooth muscle actin after seven days.



Bone replacement materials for osteoporosis therapy

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

Fig. 2 (above): Treatment of a lumbar vertebral body defect and reactive spongiosa thickening (black arrows) in the large animal model sheep nine months after injection of a calcium phosphate cement (L3; white arrows). Controls were untouched vertebral bodies (L1) and vertebral bodies with empty defects without cement injection (L2). The stimulation of bone formation after cement injection was documented by histology (upper three rows in different magnifications) or via incorporation of injected fluorescence dyes with a high affinity for newly formed bone (lower row).

Publications

- Pretzel D, Linss S, Ahrem H, Endres M, Kaps C, Klemm D, Kinne RW. A novel in vitro bovine cartilage punch model for assessing the regeneration of focal cartilage defects with biocompatible bacterial nanocellulose. *Arthritis Res Ther.* 2013, 15:R59
- Dunzel A, Rüdiger T, Pretzel D, Kopsch V, Endres M, Kaps C, Föhr P, Burgkart RH, Linß S, Kinne RW. The bovine cartilage punch model: A tool for the in vitro analysis of biomaterials and cartilage regeneration. *Orthopade* 2013, 42:254–261
- Ahrem H, Pretzel D, Endres M, Conrad D, Courseau J, Müller H, Jaeger R, Kaps C, Klemm DO, Kinne RW. Laser-structured bacterial nanocellulose hydrogels support ingrowth and differentiation of chondrocytes and show potential as cartilage implants. *Acta Biomater.* 2014, 10:1341–53
- Maenz S, Kunisch E, Mühlstädt M, Böhm A, Kopsch V, Bossert J, Kinne RW, Jandt KD. Enhanced mechanical properties of a novel, injectable, fiber-reinforced brushite cement. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014, 39C:328–338
- Woetzel D, Huber R, Kupfer P, Pohlers D, Pfaff M, Driesch D, Häupl T, Koczan D, Stiehl P, Guthke R, Kinne RW. Identification of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients by transcriptome-based rule set generation. *Arthritis Res Ther.* 2014, 16:R84

Die Arbeitsgruppe Mikroskopie-Methodik untersucht die Konformationsdynamik von einzelnen zellulären Nanomotoren und Rezeptoren, bspw. vom Enzym F_0F_1 -ATP Synthase. Wir bringen zwei Farbstoffmoleküle gezielt an Untereinheiten dieser Maschinen an und messen deren Abstände kontinuierlich mit Hilfe des Förster Resonanz Energie Transfers (FRET) im Einzelmolekül. Die Abstandsänderungen liefern die Sequenzen der Konformationen im Katalyseprozess.

2013 wurde das Superresolution-Mikroskop mit Strukturierter Beleuchtung und Einzelmolekül-Lokalisierung in Betrieb genommen.

Forschungsprojekte

Echtzeitbeobachtung des Doppelmotors in einer einzelnen F_0F_1 -ATP Synthase

(Prof. Dr. Michael Börsch) DFG 2010-2014

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

Kontrolle des Reaktionsmechanismus einer einzelnen F_0F_1 -ATP Synthase in freitragenden Lipiddoppelschichten

(Prof. Dr. Michael Börsch) DFG 2011-2015

F_0F_1 -ATP Synthasen werden durch die Protonen-motorische Kraft, PMF, angetrieben, die aus der pH-Differenz und dem elektrischen Potential über die Membran besteht. Wir kombinieren unsere konfokale Einzelmolekül-FRET Methode mit der ‚black-lipid-membrane patch clamp‘-Technik unseres Kooperationspartners Prof. Dr. H. Noji (Tokyo University), die die Diffusion von Membranproteinen auf 10 nm begrenzt. Wir untersuchen so die PMF-kontrollierte Rotation in einzelnen F_0F_1 -ATP Synthasen auf Zeitskalen von Nanosekunden bis Minuten für ATP Hydrolyse und Synthese.

Beobachtung der Rotationsmechanik einer einzelnen F_0F_1 -ATP Synthase im ABELtrap

(Prof. Dr. Michael Börsch) DFG 2012-2014

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

Leiter: Prof. Dr. Michael Börsch

Adresse: Nonnenplan 2 - 4, 07743 Jena

michael.boersch@med.uni-jena.de

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

Optisches Superresolution-Mikroskop für 20-nm Lokalisierungs Genauigkeit

(Prof. Dr. Michael Börsch) TMBWK ab 2013

Die AG hat ein modulares Fluoreszenzmikroskop in Betrieb genommen, das eine Strukturierte Beleuchtungseinheit (SIM) für optische Hochauflösung kombiniert mit der Lokalisierungsmikroskopie, die auf Einzelmolekül-Detektion mit 20 nm Präzision basiert. Dieses Mikroskop überbrückt den unzugänglichen optischen Auflösungsbereich zwischen FRET-Mikroskopie (Abstände kleiner als 10 nm) bis hin zur konfokalen Mikroskopie (ab 200 nm). Das Superresolution-Mikroskop ist auch für interakultäre Forschung und externe Entwicklungsprojekte vorgesehen.

Abbildung (S. 39): Die AG Mikroskopie-Methodik untersucht Konformationsänderungen von einzelnen Membranenzymen (bspw. F_0F_1 -ATP Synthase), die spezifisch mit Farbstoffen markiert werden. Während der Diffusion durch den Laserfokus (links oben) wird die Fluoreszenz vom FRET-Donorfarbstoff (grüner Punkt, rechts) und FRET-Akzeptor (roter Punkt) aufgezeichnet, und aus deren Intensitätsverhältnis (grüne und rote Spur) der jeweilige Abstand berechnet.

Herausragende Leistungen

Professor Michael Börsch absolvierte in den Jahren 2012-2014 für mehrere Forschungsaufenthalte als „Visiting Scholar“ an der Stanford University, Department of Chemistry, bei Prof. Dr. W. E. Moerner, der 2014 den Nobelpreis in Chemie erhielt.

The single-molecule microscopy group investigates conformational dynamics of single cellular nanomotors and receptors, focussing on the enzyme F_0F_1 -ATP synthase. We attach two dye molecules specifically to subunits of these machines and measure their distances continuously within the single protein using Förster resonance energy transfer (FRET). The distance changes report the sequences of conformations during catalysis.

We started superresolution microscopy with structured illumination and single-molecule localization in 2013.

Research projects

Monitoring the double-motor of single F_0F_1 -ATP synthase in real time

ATP synthesis at the F_1 part of F_0F_1 -ATP synthase is mechanically coupled to proton transport across the membrane through the F_0 part. The F_1 motor rotates in 120 degree steps, and the F_0 motor in 36 degree steps. These distinct step sizes require local elasticity in protein domains. With this continued project, we map rotor elasticity and stator compliance by triple-FRET via measuring simultaneously rotary motions of one c -subunit in the F_0 part and of the γ/ϵ subunits in F_1 part using reconstituted single F_0F_1 -ATP synthases from *Escherichia coli*.

Controlling the rotary mechanism of a single F_0F_1 -ATP synthase in a suspended black lipid membrane

F_0F_1 -ATP Synthasen are driven by the proton motive force (PMF) comprising the pH difference and the electric potential across the membrane. We combine our confocal single-molecule FRET approach with the ‚black-lipid-membrane patch clamp‘ technique of our collaborator Prof. Dr. H. Noji (Tokyo University), which limits diffusion of membrane proteins to 10 nm. We study the PMF-controlled rotation in single F_0F_1 -ATP synthases on time scales from nanoseconds to minutes for ATP hydrolysis and synthesis.

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

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

Optical superresolution microscope with 20 nm localization precision

The research group obtained a modular fluorescence microscope, which combines structured illumination (SIM) for optical superresolution with localization microscopy based on single-molecule detection with 20 nm accuracy. This microscope covers the inaccessible optical resolution range between FRET microscopy (for distances smaller than 10 nm) and confocal microscopy (beyond 200 nm). This superresolution microscope is also open for interdisciplinary research projects and joint external developments.

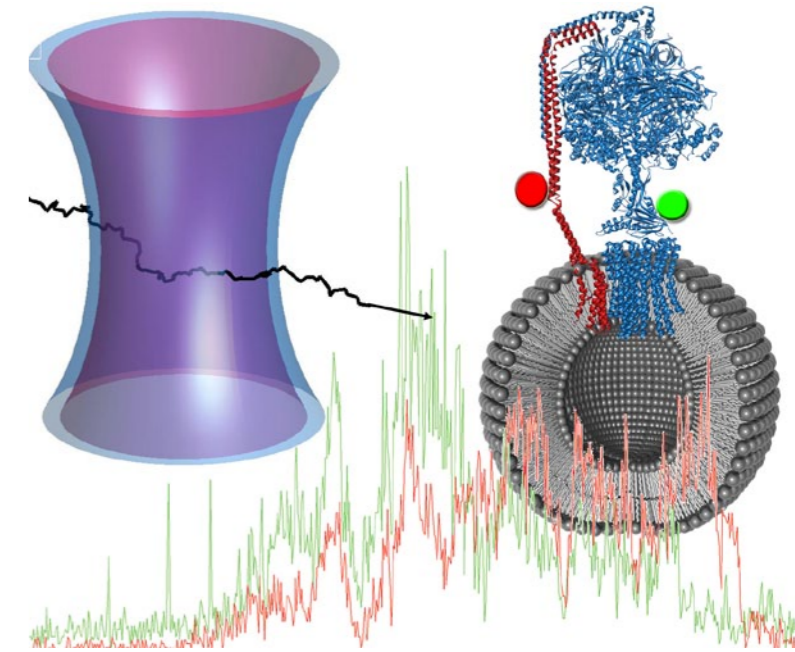


Figure: The Single-Molecule Microscopy Group studies conformational changes of single membrane enzymes (i.e. F_0F_1 -ATP synthase) which are specifically labeled with dyes. During free diffusion through the confocal laser, fluorescence of the FRET donor dye (green dot, right) and FRET acceptor dye (red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

Outstanding achievements

From 2012 to 2014, Professor Michael Börsch worked as „Visiting Scholar“ at Stanford University, Department of Chemistry, with Prof. Dr. W. E. Moerner, Nobel prize laureate for Chemistry in 2014.

Publications

- Zarrabi N, Ernst S, Verhalen B, Wilkens S, Börsch M. Analyzing conformational dynamics of single P-glycoprotein transporters by Förster resonance energy transfer using hidden Markov models. *Methods*, 2014, 66:168-179
- Börsch M, Duncan TM. Spotlighting motors and controls of single F_0F_1 -ATP synthase. *Biochem. Soc. Trans.* 2013, 41:1219-1226.
- Winterhalter S, Ernst S, Börsch M, Gerken U, Kuhn A. Real time observation of single membrane protein insertion events by the *Escherichia coli* insertase YidC. *PLoS ONE* 2013, 8:e59023
- Börsch M. Microscopy of single F_0F_1 -ATP synthases - the unravelling of motors, gears and controls. *IUBMB Life*, 2013, 65:227-237
- Sielaff H, Börsch M. Twisting and subunit rotation in single F_0F_1 -ATP synthase. *Phil. Trans. Royal Soc. B*, 2013, 368:20120024.

Die Gruppe „Host Septomics“ im BMBF-geförderten Zentrum für Innovationskompetenz (ZIK) Septomics untersucht seit 2011 primär die Wirtsantwort im Verlauf einer Sepsis und schwerer Infektionen und widmet sich dabei vor allem der Identifikation und der Funktionsanalyse von „Alarminen“, zelleigenen intrazellulären und/oder nukleären Proteinen, die vom Immunsystem erkannt werden und die die Immunantwort maßgeblich beeinflussen können. Für die Bearbeitung dieser Themen wurden von der Gruppe spezifische „OMICS“ Technologien etabliert: eine Next Generation Sequencing Plattform und eine Glycoproteomics Analyse Plattform, anhand derer die Aufgabenstellungen auf höchstem technologischen Niveau adressiert werden können.

Forschungsprojekte

Die Bedeutung von Dectin-1 für die durch nontypeable *Haemophilus influenzae* induzierte Immunantwort des humanen Lungenepithels

(Prof. Dr. Hortense Slevogt) BMBF 2011–2016

Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) ist ein bakterielles Pathogen des oberen Respirationstraktes des Menschen, das bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) auch den normalerweise sterilen unteren Respirationstrakt besiedeln kann. Dort induziert NTHi eine chronische Entzündungsreaktion, die sowohl die Schwere als auch das Fortschreiten der COPD verstärkt. Darüber hinaus ist NTHi – mit zunehmender Häufigkeit – ein Erreger invasiver Infektionen. Seine Pathogenität beruht dabei in erster Linie auf der Induktion einer Entzündungsreaktion. Der C-type-lectin-like Rezeptor Dectin-1 ist ein wichtiger Mustererkennungs-Rezeptor des angeborenen Immunsystems. Er wurde bisher vor allem auf myeloiden Zellen beschrieben und spielt u.a. eine wichtige Rolle bei der Erkennung humanpathogener Pilze. Da das respiratorische Epithel der Ort des ersten Kontaktes zwischen dem Wirt und diesen Pathogenen ist und somit eine wichtige Funktion bei der Aktivierung des angeborenen Immunsystems ausübt, haben wir untersucht, ob Dectin-1 im humanen Bronchial- und Alveolarepithel überhaupt exprimiert wird und ob es dort in der NTHi induzierten Entzündungsreaktion eine Rolle spielt und zur Pathogenese der Infektionen beiträgt. Wir zeigten erstmals, dass Dectin-1 auf humanem Alveolar- und Bronchialepithel apikal exprimiert wird, so dass ein Kontakt zwischen Dectin-1 und NTHi oder anderen respiratorischen Pathogenen möglich ist. Darüber hinaus konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Dectin-1 auf primären Bronchialepithelzellen bzw. der alveolaren Zelllinie A549 die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine Interleukin 6 und 8 verstärkt. Es scheint daher wahrscheinlich, dass Dectin-1 in der Pathogenese von NTHi-Infektionen eine wichtige Rolle spielt. Bei der Analyse der Interaktion zwischen Dectin-1 und NTHi konnte eine direkte Bindung zwischen NTHi und rekombinantem Dectin-1 nachgewiesen werden. Dabei spielt auch Galectin-3, ein Co-Rezeptor von Dectin-1, eine Rolle. Wir konnten zum einen zeigen, dass Galectin-3 an NTHi bindet, zum anderen, dass mit Galectin-3 vorinkubierte NTHi eine verstärkte Adhäsion an Dectin-1 exprimierende Epithelzellen aufweisen. Als nächstes soll untersucht werden, welche Bedeutung diese Interaktion von Galectin-3 mit NTHi für die Immunantwort des Wirtsorganismus gegen NTHi hat.

Abb. (S. 41): Anti-Dectin-1-gefärbte humane Lungenschnitte aus Lungensektionen von Krebspatienten (A, B), optische Vergrößerung: 200x a/b: Ausschnittvergrößerungen der jeweiligen Bereiche. Die Pfeile zeigen auf 1) Alveolarepithel, 2) Bronchialepithel, 3) Pleura und 4) Alveolarmakrophage.

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

Die Rolle Nukleärer Rezeptoren bei der induzierten Immunantwort gegen *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus*

(Prof. Dr. Hortense Slevogt) DFG (TRR 124) 2013–2016

Über das Zusammenspiel zwischen Effektoren der Glukokortikoid-Rezeptoren aus der Familie der Nukleären Rezeptoren (NR), diesen und weiteren NRs und der Dectin1-induzierten Immunantwort während Pilzinfektionen ist bisher nur wenig bekannt. In diesem Projekt werden die molekularen Interaktionen zwischen den NRs und der Dectin1-abhängigen Immunantwort in verschiedenen Zellarten aufgeklärt, da diesem Zusammenspiel eine wichtige Rolle für das fine-tuning der Immunantwort gegen *Candida albicans*- und *Aspergillus fumigatus*-Infektionen zukommt.

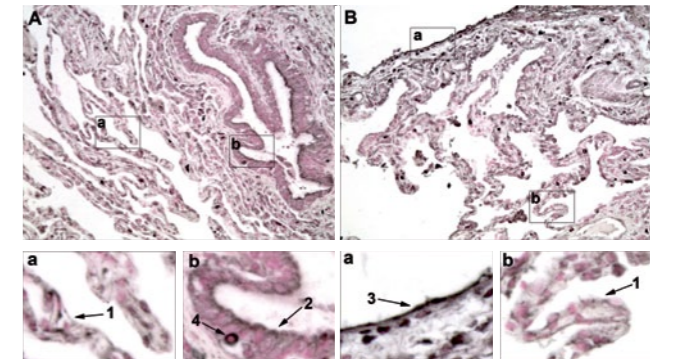
Weitere Projekte

Entwicklung der Hochdurchsatzproteomics und der integrierten MultiOMICs zur Suche nach Biomarkern für Sepsis Verbund mit ZIK FunGene (Greifswald) BMBF 2013–2016

Herausragende Leistungen

Im Rahmen des Weimarer Sepsis Update 2013 organisierte die Arbeitsgruppe einen internationalen „Host Septomics“ Expertenworkshop zu neuen Markern und therapeutischen Targets in der Sepsis.

The group „Host Septomics“ within the Centre for Innovation Competence (ZIK) Septomics primarily examines the host response during sepsis and severe infections and focuses mainly on the identification and functional analysis of „alarmins“, cell-specific intracellular and/or nuclear proteins, which are recognized by the immune system and influence the immune response significantly. To process these topics specific „OMICS“ technologies were established: a next generation sequencing platform and a glycoproteomics platform, based on which the tasks can be addressed at the highest technological level.



Research projects

The importance of Dectin-1 in the nontypeable *Haemophilus influenzae* induced immune response of human lung epithelium

In patients with chronic obstructive lung disease (COPD) NTHi, a bacterial pathogen of the upper respiratory tract, is able to infect the lower respiratory tract that is normally sterile. It induces chronic inflammation that enhances severity and progress of the disease. NTHi also induces invasive infections with increasing incidence. Its pathogenicity is due to the induction of an inflammatory immune response. Therefore, it is highly interesting to understand the mechanisms how proinflammatory immune responses are induced by this pathogen.

The C-type-lectin-like receptor Dectin-1 is an important pattern recognition receptor (PRR) of the innate immune system. It is mainly expressed on myeloid cells and mediates the immune response targeting pathogenic fungi like *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* and the respiratory pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. The pulmonary epithelium serves as an important interface for interactions between these pathogens and the respiratory tract and it is of special interest to analyse the expression of Dectin-1 in human lung epithelium. Therefore, in this project we analysed the expression pattern of Dectin-1 in the human lung. Further, the involvement of Dectin-1 in NTHi-triggered proinflammatory immune responses in lung epithelium was investigated. In this study, we demonstrated, for the first time, the expression of Dectin-1 in human lung tissues and, in particular, in bronchial and alveolar epithelium. This hypothetically enables a contact of Dectin-1 with respiratory pathogens. In further *in vitro* experiments was shown that the NTHi-induced secretion of the proinflammatory cytokines interleukin 6 and interleukin 8 by primary bronchial epithelial cells and the alveolar cell line A549 is enhanced due to the expression of Dectin-1. Therefore, the data suggests that epithelium-expressed Dectin-1 is of considerable importance for the interaction of the human airways with NTHi. In addition, a direct interaction between Dectin-1 and NTHi was proven. Furthermore, Galectin-3, a co-receptor of Dectin-1, was shown to bind to NTHi. NTHi, pre-incubated with Galectin-3, showed a trend of enhanced binding to epithelial cells expressing Dectin-1 compared to cells without Dectin-1 expression. The importance of Galectin-3 in the NTHi induced immune response will be addressed in further studies.

Fig. (above): Anti-Dectin-1 stained sections of human lung tissues from surgical specimens of lung cancer patients (A, B), magnification: 200x a / b shows enlargements of the respective regions in these pictures. Black arrows point to 1) alveolar epithelium, 2) bronchial epithelium, 3) pleura and 4) alveolar macrophage.

The role of nuclear receptors for regulating immune responses in infections with *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*

Little is known about the molecular determinants of the cross-talk between nuclear receptors (NR) and the Dectin-1 receptor-dependent immune responses. Here we study the molecular cross-talk between several members of the NRs and Dectin-1 which seems to be important for the fine-tuning of the *C. albicans* and *A. fumigatus* induced immune activation.

Further Projects

Development of High-Throughput proteomics and integrated MultiOMICs for sepsis marker screening

Outstanding achievements

Within the scope of the Weimar sepsis update 2013, the group organised an international „Host Septomics“ workshop of experts to new markers and therapeutic targets in the sepsis.

Publications

- Heyl KA, Klassert TE, Heinrich A, Müller MM, Klaile E, Dienemann H, Grünwald C, Bals R, Singer BB, Slevogt H. Dectin-1 is expressed in human lung and mediates the proinflammatory immune response to nontypeable *Haemophilus influenzae*. MBio. 2014, 5(5):e01492-14
- Klassert TE, Hanisch A, Bräuer J, Klaile E, Heyl KA, Mansour MM, Tam JM, Vyas JM, Slevogt H. Modulatory role of vitamin A on the *Candida albicans*-induced immune response in human monocytes. Med Microbiol Immunol. 2014, 203:415-24
- N'Guessan PD, Haarmann H, Steiner T, Heyl K, Schreiber F, Heinrich A, Slevogt H. The *Moraxella catarrhalis*-induced proinflammatory immune response is enhanced by the activation of the epidermal growth factor receptor in human pulmonary epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2014, 450:1038-44
- Singer BB, Opp L, Heinrich A, Schreiber F, Binding-Liermann R, Berrocal-Almanza LC, Heyl KA, Müller MM, Weimann A, Zweigner J, Slevogt H. Soluble CEACAM8 interacts with CEACAM1 inhibiting TLR2-triggered immune responses. PLoS One. 2014, 9(4):e94106
- Klaile E, Klassert TE, Scheffrahn I, Müller MM, Heinrich A, Heyl KA, Dienemann H, Grünwald C, Bals R, Singer BB, Slevogt H. Carcinoembryonic antigen (CEA)-related cell adhesion molecules are co-expressed in the human lung and their expression can be modulated in bronchial epithelial cells by non-typable *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, TLR3, and type I and II interferons. Respir Res. 2013, 14:85

Die Arbeitsgruppe bildet den inter-fakultären Funktionsbereich „Biophysik“ im Zentrum für Molekulare Biomedizin, CMB. Die Arbeitsgruppe engagiert sich in der Ausbildung von Studenten der Fachrichtungen „Master Molecular Medicine“, „Master Biochemistry“, „Master Molecular Life Sciences“, sowie der Bachelor-Studiengänge „Biochemie/Molekularbiologie“ und „Biologie“.

Forschungsprojekte

Regulation spannungsgesteuerter Kaliumkanäle durch HHDPs

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann) DFG (FOR 1738) 2012-2018

Als Teil des interdisziplinären Verbundes „Häm und Häm-Abbauprodukte: Alternative Funktionen und Signalmechanismen“ wird in diesem Projekt untersucht, in welcher Weise Häm und dessen Abbauprodukte (insbesondere Kohlenstoffmonoxid und Bilirubin-Oxidationsendprodukte, BOXes) eine regulative Funktion auf Kaliumkanäle ausüben. Insbesondere versuchen wir zu verstehen, wie Häm und dessen Abbauprodukte das Inaktivierungsverhalten von A-Typ-Kanälen verändern und in welcher Weise Kanäle der EAG-Familie reguliert werden. www.hhdp.uni-jena.de

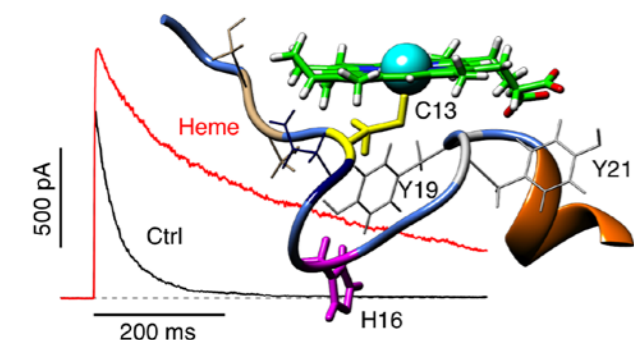


Abb. 1: Stromspuren des Kaliumkanals Kv1.4 ohne (schwarz) und nach Applikation von Hämin (rot). Teil der N-terminalen „Ball“-Domäne mit einem gebundenen Hämin-Molekül.

Kopplung intrazellulärer Signale an die Schaltstrukturen von K(Ca²⁺)-Kanälen über die S6/RCK-Elemente

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann) DFG 2012-2014

Spannungs- und Ca²⁺-aktivierte K⁺-Kanäle mit hohem Leitwert werden u. a. über vier S6/RCK-Linker im zytosolischen Schaltring aktiviert, deren Struktur bislang unzugänglich für Analysen war. In diesem Projekt soll deshalb eine Struktur-Funktionsanalyse des Linkers aufklären, wie dieser die Kanalaktivität reguliert und ob/wie zytosolische Mediatoren ihre Signale mechanistisch einheitlich auf den Kanal übertragen. Zudem wird untersucht, ob die funktionellen Eigenschaften des Strukturelements auch in anderen Kanälen wichtig sind.

Kaliumkanäle und Ca²⁺-Homöostase in Melanomzellen und ihre Regulation durch Hypoxie

(PD Dr. Roland Schönherr / Prof. Dr. Stefan H. Heinemann) Deutsche Krebshilfe 2012-2015

Im Rahmen des Melanomverbundes „Molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des malignen Melanoms“ befasst sich das Projekt mit der Wechselwirkung von K⁺-Kanälen und Regulatoren des Ca²⁺-Spiegels in Melanomzellen und deren Folgen für die Chemotaxis der Zellen. Zudem soll geklärt werden, wie Hypoxie die Expression von Kanalproteinen und den Ca²⁺-Haushalt in Melanomzellen beeinflusst. www.melanomverbund.de

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

Molekulare und integrierte Antworten auf das Stresssignal Schwefelwasserstoff (H₂S)

(Prof. Dr. Stefan H. Heinemann / Prof. Dr. Michael Bauer) DFG (RTG 1715) 2013-2018

Das Projekt ist Teil des Graduiertenkollegs „Molekulare Signaturen der adaptiven Stressantwort“ und soll klären, wie degenerative und regenerative Prozesse durch den Stress-Mediator Schwefelwasserstoff (H₂S) beeinflusst werden und welche Rolle Ionenkanäle als molekulare Zielstrukturen dabei spielen. Zudem sollen die gegenseitige Beeinflussung von reaktiven Sauerstoffspezies und H₂S und Effekte von H₂S im Gehirn untersucht werden. www.grk1715.uni-jena.de

Modulation der elektrischen Erregbarkeit sensorischer Neurone durch Funktionsveränderungen von Na_v1.9-Kanälen

(Dr. Enrico Leipold) DFG 2014-2017

In Patienten mit angeborener Schmerzempfindlichkeit konnten wir hyperaktive Na_v1.9-Kanalmutanten (Mutation p.L811P) als Ursache der Erkrankung identifizieren. Dieser paradox erscheinende Befund konnte anhand transgener Mäuse mit der homologen Mutation bestätigt werden. Im Projekt soll die systematische Analyse humaner und muriner Kanalmutanten aufklären, welche spezifischen Funktionsveränderungen der Na_v1.9-Kanäle die Schmerzempfindlichkeit hervorrufen, und prädiktive Aussagen zur Auswirkung gezielter Modulationen der Na_v1.9-Eigenschaften auf die Funktion des nozizeptiven Systems ermöglichen.

Abb. 2 (S. 43): Eine Mutation im SCN11A-Gen ist Ursache einer Überfunktion des spannungsabhängigen Natriumkanals Na_v1.9 und führt zur Unterdrückung der elektrischen Signalweiterleitung in nozizeptiven Neuronen.

Herausragende Leistungen

Bei der Verleihung des Förderpreises für Schmerzforschung 2014 erhielt Dr. Enrico Leipold gemeinsam mit PD Dr. Ingo Kurth vom Institut für Humangenetik den ersten Preis in der Kategorie Grundlagenforschung mit der Arbeit „A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception“.

Das 2nd Jena HHDP Symposium „Häm und Häm-Abbauprodukte: Alternative Funktionen und Signalmechanismen“ am 30. und 31. Mai 2013 in Jena wurde von Prof. Dr. Stefan H. Heinemann organisiert und ausgerichtet.

The research unit forms the inter-faculty department of Biophysics at the Center for Molecular Biomedicine, CMB. The research unit is actively involved in the educational training of students of the Master programs "Molecular Medicine", "Biochemistry" and "Molecular Life Sciences" as well as the Bachelor programs "Biochemistry/Molecular Biology" and "Biology".

Research projects

Regulation of voltage-gated potassium channels by HHDPs

As part of the interdisciplinary consortium "Heme and Heme Degradation Products: Alternative Functions and Signaling Mechanisms", this project investigates how heme and its degradation products (in particular carbon monoxide and bilirubin oxidation end products, BOXes) regulate potassium-selective ion channels. We try to understand how heme and its degradation products modify the inactivation properties of A-type channels and how channels of the EAG family are modulated. www.hhdp.uni-jena.de

Fig. 1 (p. 42): Kv1.4 current traces without (black) and with hemin (red). Part of the N-terminal ball domain with a docked hemin moiety.

Coupling of intracellular signals to the gates of K(Ca²⁺) channels via S6/RCK linker elements

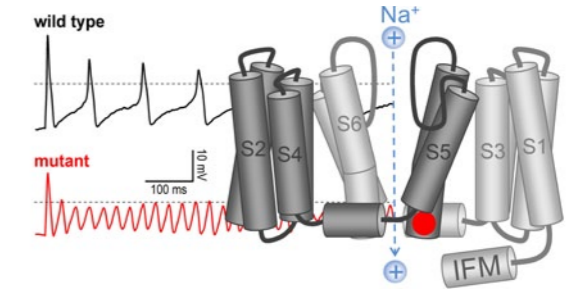
Activation of large-conductance, voltage- and Ca²⁺-activated K⁺ channels is mediated inter alia by the cytosolic gating ring, regulating the gate via the S6/RCK linkers. Structure of the S6/RCK linker segment, however, is unknown so far. By performing structure/function analysis, we will elucidate how the linker regulates channel activity and if/how cytosolic mediators transmit their signals in a unique way to the gate. We also evaluate if the sensor-linker-gate concept is applicable to other K⁺ channels.

Potassium channels and calcium homeostasis in melanoma cells and their regulation by hypoxia

In the frame of the melanoma research network "Molecular mechanism of development and progression of malignant melanoma" the project investigates the interplay between K⁺ channels and regulators of Ca²⁺ homeostasis and determines the consequences of channel activation for chemotaxis of melanoma cells. We also elucidate how expression of K⁺ channels and Ca²⁺ homeostasis are modulated in melanoma cells under hypoxic conditions. www.melanomverbund.de

Molecular and integrated responses to the stress signal hydrogen sulphide

The project is part of the research training group "Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses" and aims to gain insight into degenerative and regenerative processes mediated by the stress mediator hydrogen sulphide (H₂S) and to determine the role of ion channels as molecular targets. In addition, we investigate the crosstalk between reactive oxygen species and H₂S stress and we will be able to infer on H₂S effects on the brain. www.grk1715.uni-jena.de



Modulation of sensory neuron excitability by functionally altered Na_v1.9 channels

We identified hyperactive voltage-gated sodium channels (Na_v1.9 channels, mutation p.L811P) as a cause for the symptoms observed in patients suffering from an indifference to pain syndrome. Comparable behavioral changes and alterations of pain sensitivity were also found in transgenic mice carrying the homolog mutation. This gives rise to systematic studies of how Na_v1.9 channel mutations affect the electrical signaling in dorsal root ganglia cells to modulate the nociceptive system.

Fig. 2 (above): A mutation in SCN11A causes a gain-of-function of the voltage-gated Na⁺ channel Na_v1.9 and leads to suppression of the electrical signaling in nociceptive neurons.

Outstanding achievements

Dr. Enrico Leipold and PD Dr. Ingo Kurth (Institute for Human Genetics) were honored jointly with the advancement award for pain-related research 2014 (1st prize, basic research category) for their work „A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception“.

The 2nd Jena HHDP Symposium "Heme and Heme Degradation Products: Alternative Functions and Signaling Mechanisms", 30-31 May 2013 in Jena, was headed and organized by Prof. Dr. Stefan H. Heinemann.

Publications

- Hoshi T, Wissuwa B, Tian Y, Tajima N, Xu R, Bauer M, Heinemann SH, Hou S. Omega-3 fatty acids lower blood pressure by directly activating large-conductance Ca²⁺-dependent K⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013. 110:4816-4821.
- Hoshi T, Tian Y, Xu R, Heinemann SH, Hou S. Mechanism of the modulation of BK potassium channel complexes with different auxiliary subunit compositions by the omega-3 fatty acid DHA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013. 110:4822-4827.
- Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, Heinrich T, Giesselmann S, Baets J, Ebbinghaus M, Goral RO, Stöckberg T, Hennings JC, Bergmann M, Altmüller J, Thiele H, Wetzel A, Nürnberg P, Timmerman V, De Jonghe P, Blum R, Schaible HG, Weis J, Heinemann SH, Hübner CA, Kurth I. A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat Genet*. 2013. 45:1399-1404.
- Sahoo N, Goradia N, Ohlenschläger O, Schönherr R, Friedrich M, Plass W, Kappl R, Hoshi T, Heinemann SH. Heme impairs the ball-and-chain inactivation of potassium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013. 110:E4036-4044.
- Ojha NK, Nematian-Ardestani E, Neugebauer S, Borowski B, El-Husseini A, Hoshi T, Leipold E, Heinemann SH. Sodium channels as gateable non-photon sensors for membrane-delimited reactive species. *BBA Biomembranes* 2014. 1838:1412-1419.

Die ehemals zwei radiologischen Institute wurden im Juni 2014 unter der Leitung von Prof. Dr. Ulf Teichgräber wieder zum Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie zusammengeführt.

Im April 2014 ist die hochmoderne Angiographieanlage mit Robotersystem ‚Siemens Artis zeego Q‘ in Betrieb genommen worden (Abb. 3, S. 45). Diese Anlage kombiniert Computertomograph und Angiograph in einem Gerät und erspart so belastende Doppeluntersuchungen und zusätzliche Kontrastmittelgaben.

Im MRT-Forschungsgebäude konnte im November 2014 ein nachgerüstetes 3 T Forschungs-MRT auf ein Prisma fit Upgrade installiert und in Betrieb genommen werden.

Forschungsprojekte

Neuroimaging im Verlauf der Multiplen Sklerose

(Prof. Dr. Thomas E. Mayer) 2014–2018

Die Untersucher geführte Studie, eine monozentrische, kontrollierte, stratifizierte longitudinale Observationsstudie ist ein gemeinsames Projekt der Neurologie, Neuroradiologie, Medizinischen Physik und AG Neuroimaging des Universitätsklinikums. Mit funktioneller Bildgebung am 3 Tesla MRT mit 64-Kanalspule werden die Auswirkungen und der therapeutische Verlauf der Multiplen Sklerose untersucht.

MR-tomografische und -spektroskopische Untersuchungen der Rückenmuskulatur nach operativer Wirbelkörperstabilisierung

(Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach) DGUV (FR 194) 2012–2015

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

Multiparametrischer Ansatz zur Charakterisierung der Ermüdungsphysiologie der Rückenmuskulatur

(Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach) DFG 2012–2014

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

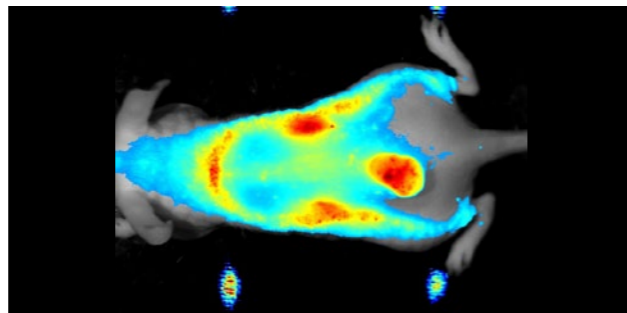
Weitere Projekte

Segmentierung, Quantifizierung und Parametrisierung des zerebralen arteriellen und venösen Gefäßsystems auf der Grundlage von MRT-Daten

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

Abb. 2 (rechts): *In vivo* Darstellung der zerebralen Blutoxygenierung

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



Multifun: Multifunktionelle Nanotechnologie zur selektiven Erkennung und Behandlung von Krebs

(Prof. Dr. Ingrid Hilger) EU 2011–2015

Im Projektziel wird ein neuer nanotechnologischer Ansatz zur besseren Diagnose und Therapie von Tumoren entwickelt und validiert. Die Arbeiten basieren auf der Bereitstellung von multifunktionalisierten magnetischen Nanopartikeln für eine selektive Targetierung und Elimination von Tumor-(Stamm)-Zellen der Brust und des Pankreas. Die verbesserten magnetischen Eigenschaften der Nanopartikel aus dem Konsortium haben voraussichtlich ein hohes Translationspotential für medizinische Anwendungen als Kontrastmittel und als magnetische Induktoren zur Wärmeerzeugung.

Abb. 1 (oben): Ganzkörper-Nah-Infrarot-Fluoreszenz-Bildgebung einer Maus nach Gabe von funktionalisierten magnetischen Nanopartikeln.

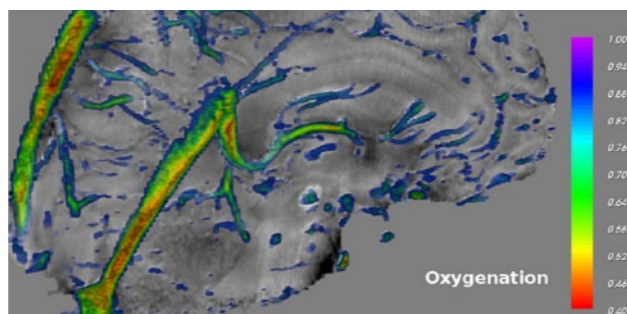
Optische Nah-Infrarot-Bildgebung von Tumoren mittels multiliganden Liposomen

(Prof. Dr. Ingrid Hilger) DFG 2011–2014

Die zentrale Innovation des Projektes liegt darin, die Sensitivität des bildgebenden Nachweises zu erhöhen, indem eine multifaktorielle Detektion von mehreren molekularen Zielstrukturen gleichzeitig verwirklicht wird. Eine weitere Besonderheit stellt die Aktivierung der Fluoreszenzemission ausschließlich nach Internalisierung des Kontrastmittels in den Zielzellen dar. Für diese Innovationen im Kontrastmitteldesign bilden Liposomen die ideale Grundlage.

Herausragende Leistungen

Die AG Experimentelle Radiologie war Gastgeber eines Workshops Molekulare Bildgebung „Mobi14“ im Oktober 2014 in Jena und bot in der „Summer School Molecular Medicine“ ein „In vivo imaging“-Praktikum an. Wissenschaftler der AG Medizinische Physik konnten zahlreiche Nachwuchspreise erringen, darunter Patrick Hiepe den Gorter Preis der ISMRM und Andreas Deistung den Gustav Bucky Preis 2014 der Berliner Röntgen-Gesellschaft.



In June 2014, the formerly two radiology institutes have been restructured into the Institute of Diagnostic and Interventional Radiology led by Prof. Dr. Ulf Teichgräber.

A new multi-axis angiography system on robotic ‚Siemens Artis zeego Q‘ was started up in April 2014 (Fig. 3). The system combines computed tomography and angiography in one device and saves so burdensome double examinations and additional contrast agent doses.

A refitted 3 T research MR scanner has been installed to a Prisma fit Upgrade system in the MRI-Building and commissioned in November 2014.

Research projects

Neuroimaging in course of multiple sclerosis

The investigator driven study, a monocentric, controlled, stratified longitudinal observation study is a cooperatively project of neurology, neuroradiology, medical physics and neuroimaging research group at the University Hospital Jena. Impact and therapeutic progress of multiple sclerosis is investigated by functional imaging using 3Tesla MRI scanner with 64 channel head coil.

MR imaging and spectroscopy of the back musculature after surgical spondylodesis

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

Multiparametric approach for characterizing the physiology of fatigue of back muscles

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

Further projects

Development of techniques for segmentation, quantification, and parameterization of the cerebral arterial and venous vascular system based on MRI data

Fig. 2 (p. 44): Visualization of Cerebral Vessel Oxygenation *in vivo*

Outstanding achievements

The Experimental Radiology Group organized the annual Convention of Molecular Imaging Network in Jena in October 2014 and carried out a hands-on training course on "In vivo imaging" within the Summer School Molecular Medicine.

Scientists of the Medical Physics Group were awarded young researchers prizes, so Patrick Hiepe was honoured with the Gorter award by the ISMRM and Andreas Deistung received the Gustav Bucky Prize 2014 of the Roentgen Society Berlin.



Fig. 3: Angiography system ‚Siemens Artis zeego Q‘

Multifun: Multifunctional Nanotechnology for selective detection and Treatment of cancer

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

Fig. 1 (p. 44): Whole body near infrared fluorescence imaging of a mouse after application of functionalized magnetic nanoparticles.

Optical near infrared imaging of tumors using multiligand liposomes

The central innovation of the project is to increase the sensitivity of imaging via the multifactorial detection of various molecular structures at the same time. A further peculiarity of the imaging tool consists of the detection of fluorescence activation exclusively after internalization of the contrast agent into the target cells. Liposomes provide an ideal base for these innovations in the design of contrast agents.

Publications

- Landgraf L, Ernst P, Schick I, Köhler O, Oehring H, Tremel W, Hilger I. A plasma protein corona enhances the biocompatibility of Au@Fe₃O₄ Janus particles. *Biomaterials*. 2014, 35:6986–97
- Schweser F, Deistung A, Sommer K, Reichenbach JR. Toward online reconstruction of quantitative susceptibility maps: Superfast dipole inversion. *Magn Reson Med*. 2013, 69:1582–94
- Ros C, Güllmar D, Stenzel M, Mentzel HJ, Reichenbach JR. Atlas-guided cluster analysis of large tractography datasets. *PLoS One* 2013, 8:e83847
- Deistung A, Schäfer A, Schweser F, Biedermann U, Turner R, Reichenbach JR. Toward in vivo histology: a comparison of quantitative susceptibility mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R2*-imaging at ultra-high magnetic field strength. *Neuroimage*. 2013, 65:299–314
- Fesl G, Holtmannspöetter M, Patzig M, Mayer TE, Pfefferkorn T, Brueckmann H, Schulte-Altdorneburg G. Mechanical thrombectomy in basilar artery thrombosis: technical advances and safety in a 10-year experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014, 37:355–61

Thematisch stehen im Vordergrund die Aufklärung der Mechanismen ausgewählter erblicher Krankheiten, die Erforschung der Mechanismen der Krebsentstehung, der Zellalterung sowie die Untersuchung chromosomaler Aberrationen und der Interphasekernstruktur.

Forschungsprojekte

Zellbiologische Grundlagen AP-5 assoziierter hereditärer spastischer Paraplegie

(Prof. Dr. Christian Hübner) DFG 2014–2017

Bei spastischen Paraplegien kommt es zur Degeneration corticospinaler Fasern und damit zu einer progredienten Gangstörung. Im vorliegenden Projekt wollen wir die zellbiologischen Grundlagen der klinisch sehr ähnlich verlaufenden Formen der SPG11, SPG15, und SPG48 aufklären, die alle im Zusammenhang mit dem erst kürzlich identifizierten Adaptorproteinkomplex-5 (AP-5) stehen.

Abb. 1 (S. 47): Elektronenmikroskopisches Bild einer degenerierenden Purkinje-Zelle eines Mausmodells für SPG11. Ablagerung elektronendichten Materials im Dendritenbaum (Pfeilspitzen). Zur Übersichtlichkeit wurde das Zytoplasma der Purkinje-Zelle gelb schattiert und der dazugehörige Zellkern in blau. (Maßstab: 10 µm; Zusammenarbeit mit dem Elektronenmikroskopischen Zentrum)

Die Rolle der DNA-methyltransferase-1 bei der Entwicklung und der Alters-assoziierten Reduktion kortikaler inhibitorischer Interneurone

(Dr. Geraldine Zimmer) DFG 2012–2015

Die Funktion der hochdiversen Gruppe GABAerger Interneurone ist äußerst kritisch für die Funktion des Neokortex als Sitz höherer kognitiver Leistungen. Bereits geringe Veränderungen in der Anzahl oder Komposition kortikaler Interneurone können zu neurologischen oder neuropsychiatrischen Störungen führen. Die Mechanismen der Interneuronen-Subtyp-Determinierung sind bisher weitestgehend unbekannt. Neben Transkriptionsfaktoren spielen auch epigenetische Mechanismen eine Rolle bei der neuronalen Differenzierung. Wir untersuchen den Einfluss von DNMT1 auf die Entwicklung und der alters-assoziierten Reduktion kortikaler Interneurone mittels konditionaler KO-Mauslinien.

Fehlendes Schmerzempfinden: Pathomechanismus der SCN11A-assoziierten Erkrankung

(PD Dr. Ingo Kurth) DFG 2014–2017

Eine Form des angeborenen fehlenden Schmerzempfindens wird durch eine spezifische Mutation im humanen *SCN11A*-Gen hervorgerufen. Das Gen kodiert den spannungsgesteuerten Natriumkanal $Na_v1.9$, der vorwiegend in peripheren Schmerzfasern exprimiert wird. Anhand von Mausmodellen wollen wir den Mechanismus der Schmerzunempfindlichkeit aufklären.

Vergleichende Analyse genetischer Veränderungen bei humanen und murinen soliden Tumoren

(PD Dr. Thomas Liehr) Wilhelm Sander-Stiftung 2013–2015

Weite Teile der Grundlagenforschung und Etablierung neuer Behandlungsstrategien basieren auf murinen soliden Tumorzelllinien (mTZL). Diese sind genetisch meist nur marginal untersucht, und vorliegende (sub-)chromosomale Veränderungen wenig oder gar nicht erfasst. Im vorliegenden Projekt werden 50 kommerziell erhältliche mTZL erstmals umfassend genetisch analysiert.

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

Hormon-regulierte Zellalterung – Nutzbar gegen Tumorstadium?

(Prof. Dr. Aria Baniahmad) Deutsche Krebshilfe e.V. 2011–2014

Androgene fördern die Proliferation von Prostata-Tumorzellen. Die Wirkung der Androgene wird über den Androgenrezeptor vermittelt. Wir konnten die Substanz Atrarsäure (AA) als einen aktiven Naturstoff isolieren, der zur Behandlung von Prostata-Hyperplasie (und –Krebs (PCa) eingesetzt wird. Wir konnten eine anti-Tumorstadium-Wirkung von Androgen-abhängigen und kastrations-resistenten humane PCa durch AA *in vivo* feststellen. Interessanterweise induziert AA irreversibel die zelluläre Seneszenz bei humanen PCa, verändert im Zellkern Chromatinstrukturen und hemmt dadurch die Tumorstadiumproliferation.

Weitere Projekte

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

(Prof. Dr. Christian Hübner) DFG (SPP 1665) 2014–2016

Role of NHE1 in the control of cell volume and cell death/survival

(Prof. Dr. Christian Hübner) DFG (RTG 1715) 2012–2017

Renale Chlorid-Kanäle und deren Bedeutung für die Blutdruckregulation

(Prof. Dr. Christian Hübner) Else-Kröner-Fresenius Stiftung 2014–2017

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

(PD Dr. Ingo Kurth, Prof. Dr. Christian Hübner) DFG 2012–2015

Geschlechterdimorphismus bei Sepsis: Sind Sexualhormonrezeptoren an dem Geschlechter-Unterschied beteiligt?

(Prof. Dr. Aria Baniahmad) BMBF (CSCC) 2013–2014

Herausragende Leistungen

Im September 2014 erhielt PD Dr. Thomas Liehr die Ehrendoktorwürde und die Goldmedaille der Yerevan State University. Die DFG bewilligte den Antrag „Molekulare Neurogenetik: Mechanismen sensorischer Signalverarbeitung und Ursachen der Neurodegeneration“ von PD Dr. med. Ingo Kurth für eine Heisenberg-Professur. Gemeinsam mit Dr. Enrico Leipold vom CMB Jena wurde PD Dr. Ingo Kurth mit dem 1. Preis in der Kategorie Grundlagenforschung des Förderpreises Schmerzforschung 2014 ausgezeichnet.

The focus of our research is the functional analysis of genetic disorders in model organisms, the mechanisms of carcinogenesis, cellular senescence, the investigation of chromosomal aberration and the structure of the interphase nucleus.

Research projects

Pathophysiology of AP-5 related HSP

In hereditary spastic paraplegia (HSP), fibers of the corticospinal tract are primarily affected, which results in a progressive spastic gait disorder. HSP is characterized by a broad genetic heterogeneity with more than 50 different loci (SPGs) identified to date. Here we propose to characterize the cellular defects in three different HSP subtypes SPG11, SPG15, and SPG48, which are closely connected to the recently identified adaptor protein complex 5 (AP-5, Fig. 1).

The role of the DNA-methyltransferase-1 in cortical interneuron development and age-related interneuron loss

Abnormalities in cortical interneuron number, composition and function have been implicated in a wide range of neurological disorders. Deciphering the developmental determinants sculpting their physiological diversity seems critical to understand causes for cortical dysfunction. Codes of transcription factors and specific signaling molecules regulate interneuron subtype development. Moreover, epigenetic mechanisms, like DNA methylation in particular, also govern developmental and age-related processes. We investigate the role of DNA-methyltransferase 1 (DNMT1) in interneuron development and in age-related alterations using conditional DNMT1 KO mice.

Inability to Experience Pain: Pathophysiology of the SCN11A disorder

A specific mutation in *SCN11A* causes the congenital inability to experience pain in humans. *SCN11A* encodes the voltage-gated sodium channel $Na_v1.9$ that is highly expressed in pain-sensing neurons. With our proposal we aim to understand the mechanism of pain insensitivity using mouse models.

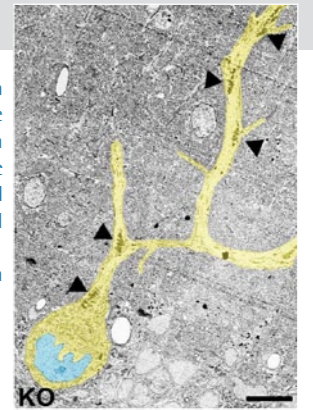
Comparative analysis of genetic alterations in human and murine solid tumors

Large areas of basic research and establishment of new treatment strategies are based on murine solid tumor cell lines (mTZL). These are genetically most often studied only marginally, and almost not characterized at the (sub)chromosomal level. Here, 50 commercially available mTZL are genetically characterized for the first time.

Hormone regulated cellular senescence – useful as an anti-tumor strategy?

Androgens promote the growth of normal prostate but also that of benign prostate hyperplasia and prostate cancer (PCa). Androgens mediate their effect through the androgen receptor, a ligand controlled transcription factor. We could isolate, identify and characterize the atraric acid as a natural and active compound. We show that atraric acid inhibits the growth of prostate cancer cells on cellular level as well as *in vivo*. Interestingly, AA induces irreversible cellular senescence, massive chromatin changes and inhibits of cell proliferation in PCa cells.

Fig. 1: Ultrastructural analysis of a degenerating Purkinje-cell in a mouse model for SPG11. Deposits with electron dense material in the dendritic tree (arrowheads). The cytoplasm and the nucleus is shaded in yellow and blue, respectively. (Scale bar: 10 µm; collaboration with the electron microscopic center)



Further Projects

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

Role of NHE1 in the control of cell volume and cell death/survival

Contribution of renal Chloride Channels to the regulation of blood pressure

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

Gender dimorphism in sepsis: Improvement by modulation of sexual hormone receptors?

Outstanding achievements

PD Dr. Thomas Liehr was awarded a honorary doctorate and the golden medal of the Yerevan State University in september 2014. PD Dr. Ingo Kurth was granted a DFG Heisenberg-Professorship in Molecular Neurogenetics. PD Dr. Ingo Kurth and Dr. Enrico Leipold (CMB Jena) were honored jointly with the advancement award for pain-related research 2014.

Publications

- Heinze C, Seniuk A, Sokolov MV, Huebner AK, Klementowicz AE, Sziártó IA, Schleifenbaum J, Vitzthum H, Gollasch M, Ehmke H, Schroeder BC, Hübner CA. Disruption of vascular Ca^{2+} -activated chloride currents lowers blood pressure. *J Clin Invest.* 2014. 124:675–86
- Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, Heinrich T, Giesselmann S, Baets J, Ebbinghaus M, Goral RO, Stöckert T, Hennings JC, Bergmann M, Altmüller J, Thiele H, Wetzel A, Nürnberg P, Timmerman V, De Jonghe P, Blum R, Schaible HG, Weis J, Heinemann SH, Hübner CA, Kurth I. A de novo gain-of-function mutation in *SCN11A* causes loss of pain perception. *Nat Gen.* 2013. 45:1399–404
- Antoine MW, Hübner CA, Arezzo JC, Hébert JM. A causative link between inner ear defects and long-term striatal dysfunction. *Science* 2013. 341:1120–3
- Beetz C, Koch N, Khundadze M, Zimmer G, Nietzsche S, Hertel N, Huebner AK, Mumtaz R, Schweizer M, Dirren E, Karle KN, Irintchev A, Alvarez V, Redies C, Westermann M, Kurth I, Deufel T, Kessels MM, Qualmann B, Hübner CA. A spastic paraplegia mouse model reveals REEP1-dependent ER shaping. *J Clin Invest.* 2013. 123:4273–82
- Gerstmann K, Pensold D, Symmank J, Khundadze M, Hübner Ch, Bolz J and Zimmer G. Thalamic afferents influence cortical progenitors via ephrinA5/EphA4 interactions (*Development*, Epub Dec 5, 2014, doi: 10.1242/dev.104927)

Das Institut für Pathologie ist an wesentlichen Forschungsverbänden beteiligt (BMBF-, EU-Projekte) und konnte selbst hochrangig geförderte Drittmittelprojekte (DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe) einwerben. Es ist umfänglich in die Lehre der medizinischen und der biologisch-pharmazeutischen Fakultät eingebunden und war an der Weiterentwicklung des Studienganges „Molekulare Medizin“ sowie des Neigungs-orientierten Medizinstudiums beteiligt. Unser Institut hat die Forschungscoordination im UniversitätsTumourCentrum inne und organisiert das jährliche Doktorandensymposium zur Krebsforschung in Dornburg.

Forschungsprojekte

Netzwerk Virtuelle Leber

(PD Dr. Olaf Dirsch) BMBF 2010-2015

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

PRIAT: Profiling der Therapieeffekte Antikörper-basierter zielgerichteter Behandlungsstrategien

(Prof. Dr. Alexander Berndt) EU 2012-2014

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

Histopathologische Untersuchung der Toxizität von Nanopartikeln in *In-vivo* und *Ex-vivo*-Modellen biologischer Barrieren

(Prof. Dr. Iver Petersen) BMBF 2010-2013

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

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

Charakterisierung von Differenzierungs-assoziierten Genen und Therapeutika beim Lungenkrebs

(Prof. Dr. Iver Petersen) Deutsche Krebshilfe e.V. 2008-2013

Karzinome des Respirationstraktes haben bei weitem die höchste Mortalität aller Malignome des Menschen. In den Vorläuferprojekten hatten wir zuerst das Homeobox Gen HOPX als ein potentiell differenzierungsassoziiertes Gen beim Lungenkrebs identifiziert und im laufenden Projekt wurden weitere solcher Gene funktionell charakterisiert, z.B. Desmokolli3 (DSC3) und Desmoplakin (DSP) (Desmosomen Protein), sowie Faktor H (Komplement Regulator). Außerdem wurde die klinische Relevanz untersucht.

Raman-Signaturen von Epithelzellen in unterschiedlichen Stadien der malignen Transformation im Tiermodell der Adenom-Karzinom-Sequenz im Kolon

(Prof. Dr. Iver Petersen) DFG 2011-2013

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

Abb. (S. 49): Immunhistochemischer Nachweis von β -Catenin als Progressionsmarker in Kolonkarzinomen unter Verwendung eines Gewebemikroarrays.

Weitere Projekte

Fast-FISH: Auswahl des Untersuchungsmaterials und Validierung der neuen und innovativen FISH-Techniken und Sonden

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

Tumor-Stroma-Interaktion und Phänotyptransition oraler Karzinomzellen: Einfluss auf Therapie-relevante EGFR-abhängige Signalwege

(Prof. Dr. Alexander Berndt) DFG 2011-2013

Doppel-CISH- und LCD-Array-Analysen zum Nachweis von Translokationen in Sarkomen

(Prof. Dr. Iver Petersen) BMBF (KMU-innovativ-3) 2009-2013

Die Rolle von GABARAP für Beginn und Progression von soliden Tumoren unter besonderer Berücksichtigung von Mammatumoren

(MSc. Firas-Subhi Salah) DAAD 2009-2013

Herausragende Leistungen

Dr. Linlin Yang wurde mit dem JIP Cancer Graduation Award 2013 ausgezeichnet.

The Institute of Pathology is partner in several integrated research projects (BMBF projects, EC projects) and has successfully applied for externally funded research projects (DFG, EU, BMBF, Deutsche Krebshilfe).

Furthermore, our institute was intensively involved in teaching at the medical and biological faculties, as well as in the improvement of the new degree program "molecular medicine" and of JeNOS. It is responsible for the research coordination in the University Tumour Centre and organizes the yearly Postgraduate Symposium on Cancer Research in Dornburg.

Research projects

Virtual Liver Network

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

PRIAT: Profiling Responders In Antibody Therapies

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

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

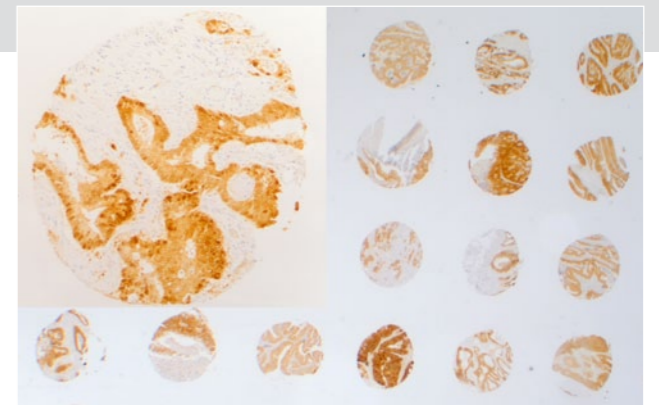
Our knowledge concerning interactions of nanoparticles (NP) with and transfer across biological barriers (placental barrier, blood-brain barrier) is extremely limited. Therefore, we investigate by means of histopathological techniques, the uptake and distribution of selective NP into target tissues.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

Characterization of differentiation-associated genes and therapeutics in lung cancer

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

Outstanding achievements

Dr. Linlin Yang received the JIP Cancer Graduation Award 2013 for his dissertation.



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

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

Fig. (above): Immunohistochemical evaluation of cellular localization of beta-catenin in colon adenocarcinoma samples to assess stages of malignant transformation using a tissue microarray (TMA). Insert: Photograph of one spot of the TMA representing a high degree of nuclear translocation of beta-catenin.

Further Projects

Fast-FISH: Validation of the new and innovative FISH technique and probes

Tumour-stroma interplay and phenotype transition of oral carcinoma cells: impact on therapy-relevant EGFR dependent signalling pathways

Double-CISH and LCD-Array analyses to detect translocation and partially also amplifications in sarcoma

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

Publications

- Chen Y, Yang L, Cui T, Pacyna-Gengelbach M, Petersen I. HOPX is methylated and exerts tumour suppressive function through Ras-induced senescence in human lung cancer. *J. Pathol* Oct. 2014, doi: 10.1002/path.4469.
- Berndt A, Büttner R, Gühne S, Gleinig A, Richter P, Chen Y, Franz M, Liebmann C. Effects of activated fibroblasts on phenotype modulation, EGFR signalling and cell cycle regulation in OSCC cells. *Exp Cell Res*. 2014, 322:402-14.
- Franz M, Hilger I, Grün K, Kossatz S, Richter P, Petersen I, Jung C, Gummert J, Figulla HR, Kosmehl H, Neri D, Berndt A, Renner A. Selective imaging of chronic cardiac rejection using a human antibody specific to the alternatively spliced EDA domain of fibronectin. *J Heart Lung Transplant*. 2013, 32:641-50.
- Fernandez-Cuesta L, et. al. CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2014, 4:415-22.
- Fernandez-Cuesta L, et. al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun*. 2014, 5:3518.

Das Institut für Pharmakologie und Toxikologie engagiert sich in der Lehre für Studierende der Humanmedizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin, Pharmazie, Klinische Pharmazie und Chemie. Forschungsschwerpunkt des Instituts sind die Funktion und die Regulation heptahelikaler Rezeptoren. 2013 wurde Prof. Dr. Eva Maria Neuhaus auf die W2-Professur für Molekulare Pharmakologie berufen.

Forschungsprojekte

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

(Prof. Dr. Eva Maria Neuhaus) DFG (SPP1392) 2013-2016

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

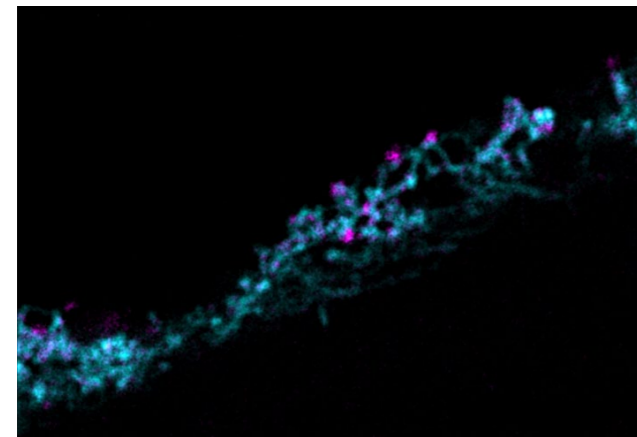


Abb. 1: Lokalisation von CNGA2 (magenta) in Zilien von olfaktorischen Neuronen (Markiert durch acetyliertes Tubulin, türkis) mit Dual-Color STED Mikroskopie liefert erste morphologische Hinweise auf diskrete Signaltransduktions-Mikrodomänen in den Zilien der sensorischen Neurone.

CXCL12-abhängige Entwicklung neuronaler Strukturen unter dem Einfluss des atypischen Chemokinrezeptors CXCR7

(Prof. Dr. Ralf Stumm) DFG 2012-2015

Das Chemokin CXCL12 und seine Rezeptoren CXCR4 und CXCR7 sind lebensnotwendig und entscheidend an der Entwicklung des Nervensystems und des kardiovaskulären Systems sowie der Blutbildung beteiligt. Auch Krankheitsprozesse wie Krebs und Metastasierung werden von CXCL12 beeinflusst. Während CXCR4 als konventioneller Chemokinrezeptor fungiert, der CXCL12-Signale über heterotrimer G-Proteine ins Zellinnere leitet, reguliert CXCR7 die Verfügbarkeit von CXCL12 im Gewebe. Das Projekt erforscht, wie CXCR4 und CXCR7 bei der Vermittlung der CXCL12-Signale im sich entwickelnden Nervensystem interagieren.

Abb. 2 (S. 52): Frontalschnitt durch den Kopf eines E16.5 Cxcr4-eGFP-transgenen Mausembryos, gefärbt für GFP (grün) und Peripherin (rot). Der Chemokinrezeptor CXCR4 wird im olfaktorischen Epithel, im Bulbus olfactorius und in Peripherin-positiven olfaktorischen Axonen exprimiert (Titelbild von The Journal of Neuroscience am 30. Oktober 2013).

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

Regulierte Endozytose und postendozytotischer Transport von Somatostatin-Rezeptoren

(Prof. Dr. Stefan Schulz) DFG 2014-2016

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

Regulation der Morphintoleranz durch alternatives Spleißen

(Prof. Dr. Stefan Schulz) DFG 2013-2015

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

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

(Prof. Dr. Ralf Stumm) DFG 2009-2015

Im depressiven Syndrom dürften Defekte bei der neuronalen Prozessierung von Belohnungssignalen dem geminderten Interesse an belohnenden Aktivitäten zugrunde liegen. Befunde, dass neue Körnerzell-Neurone an der Bildung des Kontext-Gedächtnisses beteiligt sind und dass hippocampale Neurogenese bei Depression affiziert ist, veranlassten unsere Untersuchung, ob hippocampale Neurogenese, Belohnung und Belohnungslernen in Verbindung stehen. Dazu verwenden wir konditionale knockout Mäuse, bei denen die gezielte Deletion des Chemokinrezeptors Cxcr4 in neuronalen Stammzellen schwere Neurogenesedefekte hervorruft.

Herausragende Leistungen

Das Modul Molekulare Pharmakologie unter Leitung des Modulverantwortlichen Prof. Dr. Ralf Stumm wurde vom fünften Studienjahrgang in Folge als das am besten unterrichtete Pflichtmodul des Masterstudiengangs Molekulare Medizin bewertet.

The Institute of Pharmacology and Toxicology Jena investigates function and regulation of heptahelical receptors and is involved with teaching students of medicine, molecular medicine, dentistry, pharmacy, clinical pharmacy and chemistry. Prof. Dr. Eva Maria Neuhaus was appointed as W2 Professor Molecular Pharmacology in 2013.

Research projects

Role of the scaffolding protein EBP50 in the vomeronasal organ – from protein interaction to physiology of pheromone detection

In most mammals, the vomeronasal system detects a variety of (semio) chemicals that mediate olfactory-driven social and sexual behaviors. Vomeronasal chemosensation depends on G protein-coupled receptors (V1R, V2R, FPR-rs) that operate at remarkably low stimulus concentrations, thus, indicating a highly sensitive and efficient signaling pathway. In the present proposal, we aim to identify and investigate PDZ domain-containing proteins as putative molecular organizers of signal transduction in vomeronasal neurons. Fig. 1 (p. 50): Localization of CNGA2 (magenta) in cilia of olfactory neurons (visualized by staining of acetylated tubulin, turquoise) with dual-color STED microscopy provides first morphological evidence for discrete signaling microdomains in the olfactory system.

CXCL12-dependent development of neural structures influenced by the atypical chemokine receptor CXCR7

The chemokine CXCL12 and the cognate receptors CXCR4 and CXCR7 exert vital functions and are critically involved in the development of the nervous system and cardiovascular system as well as hematopoiesis. While CXCR4 acts as conventional chemokine receptor transducing CXCL12 signals via heterotrimeric G proteins, CXCR7 regulates CXCL12 availability in tissues. The project explores how CXCR4 and CXCR7 interact in the process of CXCL12 signal transduction in the developing nervous system.

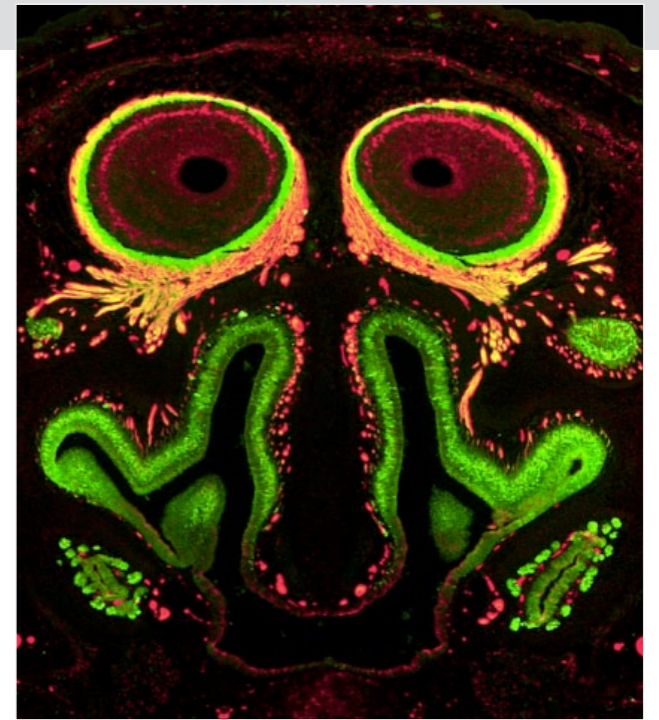
Fig. 2 (above right): Coronal head section of an E16.5 Cxcr4-eGFP transgenic mouse embryo, stained for GFP (green) and Peripherin (red). Chemokine receptor CXCR4 is expressed in the olfactory epithelium, olfactory bulb and peripherin-positive olfactory axons (Cover J Neurosci. 2013, 33).

Regulated endocytosis and post endocytotic trafficking of somatostatin receptors

The aim of this project is 1) to elucidate the mechanisms of phosphorylation and internalization of the sst3 somatostatin receptor, 2) to identify the pharmacological targets of new pan-somatostatin analogues 3) to determine the role of the receptor internalisation during diagnostic and therapeutic somatostatin receptor targeting, and 4) to analyze the molecular mechanisms and functional consequences of different dephosphorylation of sst2 and sst5 receptors.

Regulation of morphine tolerance by alternative Splicing

The aim of the project is 1) to determine the extent of opioid tolerance in a new TPD MOR knock in mouse (mutation of all C-terminal serine and threonine residues to alanine), 2) to characterize the contribution of GRK5-mediated signal transmission to desired and adverse effects of morphine in GRK5 knock out mice, 3) to elucidate the regulation and the functional consequences of μ -opioid receptor dephosphorylation by PP1 γ . 4.) to analyze opioid-mediated cAMP signals of endogenous μ -opioid receptors.



Importance of the chemokine SDF-1 for reward neurogenesis coupling in the hippocampus

We examine conditional knockout mice with a severe defect in hippocampal neurogenesis due to induced ablation of chemokine receptor Cxcr4 in neural stem cells. Self-stimulation of the endogenous reward system through implanted electrodes and shuttle box learning are central paradigms of the project. We find that defects in reward-neurogenesis coupling are associated with impaired reward learning and propose that newly formed neurons are required to associate reward with its context.

Outstanding achievements

Students of the masters program Molecular Medicine rated five years in a row the module Molecular Pharmacology with its module responsible Prof. Dr. Ralf Stumm as the best obligatory module.

Publications

- Abe P, Mueller W, Schütz D, MacKay F, Thelen M, Zhang P, Stumm R. CXCR7 prevents excessive CXCL12-mediated downregulation of CXCR4 in migrating cortical interneurons. *Development*. 2014, 141:1857-63
- Baumgart S, Jansen F, Binting W, Kalbe B, Herrmann C, Klumpers F, Köster SD, Scholz P, Rasche S, Dooley R, Metzler-Nolte N, Spehr M, Hatt H, Neuhaus E. The scaffold protein MUPP1 regulates odorant-mediated signaling in olfactory sensory neurons. *J. Cell Sci*. 2014, 127, 2518-27
- Glück L, Loktev A, Moulédous L, Mollerau C, Law PY, Schulz S. Loss of morphine reward and dependence in mice lacking G protein-coupled receptor kinase 5. *Biol Psychiatr*. 2014, 76, 767-774
- Memi F, Abe P, Cariboni A, MacKay F, Parnavelas JG, Stumm R. CXCR7 affects the migration of GnRH neurons by regulating CXCL12 availability. *J Neurosci*. 2013, 33:17527-37
- Just S, Illing S, Trester-Zeiditz M, Lau EK, Kotowski SJ, Miess E, Mann A, Doll C, Trinidad JC, Burlingame AL, von Zastrow M, Schulz S. Differentiation of opioid drug effects by hierarchical multi-site phosphorylation. *Mol. Pharmacology*, 2013, 83:633-39

Unsere Aufgabe im Universitätsklinikum Jena ist die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit den Mitteln der Physiotherapie (z.B. Krankengymnastik), physikalischen Medizin (z.B. Elektrotherapie) und Naturheilverfahren (z.B. Kneipp-Therapie).

Neben dem therapeutischen Schwerpunkt gibt es den Fachbereich „Klinische Rehaforschung“, über welchen verschiedene Forschungsprojekte realisiert werden.

Forschungsprojekte

Entwicklung eines kindgerechten FED-Therapiegerätes

(Prof. Dr. Ulrich Smolenski, Dr. Steffen Derlien) AiF 2013-2016

Die FED-Therapie (Fixation, Elongation, Derotation) wird bei der Behandlung von kindlicher Skoliose erfolgreich angewendet. Verfügbare Geräte besitzen derzeit noch erhebliches Verbesserungspotenzial. Ausgehend von den ermittelten Defiziten wurde ein neues, kindgerechtes Designkonzept entwickelt. Dieses liefert neben der technischen Weiterentwicklung einen erheblichen Mehrwert hinsichtlich der Benutzerfreundlichkeit und Ergonomie und schafft damit die Grundlage für eine gezielte, reproduzierbare und individuelle Behandlung der Patienten und einer Entlastung der Therapeuten.

Operation Team – Interprofessionelles Lernen in den Gesundheitsberufen

(Prof. Dr. Ulrich Smolenski) Robert Bosch Stiftung Laufzeit??

Langfristiges Ziel des Projektes ist es, durch interprofessionelle Ausbildungsformate die Krankenversorgung zu verbessern. Um dieses übergeordnete Ziel zu erreichen, wurden vier Teilziele formuliert:

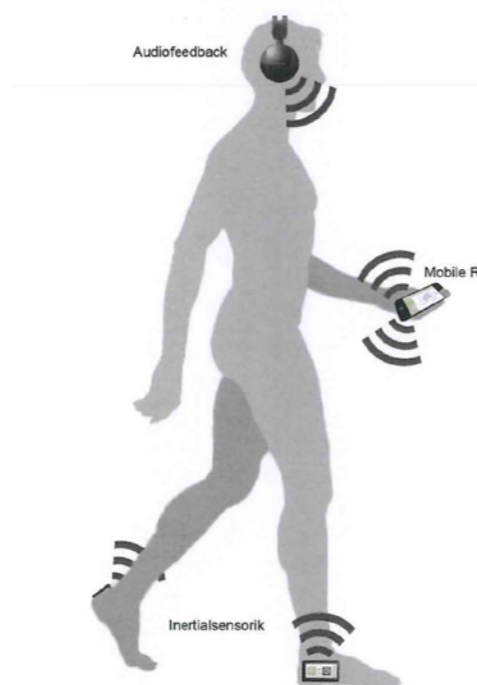
1. Entwicklung eines einrichtungs-, fach- und berufsgruppenübergreifenden Lehrangebotes;
2. Entwicklung und Implementierung innovativer Lehr- und Lernmethoden;
3. Sicherstellung der Nachhaltigkeit des neu entwickelten Lehr- und Lernangebotes;
4. Abschätzung des lehr- und gesundheitsökonomischen Effektes.

Multimodale muskuloskelettale Komplextherapie bei Patienten mit chronisch vertebralem Schmerzsyndrom

(Prof. Dr. Ulrich Smolenski) ANOA 2012-2013

Das Ziel der ANOA-Studie ist es, die multimodale muskuloskelettale Komplextherapie bei Patienten mit chronisch vertebralem Schmerzsyndrom auf ihr klinisches Gesamt-Outcome zu überprüfen. Als primäres Zielkriterium wurde die Veränderung der Schmerzintensität festgelegt. Die sekundären Zielkriterien beinhalten Veränderungen im Hinblick auf die Psychometrie, die Funktionalität, die Lebensqualität und den Schweregrad der Schmerzkrankung. Ergänzend wurde das Ausmaß der Arbeitsunfähigkeit des Patienten abgefragt.

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



Entwicklung eines mobilen Feedback-assistierten Therapiesystems zur Rehabilitation von Gangstörungen

(Maria Glöckner, Dr. Steffen Derlien) 2012-2015

In diesem Vorhaben soll das mobile Therapiegerät „RehaGait“ entwickelt werden, das erstmals ein eigenständiges und ortsungebundenes Feedback-assistiertes Training zur Wiederherstellung der alltagsrelevanten Gehfähigkeit von Patienten mit unterschiedlichen Gangpathologien ermöglicht. Hierzu ist ein neuartiges Sensor-konzept zur Messung räumlich-zeitlicher Gangparameter erforderlich. Eine Wissensbasis von relevanten Gangparametern für individuelle Therapiekonzepte soll erstellt und eine Mensch-Maschine-Schnittstelle patientenzentriert optimiert werden.

Abb. 1: (oben) *Et endeliquis quam sitatur aut ducitio eius volupta inum, sedis errum nos experrum faces dempedi officienis sequas est lita quaepe*

Manualmedizinischer Störungen im Säuglingsalter und ihre Bedeutung für die motorische Entwicklung

(Prof. Dr. Ulrich Smolenski, Dana Loudovici-Krug)
Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin 2012-2015

Das Ziel dieser Studienreihe ist die multizentrische Überprüfung von manualmedizinischen Behandlungseffekten mittels eines spezifizierten Symmetriescores bei Säuglingen mit infantiler Lage- und Haltungsasymmetrie. Sie dient der Vorbereitung einer randomisierten sowie placebokontrollierten Doppelblindstudie. Darüber hinaus werden eine Präzisierung des Symmetriescores sowie Validierung durchgeführt.

Herausragende Leistungen

Wissenschaftler des Instituts leiten das Projekt „Gesund mit Erfahrung“ im Rahmen des Gesundheitsnetzwerkes VorteilJena, das vom BMBF gefördert wird.

Our task at Jena University Hospital ist the treatment of patients with adequate means of physiotherapy (e.g. medical gymnastics), physical medicine (e.g. electrotherapy) and alternative medicine (e.g. Kneipp-Therapy).

Besides the therapeutical focus, there is the division „Clinical Rehabilitation Research“, which realizes different research projects.

Research projects

Development of a FED-therapy-device suitable for children

The FED-Therapy (Fixation, Elongation, Derotation) is applied successfully in the curative treatment for scoliosis in children. At the moment, available devices offer much room for improvement. Based on the determined deficits, a new design-concept suitable for children was developed. Besides the technical progress, it provides a considerable additional value due to usability and ergonomics. In this way, it establishes the basis for a specifically, repeatable and individual treatment for the patients as well as a relief for the therapist.

Operation Team – Interprofessional Learning in Health professions

The long-term goal of the project is to improve patient care by interprofessional education models. To achieve this superior goal, four subgoals have been formulated:

1. Development of an interdisciplinary course;
2. Development and implementation of innovative teaching and learning methods;
3. Sustainable development of the newly designed teaching and learning methods;
4. Assessment of the teaching and health-economic effect.

Multimodal musculoskeletal complex therapy for patients with chronic vertebrogenous pain syndrome

The aim of the ANOA-study is to verify the multimodal musculoskeletal complex therapy for patients with vertebrogenous pain syndrome concerning its clinical overall-outcome. The primary goal criterion ist the change of pain intensity. The secondary criteria include the changes due to psychometrics, functionality, life quality and degree of pain disease. Additionally, the extent of the patients' inability to work was prompted.

Development of a mobile feedback-assisted therapy system for rehabilitation of gait disorders

This project follows the aim to develop the mobile therapy device "RehaGait" which offers firstly the opportunity of an independent feedback-assisted training concerning the recovery of everyday relevant ambulatory ability of patients with several gait disorders. For that reason the development of a new sensing concept due to the measurement of spatio-temporal gait parameters is necessary. The intention includes creating a knowledge base of relevant gait parameters for individual therapy concepts as well as a human-machine-interface for patient-centred care.

Fig. 1 (p. 52) : *Et endeliquis quam sitatur aut ducitio eius volupta inum, sedis errum nos experrum faces dempedi officienis sequas est lita quaepe-dist, om*

Disorders concerning Manual Medicine in infancy and its meaning for the motoric development

The purpose of this study set is the multicentric verification of treatment outcome due to manual medicine by the help of a specific symmetry score for babies with infantile positional and postural asymmetry. It serves as preparation of an randomized and placebo-controlled double-blind study. Moreover a specification and validation will be conducted.

Outstanding achievements

Scientists at the institute manage the project „Healthy with experience“ as part of the health network VorteilJena, which is funded by the BMBF.

Publications

- Bocker B, Hoelig C, Smolenski UC. Orthesenmanagement bei Patienten nach Poliomyelitis anterior acuta. Phys Med Rehab Kuror. 2013, 23:16-21.
- Smolenski UC, Schwarz A, Ullrich S. Bewegungstereotype Validität visueller Betrachtung kontra Oberflächen-EMG. Man Med. 2013, 51:131-140.
- Best N, Best S, Loudovici-Krug D, Smolenski UC. Measurement of the mandible movements with a vernier caliper – an evaluation of the intrasession-, intersession- and interobserver-reliability. Cranio. 2013, 31:176-180
- Sossdorf M, Otto GP, Menge K, Claus RA, Lösche W, Kabisch B, Kohl M, Smolenski UC, Schlattmann P, Reinhart K, Winning J. Potential effect of physiotherapeutic treatment on mortality rate in patients with severe sepsis and septic shock: A retrospective cohort analysis. Crit Care. 2013, 28:954-958
- Scharschmidt R, Stutzig N, Derlien S. Die Effekte konservativer Interventionsmaßnahmen zur Behandlung von postnataler Inkontinenz. Phys Med Rehab Kuror. 2013, 23: 358-364.

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

Das Institut verantwortet die Lehre in den Fächern Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie sowie Psychosomatische Medizin und Psychotherapie an der Medizinischen Fakultät und bietet auch Lehrveranstaltungen für andere Disziplinen an, insbesondere die Betreuung von Diplom- und Bachelorarbeiten in der Psychologie.

Das Institut betreut einen Konsiliar- und Liaisondienst für das gesamte Universitätsklinikum mit Fokus auf psychotherapeutische, psychosomatische und psychoonkologische Angebote für stationäre Patienten. Es kooperiert mit der Psychiatrischen Universitätsklinik im Bereich der stationären psychosomatischen Psychotherapie.

Forschungsprojekte

Gesundheitsforschung: Vorbeugen durch Teilhabe

(PD Dr. Uwe Berger) BMBF 2014–2018

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

Abb. (S. 55): City-Light-Kampagne zur Gründung des Innovationsnetzwerkes VorteilJena. Zentrales Anliegen ist die Ermöglichung eines positiven Selbstwertes, eine Steigerung der Selbstwirksamkeit vor dem Hintergrund des „Prozessmodells gesundheitlichen Handelns“ und darauf aufbauend einer gemeinsamen Identität. Dies geschieht bei VorteilJena mit Blick auf die drei Bereiche:

- Steigerung von Selbstwirksamkeit und selbstbestimmtem Handeln,
- Vermeidung von Diskriminierung/Mobbing und Förderung von Toleranz,
- Förderung sozialer Teilhabe.

Präventionsforschung: Langzeitevaluation von Präventionsmaßnahmen

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

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

SMARAGD – Wirksamkeit von Gruppentherapie bei psychischen Störungen

(Prof. Dr. Bernhard Strauß, PD Dr. Jenny Rosendahl) BMBF 2013–2015

In systematischen Reviews und Meta-Analysen wird die Wirksamkeit von Gruppenpsychotherapie bei Patienten mit affektiven Störungen, Panikstörung, sozialer Phobie, Zwangsstörung, substanzinduzierten Störungen, post-traumatischer Belastungsstörung und Essstörungen hinsichtlich psychologischer und ökonomischer Ergebnismaße im Vergleich zu Wartelisten-Kontrollgruppen, Aufmerksamkeits-Kontrollgruppen und treatment-as-usual Kontrollgruppen sowie zu Einzel-Psychotherapie und Pharmakotherapie evaluiert.

Untersuchung der konvergenten Validität von Methoden der Erwachsenenbindungsforschung

(Prof. Dr. Bernhard Strauß) DFG 2011–2015

Die Studie untersucht Konvergenzen zwischen verschiedenen Bindungsinstrumenten und entwickelt bindungsdiagnostische Methoden weiter. In Kooperation mit dem Universitätsklinikum Dresden wird dafür an 175 Patienten mit Panikstörung und 175 gesunden Vergleichspersonen ein umfassendes Inventar an Bindungsmethoden (Adult Attachment Interview, Adult Attachment Projective, Erwachsenen-Bindungsprototypen-Rating, verschiedene Beziehungsfragebögen, impliziter Assoziationstest) eingesetzt.

Traumafolgestörungen bei kritisch kranken Patienten nach schwerer Sepsis

(PD Dr. Jenny Rosendahl) BMBF (CSCC) 2011–2013

Traumafolgestörungen sind häufige Folgen lebensbedrohlicher Erkrankungen wie der schweren Sepsis. Im Rahmen einer Längsschnittstudie werden 185 Sepsis-Patienten, die sich in einer postakuten Rehabilitationseinrichtung befinden, konsekutiv eingeschlossen und vier Wochen, drei Monate und sechs Monate nach Entlassung von der Intensivstation mittels Strukturierter Klinischer Interview für psychische Störungen (SKID) untersucht.

Weitere Projekte

Inanspruchnahme von Präventionsmaßnahmen bei Rückenschmerzen – Zusammenhänge zwischen psychosozialen und neuropsychologisch-morphologischen Variablen (Prof. Dr. Bernhard Strauß) BGN 2009–2014

Apricare – Bindung und Selbstmanagement bei Patienten mit Multimorbidität in der Primärversorgung (Prof. Dr. Bernhard Strauß) DFG 2012–2013

Qualitätssicherung in der ambulanten Psychotherapie in Bayern (Prof. Dr. Bernhard Strauß) KV Bayern 2010–2013

Sophonet – Prognostische Bedeutung von Bindungsmerkmalen für die therapeutische Beziehung und Interaktion in der Behandlung der sozialen Phobie (Prof. Dr. Bernhard Strauß) BMBF 2006–2013

Related to medical education, the institute covers teaching of the disciplines medical psychology, medical sociology as well as psychosomatic medicine and psychotherapy. In addition, the institute provides teaching for other disciplines, especially students of psychology who also have the opportunity to do their bachelor and master theses supervised by our institution.

Clinically, the institute organizes the consultation/ liaison service for large parts of the university hospital with a focus on psychotherapeutic, psychosomatic and psychooncological services for inpatients. The institute cooperates with the psychiatric hospital related to inpatient psychosomatic treatment.

Research projects

Health research: prevention through participation

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

Fig. (above): City light campaign at the start of the innovation network “VorteilJena”. Our central aims are to strengthen self-esteem and self-efficacy based on the “health action process approach” as well as to promote a common identity. Therefore, we focus on three domains:

- to increase self-efficacy and self-determined activity,
- to avoid social discrimination/mobbing and stimulate tolerance,
- to facilitate social participation.

Prevention Research: Longterm evaluation of preventive interventions

The study aims to describe the development of eating behaviour over the period of puberty in a longitudinal study. Risk factors for the development of eating disorders and obesity will be determined and the effects of established school-based programs for primary prevention will be investigated related to their long-term effects. Existing samples from Thuringian schools, already involved in a preceding project (2006–2009), provide the basis for the study.

SMARAGD – Systematic review and meta-analyses of small group treatment of psychological disorders

In systematic reviews and meta-analyses, the project evaluates the efficacy of small group treatment for patients with mood disorders, panic disorder, social phobia, obsessive-compulsive disorder, substance abuse, post-traumatic stress disorder, and eating disorders on psychological and economic outcomes compared to waitlist control groups, attention control groups, treatment as usual, as well as individual psychotherapy and pharmacological therapy.

Convergent validity of adult attachment measures

The aim of this study is to explore convergences between self-reported attachment characteristics and interview ratings and to refine existing attachment measures. In cooperation with the University Hospital Dresden, 175 patients with panic disorder and 175 healthy persons will be assessed using an extensive inventory of attachment procedures (Adult Attachment Interview, Adult Attachment Projective, Adult Attachment Prototype Rating, different self-report measures, Implicit Association Test).



Stress disorders following critical illness in patients with severe sepsis

Acute and post-traumatic stress disorders are common consequences of life-threatening events such as severe sepsis. Within a longitudinal study, 185 patients who suffered from sepsis and are treated in a post-acute rehab hospital will be consecutively enrolled and explored four weeks, three months, and six months following ICU discharge. Patients will be interviewed using the Structured Clinical interview for DSM disorders.

Further projects

Utilization of preventive measures for back pain – Correlations between psychosocial and neuropsychological/morphological variables

Apricare – Adult Attachment in Primary Care

Quality assurance in outpatient psychotherapy in Bavaria

Sophonet – Prognostic significance of attachment style for therapeutic relationship and interaction in the treatment of social phobia

Publications

- Leichsenring F, Salzer S, Beutel ME, Herpertz S, Hiller W, Hoyer J, Huesing J, Joraschky P, Nolting B, Poehlmann K, Ritter V, Stangier U, Strauss B, Tefikow S, Teisman T, Willutzki U, Wiltink J, Leibing E: Long-term outcome of psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2014, 171:1074–82.
- Rosendahl J, Brunkhorst F, Jaenichen D, Strauss B: Physical and mental health in patients and spouses following intensive care of severe sepsis: a dyadic perspective on long-term sequelae testing the Actor-Partner Interdependence Model. *Crit Care Med*. 2013, 41:69–75.
- Rosendahl J, Tigges-Limmer K, Gummert J, Dziewas R, Albes JM, Strauss B. Bypass surgery with psychological and spiritual support (the Bypass study): Results of a pragmatic trial based on patients' preference. *Psychother Psychosom*. 2013, 82:35–44.
- Tefikow S, Barth J, Maichrowitz S, Beelmann A, Strauss B, Rosendahl J. Efficacy of hypnosis in adults undergoing surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev*. 2013, 33:623–636.
- Berger U, Schaefer JM, Wick K, Brix C, Bormann B, Sowa M, Schwartze D, Strauss B. Effectiveness of Reducing the Risk of Eating-Related Problems Using the German School-Based Intervention Program, “Torera”, for Preadolescent Boys and Girls. *Prev Sci*. 2014, 15:557–569.

Das Institut für Rechtsmedizin umfasst fünf Arbeitsbereiche: Forensische Medizin, Forensische und Klinische Toxikologie, Forensische Genetik, Forensische Biomechanik und Forensische Entomologie. Seit 2007 ist das Institut für forensische Untersuchungen nach DIN EN ISO 17025 akkreditiert und seit 2012 auch nach DIN EN ISO 17020.

Im Juni 2014 hat der Arbeitsbereich Forensische Genetik die Ausschreibung „Externe DNA-Analysen“ des Thüringer Landeskriminalamtes gewonnen.

Forschungsprojekte

Traumatische Bandscheibenvorfälle der HWS

(Dr. Holger Muggenthaler) 2012-2015

Ob und bei welchen Lastfällen isolierte traumatische Bandscheibenvorfälle in der Halswirbelsäule entstehen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zur Beurteilung der Adäquanz eines Traumas für einen möglichen Kausalzusammenhang Trauma - Bandscheibenvorfall sind unter biomechanischen Gesichtspunkten aufgearbeitete Fälle von großem Interesse. Hierzu werden Krankenakten mit der Diagnose „traumatischer Bandscheibenvorfall“ hinsichtlich Lastfall, Symptomatik und Verletzungsschwere ausgewertet.

Etablierung einer hundespezifischen STR-Analyse für die forensische Fallarbeit

(Dr. Juliane Strien) 2014-2016

Ziel des Projektes ist die Entwicklung einer Methode zur caninen Individualisierung anhand von DNA-Längenpolymorphismen. Wir validieren 15 bereits veröffentlichte autosomale Short-Tandem-Repeats sowie einen geschlechtstypischen SRY-Marker (Wictum et al., 2013) in einer Multiplex-PCR und einer anschließenden Analyse durch Kapillarelektrophorese und entwickeln somit eine schnelle Methode der Identifizierung von Hunden. Diese kann für die forensische Individualisierung (z.B. nach Bissen) oder für Abstammungsuntersuchungen angewandt werden.

Muskelsatzstellen als Artbestimmungsmerkmal bei Fliegenmaden

(Dr. rer. nat. Senta Niederegger) 2013-2015

Wir haben eine neue Methode zur Artbestimmung bei Schmeißfliegenmaden etabliert. Im ersten Teil wurden Muskelsatzstellenmuster (MAS) forensisch relevanter Fliegenmaden aus Thüringen analysiert und beschrieben. Im zweiten Teil untersuchten wir die Veränderungen dieser Muster während der Entwicklung. Die aktuelle Studie vergleicht MAS Muster nahe verwandter Vertreter der Gattung *Lucilia*, die wir aus Polen erhalten haben. Im nächsten Abschnitt werden wir MAS Muster von Fleischfliegen untersuchen.

Rechtsmedizinische, juristische und soziale Aspekte der häuslichen Gewalt

(Prof. Dr. Gita Mall, Dr. Stefanie Drobnik) 2010-2016

Im Rahmen dieses Projektes erfolgt in Zusammenarbeit mit der Landesstelle Gewaltprävention des Thüringer Ministeriums für Soziales, Familie und Gesundheit eine umfassende Auswertung der staatsanwaltlichen Ermittlungsakten aller 4 Staatsanwaltschaften Thüringens von Ermittlungsverfahren bei häuslicher Gewalt. Ziel ist die Herausarbeitung rechtsmedizinischer, juristischer und sozialer Aspekte mit besonderem Augenmerk auf den Stellenwert der rechtsmedizinischen Untersuchung.

Direktorin: Prof. Dr. Gita Mall
Adresse: Fürstengraben 23, 07743 Jena
info.rechtsmedizin@med.uni-jena.de
www.remed.uniklinikum-jena.de

Finite-Elemente-Simulation der postmortalen Leichenabkühlung mit aus CT-Daten generiertem Modell

(Prof. Dr. med. Gita Mall) 2013-2018

Zur Verbesserung der temperaturgestützten Todeszeitschätzung entwickeln das Institut für Rechtsmedizin Jena und das Konrad-Zuse-Institut Berlin ein Finite-Elemente-Modell (FE), welches aus Segmentierungsdaten von Leichen-CTs automatisch erstellt wird und die physikalischen Vorgänge einer individuellen postmortalen Abkühlung simuliert.

In der als Pilotprojekt angelegten 1. Phase wird ein FE-Modell aus semiautomatisch gewonnenen CT-Segmentierungsdaten eines Gewebephantoms generiert. Dazu wurden CT-Parameter optimiert und ein Gewebephantom mit drei Hauptgewebetypen (Imitate: Fett, Muskel, Knochen) hergestellt zum Test des Segmentierungsalgorithmus, FE-Generierung und Abkühlungssimulation.

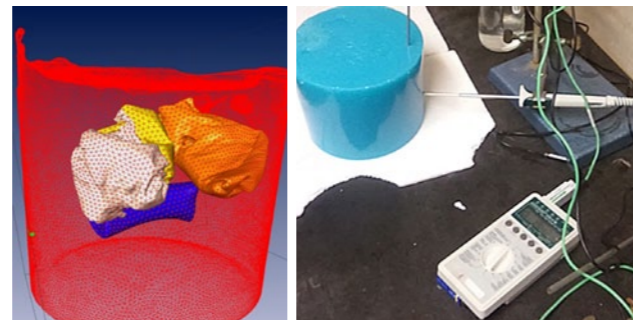


Abb.: links: Finite-Elemente-Modell des Gewebephantoms (blau: Knochen, orange: Fett, weiß: Muskel, gelb: Luft, rot: Trägermaterial Wirogel); rechts: Temperaturmessung an einem Gewebephantom bei der Abkühlung

Weitere Projekte

Metabolismus von Arznei- und Giftstoffen durch Leichen besiedelnde Pilze

(PD Dr. Frank Theodor Peters) bis 2016

Herausragende Leistungen

Der Arbeitsbereich Forensische Genetik hat an der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin 2013 den Posterpreis gewonnen.

The institute of forensic medicine comprises five work units: forensic medicine, forensic and clinical toxicology, forensic genetics, forensic biomechanics and forensic entomology. Since 2007 the institute is accredited for forensic investigations according to DIN EN ISO 17025 and since 2012 additionally according to DIN EN ISO 17020.

The bid for "external DNA-analyses" of the State Office of Criminal Investigations Thuringia was won in June 2014.

Research projects

Traumatic cervical disc prolapses

There is a controversy on the occurrence of isolated traumatic cervical disc prolapses, e. g. without concomitant fractures of the adjacent vertebrae. Well documented case reports could help medical experts to assess the causality between accident and disc prolapse. The objective of this retrospective study is to analyse patients' records with diagnosis traumatic cervical disc prolapse in terms of loading conditions, symptoms and overall injury severity.

Development of a dog-specific STR analysis

The aim of the project is to develop a method for canine individual typing based on DNA length polymorphisms. We validate 15 autosomal short tandem repeats (STR) already published, and a gender-typical SRY marker (Wictum et al., 2013) in a multiplex PCR and a subsequent analysis by capillary electrophoresis. Thus, we develop a rapid method of identifying dogs. This can be used for forensic individual typing (for ex. after bite) or ancestry tests.

Muscle attachment sites as species determination tool in fly larvae

We found a new method for species determination in blowfly larvae. In the first part of the study patterns of muscle attachment sites (MAS) in forensically important blowflies from Thuringia were analyzed and described. In the second part changes of MAS patterns during development of the larvae was investigated. The current study compares MAS patterns from different species belonging to the genus *Lucilia*. The next part will be the investigation of MAS patterns in flesh flies (*Sarcophaga* spp.).

Medical, legal and social bearings of domestic violence

In cooperation with the State Office for Violence Prevention and the Thuringian Administration for Social Matters, Family and Health a broad processing of files of all four public prosecution departments in Thuringia regarding domestic violence will be conducted. Aim of the study is the identification of medical, legal and social bearings with special regard to the significance of forensic enquiries.

Finite-Element-Simulation of postmortem cooling based on CT Model of corpses

To improve the current temperature death-time-estimation the Institute of Forensic medicine develops in cooperation with the Konrad-Zuse-Institute Berlin (Mathematics for Life and Materials Sciences) an enhanced FE model using automatic segmented CT-data of corpses. The individualized FE model simulates the physical mechanisms of heat transfer.

Representing a pilot study, phase 1 aims at the optimization of CT-parameters and creation of an artificial tissue phantom (main components are imitations of fat, muscle, bone). The segmentation algorithm is tested for FE model generation and simulation of heat transfer.

Fig. (p. 56): left: Finite elements model of an artificial tissue phantom (blue: bones, orange: fat, white: muscle, yellow: air, red: base material Wirogel); right: Temperature measurements on a tissue phantom

Further projects

Metabolism of drugs and poisons by fungi colonizing cadavers

Outstanding achievements

The Division for Forensic Genetics won the award for best poster at the annual conference of the German Society of Legal Medicine 2013.

Publications

- Hubig M, Muggenthaler H, Mall G. Confidence intervals in temperature-based death time determination. Leg Med (Tokyo). 2014 Aug 27. doi: 10.1016/j.legalmed.2014.08.002.
- Niederegger S, Miroshchnikov A, Spiess R. Marked for life: muscle attachment site patterns in blowfly larvae are constant throughout development. Parasitol Res. 2013. 112:347-55.
- Hubig M, Sanft J, Muggenthaler H, Mall G. Setting the boundaries of prior influence on kinship relation testing: the case of many hypotheses. Int J Legal Med. 2013. 127:1055-63.
- Lange S, Muggenthaler H, Hubig M, Mall G. The forensic relevance of hypothermia in living persons--literature and retrospective study. Forensic Sci Int. 2013. 231:34-41.
- Martinez-Ramirez JA, Walther G, Peters FT. Studies on drug metabolism by fungi colonizing decomposing human cadavers. Part II: biotransformation of five model drugs by fungi isolated from post-mortem material. Drug Test Anal. 2014 Jun 4. doi: 10.1002/dta.1669.

Direktor: Prof. Dr. med. Konrad Reinhart
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Konrad.Reinhart@med.uni-jena.de
www.kai.uniklinikum-jena.de

Der Schwerpunkt klinische und translationale Sepsisforschung wurde durch die positive Begutachtung des Center for Sepsis Control and Care und die Bewilligung eines "Meta ZIKs" zwischen dem Zentrum für Innovationskompetenz Septomics und dem ZIK-Fun-Gene in Greifswald weiter gestärkt. Sepsis kann so in einmaliger Weise von der Grundlagenforschung bis zur Versorgungsforschung untersucht werden. Mit SmartDyeLivery wurde ein weitere Firma aus der KAI ausgegründet. Der Schmerzscherpunkt und die Forschung zu Fragen der Ethik und Kommunikation auf der Intensivmedizin strahlen national und international aus.

Forschungsprojekte

Zelltyp-spezifische Wiederherstellung zentraler Zellfunktionen

(Prof. Dr. Michael Bauer) BMBF (CSCC), DFG (RTG 1715) 2012-2015

Inhibitoren zentraler Signalwege der Zelle wie PI3Kinase werden in hochspezifischen Nanopartikeln zu therapeutischen Zwecken formuliert, die in Abhängigkeit von Farbstoffen zielgerichtet zu Leber- oder Nierengewebe transportiert werden. Die Farbstoffmarkierung ermöglicht zudem die Überwachung des Transports durch optische Verfahren, wie Intravitalmikroskopie oder nicht-invasiv durch multispektrale optoakustische Tomographie. Das Verfahren eignet sich damit als fundamental neuer 'Werkzeugkasten', um Medikamente nebenwirkungsarm in Zellen und Gewebe zu transportieren. Insbesondere sollen small interfering RNA-Moleküle (siRNAs), die spezifisch hochselektiv Gene, die unterschiedlichste Proteine kodieren, stumm schalten können, in Zielzellen gebracht werden, um diese dort ohne Nebenwirkungen auf andere Gewebe zu hemmen.

Abbildung (S. 59): Schematische Darstellung eines sphärischen Nanopartikels aus Poly-Laktid-co-Glykolsäure (PLGA). Zum Schutz und zur Stabilisierung ist dieser mit einer dünnen Alkoholschicht (grün) umgeben. Um eine spezifische Aufnahme in Hepatozyten zu erreichen, exponiert er einen nah-infrarot fluoreszierenden Farbstoff DY-635 (blau), einen Liganden für hepatische Transporter.

Rolle der sauren Sphingomyelinase und des Lipidmediators Sphingosin-1-Phosphat bei Entstehung, Progression und Resolution des Sepsis-assoziierten Organversagens

(Prof. Dr. Markus H. Gräler, PD Dr. Ralf Alexander Claus) DFG, BMBF (CSCC) 2012-2015

Metaboliten von Sphingolipiden wie Ceramid und Sphingosin-1-phosphat (S1P) regulieren zahlreiche zelluläre Prozesse, die bei der Regulation der Wirtsantwort wie Antigenpräsentation, Lymphozyten-Migration und Aufrechterhaltung der vaskulären Integrität von Bedeutung sind. In einem übergreifenden Projekt wurden die zugrunde liegenden Lipid-Signalwege untersucht, um die Auswirkungen der Manipulation von Ceramid und S1P-Signalen in experimentellen Sepsismodellen zu beurteilen. Hemmung des S1P-abbauenden Enzyms oder Stimulation der S1P-Rezeptoren verbesserten die Mortalität und Morbidität (Hypothermie und Körpergewichtsverlust). Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Modulation der S1P-Signalwege eine erhöhte Toleranz gegenüber systemischen Infektionen vorzugsweise durch Stabilisierung der Endothelbarriere erzeugt. Ceramid, welches transient in Herzgewebe bei Sepsis gebildet wird, wirkt als Regulator der Herzfunktion, die durch die Stabilisierung des Ceramidgehalts durch funktionelle Inhibition verbessert wurde. Auch die Hemmung der Ceramid-Bildung wirkt Leberschäden bei Sepsis entgegen und verhindert die Manifestation einer Leberfibrose als langfristige Folge der Sepsis.

Akutschmerzregister zur Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie

(Prof. Dr. Winfried Meissner) seit 2009

Das initial von der EU geförderte Registerprojekt PAIN OUT sowie das deutsche Pendant QUIPS dienen der Qualitätsverbesserung der postoperativen Schmerztherapie sowie der Versorgungsforschung. Ein internetbasiertes Benchmark- und Feedback-System erfasst, analysiert und berichtet die Qualität der Schmerztherapie. Ferner erlauben die Register eine Analyse der Behandlungseffektivität unter Bedingungen der klinischen Routine. Mit mehr als 350.000 Datensätzen und 200 teilnehmenden Kliniken stellen sie die weltweite größte Schmerz-Datenbank dar.

MEDUSA: Medizinisches Weiterbildungsprogramm zur Fokuskontrolle und Antibiotikatherapie bei Sepsis

(Prof. Dr. Konrad Reinhart, Dr. Frank Bloos) BMBF (CSCC) 2010-2015

Diese multizentrische Studie soll die Effektivität eines multimodalen Weiterbildungsprogramms auf die Dauer von Diagnose der schweren Sepsis bis zur Gabe des ersten Antibiotikums untersuchen. Es soll eine Verkürzung dieser Dauer und damit eine Verringerung der Sterblichkeit erreicht werden. In einem Cluster Randomized Trial wird eine Kontrollgruppe (Konventionelles Weiterbildungsprogramm) mit einer Interventionsgruppe (Multimodales Weiterbildungsprogramm mit Change Management) verglichen.

Herausragende Leistungen

Die PAIN OUT-Projektgruppe organisierte das internationale Symposium "Excellence in pain management after gynaecologic and obstetric surgery", das im November 2014 in Brüssel stattfand. Für seinen Fortbildungsvortrag „Schmerztherapie bei Intensivpatienten" wurde Prof. Dr. Winfried Meißner mit dem Best Teaching Award 2013 der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin ausgezeichnet. Ebenfalls 2013 erhielt Prof. Meißner den 2. Förderpreis der Deutschen Schmerzgesellschaft in der Kategorie klinische Schmerzforschung.

The focus for clinical and translational sepsis research was strengthened by granting of the Center for Sepsis Control and Care and of a Meta-ZIK consortium joining the Centre for Innovation Competence (ZIK) Septomics with ZIK-Fun-Gene in Greifswald. Thus, the sepsis syndrome is explored in projects ranging from basic up to health services research in a unique manner. SmartDyeLivery is a further spin-off company out of ongoing research. The pain research network and the projects towards ethical issues and communication at ICU boost our recognition nationally and internationally.

Research projects

Cell type-specific recovery of cellular key functions

Inhibitors of pathways regulating cellular stress response such as PI3K are formulated for therapeutical purposes in highly specialized nanoparticles, which are selectively targeted to hepatic or renal tissue. Due to the dye labelling, monitoring of transport and cellular uptake is easily to perform by optical techniques such as intra-vital microscopy and (non-invasively) by multi spectral optoacoustic tomography. Hence, the approach is a fundamental new tool to target drugs into cells and tissues. Especially, small interfering RNA, which are capable to deactivate a plethora of genes, will be used to ameliorate the tissues' response without adverse effects.

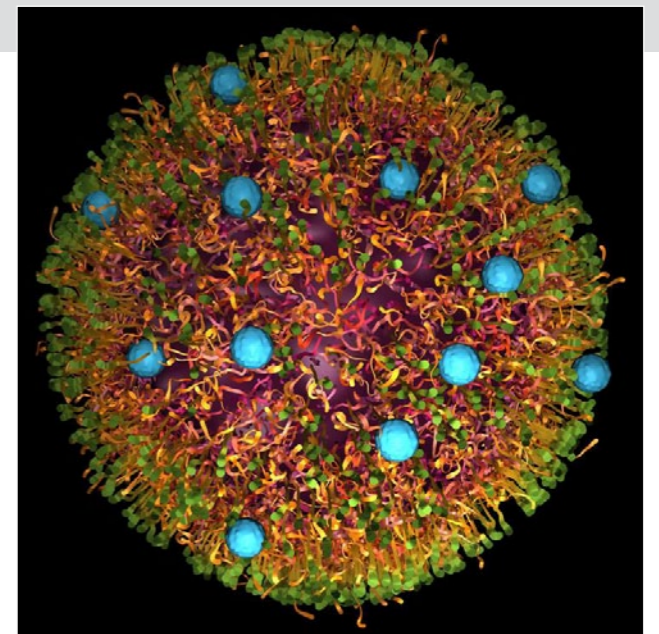
Fig. (right above): Schematic illustration of spherical poly-lactid-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticles. For protection and stabilization the nanoparticles are covered by a thin layer of alcohol (green). To facilitate a cell-type specific uptake in hepatocytes the nanoparticles are decorated with DY-635, a near infrared fluorescent dye and ligand for uptake by hepatic biotransporters.

Role of acidic sphingomyelinase and sphingosine-1-phosphate in onset, progression and recovery of sepsis-associated organ failure

Metabolites of sphingolipids including ceramide and sphingosine 1-phosphate (S1P) regulate multiple cellular processes that are potentially involved in the regulation of host response, including antigen presentation, lymphocyte egress, and maintenance of vascular integrity. This joint effort in analyzing underlying lipid signaling pathways explored the impact of manipulating S1P and ceramide signaling in experimental polymicrobial sepsis in mice. Firstly, inhibition of the S1P-degrading enzyme or stimulation of S1P-receptors improved survival rates, and reduced sepsis-elicited hypothermia and body weight loss. Our results indicate that modulation of S1P signaling mainly increased tolerance against systemic infection by stabilizing endothelial barriers rather than enhancing immune protective mechanisms. Ceramide transiently generated in heart tissue was found to function as a regulator of cardiac function during sepsis, which was improved by stabilization of ceramide content by functional inhibition. Also, inhibition of ceramide generation in liver tissue ameliorated liver damage as well as development of hepatic fibrosis as a long term consequence of sepsis.

Registry on acute pain

PAIN OUT (initially funded by FP7) and QUIPS are large registry projects collecting patient-reported outcomes and clinical data in postoperative pain. They enable an optimized treatment of patients and allow public health research by analysis of pain management in clinical routine. With more than 350.000 data sets and 200 participating hospitals they are the largest pain registry worldwide



MEDUSA: Medical Education for Sepsis Source Control & Antibiotics

This multicenter study investigates the impact of a multifaceted continuous medical education (CME) program on the delay between diagnosis of severe sepsis and administration of first antimicrobial therapy. It is the purpose of the study to shorten this delay and, therefore, reduce mortality. In a cluster randomized trial, we compare a control group (conventional CME) with an intervention group (multifaceted CME with change management).

Outstanding achievements

The PAIN OUT group organized the international symposium on "Excellence in pain management after gynaecologic and obstetric surgery" in Brussels in 2014.

In 2013, Prof. Winfried Meißner was awarded the Best Teaching Award of DIVI and the prize for clinical pain research of the German Pain Society.

Publications

- Hartog CS, Natanson C, Sun J, Klein HG, Reinhart K. Concerns over use of hydroxyethyl starch solutions. *BMJ*. 2014, 349:g5981.
- Press AT, Traeger A, Pietsch C, Mosig A, Wagner M, Clemens MG, Jbeily N, Koch N, Gottschaldt M, Bézière N, Ermolayev V, Ntziachristos V, Popp J, Kessels MM, Qualmann B, Schubert US, Bauer M. Cell type-specific delivery of short interfering RNAs by dye-functionalized theranostic nanoparticles. *Nat. Commun*. 2014. 5:5565.
- Jbeily N, Suckert I, Gonnert FA, Acht B, Bockmeyer CL, Grossmann SD, Blaess MF, Lueth A, Deigner HP, Bauer M, Claus RA. Hyperresponsiveness of mice deficient in plasma-secreted sphingomyelinase reveals its pivotal role in early phase of host response. *J Lipid Res*. 2013, 54:410-24.
- Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*, 2013, 118:934-44
- Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014, 18:R42.

Wir führen das vollständige Spektrum der ophthalmologischen Operationen durch, Schwerpunkte dabei sind Cataract-, Glaskörper- und Netzhaut-Operationen. Dafür stehen modernste diagnostische Verfahren und spezielle ophthalmologische Laser zur Verfügung.

Forschungsschwerpunkt ist die funktionelle Bildgebung der Retina, insbesondere die Untersuchung von Blutflussänderungen und der Sauerstoffsättigung sowie der Fluoreszenzlebensdauer. Hierzu steht seit Anfang 2013 ein auf eigenen Entwicklungen basierendes Prototypgerät der Fa. Heidelberg Engineering zur Verfügung.

Forschungsprojekte

Nichtinvasive Untersuchung des retinalen Stoffwechsels mittels Fluoreszenzlebensdauer- und -anisotropiemessungen zellulärer Redoxzustände für die Frühdiagnose bei neurodegenerativer Erkrankungen

(Dr. Martin Hammer) DFG 2013-2016

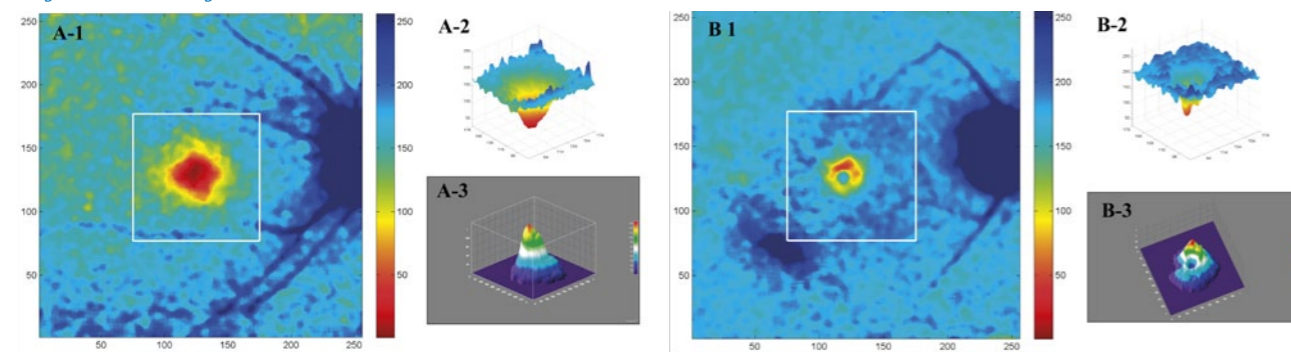
Die von uns betriebene Entwicklung der Fluoreszenzlebensdauer Ophthalmoskopie (FLIO) liefert Daten zur spektralen und zeitlichen Charakteristik der Eigenfluoreszenz des Augenhintergrundes (FAF) und ermöglicht damit die genaue Charakterisierung der Mikroumgebung endogener Fluorophore. Das erlaubt die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

Zuordnung verschiedener Fluoreszenzlebensdauern zu bestimmten zellulären Schichten des Augenhintergrundes

(Lydia Sauer) IZKF 2013-2014

Die Makula lutea wurde mit Fluoreszenzlebensdauer Ophthalmoskopie (FLIO) hinsichtlich der Möglichkeit der Unterscheidung retinaler Fluoreszenz von der des Pigmentepithels und des Einflusses des Makulapigmentes (MP) untersucht. Sowohl die optische Dichte des MP als auch Probandenalter und retinale Anatomie beeinflussen die Fluoreszenzlebensdauer.

Abbildung: Makuläre Fluoreszenzlebensdauer ist mit dem Makulapigment assoziiert: Gesunde Probandin (A) und Patientin mit durchgreifendem Makulaforamen (B) (Farbcodiertes Autofluoreszenz Lifetime Bild der Netzhaut A/B-1, 3D Lifetime Projektion der Makularegion A/B-2, zugehörige Verteilung des makulären Pigmentes A/B-3)



komm. Direktorin: PD Dr. Regine Augsten
Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena
Regine.Augsten@med.uni-jena.de
www.augenklinik.uniklinikum-jena.de

Untersuchung der vaskulären Blutflussregulation und der Sauerstoffsättigung retinaler Gefäße sowie der Autofluoreszenzeigenschaften des Augenhintergrundes bei Glaukom

(Lisa Ramm) IZKF 2013-2014

Die retinale Sauerstoffsättigung und die Gefäßdurchmesser sowie deren Änderung unter Flickerlicht wurden bei 41 Glaukompatienten und 40 Kontrollen gemessen. Die Reduktion der arterio-venösen Sauerstoffsättigungsdifferenz bei Glaukom deutet auf einen reduzierten Sauerstoffbedarf aufgrund degenerierter Nervenfasern hin. Die geringere Änderung der venösen Durchmesser und Sauerstoffsättigung unter Flickerlicht kann ein Hinweis auf eine Beeinträchtigung des Blutflusses sein.

Weitere Projekte

Funktionelle Bildgebung am Fundus der Maus

(Dr. Martin Hammer) 2013 - 2015

Multizentrische Studie zur Oximetrie bei Zentralvenenverschluss

(Dr. Martin Hammer) 2014 - 2015

Multizentrische Studie Fluoreszenzlebensdauer Ophthalmoskopie bei diabetischer Retinopathie

(Johanna Schmidt) IZKF 2014-2015

Fluoreszenzlebensdauer Ophthalmoskopie bei Morbus Alzheimer

(Dr. Martin Hammer) 2013 - 2015

Oximetrie bei altersbedingter Makuladegeneration

(Dr. Martin Hammer) 2013 - 2015

Herausragende Leistungen

Wissenschaftliche Beiträge der Klinik wurden auf der 22. Jahrestagung der Gesellschaft der Augenärzte Sachsen-Anhalts und Thüringens 2014 mit drei Vortragspreisen ausgezeichnet.

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

Our focus of research is functional imaging of the retina with measurement of blood flow changes, oxygen saturation, and fluorescence lifetimes. The latter is supported by the availability of a Prototype device manufactured by Heidelberg Engineering.

Research projects

Non-invasive investigation of retinal metabolism using fluorescence-lifetime- and -anisotropy measurement for the early diagnosis of neurodegenerative diseases

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

Assignment of fluorescence lifetimes to cellular layers of the ocular fundus

We used autofluorescence lifetime imaging of the human fundus in vivo, having the potential to detect retinal diseases at an early stage, to characterize the macular region, discriminating retinal fluorescence from that of the pigment epithelium, and investigate the fluorescence of the macular pigment. We showed an impact of macular pigment on the autofluorescence lifetimes. Furthermore, age and macular anatomy have an independent influence on fluorescence lifetimes.

Figure (p. 60): Association of macular fluorescence lifetime with macular pigment density: Healthy control (A) and patient with macular hole (B) (color coded fluorescence lifetime image of the retina A/B-1, 3D lifetime projection of the macular region A/B-2, and distribution of the macular pigment A/B-3)

Further projects

Functional Imaging of the murine fundus

Multicenter study oximetry in central vein occlusion

Multicenter Study Fluorescence lifetime imaging Ophthalmology in diabetic retinopathy

Study Fluorescence lifetime imaging Ophthalmology in Alzheimer's disease

Oximetry in age-related macular degeneration

Outstanding achievements

At the regional ophthalmic conference in 2014, contributions of the department were awarded with three prizes and as the best oral presentations.

Investigation of retinal vascular blood flow regulation and oxygen saturation as well as fundus autofluorescence in glaucoma

Retinal oxygen saturation as well as vessel diameters were measured in 41 patients with primary open-angle glaucoma and 40 controls before and during flicker light stimulation. The reduction in the arteriovenous difference in oxygen saturation in POAG patients might show a decreased oxygen demand of the retina caused by the glaucomatous loss of neuroretinal tissue. The lower extent of the flicker light-induced change of the diameter of retinal veins and the venous oxygen saturation could indicate an impairment of blood flow regulation.

Publications

- Ramm L, Jentsch S, Augsten R, Hammer M. Fluorescence lifetime imaging ophthalmology in glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Oct 22. [Epub ahead of print]
- Ramm L, Jentsch S, Peters S, Augsten R, Hammer M. Investigation of blood flow regulation and oxygen saturation of the retinal vessels in primary open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014. 252(11):1803-10. doi: 10.1007/s00417-014-2766-4.
- Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang GE, Strobel J. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013. 251(12):2711-23. doi: 10.1007/s00417-013-2376-6.
- Klemm M, Dietzel A, Haueisen J, Nagel E, Hammer M, Schweitzer D. Repeatability of autofluorescence lifetime imaging at the human fundus in healthy volunteers. Curr Eye Res. 2013. 38(7):793-801. doi: 10.3109/02713683.2013.779723.
- Palkovits S, Lasta M, Boltz A, Schmid D, Kaya S, Hammer M, Marzluf B, Popa-Cherecheanu A, Frantal S, Schmetterer L, Garhöfer G. Measurement of retinal oxygen saturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013. 54(2):1008-13. doi: 10.1167/iovs.12-10504.

Die Klinik hat ihren wissenschaftlichen Fokus in der chirurgisch-hepatologischen Forschung und führt klinische Studien zu Lebertransplantation und onkologischer Leberresektion durch. Die AG Experimentelle Transplantationschirurgie widmet sich Arbeiten zur Perfusion, Regeneration, Ischämie sowie Kooperationen zur Geräteentwicklung, Systembiologie und Lehrforschung. Unser innovatives Lehrkonzept der „Videobasierten Selbstkontrolle“ konnte zur Einwerbung von Mitteln der Robert-Bosch-Stiftung beitragen und wurde zudem in einem erstmals altersübergreifenden Kurs zum Erlernen Chirurgischer Techniken für Schüler und Studenten effizienz- und qualitätssteigernd eingesetzt.

Forschungsprojekte

Systembiologie der Leber

(Prof. Dr. Uta Dahmen) BMBF 2010-2015

Im Rahmen des Großprojekts „Virtuelle Leber“ arbeiten wir in verschiedenen Showcases an Fragestellungen zur Systembiologie:

HGF: Wir haben ein neuartiges chirurgisches Kombinationsmodell aus Leberresektion und portalvenöser Ligatur entwickelt, mit dessen Hilfe wir die Mechanismen intrahepatischer Größenregulation aufdecken wollen. Zudem untersuchen wir, welche Rolle die Gefäßregeneration im Regenerationsprozess nach Leberresektion spielt. **LPS:** Wir erforschen ob und zu welchem Grad SIRS und Sepsis die DNS-Methylierung beeinflussen. **Steatose:** Wir untersuchen die veränderte Entzündungsantwort der steatotischen Leber nach Ischämieschaden. **LIAM:** Ziel dieses neuen Showcase ist es, ein multidimensionales mathematisches Modell der Strömungsmechanik der Leber zu entwickeln, um Vorhersagen über Änderungen klinisch relevanter Parameter, wie Blut- und Gallenfluss, bei medikamentöser oder krankheitsbedingter Beeinflussung, zu treffen. Dazu etablierten wir das technisch herausfordernde hämodynamische Monitoring in der Maus und generieren Proben für ein Gallenwegsverschlussmodell.

Abb. 1: Visualisierung der Lebergefäßanatomie der Maus: 1) Kontrastierung des Gefäßbaumes mit Silikon-Polymer (Microfil) und nachfolgender 3D-Rekonstruktion, anhand von 2) μ CT und 3) histologischen Serienschritten

NIRS: Ein neues Verfahren zur intra-operativen Bestimmung der Transplantatqualität am Beispiel der Leber

(Prof. Dr. Uta Dahmen) fzbm 2013-2015

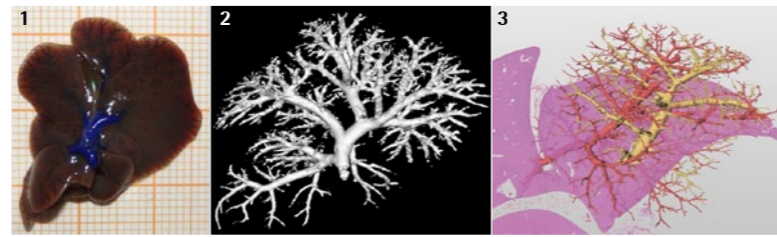
Zusammen mit dem Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie (fzbm) entwickeln wir eine neue Methode zur intraoperativen Diagnostik mittels Nahinfrarotspektroskopie. Ziel ist ein am Tiermodell validiertes Diagnosesystem, bestehend aus einem Messgerät und Software zur nicht invasiven (nicht penetrierenden) intraoperativen Untersuchung von Lebergewebe.

Die Bedeutung von PAR₂ in hepatischen Sternzellen für die Progression des hepatozellulären Karzinoms

(Dr. Roland Kaufmann) DFG 2011-2014

Im Projekt wird der Effekt einer spezifischen Hemmung des Proteinase-aktivierten Rezeptor 2 (PAR₂) in hepatischen LX-2-Sternzellen auf die Tumorentwicklung an einem HCC-Maus-Modell untersucht. Zusätzliche Expressionsanalysen sowie Zell-Interaktionsstudien sollen Aspekte des Mechanismus erfassen, über den PAR₂ in LX-2-Zellen auf die HCC-Entwicklung wirken kann. Schließlich wird das PAR₂-vermittelte migratorische Signaling in LX-2-Zellen detailliert untersucht. Die Ergebnisse werden zeigen, ob PAR₂ als potenzielle Zielstruktur für die HCC-Therapie auch im Tumorstroma relevant ist.

Direktor: Prof. Dr. med. Utz Settmacher
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
AVG@med.uni-jena.de
www.avc.uniklinikum-jena.de



Lernwerkstatt Frührehabilitation – Neue Teams und neue Tools

(Prof. Dr. Uta Dahmen, Prof. Dr. Ulrich Smolenski) Robert-Bosch-Stiftung 2013-2015

Wir wollen durch interprofessionelle Ausbildungsformate die Krankenversorgung verbessern. Dies soll durch Vernetzung der beruflichen Ausbildung der Gesundheits- und Krankenpfleger/innen und Physiotherapeuten/innen mit der studentischen Ausbildung in der Humanmedizin erreicht werden. Die Vernetzung soll exemplarisch am Beispiel der Berufspraxis in der stationären Frührehabilitation am Universitätsklinikum Jena etabliert werden.

Abb. 2 (S. 63): Interprofessionelle Lernsituation unter Beteiligung von PJ-Studenten sowie Physiotherapie- und Krankenpflegeschülern

Kombinierte Herz-Leber-Transplantation – Ergebnisse einer europaweiten Umfrage

(PD Dr. Falk Rauchfuß, M.Sc.) 2013-2014

Kombinierte Herz-Leber-Transplantationen sind selten durchgeführte Operationen. Europäische Erfahrungen gehen kaum über einzelne Fallberichte oder Fallserien hinaus. Weltweit sind lediglich Registerdaten (United Network for Organ Sharing, UNOS) verfügbar, die rein epidemiologische Aspekte seitens der Empfänger (Alter, Diagnose, etc.) beschreiben. Detaillierte Daten aus größeren Fallserien, die Empfänger- und Spendervariablen sowie operationstechnische Aspekte und Fragen der Immunsuppression beleuchten, fehlen bislang. In Kooperation mit dem European Liver Transplant Registry (ELTR) konnten wir erstmals eine große Fallserie zur europaweiten Erfahrung bei kombinierten Herz-Leber-Transplantationen etablieren.

Weitere Projekte

PVL bei einseitig okkludierenden Tumoren im Leberhilus?
(Dr. Beate Richter) IZKF 2014-2015

Fast-track Liver-Studie: Präoperative Messung der Leberfunktion mittels LiMAx zur Beurteilung des perioperativen Risikos (Dr. René Fahrner) 2012-2015

The department focuses on hepatosurgical research and conducts clinical studies regarding liver transplantation and oncological liver resection. The Experimental Transplantation Surgery Group specializes on projects related to perfusion, regeneration, ischemia as well as device development, systems biology & medicine and research in medical education.

Our novel teaching concept "video-based self-control" aided in obtaining funds from the Robert-Bosch-Foundation. It also helped to increase efficiency and quality in our surgical training course, which for the first time was offered not only for medical students but for 8th and 9th graders of local schools as well.

Research projects

Systems biology of the liver

Within the Virtual Liver Network we contribute to several show-cases and address several questions concerning systems biology:

HGF: We developed a novel surgical model to assess intrahepatic size regulation and are currently investigating what drives hepatic growth and atrophy in a combined model of liver resection and portal vein ligation. We are also looking into the role of vascular regeneration within the regenerative process after liver resection. **LPS:** We explore whether and to what extent SIRS and sepsis affect methylation of DNA. **Steatosis:** We investigate the altered inflammatory response of the steatotic liver after hepatic ischemic injury. **LIAM:** This new showcase study aims at developing a multi-scale mathematical model of liver fluid mechanics to predict alterations of clinically-relevant parameters, such as blood and bile flow, induced by drugs or disease conditions. We contribute by establishing the challenging hemodynamic monitoring technique in mice and by generating samples in a biliary obstruction model.

Fig. (p. 62): Visualization of hepatic vascular anatomy in mice: 1) contrasting the vascular tree with silicone polymer (Microfil) and consecutive 3D-reconstruction 2) based on μ CT and 3) based on histological serial sections

NIRS – Developing a new method of intraoperative determination of graft quality using the example of liver

In cooperation with the fzbm we are dedicated to develop a new method of intraoperative diagnosis of liver tissue using near-infrared spectroscopy. Our aim is to establish a diagnostic system validated on an animal model by developing an innovative measuring device and software for non-invasive (non-penetrating) intraoperative examination of liver tissue.

Impact of PAR₂ in hepatic stellate cells for progression of hepatocellular carcinoma

We investigate the effect of specific Proteinase activated receptor 2 (PAR₂) inhibition in LX-2 cells on tumor development in a HCC mouse model. Complementary expression analyses and cell interaction studies are conducted to clarify the mechanism of how PAR₂ in LX-2-Zellen might act on HCC development. A main goal of the study is the detailed investigation of PAR₂ mediated migratory signaling in LX-2 cells. The results will provide crucial insights in the function of PAR₂ in hepatic stellate cells and will clarify if PAR₂ as appropriate target for HCC therapy is also relevant in tumor stroma.

Further Projects

Portal vein ligation in unilateral occluding tumors of the hepatic hilum?

Fast-track liver study



Training workshop: early rehabilitation – new teams & new tools

Our longterm goal is to improve health care by introducing inter-professional education concepts. This will be achieved by crosslinking and integrating the educational training programs of health care professions such as nurses and physical therapists with those of medical students. We will use the professional training of stationary early rehabilitation therapy to establish this integration at Jena University Hospital.

Fig. 2 (above): Interprofessional learning situation involving medical, physiotherapy and nursing students

Combined heart-liver transplantations in Europe

Combined heart-liver transplantations in Europe are rarely performed procedures. European experiences are mostly case reports or case series. Aim of this multicentre study was the assessment of European experiences according to recipient and donor demographics, operation data and long-term follow-up.

Publications

- Liu A, Fang H, Wei W, Dirsch O, Dahmen U. Ischemic Preconditioning Protects Against Liver Ischemia/Reperfusion Injury via Heme Oxygenase-1-Mediated Autophagy. Crit Care Med. 2014, 42:e762-71.
- Fang H, Liu A, Dahmen U, Dirsch O. Dual role of chloroquine in liver ischemia reperfusion injury: reduction of liver damage in early phase, but aggravation in late phase. Cell Death Dis. 2013, 4:e694.
- Gieseler F, Ungefroren H, Settmacher U, Hollenberg MD, Kaufmann R. Proteinase-activated receptors (PARs) – focus on receptor-receptor-interactions and their physiological and pathophysiological impact. Cell Commun Signal. 2013, 11:86.
- Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuß F, Pascher A, Schemmer P, Fischer L, Klein CG, Nadalin S, Lehner F, Settmacher U, Neuhaus P, Gotthardt D, Loss M, Ladenburger S, Paulus EM, Mertens M, Schlitt HJ. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. Am J Transplant. 2014, 14:701-10.
- Huang H, Deng M, Jin H, Liu A, Dahmen U, Dirsch O. Reduced Hepatic Arterial Perfusion Impairs the Recovery From Focal Hepatic Venous Outflow Obstruction in Liver-Resected Rats. Transplantation. 2014, 97:1009-18.

Unsere Forschungsschwerpunkte bestehen einerseits in biomechanischen Studien zur Stabilität diverser Osteosyntheseverfahren an Gelenken inklusive der Versorgung von periprothetischen Oberschenkelfrakturen, andererseits in Patienten-zentrierten, biomorphometrischen und klinischen Studien zur Frakturversorgung über reduzierte invasive (und teilweise navigierte) Zugänge. Einen weiteren Schwerpunkt bildet der Funktionsbereich Motorik und Pathophysiologie mit Untersuchungen zu pathologischen Veränderungen der Steuerung der paravertebralen Muskulatur nach Wirbelsäulenverletzungen sowie deren operative Stabilisierung.

Forschungsprojekte

Vergleich verschiedener Plattenverankerungen bei periprothetischen Femurfrakturen

(Dr. Mark Lenz) AO Research Institut Davos 2015

Die periprothetische Femurfraktur nimmt aufgrund des demographischen Wandels zu und stellt den behandelnden Chirurgen aufgrund spezifischer Probleme vor neue Herausforderungen. Verschiedene Fixationsverfahren werden derzeit konkurrierend eingesetzt. Die bikortikale Schraubenplatzierung seitlich des Prothesenschaftes ist in Vorversuchen im Kunstknochenmodell anderen Fixationsverfahren überlegen. Ihre Anwendung ist aufgrund neuer Plattendesigns vereinfacht und in einer umgreifenden Konfiguration um den Prothesenschaft möglich. Um eine bessere Bewertung und Übertragung der Ergebnisse in eine klinische Anwendung zu ermöglichen, wurde ein biomechanisches Frakturmodell für periprothetische Femurfrakturen entwickelt und hieran die Stabilität verschiedener Osteosyntheseverfahren miteinander verglichen.

Thorakolumbale Wirbelfrakturen und Funktionalität der Rumpfmuskulatur in Abhängigkeit von operativen und konservativen Behandlungskonzepten

(Prof. Dr. Dr. Gunter Hofmann, Phillip Schenk) DGUV 2014-2018

Mittels OEMG lassen sich der M. erector trunci und die rumpfstabilisierenden Bauchmuskeln in ihrer Aktivität und Funktion erfassen. Frakturen der thorakolumbalen Wirbelsäule verursachen erhebliche Veränderungen der räumlichen Koordination. Auch chirurgische und konservative therapeutische Interventionen beeinflussen die Aktivitätsmuster der Rumpfmuskulatur. Diese sollen im Projekt detailliert beschrieben und erklärt werden. Ergänzend werden retrospektiv chirurgische Behandlungsergebnisse evaluiert. Mittelfristig geplant ist, als dritten Evaluationsstrang eine Beurteilung aus internistischer Sicht hinsichtlich des Knochenstoffwechsels zu etablieren. Damit soll es gelingen, die Behandlung der thorakolumbalen Wirbelfrakturen interdisziplinär aus morphologischer und funktioneller Sicht besser zu beschreiben.

Pathomechanismen lokaler Fehlfunktion der paravertebralen Muskulatur nach instrumenteller Stabilisierung der Wirbelsäule sowie zentral bedingter Störungen bei Schädel-Hirn-Traumata

(Prof. Dr. Hans-Christoph Scholle, PD Dr. Christoph Anders) DGU 2012-2015

Patienten mit Wirbelkörperfrakturen weisen auch ein Jahr nach der Verletzung eine veränderte Funktion der Rückenmuskulatur auf - unabhängig davon, ob sie konservativ behandelt bzw. mit welchem Verfahren sie operiert wurden (offen oder perkutan), sowie unabhängig von der Schädigungslokalisation. Das unterstreicht die Bedeutung langfristiger und gezielt muskulär aktivierender Rehabilitationsprogramme für diese Patienten.

Direktor: Prof. Dr. Dr. Gunter Hofmann
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Gunter.Hofmann@med.uni-jena.de
www.uc.uniklinikum-jena.de

Biomechanische Untersuchung verschiedener Plattenosteosynthesen an der distalen Fibula

(Dr. Jakob Hallbauer, PD Dr. Kajetan Klos) 2013-2014

Anhand humaner Fibulae in einem Kadaver-Knochenmodell wurden in drei Paarvergleichsstudien verschiedene Plattenosteosynthesen gegeneinander getestet (winkelstabile laterale Platte vs. winkelstabile Antigleitplatte; nichtwinkelstabile Antigleitplatte vs. winkelstabile Antigleitplatte; winkelstabile laterale Platte vs. nichtwinkelstabile Platte bei instabiler Fraktur).

Der peri-azetabuläre Rahmenschluss als Prinzip zur Steigerung der Stabilität von operativ versorgten Azetabulumfrakturen

(PD Dr. Florian Gras, Dipl. Med. Ivan Marintshev) 2013-2015

Nachdem im Rahmen von biomechanischen Untersuchungen eine Steigerung verschiedener Osteosyntheseverfahren im Bereich des Azetabulums (ilioinguinale Plattenosteosynthese und supra-acetabuläre Schraubenosteosynthese) um ca. 50% durch eine zusätzliche Platzierung einer Schraube in einem infra-azetabulären Korridor erzielt werden konnte und die Operationstechnik zur Platzierung dieser Schraube beschrieben worden ist, erfolgte im Rahmen dieser Anschlussstudie in Kooperation mit der TU München die biomorphometrische Analyse dieses infra-azetabulären Korridors an 526 CT-Datensätzen des Beckens. Durch Beschreibung der Varianz dieses Korridors bezüglich der Größe (Durchmesser und Länge), sowie der Achsenorientierung erhält der Chirurg zusätzliche Informationen zur sicheren Platzierung dieser Schraube, um einerseits intraartikuläre Fehllagen, andererseits Nerven- und Gefäßverletzungen zu vermeiden.

Abbildung (S. 65): Repräsentative, mittlere Beckengeometrie von auf 523 Becken-CT Datensätzen in der Frontal- und Seitansicht. Die grüne Linie zeigt die mittlere infra-azetabuläre Achse für die Platzierung einer Schraube in diesem Korridor in Relation zur sagittalen Mittellinien-Ebene (SMP) und vorderen Beckenebene (APP).

Weitere Projekte

Early Product Surveillance eines neuartigen 3-dimensionalen Plattendesigns und von Instrumenten zur Stabilisierung von Azetabulumfrakturen über einen reduziert invasiven Anterior Intrapelvic Approach

(PD Dr. Florian Gras, Dipl. Med. Ivan Marintshev) Industrie 2014

Multiparametrischer Ansatz zur Charakterisierung der Ermüdungsphysiologie der Rückenmuskulatur

(Prof. Dr. Hans-Christoph Scholle, PD Dr. Christoph Anders) DFG 2011-2014

SILVER-MOBILITY - Nahfeld-Mobilitätskonzepte für die Altersgruppe 50+

(Prof. Dr. Hans-Christoph Scholle, PD Dr. Nikolaus-Peter Schumann) TAB 2012-2014

The scientific focus of the department is set in biomechanical studies evaluating fixation techniques for different articular fractures, as well as periprothetische femoral fractures and in patient-specific biomorphometric and clinical studies for an optimized fracture fixation via less invasive (in parts navigated) approaches. An additional emphasis is the evaluation of pathomechanisms in the paravertebral muscles after spinal trauma and operative segment fixations.

Research projects

Comparison of different plate fixation techniques of periprothetische femur fractures

Periprothetische femur fractures are on the rise due to a demographic chance and impose specific problems and challenges to the operating surgeon. Different fixation techniques are actually competitively applied. Preliminary tests on an artificial bone model revealed a superior fixation strength for a bicortical screw fixation beside the prosthesis stem. New plate designs facilitate its application and allow a bicortical screw placement in an embracement configuration. For a better evaluation and transfer into a clinical situation, a biomechanical periprothetische femur fracture model was developed and used to evaluate the stability of different osteosynthesis techniques.

Relationship between thoracolumbar spine fractures and the aberration of trunc muscle function due to operative and nonoperative treatment

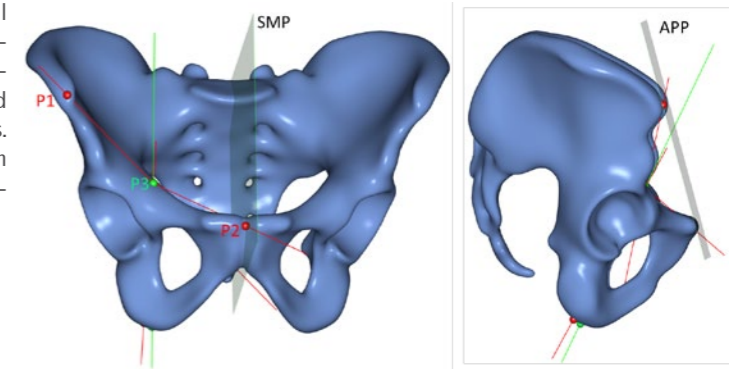
We are able to detect the activity of the trunc muscles with SEMG. Thoracolumbar fractures are altering the cranio caudal coordination of the trunc muscle activity and our treatment interventions (operative or nonoperative) are evoking changes of the activity patterns of these muscles as well. It is our aim to describe detailed these patterns and their alterations and improve their understanding. In addition we will evaluate retrospectively our surgical results and we are planning analyses of the changes in bone metabolism as a third evaluationstage. All over we want to describe the thoracolumbar fractures in an interdisciplinary view under morphological, functional and metabolical aspects.

Pathomechanisms in local dysfunction of the paravertebral muscles after internal fixation of spine lesions and in central dysfunction after brain injuries

One year after injury, patients with vertebral fractures suffer from altered back muscle function, regardless of whether they were treated conservatively or with any means they were operated (open/percutaneous) and also independently from the fracture site. This underlines the importance of long-term and targeted muscular activating rehabilitation programs for patients with vertebral fractures.

Biomechanical study of different plate constructs for fixation Weber type B fractures

The biomechanical behavior of different plate constructs for the fixation of fibula fractures (type Weber type B) were tested in a matched-pairs design on the basis of fresh-frozen human fibulae (lateral locking plate vs. locking anti-glide-plate; non-locking anti-glide-plate vs. locking anti-glide-plate; lateral locking plate vs. lateral non-locking plate using a comminuted fracture model).



Concept of closing the peri-acetabular fixation frame to increase fixation strength in acetabular fracture surgery

A 50% increase of the acetabular fixation strength for several fixation constructs (ilioinguinal plates and iliac screw fixations) could be achieved in biomechanical studies by introduction of a new concept of closing the peri-acetabular fixation frame. Therefore an additional screw was placed in an infra-acetabular corridor. The insertion technique in clinical settings was described in detail. In the recent study (in cooperation with TU München) a biomorphometric analysis of the infra-acetabular corridors in 526 CT data of pelvis was performed. Description of variance in diameter and length and corridor axis alignment should give the surgeon important information for a safe screw placement to prevent intra-articular screw misplacements and iatrogenic damage of neurovascular structures.

Figure (above): The mean shape of 523 pelvis based on CT data set in front and lateral views. The green line represents the mean infra-acetabular axis for the placement of an infra-acetabular screw in relation to the sagittal midline plane (SMP) and the anterior pelvic plane (APP).

Further Projects

Early Product surveillance of 3-dimensional shaped plates and new instruments for fixation of acetabular fractures

Multi Parametric approach for the characterization of fatigue physiology of the back muscles

Near-field mobility concepts for people aged 50+

Publications

- Lenz M, Perren SM, Gueorguiev B, Richards RG, Hofmann GO, Fernandez dell'Oca A, Höntzsch D, Windolf M. A biomechanical study on proximal plate fixation techniques in periprothetische femur fractures. *Injury*. 2014, 45 Suppl 1:71-5
- Rausch S, Schlonski O, Klos K, Gras F, Gueorguiev B, Hofmann GO, Mückley T. Volar versus dorsal latest-generation variable-angle locking plates for the fixation of AO type 23C 2.1 distal radius fractures: a biomechanical study in cadavers. *Injury*. 2013, 44:523-6
- Hallbauer J, Klos K, Rausch S, Gräfenstein A, Wipf F, Beigel C, Hofmann G, Mückley T. Biomechanical comparison of a lateral polyaxial locking plate with a posterolateral polyaxial locking plate applied to the distal fibula. *Foot Ankle Surg*. 2014, 20:180-5
- Wilhelm A, Marintshev I, Hofmann GO, Gras F. 2D-fluoroscopic based navigation for Gamma 3 nail insertion versus conventional procedure - a feasibility study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013, 14:74
- Kurz E, Anders C, Walther M, Schenk P, Scholle HC. Force capacity of back extensor muscles in healthy males: effects of age and recovery time. *J Appl Biomech*. 2014, 30:713-21

Herz- und Thoraxchirurgie

Die Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie betreibt patientennahe klinische Forschung sowie intensive Grundlagenforschung. Forschungsschwerpunkte sind die Ursachen und die Entwicklung von Herzinsuffizienz. Ein neuer Aspekt in der klinischen Forschung ist die Entwicklung und Bewertung innovativer minimal-invasiver Verfahren (sternotomie-freie Herzchirurgie). Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses stellt ferner einen Hauptaugenmerk im Bereich der Forschung dar.

Forschungsprojekte

Der Einfluss einer Aktivierung des GLP-1 Rezeptors auf die Pumpfunktion und den myokardialen Substratstoffwechsel bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz

(Prof. Dr. Torsten Doenst) Novartis Stiftung 2008-2014

Herzinsuffizienz ist sehr häufig mit einer Insulinresistenz verbunden. Ein möglicher Zusammenhang ist jedoch unklar. Glucagon like peptides (vor allem GLP-1) sind neue Peptide, die bei der Behandlung von DM jetzt zum klinischen Einsatz kommen. Sie verbessern die Ganzkörper-Insulinempfindlichkeit und weisen insulinähnliche Wirkungen auf. Der Einfluss von GLP-1 auf die kardiale Insulinempfindlichkeit, die mitochondriale Funktion und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz wird in dieser Studie an Ratten untersucht.

Die Rolle der Insulinresistenz bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz – Molekulare Signalwege und der Einfluss des Energiesubstratstoffwechsels

(Prof. Dr. Torsten Doenst) DFG 2009-2014

Insulinresistenz (IR) ist ein Risikofaktor für Herzinsuffizienz (HF). Eine kardiale IR kann durch eine chronische IR entstehen. Wir konnten eine kardiale IR bereits vor dem Auftreten einer HF und einer Mitochondriendysfunktion nachweisen. Wir gehen davon aus, dass eine IR das Auftreten einer druckinduzierten HF beschleunigt. Wir postulieren, dass der Beginn der kardialen IR die HF durch Ausbildung einer mitochondrialen Dysfunktion verursacht, und untersuchen die zugrundeliegenden Mechanismen. Die Ergebnisse liefern neue Erkenntnisse zu den Pathomechanismen der Herzinsuffizienz.

Sepsis und intrinsische Ausdauerleistung – Mitochondrienfunktion als bestimmender Faktor des Schweregrades einer Sepsis

(Dr. Michael Schwarzer) BMBF (CSCC) 2014-2015

Sepsis ist die Haupttodesursache für Intensivpatienten. Ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der Sepsis ist eine mitochondriale Dysfunktion. Wir überprüfen im Rattenmodell mit niedriger und hoher intrinsischer Ausdauerleistung den Einfluss einer genetischen Prädisposition auf eine schwere Sepsis und mögliche zugrunde liegende mitochondriale Mechanismen.

Zytokin-Absorptionsfilter zur Prävention eines vasodilatativen Schocks bei herzchirurgischen Patienten mit infektiöser Endokarditis

(Dr. Mahmoud Diab) seit 2014

Infektiöse Endokarditis ist mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Ziel dieses Projektes ist es, die Mechanismen des durch infektiöse Endokarditis induzierten vasodilatativen Schocks bei herzchirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass zu untersuchen und die Wirksamkeit des Einsatzes eines Zytokin-Absorptionsfilters auf die Entwicklung eines Multiorganversagens bei herzchirurgischen Patienten mit infektiöser Endokarditis zu bewerten.

Direktor: Prof. Dr. med. Torsten Doenst
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
ht@med.uni-jena.de
www.htchirurgie.uniklinikum-jena.de

Sternotomie-freie Herzchirurgie: Entwicklung und Bewertung neuer minimal-invasiver Verfahren

(Dr. Gloria Färber) seit 2014

Der traditionelle Weg zum Herzen ist die Sternotomie. Minimal-invasive Zugangsarten gewinnen aktuell immer mehr an Bedeutung. In der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie wird seit August 2014 ein neues minimal-invasives Verfahren unter Verwendung einer 5-7 cm rechtseitigen Mini-Thorakotomie routinemäßig durchgeführt mit dem Ziel der sternotomie-freien Herzchirurgie. Im Laufe dieses Projektes werden die Ergebnisse dieses Verfahrens im Vergleich zur Sternotomie untersucht in Hinblick auf OP-Dauer, Häufigkeit von Wundheilungsstörungen, Verweildauer der Patienten sowie das kosmetische Ergebnis.

Abbildung (S. 67): Postoperatives Ergebnis nach rechts-parasternaler Mini-thorakotomie (links) im Vergleich zur konventionellen Sternotomie (rechts).

Weitere Projekte

Die Rolle von PGC-1 α in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Prof. Dr. Torsten Doenst)

Einfluss von Implantationstechnik und „sizing“-Strategie auf die Hämodynamik nach Aortenklappenersatz (Dr. Mahmoud Diab)

Jenaer Erfahrungen mit Multi-Organ-Transplantationen einschließlich Herz (Dr. Martin Breuer)

Lebensqualität nach Revaskularisierung des Ramus interventricularis anterior durch MIDCAB oder PCI (Dr. Martin Breuer)

Einfluss der Futterzusammensetzung auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Prof. Dr. Torsten Doenst)

Einfluss von Implantationstechnik und „sizing“-Strategie auf die Hämodynamik nach Aortenklappenersatz (Dr. Mahmoud Diab)

Einfluss der genetischen Prädisposition auf die Wirkung von Ausdauertraining auf Mitochondrienfunktion und Insulinempfindlichkeit (Dr. Michael Schwarzer)

Cardiothoracic Surgery

The Department of Cardiothoracic Surgery conducts patient-oriented clinical research as well as intensive basic research. Major areas of interest are causes and development of heart failure. A new aspect in clinical research is the development and evaluation of innovative minimally invasive surgical techniques (sternotomy-free cardiac surgery). The promotion of young researchers is also a strong focus.

Research projects

Influence of GLP-1 receptor activation on cardiac function

Insulin resistance and heart failure are linked and insulin resistance is an independent risk factor for heart failure. However, the exact mechanism remains unclear. Glucagon Like Peptides (e.g. GLP-1) are newly developed peptides for clinical treatment of diabetes. They may improve whole body insulin sensitivity and show insulin like effects. We aim to assess the effect of GLP-1 on cardiac insulin sensitivity, mitochondrial function and the development of heart failure in rats.

Insulin Resistance as Contributor to Heart Failure – Molecular Signaling Mechanisms and Role of Energy Substrate Metabolism

Insulin resistance (IR) is a risk factor for heart failure (HF). Cardiac IR may develop as a consequence of chronic systemic IR. In heart failure development cardiac IR developed before the onset of mitochondrial dysfunction or contractile dysfunction. We hypothesize that IR accelerates the onset of pressure overload HF. We propose that the onset of cardiac IR triggers HF through the development of mitochondrial dysfunction. We assess contractile function in and *ex vivo*, substrate utilization rates and mitochondrial function. We address the underlying signalling mechanisms *in vivo* and in cell culture.

Sepsis survival and intrinsic exercise capacity – mitochondrial function as predictor for sepsis susceptibility

Sepsis, the systemic inflammatory response to infection represents a major cause of morbidity and mortality in the critically ill. A major promoter in the pathogenesis of sepsis is impairment of mitochondrial function. Our model of high and low intrinsic exercise capacity does not only allow to assess the influence of genetic predisposition on sepsis susceptibility but also to address a potential underlying molecular mechanism. This allows further study for diagnostic or therapeutic exploitation.

Hemoabsorption for prevention of vasodilatory shock in cardiac surgery patients with infective endocarditis

Infective endocarditis is associated with high mortality rates. This project aims to study the mechanisms of infective endocarditis-induced vasodilatory shock in patients undergoing cardiopulmonary bypass for valve surgery and to evaluate the efficacy a cytokine hemoabsorption filter device on the development of multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients with Infective endocarditis.



Figure: Post-operative outcome after right sided mini-thoracotomy (left) compared to the conventional sternotomy (right)

Sternotomy-free Cardiac Surgery: Development and evaluation of new minimally invasive surgical techniques

The standard access to the heart is through the sternum. Minimally invasive procedures currently gain more and more importance. Since August 2014, the department for cardiothoracic surgery regularly performs a new minimally invasive procedure using a right sided 5-7cm mini-thoracotomy with the goal of establishing sternotomy-free cardiac surgery. This project aims to evaluate the outcome of this procedure compared to conventional sternotomy with regard to duration of surgery, occurrence of wound infections, hospital stay and cosmetic result.

Further Projects

The Role of PGC-1 α in the Development of Heart Failure

Influence of implant techniques and sizing strategies on hemodynamics after aortic valve replacement

Jena experiences with multi-organ transplantation including the heart

Quality of life after LAD-revascularization by MIDCAB or by PCI

Effect of different compositions of chow on the development of heart failure

Influence of genetic predisposition on the effect of exercise on mitochondrial function and insulin sensitivity

Publications

- Doenst T, Cleland JG, Rouleau JL, She L, Wos S, Ohman EM, Krzeminska-Pakula M, Airan B, Jones RH, Siepe M, Sopko G, Velazquez EJ, Racine N, Gullestad L, Filgueira JL, Lee KL; STICH Investigators. Influence of crossover on mortality in a randomized study of revascularization in patients with systolic heart failure and coronary artery disease. *Circ Heart Fail.* 2013, 6:443-50.
- Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res.* 2013, 113:709-24.
- Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, Rastan A, Holzhey D, Treede H, RieB FC, Veeckmann P, Asfour A, Reents W, Zacher M, Hilker M; GOPCABE Study Group. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med.* 2013, 368:1189-98.
- Nguyen TD, Shingu Y, Schwarzer M, Schreppe A, Doenst T. The E-wave deceleration rate E/DT outperforms the tissue Doppler-derived index E/e' in characterizing lung remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One.* 2013, 8:e82077.
- Schwarzer M, Osterholt M, Lunkenbein A, Schreppe A, Amorim P, Doenst T. Mitochondrial reactive oxygen species production and respiratory complex activity in rats with pressure overload-induced heart failure. *J Physiol.* 2014, 592(Pt 17):3767-82.

In der Klinik für Neurochirurgie werden sämtliche das Fachgebiet betreffende Erkrankungen mit modernsten Verfahren sowie innovativen Methoden behandelt. Die hohe Expertise aller Mitarbeiter und eine optimale technische Ausstattung, inklusive intraoperativer CT- und O-Arm-Bildgebung, verbunden mit kranialer und spinaler Navigation sowie intraoperativer Elektrophysiologie sichern beste Patientenversorgung und ferner eine patientennahe, klinische Forschung auf hohem Niveau.

Ein zur Klinik gehörendes, vorwiegend neuroonkologisch ausgerichtetes Forschungslabor ermöglicht gleichzeitig eine enge Verzahnung von klinischen und experimentellen Fragestellungen, insbesondere in Bezug auf mögliche neue Behandlungsoptionen bei primären und sekundären Hirntumoren.

Forschungsprojekte

Grüner Tee und intrakranielle Tumore

(Dr. Susanne Grube) 2014-2015

Grünem Tee werden antikanzinogene und antiproliferative Eigenschaften zugesprochen. Eine zentrale Rolle spielt hierbei das Antioxidans Epigallocatechingallat (EGCG). Dessen antiproliferative Wirkung konnten wir mittlerweile an primären Kulturen intrakranieller Tumore bestätigen. Sie ist das Ergebnis eines vermehrten Zellzyklusarrestes sowie einer Apoptoseinduktion, vermittelt über die Beeinflussung der Expression von Zellzyklus regulierenden Proteinen und die Regulation des MAP-Kinase-Signalweges.

Zementaugmentierte Verschraubung von osteoporotischen Typ-II-Densfrakturen

(PD Dr. Albrecht Waschke) 2012-2015

Die neuartige Technik der zementaugmentierten anterioren Verschraubung von osteoporotischen Typ-II-Densfrakturen über eine kanülierte und perforierte Spezialschraube wurde biomechanisch mittels Versagenstest mit der konventionellen Versorgungstechnik verglichen. Hierbei erwies sich die Zementaugmentation als signifikant überlegen. In der Deutlichkeit der Ergebnisse *in vitro* implizieren diese die Anwendung besagter Technik auch im klinischen Alltag.

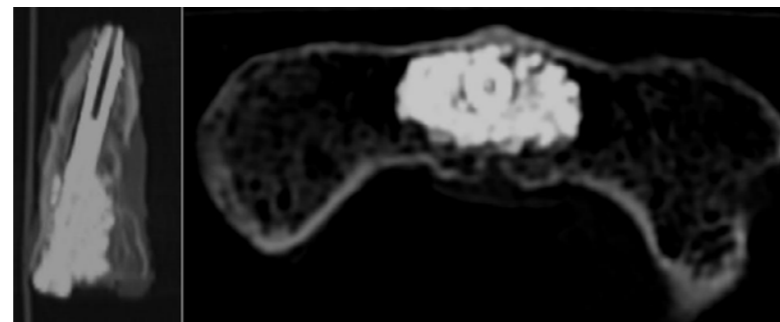
Abb. (rechts): Sagittale und axiale CT-Darstellung einer zementaugmentierten anterioren Zugschraubenosteosynthese bei osteoporotischer Typ-II-Densfraktur. Die Zementwolke ist zirkumferent um den Schraubenschaft herum nachweisbar ohne Leckage in den Frakturspalt oder Spinalkanal.

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Rolf Kalff
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Rolf.Kalff@med.uni-jena.de
www.neurochirurgie.uniklinikum-jena.de

SubQ-Stim-Studie: Periphere Feldstimulation vs. optimale konservative Therapie bei chronischem Rückenschmerz

(Dr. Rupert Reichart) Industrieförderung 2013-2015

An dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie zur möglichen Bedeutung der peripheren Feldstimulation über operativ eingebrachte, subkutane Elektroden zur Behandlung des chronischen Rückenschmerzes nehmen 30 europäische Zentren teil. Eine erste Auswertung erfolgt, wenn bei 140 Patienten neun Monate lang Daten gesammelt wurden.



Charakterisierung und Isolation pluripotenter „stammzellähnlicher“ Zellen in humanen Meningeomen

(Diana Freitag, PD Dr. Christian Ewald) 2013-2015

Pluripotente, „stammzellähnliche“ Zellen als möglicher Initiator für Tumorgenese und Malignität sind in den letzten Jahren in den Fokus der onkologischen Forschung gerückt. Im Rahmen unseres Projektes wurden solche Zellen mittels quantitativer PCR und immunhistologischen Färbemethoden nachgewiesen und anschließend isoliert. Ziel ist es, die gewonnenen Zellen in ein Tiermodell zu überführen um letztendlich einen malignen bzw. höhergradigen Tumor zu generieren, um die biologische Bedeutung dieser Zellen besser zu verstehen.

Zielgerichtete Inhibition von multi-Tyrosinkinasen in der Behandlung humaner Gliome

(PD Dr. Jan Walter, Diana Freitag) seit 2013

Small-molecule multi-Tyrosinkinase-Rezeptor Inhibitoren (TKI), wie bspw. Axitinib, die zielgerichtet die Familie der VEGF-Rezeptoren, aber auch die PDGF-Rezeptoren und das Proto-Onkogen c-Kit inhibieren, sind potenzielle Zielstrukturen in der Behandlung humaner Gliome. Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, die Effekte einer TKI-Behandlung auf das Tumorzellwachstum in primären Gliomzellkulturen und Gliomzelllinien sowie in einem *ex vivo* organotypischen Hirnschnittmodell zu untersuchen. Ausgehend von den Ergebnissen wird dieses Projekt mit *in vivo* Experimenten an einem Mausmodell fortgeführt.

In the neurosurgical department all surgically relevant pathologies of the central and peripheral nervous system are treated using up-to-date techniques and innovative methods. The great expertise of the whole staff and optimal equipment including intraoperative CT and "O-Arm" imaging, combined with cranial and spinal navigation and intraoperative electrophysiology, ensure a high end patient care and allow a patient centered clinical research. An affiliated, mainly neurooncologically orientated scientific laboratory permits an intensive interdigitation of clinical and experimental questions, especially with regard to possible new treatment targets of primary and secondary brain tumors.

Research projects

Green tea and intracranial tumors

Green tea is considered to have anti-carcinogenic and anti-proliferative properties with the antioxidant epigallocatechin gallate (EGCG) as the molecular key player. We could confirm these anti-proliferative effects even in primary cultures of intracranial tumors. This is the result of an increased cell cycle arrest as well as an induction of apoptosis, caused by its influence on the expression of cell cycle regulating proteins and by silencing the MAP-Kinase signaling pathway.

Cement augmented anterior screw fixation of osteoporotic type II odontoid fractures

The novel technique of cement augmented anterior screw fixation of osteoporotic type II odontoid fractures via a cannulated and perforated lag screw was biomechanically compared with the conventional method by a load to failure test. In this connection, the cement augmentation proved to be significantly superior. The clarity of the results *in vitro* implies the implementation and application of the aforementioned technique also in the clinical practice.

Fig. (p. 68): Sagittal and axiale CT Scan of a cement augmented lag screw after type II odontoid fracture. The cement distribution is found around the screw, without any extrusion into the fracture line or into the spinal canal.

Characterisation and isolation of pluripotent "stemcell-like" cells in human meningiomas

Pluripotent, „stemcell-like“ cells as possible initiators of tumor growth and progression are of increasing interest in oncological research. We successfully could detect and isolate such cells in human meningiomas. The next step is to transfer these cells into an animal model to induce a growing tumor in order to understand the role of these cells for the biological behavior of these meningiomas.

SubQ-Stim-Studie: Peripheral nerve field stimulation vs. optimal conservative therapy of chronic low back pain

Multicenter, randomized, controlled trial concerning the possible effect of peripheral nerve field stimulation (pnfs) for chronic low back pain, with 30 centers participating in Europe. Randomization pnfs versus optimal conservative treatment, with first data expected after inclusion of 140 patients after a follow up of 9 months.

Targeted multi tyrosin kinase inhibition in the treatment of human gliomas

Small-molecule protein-tyrosine kinase receptor inhibitors like Axitinib specifically targeting the family of vascular endothelial growth factor receptors, in addition to platelet-derived growth factor receptors and proto-oncogene c-Kit are thought to be new targets in the treatment of human gliomas. It's the aim of this study to investigate their effects on glioma cell growth in a model of *ex vivo* organotypic brain slice cultures of human gliomas and primary glioma cell cultures in combination with permanent glioma cell lines. Based on these results *in vivo* studies will be continued.

Publications

- Waschke A, Berger-Roscher N, Kielstein H, Ewald C, Kalff R, Wilke H.-J. Cement augmented anterior odontoid screw fixation is biomechanically advantageous in osteoporotic patients with Anderson type II fractures. *J Spinal Disord Tech.* 2014, doi: 10.1097/BSD.000000000000177
- Waschke A, Hartmann C, Walter J, Dünisch P, Wahnschaff F, Kalff R, Ewald C. Denervation and atrophy of paraspinal muscles after open lumbar interbody fusion is associated with clinical outcome -electromyographic and CT-volumetric investigation of 30 patients. *Acta Neurochir.* 2014, 156:235-44
- Dünisch P, Walter J, Sakr Y, Kalff R, Waschke A, Ewald C. Risk factors of aseptic bone resorption: a study after autologous bone flap reinsertion due to decompressive craniotomy. *J Neurosurg.* 2013, 118(5):1141-7
- Grube S, Dünisch P, Freitag D, Klausnitzer M, Sakr Y, Walter J, Kalff R, Ewald C. Overexpression of fatty acid synthase in human gliomas correlates with the WHO tumor grade and inhibition with Orlistat reduces cell viability and triggers apoptosis. *J Neurooncol.* 2014, 118:277-87
- Feierabend D, Walter J, Grube S, Herbold C, Beetz C, Kalff R, Ewald C. Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification and its impact on clinical findings in juvenile medulloblastomas. *J Neurooncol.* 2014, 116:213-20

Schwerpunkt der Klinik sind Innovationen der gynäkologischen Chirurgie und die translationale Molekulare Gynäkologie. Wir erforschen die molekularen Grundlagen von Eierstocks-, Gebärmutterhals- und Brustkrebs zur Entwicklung neuer Früherkennungs- und Therapieverfahren.

Bei Endometriose, Myomerkrankung, Krebsvorstufe oder Krebs, Kinderwunsch oder Beckenorgan-Senkung können Patientinnen in klinische Studien aufgenommen werden. Die Klinik forscht und publiziert auch in Netzwerken wie dem Ovarian Cancer Association Consortium.

Forschungsprojekte

Prognostische und prädiktive epigenetische Veränderungen des Ovarialkarzinoms

(Dr. Norman Häfner, Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum) DFG 2012-2015

Patientinnen mit Ovarialkarzinom haben aufgrund fehlender Früherkennung eine schlechte Prognose. Intrinsische und erworbene Chemotherapieresistenz erschwert die erfolgreiche Behandlung. Ziel ist die Identifizierung und Validierung von prognostischen DNA-Methylierungsmarkern. Diese könnten eine Patientenstratifizierung und prognoseabhängige Therapie- bzw. Nachsorgeentscheidungen ermöglichen, um Indikationen zu neuen Therapien wie HIPEC oder Biologicals zu prüfen.

Relevanz von *ITIH5* in der Zervixkarzinogenese

(Dr. Claudia Backsch) Monika Kutzner Stiftung 2014-2016

Über die Bedeutung von Inter- α -Trypsin-Inhibitoren, insbesondere von *ITIH5*, in der Zervixkarzinogenese ist bisher wenig bekannt. *ITIH5* ist auf Chromosom 10p14 und in einer funktionell eingegrenzten Region lokalisiert, deren Verlust mit Immortalität in Verbindung gebracht wurde. Eine signifikant schwächere mRNA-Expression von *ITIH5* konnte in Zervixkarzinomen gegenüber schwergradigen Vorstufen gezeigt werden. *ITIH5* soll als molekularer Prognose-Marker evaluiert werden. Erste funktionelle Untersuchungen von *ITIH5* im Kontext der Zervixkarzinogenese werden durchgeführt.

Integrierte humane Papillomavirus (HPV) DNA als individualisierte Biomarker für den Nachweis rezidivierender Präkanzerosen bei der post-operativen Nachsorge

(Prof. Dr. Matthias Dürst) BMBF 2014

In Deutschland werden jährlich 90.000 Patientinnen mit Präkanzerosen am Gebärmutterhals therapiert. Zehn Prozent erleiden ein Rezidiv innerhalb von 2 Jahren. Das gegenwärtige Nachsorgeprogramm erkennt Rezidive mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 67%. HPV-Integration in das Wirtsgenom ist ein charakteristischer Schritt in der Karzinogenese. Da die DNA-Integrationsmuster absolut tumorspezifisch sind, besteht die Möglichkeit diese zur optimalen individualisierten Nachsorge zu nutzen. Das Projekt befindet sich in der Konzeptentwicklungsphase (Phase II).

Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Matthias Dürst und weitere drei Gründer der oncnostics GmbH erhielten den Thüringer Transfer-Forschungspreis 2013. In Deutschland hat unsere Klinik 2014 als erste die Anerkennung als „Dysplasie-Einheit“ erhalten und als erste gynäkologische Klinik eine randomisierte Studie zur hyperthermen Chemotherapie im Bauchraum („HIPEC“) beim primären Ovarialkarzinom gestartet.

Direktor: Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum, MBA
Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena
Ingo.Runnebaum@med.uni-jena.de
www.frauenheilkunde.uniklinikum-jena.de

Pilotstudie zur Evaluierung spezifischer Genverluste als Prognosemarker ausgehend von Zervix-Zellabstrichen

(Dr. Claudia Backsch, Prof. Matthias Dürst, Prof. Ingo Runnebaum) Fritz Thyssen Stiftung 2012-2013

Funktionelle Analysen weisen auf eine potentielle Rolle der Gene *SORBS2* und *HOPX* als Tumorsuppressorgene in der Zervixkarzinogenese hin. Es erfolgt eine Evaluierung dieser spezifischen Genverluste – mittels Fluoreszenz-*in situ*-Hybridisierung – als Prognosemarker ausgehend von Pap-gefärbten Zellabstrichen der Zervix. Diese neuen Marker in routinemäßig entnommenen Abstrichen sollen eine Identifikation von Läsionen mit Progressionsrisiko ermöglichen.

Abbildung: (S. 71): Endogene Expression der Gene *SORBS2* (grün) (a,b) und *p16^{INK4A}* (braune Präzipitate) (c,d) während der *in vitro* Kultivierung von primären Keratinozyten zu unterschiedlichen Zeitpunkten: frühe (links) und späte Passage (rechts). Eine starke immunzytochemische Färbung (entsprechend einer hohen Genexpression) von *SORBS2* (b) und *p16^{INK4A}* (d) in der späten Passage (rechts) weist auf eine Bedeutung dieser Gene im Alterungsprozess der Zelle hin. (Vergrößerung $\times 200$)

Weitere Projekte

Etablierung und Charakterisierung von Tumorzelllinien aus Ascitesflüssigkeit von Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren

(Dr. Norman Häfner, Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum) seit 2011

Analyse der Ursachen für die Entwicklung von p53-Autoantikörpern und Evaluierung von p53-AAK als Biomarker für die Verlaufskontrolle von Ovarialkarzinompatientinnen

(Dr. Norman Häfner, Dr. Kristin Oettler, Prof. Dr. Ingo B. Runnebaum) seit 2012

Validierung von zwei neuen unbalancierten Ganzarm-Translokationen an zervikalen, vulvären und vaginalen Zellabstrichen

(Dr. Claudia Backsch, Prof. Dr. Matthias Dürst) 2012 - 2015

Relevanz potentieller Tumorsuppressorgene (*SULT1E1*, *HOPX* u.a.) in der Zervixkarzinogenese

(Dr. Claudia Backsch, Prof. Dr. Matthias Dürst) 2013 - 2015

Einfluss von *SORBS2* auf die Induktion der Seneszenz in Keratinozyten und Fibroblasten

(Dr. Claudia Backsch, Prof. Dr. Matthias Dürst) 2013 - 2015

Our scientific focus lies on innovative surgical techniques and translational medicine. We are particularly interested in understanding the molecular mechanisms underlying ovarian-, cervical- and breast cancer in order to develop novel approaches for early detection and optimized therapeutic care.

Patients with gynaecological cancer, reproductive health problems, endometriosis, fibroids, or with uterovaginal prolapse are included in clinical trials. We take part in science networks such as the Ovarian Cancer Association Consortium.

Research projects

Prognostic and predictive methylation markers for epithelial ovarian cancer

Due to missing screening programs and frequent chemotherapeutic resistance, the overall outcome of epithelial ovarian cancer patients is poor. Pre-treatment markers with prognostic/predictive value may enable patient stratification for alternative treatment or shortened follow-up intervals. Aim of this project is to identify and validate such aberrantly methylated genomic regions.

Relevance of *ITIH5* in cervical carcinogenesis

To date little is known about the relevance of inter- α -trypsin-inhibitors, especially of *ITIH5*, in cervical carcinogenesis. *ITIH5* is located on chromosome 10p14. Previously, functional studies have shown a correlation between loss of this particular chromosomal region and immortality. Further the mRNA expression level of *ITIH5* was significantly lower in cervical cancer as compared to high-grade precancers. In this study we will evaluate the significance of *ITIH5* as a molecular prognostic marker. Moreover, the role of *ITIH5* will be analysed at a functional level.

Integrated human papillomavirus (HPV) DNA as individualized biomarker for the detection of recurrent cervical pre-cancers in post-treatment surveillance

In Germany about 90.000 patients are treated for cervical pre-cancers (CIN3) annually. Ten percent will have recurrence disease within 2 years. Current post-treatment surveillance programs detect recurrence with a sensitivity of 95% and a specificity of 67%. HPV-DNA integration into the host genome is a characteristic step in carcinogenesis. Based on the fact that the integration pattern is absolutely specific for each tumor, the pattern may be used for optimal individualized patient care. The project is currently in the concept development phase (phase II).

Further projects

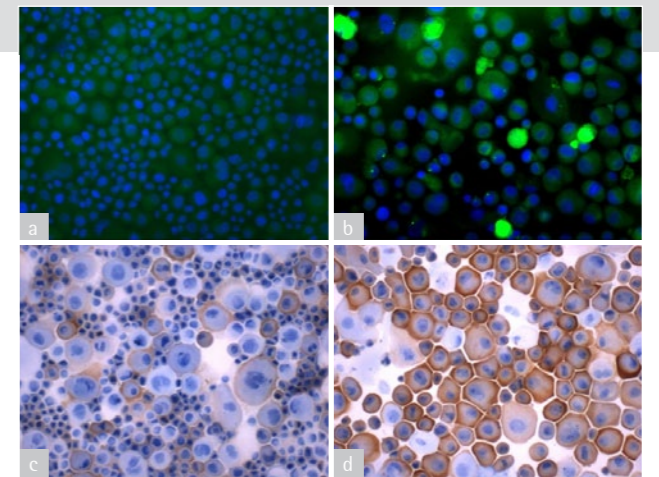
Establishment and characterization of tumor cell lines from ascites fluid of patients with gynecological cancer

Presence of p53 autoantibodies in ovarian cancer patients – causes and use as monitoring marker

Validation of two novel unbalanced whole arm-translocations in cell scrapes from the cervix, vulva and vagina

Relevance of potential tumor suppressor genes (*SULT1E1*, *HOPX*) in cervical carcinogenesis

Influence of *SORBS2* on the induction of senescence



Pilot study for evaluation of specific gene losses as prognostic markers in a routine screening setting on cervical smears

Functional studies have shown that the genes *SORBS2* and *HOPX* play a potential role as tumor suppressor genes in cervical carcinogenesis. The relevance of these specific gene losses as prognostic markers will be evaluated with interphase fluorescence *in situ* hybridization in a routine screening setting on Pap-stained cervical smears.

Figure (above): Endogenous expression of the genes *SORBS2* (green) (a,b) and *p16^{INK4A}* (brown precipitates) (c,d) during *in vitro* passaging of primary keratinocytes at different time points early (left) and late passage (right) was performed. Strong endogenous immunocytochemical staining (accordingly high gene expression) of *SORBS2* (b) and *p16^{INK4A}* (d) in the later passage (right) suggests that these genes may be of relevance for senescence. (magnification $\times 200$)

Outstanding achievements

Prof. Dr. Matthias Dürst and 3 co-founders of oncnostics GmbH were awarded the Thuringian Research Transfer Prize 2013. In Germany, our department was the first clinic to be certified as "Dysplasia Unit" by several scientific associations and the first to start a randomized study on HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) in ovarian cancer.

Publications

- Häfner N, Nicolaus K, Weiss S, Frey M, Diebolder H, Rengsberger M, Dürst M, Runnebaum IB. p53-autoantibody may be more sensitive than CA-125 in monitoring microscopic and macroscopic residual disease after primary therapy for epithelial ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013, 139:1207-10
- Radosa MP, Diebolder H, Camara O, Mothes A, Anschütz J, Runnebaum IB. Laparoscopic lymphocele fenestration in gynaecological cancer patients after retroperitoneal lymph node dissection as a first-line treatment option. *BJOG.* 2013, 120:628-36
- Hölters S, Anacker J, Jansen L, Beer-Grondke K, Dürst M, Rubio I. Tetraspanin 1 promotes invasiveness of cervical cancer cells. *Int J Oncol.* 2013, 43:503-12.
- Hansel A, Steinbach D, Greinke C, Schmitz M, Eiselt J, Scheungraber C, Gajda M, Hoyer H, Runnebaum IB, Dürst M. A promising DNA methylation signature for the triage of high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *PLoS One.* 2014, 9:e91905.
- Pfützner C, Schröder I, Scheungraber C, Dogan A, Runnebaum IB, Dürst M, Häfner N. Digital-Direct-RT-PCR: a sensitive and specific method for quantification of CTC in patients with cervical carcinoma. *Sci Rep.* 2014, 4:3970

Gemeinsam mit der Sektion Neonatologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin bildet die Abteilung Geburtshilfe ein Level-1-Perinatalzentrum, in dem jährlich 1500 Geburten betreut werden, mit etwa 400 Frühgeborenen und kranken Neugeborenen. Ein Schwerpunktangebot in der Betreuung von Risikoschwangerschaften ist unser Kompetenzzentrum Schwangerschaft und Diabetes. Die Wissenschaftler im Placenta-Labor bearbeiten Forschungsthemen im Bereich Reproduktion und Schwangerschaft, ihre besondere Expertise liegt in den Verfahren der *ex vivo*-Toxikologie und Placenta-Perfusion.

Forschungsprojekte

Funktionelle Analyse von MicroRNAs in Trophoblastzellen mit Bezug auf ihre mögliche Beteiligung an Plazentationsstörungen

(Dr. Diana Maria Morales Prieto) DFG 2014-2016

Wir vermuten, dass schwangerschafts-assoziierte miRNAs (Cluster C19MC und C14MC) eine wichtige Rolle in der menschlichen Implantation und Plazentation durch die Regulation wichtiger Funktionen von Trophoblastzellen spielen. Wir erwarten, dass sich die miRNA-Expressions-Muster in Plazenten pathologischer Schwangerschaften von denen gesunder Plazenten unterscheiden. Dieses Projekt hat zum Ziel, die physiologische Rolle der miRNAs in der Schwangerschaft zu untersuchen und zur Etablierung von miRNAs als Biomarker für Schwangerschaftsstörungen beizutragen.

Nanozellkulturen – Bioreaktoren zur Einzelzellkultur und real-time Überwachung physiologischer Parameter

(Prof. Udo Markert) TMBWK 2010-2013

In Kooperation mit der TU Ilmenau wurde an der Entwicklung von Mikro-Reaktoren für Eizell-Kulturen gearbeitet, die die Auswahl der am besten geeigneten Eizellen für die assistierte Reproduktion verbessern sollen. Sie bestehen aus einer Kulturkammer, in der die Eizellen mittels time-lapse-Mikroskopie permanent beobachtet werden können, und an die ein Kanalsystem angeschlossen werden soll, in dem mittels Nanosensoren der Zustand und Metabolismus der Eizellen überwacht werden kann. Außerdem sollen kleinste Proben für hochsensitive Methoden entnehmbar sowie Faktoren zuführbar sein.

NanoMed – Toxikologische Charakterisierung von Nanomaterialien für die diagnostische Bildgebung in der Medizin

(Prof. Dr. Ekkehard Schleussner) BMBF 2010-2013

Mittels Placenta *ex vivo*-Perfusionen wurde getestet, ob sich Nanomaterialien in der Placenta anreichern, diese schädigen oder in den kindlichen Kreislauf übertreten können.

Follikel-Test

(Prof. Dr. Udo Markert) 2013-2015

Es sollen Proteine in der Follikelflüssigkeit identifiziert werden, deren Konzentration einen prognostischen Anhalt für die Qualität der Eizelle in Hinblick auf ihre weitere Entwicklung nach der Befruchtung geben kann. Solche Faktoren hätten das Potenzial als zukünftige Biomarker in der assistierten Reproduktion. Außerdem sollen wichtige Bestandteile der Follikelflüssigkeit erkannt werden, um diese zukünftig neuen Kulturmedien zur Reifung von Eizellen und zur Kultur nach Befruchtung, beifügen zu können.

Direktor: Prof. Dr. Ekkehard Schleußner
Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena
ekkehard.schleussner@med.uni-jena.de
www.geburtshilfe.uniklinikum-jena.de

PLACENTATOX – Stabilisierung der Kapazitäten des Placenta-Labors zur Durchführung toxikologischer Untersuchungen an der menschlichen Placenta

(Prof. Dr. Udo Markert) TMBWK 2013-2014

Die menschliche Placenta eignet sich in hervorragender Weise zur Testung toxikologischer und pharmakologischer Fragestellungen. Messungen an diesem Testsystem erlauben valide medizinische Aussagen ohne das Risiko von Humantestungen und unter Vermeidung von Leiden für Versuchstiere. Die Testung toxischer Effekte mittels Placentagewebe oder -zellen soll auf verschiedenen Ebenen durchgeführt werden. Dafür wird eine hierarchische Kaskade von Tests, beginnend bei einem Screening-System bis hin zur zweiseitigen Placenta-Perfusion durchgeführt.

Abbildung (S. 56): Plazenta-Perfusion

Weitere Projekte

Stärkung der Forschungskapazitäten des bulgarischen Instituts "Biologie and Immunologie der Reproduktion"

(Prof. Dr. Udo Markert) EU 2010-2013

Ex vivo-Studie zum Durchtritt eines Faktors der Blutgerinnungs-Kaskade durch die Placenta-Schranke vom mütterlichen in den fetalen Kreislauf mittels zweiseitiger Placenta-Perfusion

(Prof. Dr. Udo Markert) Industrieförderung 2013-2014

Herausragende Leistungen

Prof. Udo Markert war in der Zeit vom Juni 2012 bis Mai 2014 Präsident der American Society of Reproductive Immunology. Zwei Nachwuchswissenschaftler des Placenta-Labors, Jana Pastuschek und Dr. Wittaya Chaiwangyen, wurden auf internationalen Fachtagungen mit Forschungspreisen ausgezeichnet. Das Labor richtete 2013 eine deutschlandweiten Workshop zu Implantation und Plazentation aus, sowie 2014 einen europaweiten Workshop zum Thema Plazenta-Perfusion und ein einwöchiges Training zu Reproduktionswissenschaft und -techniken. Prof. Dr. Ekkehard Schleußner engagiert sich als Koordinator der Linie Klinik-orientierte Medizin in der Reform des Medizinstudiums JENOS. Zum Wintersemester 2014 wurde ein Bachelor-Studiengang Geburtshilfe/Hebammenkunde eröffnet, der gemeinsam mit der Ernst-Abbe-Hochschule Jena entwickelt und etabliert wurde.

Together with the neonatology section of the Pediatrics Department, the Obstetrics Department is certified as a level-1 perinatal center caring for 1500 deliveries per year, with about 400 premature and ill newborns. A key offering in the care of high-risk pregnancies is our Competence Centre Pregnancy and Diabetes. Scientists in the Placenta Lab carry out research in the field of reproduction and pregnancy with particular expertise in the methods of *ex vivo* toxicology and placenta perfusion.

Research projects

Functional analysis of miRNAs in trophoblast cells in regard to their involvement in placental disorders

We hypothesize that pregnancy-related miRNAs (clusters C19MC and C14MC) play an important role in human implantation and placental development by controlling trophoblast cell functions. We expect that their expression levels in placental pathologies differ from healthy placentas. This project aims to improve the knowledge on the physiological role of miRNAs in pregnancy, and to contribute to defining miRNAs as potential biomarkers for pregnancy complications. To achieve this objective, a set of pregnancy-related miRNAs will be analyzed in pathologic and normal placentas.

Nano cell cultures – bioreactors for single cell culture and real time surveillance of physiological parameters

In cooperation with the TU Ilmenau micro bioreactors for single cell cultures are under development, which will improve the selection criteria for oocytes in assisted reproduction. It consists of a cell culture chamber, in which oocytes will be permanently observable by using time lapse microscopy, and which is connected to a channel system, in which nanosensors will be placed that allow the surveillance of oocyte state and metabolism. Furthermore, nano-sized samples can be taken from (for further high sensitive analyses) or introduced into the system.

NanoMed – Toxicological characterization of nanomaterials for diagnostic imaging in medicine

Placenta *ex vivo* perfusions were used to test if nanomaterials accumulate in the placenta, if they damage the tissue or if they pass into the fetal circulation.

Follicle Test

Proteins in the human ovarian follicular fluid will be identified, whose concentration may provide a prognostic hint for the quality of the respective oocyte in regard to its further development after fertilization. Such factors have the potential for becoming novel biomarkers in assisted reproduction. Additionally, crucial components of the follicular fluid should be detected for their future application in culture media for oocyte maturation or preimplantation embryo cultures.

Further Projects

Reinforcement of the research capacity of the Bulgarian Institute "Biology and Immunology of Reproduction"

Ex vivo-study on the passage of a factor of the coagulation cascade through the placenta barrier system



PLACENTATOX – Upgrading the Placenta-Lab for toxicological investigations on the human placenta

The human placenta is useful and suitable for testing of toxicological and pharmacological questions. Analyses on this system allow valid medical conclusions on acute toxicity and transfer through the placenta barrier of a variety of substances based on human tissue without the risk of testing in patients and by avoiding animal experiments. The analysis of toxic effects by using placenta tissue is performed on different levels. A hierarchical cascade, beginning from screening assays up to the complex system of dual-sided placenta perfusion are applied.

Figure (above): Placenta perfusion

Outstanding achievements

From June 2012 to May 2014, Prof. Udo Markert was President of the American Society of Reproductive Immunology. Jana Pastuschek and Wittaya Chaiwangyen, two young scientists from the Placenta Lab, were awarded research grants at international symposia. The Placenta Lab has organised a Germany-wide workshop on implantation and placental development in 2013, a European workshop on placenta perfusion and an one-week training in reproductive sciences and technologies in 2014.

Prof. Dr. Ekkehard Schleußner is involved in the curriculum reform JENOS as coordinator of the line hospital-oriented medicine. In winter semester 2014, in cooperation with the Ernst-Abbe-Hochschule Jena, a novel bachelor program for obstetrics and midwifery has been established.

Publications

- Schleußner E. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(13): 227-36
- Morales-Prieto DM, Ospina-Prieto S, Schmidt A, Chaiwangyen W, Markert UR. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Origin, evolution and future of placenta miRNAs. *Placenta* 2014; 35: Suppl:S39-45
- Weber M, Knoefler I, Schleussner E, Markert UR, Fitzgerald JS. HTR8/SVneo Cells Display Trophoblast Progenitor Cell-Like Characteristics Indicative of Self-Renewal, Repopulation Activity, and Expression of „Stemness-“ Associated Transcription Factors. *Biomed Res Int* 2013; 2013:243649
- Abelius M, Enke U, Varosi F, Schleussner E, Jenmalm MC, Markert UR. Differential induction of histamine, cytokine and chemokine release in *ex vivo* perfused human placentas from allergic and healthy mothers. *J Reprod Immunol*. 2014; 106:100-9
- Hoyer D, Tetschke F, Jaekel S, Nowack S, Witte OW, Schleußner E, Schneider U. Fetal functional brain age assessed from universal developmental indices obtained from neuro-vegetative activity patterns. *PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e74431

In den Jahren 2013 und 2014 wurde die Verbundforschung mit anderen Einrichtungen weiter ausgebaut, insbesondere im Bereich der Biomaterialforschung und im Bereich neuer optischer und photonischer Verfahren zur Verbesserung der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren.

Forschungsprojekte

Verbesserung der räumlichen MALDI-MSI Auflösung und der Proteinidentifikation für eine verbesserte Charakterisierung von Tumorzellen und Tumorumgebung

(Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius) DFG 2012-2014

MALDI-MSI kann die räumliche Auflösung von unbekannt Substanzen in komplexen Geweben in einer einzigen Messung untersuchen. Dabei müssen die Substanzen nicht vorher markiert werden, und die Zellen im Gewebe bleiben intakt. Die Ergebnisse dieses Ansatzes werden zur Klärung der molekularen Ereignisse bei der Entstehung und der Entwicklung von tumorrelevanten Zellen sowie zur Identifizierung von Biomarkern verwendet; dies soll zu individuellen Therapieformen von Tumorerkrankungen führen.

Entwicklung eines Expertensystems für Patienten mit Hörsturz

(Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius) TAB 2012-2014

Die Ursachen eines Hörsturzes sind unbekannt. Wahrscheinlich erleidet ein Teil der Patienten einen Hörsturz aufgrund einer transienten Durchblutungsstörung des Innenohrs. Im Projekt wird die Hypothese geprüft, dass diese Störung auf eine fehlgesteuerte autonome Regulation zurückzuführen ist.

Schleimhautpflaster: Wundabdeckungen im Körperinneren

(Dr. Gerlind Schneider) BMWi/AiF 2013-2015

Ziel des Projektes ist die Entwicklung von elektrogesponnenen Vliesmaterialien zur Wundabdeckung für die Schleimhaut, die die Wunde vor Sekret und mechanischer Beanspruchung schützen, die übliche Krustenbildung mit Wundinfektion vermeiden und damit ein ungestörtes Nachwachsen der Schleimhaut ermöglichen soll. Die Vliesmaterialien können für spezielle Anwendungen mit Wirkstoffen wie Hämostyptika beladen werden. Daneben sollen geeignete Applikationssysteme für minimal-invasive OP-Techniken entwickelt werden.

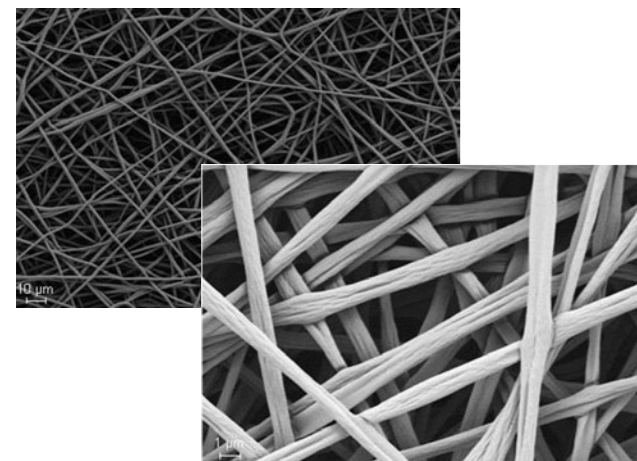


Abb.: Elektrogesponnene Vliese (Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme)

Direktor: Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius
Adresse: Lessingstraße 2, 07743 Jena
orlando.guntinas@med.uni-jena.de
www.hno.uniklinikum-jena.de

Unterstützung des Aufbaus der HNO-Heilkunde in Äthiopien

(Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius) Else-Kröner-Fresenius-Stiftung 2013-2015

Bislang gibt es keine ausreichende HNO-ärztliche Versorgung in Äthiopien. In Kooperation zwischen der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Jena mit der HNO-Klinik der Universität Addis Abeba - unterstützt durch ein DAAD Projekt - wurde ein Ausbildungsprogramm für die HNO-Facharztausbildung in Äthiopien etabliert. Die ersten HNO-Fachärzte sind bereits ausgebildet. Zur Verstärkung und zur weiteren Verbesserung der Ausbildung soll dieses Projekt dienen.

Fiber Health Probe

(Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius) BMBF 2012-2014

In diesem Unterauftrag des Projekts ist die HNO-Klinik einer der klinischen Partner zur Entwicklung einer in der Klinik einsetzbaren RAMAN-Sonde zur Detektion von Kopf-Hals-Tumoren.

Weitere Projekte

Kontinuierliche Atemflussmessung unter Kalt-Luft-Provokation bei Normal- und Rhinitis-Probanden

(Prof. Dr. Hilmar Gudziol) BGN/KIP 2013

Material- und Verfahrensentwicklung für die epithetische Versorgung von Weichteildefekten im Kopf-Hals-Bereich und für Hörgeräte

(Dr. Gerlind Schneider) BMWi/AiF 2014-2017

Multizentrische Anwendungsbeobachtung zur Evaluation der diagnostischen Aussagekraft der Sonographie bei Patienten mit chronischer Rhinosinuitis

(Prof. Dr. Sven Koscielnny) Dt. Gesellschaft für HNO-Heilkunde 2013-2014

Rapid Prototyping für die Entwicklung und Herstellung individualisierter CPAP-Masken und für individualisierte Planungsdummies

(Dr. Gerlind Schneider) BMWi/AiF 2011-2014

Synaptische Plastizität im Zentralnervensystem der Ratte nach Läsionen peripherer Nerven

(PD Dr. Andrey Irintchev) 2013-2014

Postoperativer Schmerz in der HNO-Heilkunde

(Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius) 2013-2014

Entwicklung von Verfahren zur formgebundenen Herstellung von Kunststoffteilen mit Makro-Material-Gradienten (KUMA)

(Dr. Gerlind Schneider), TAB 2011-2014

Entwicklung und klinische Bewertung von patientenspezifischen Implantaten aus einem Tricalciumphosphat-Polymer-Kompositmaterial

(Dr. Gerlind Schneider), AiF 2011-2013

In 2013 and 2014 especially collaborative research projects with other departments and other faculties were expanded. Main topics were applied biomaterials research and the development of new optic and photonic technologies to improve diagnostics of head and neck cancer.

Research projects

Improving MALDI-MSI spatial resolution and protein identification for a better characterization of tumor cells and their environment

MALDI-MSI can determine the spatial distribution of unknown compounds in complex tissues with a single label-free measurement while maintaining the cellular integrity within the tissue. The target of this proposal is to define molecular incidents during genesis and progression of cancer cells, identify appropriate biomarkers, and promote a more individualized therapy for cancer.

Development of an expert system for patients with sudden sensorineural hearing loss

The reasons for sudden sensorineural hearing loss are unknown. Probably, a transient disturbance of the local inner ear blood flow is responsible for the disease in part of the patients. The project is analyzing the hypothesis that this disturbance is the results of a deregulated autonomic function.

Electrospun Fabric for Wound Dressing of Mucous Membran

Aim of the project is the development of electrospun fabric made of biocompatible materials (for example polylactide) for the application as a wound dressing for mucous membranes to ensure fixation and haemostasis, protect the wound from infection and mechanical stress, and allow undisturbed healing. For special requirements, the polymeric fibers can be loaded with active ingredients in a wide concentration range, for example with styptics (tranexamic acid, epinephrine).

Figure (p. 74): Electrospun fabric (Scanning electron microscope image)

Development of the academic ENT service in Ethiopia

There is insufficient supply with ENT service in Ethiopia. This project continues the former DAAD project to settle an academic ENT service at the Addis Abeba University.

Fiber Health Probe

The ENT department is one of the clinical partners in this large cooperative research project developing a RAMAN probe for clinical applications. The ENT department is interested to use the probe to detect head and neck cancer.

Further projects

Continuous measurement of the breathing air flow under cold air provocation in healthy probands and patients with rhinitis

Material and process development for the epithetic supply of soft tissue defects in the head and neck area and for hearing aids

Multicenter study to evaluate the diagnostic accuracy of sonography in patients with chronic rhinosinuitis

Rapid prototyping for the development and production of individualized CPAP masks and individualized planning models

Synaptic plasticity in the central nervous system of the rat after peripheral nerve lesions

Postoperative pain in otorhinolaryngology

Process development for shape-related production of plastic parts with macro-material gradients

Development and clinical evaluation of patient-specific implants from a tricalcium phosphate-polymer composite material

Publications

- Raslan A, Ernst P, Werle M, Thieme H, Szameit K, Finkensieper M, Guntinas-Lichius O, Irintchev A. Reduced cholinergic and glutamatergic synaptic input to regenerated motoneurons after facial nerve repair in rats: Potential implications for recovery of motor function. *Brain Struct Funct.* 2014 219(3):891-909
- Meyer T, Baumgartl M, Gottschall T, Pascher T, Wuttig A, Matthäus C, Romeike BF, Brehm BR, Limpert J, Tünnermann A, Guntinas-Lichius O, Dietzek B, Schmitt M, Popp J. A compact microscope setup for multimodal nonlinear imaging in clinics and its application to disease diagnostics. *Analyst.* 2013 138(14):4048-57
- Klingner CM, Volk GF, Flatz C, Brodoehl S, Dieterich M, Witte OW, Guntinas-Lichius O. Components of vestibular. *Cortical function. Behav Brain Res.* (2013) 236(1):194-199
- Guntinas-Lichius O, Volk GF, Zaslansky R, Meissner W. The First Postoperative Day: Prospective Evaluation of Pain in Adult Otorhinolaryngologic Surgery. *Clin J Pain.* (2014) 30(11):978-986
- Singer S, Meyer A, Fuchs M, Schock J, Pabst F, Vogel HJ, Oeken J, Sandner A, Koscielnny S, Hormes K, Breitenstien K, Dietz A. Motivation as a predictor of speech intelligibility after total laryngectomy. *Head & Neck* (2013) 35:1583-1587

Die Klinik für Hautkrankheiten vereint dermatologische Regel- und Maximalversorgung mit Aufgaben der Grundlagenforschung sowie der klinischen, patientenbezogenen Forschung. Unsere Arbeitsgruppen forschen an den Wechselwirkungen zwischen der Haut und (Bio-)Materialien, der Identifizierung von neuen antimikrobiellen und hautpflegenden Substanzen sowie der Rolle von Defensinen bei infektiösen Hautkrankheiten. Besondere Aufmerksamkeit gilt der Entwicklung innovativer optischer Verfahren zur Diagnostik von Hautkrankheiten, insbesondere beim Hautkrebs, und der Prävention von beruflichen Hauterkrankungen.

Forschungsprojekte

Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumore: Versicherungsrechtlich relevante Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung

(Prof. Dr. Peter Elsner) DGUV 2011-2013

Plattenepithelkarzinome der Haut einschließlich aktinischer Keratosen können durch berufliche Exposition gegenüber UV-Strahlung verursacht werden. Projektziel war die Entwicklung und Validierung von Instrumenten zur dermatologischen Erfassung und Quantifizierung der Lichtschädigung sowie zur beruflichen und außerberuflichen Expositionserfassung und deren Bewertung. Dadurch waren wichtige Erkenntnisse zur Quantifizierung der beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung zu erwarten, sowie Hilfestellungen zur beruflichen Gefährdungserhebung.

Fall-Kontrollstudie zum Zusammenhang arbeitsbedingter und nicht arbeitsbedingter Exposition gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs

(Prof. Dr. Peter Elsner) DGUV 2012-2015

Die methodisch hochwertige, bevölkerungsbasierte, multizentrische Fall-Kontrollstudie mit zwei Fallgruppen (A: inzidente spontane Plattenepithelkarzinome; n=700; B: inzidente spontane Basalzellkarzinome; n=700) und einer Kontrollgruppe (kein inzidentes oder prävalentes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom; n=1000) ermittelt Risikofaktoren für die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome unter besonderer Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher UV-Exposition.

Wachstumskern J-1013 – P4: Antimikrobielle Schichten

(PD Dr. Uta-Christina Hipler) BMBF 2010-2013

Auf der Grundlage von aus der Gasphase abgeschiedenen Nano-Filmen wurden Konzepte zur Erzeugung von permanenten antimikrobiellen Schichten auf unterschiedlichsten Substraten entwickelt. Solche maßgeschneiderten antimikrobiell wirkenden Schichten auf textilen Oberflächen erschließen neue Einsatzfelder für Textilien.

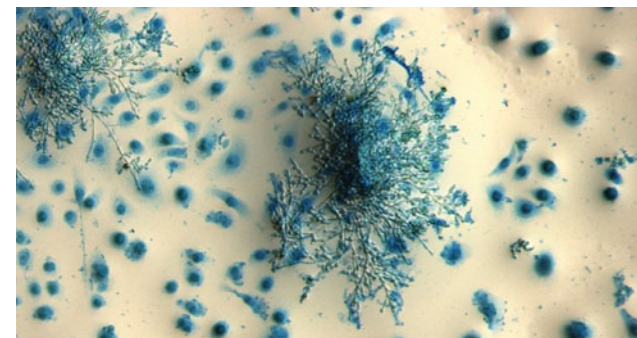


Abb. 1: Infektionsmodell durch Co-Kultivierung von humanen Keratinozyten mit *Candida albicans* zur Untersuchung antimikrobieller Wirkung

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Elsner
Adresse: Erfurter Straße 35, 07743 Jena
info@derma-jena.de
www.derma.uniklinikum-jena.de

„DermaWAID“ – Entwicklung dermatologisch geprüfter Hautpflegeprodukte auf Basis des Färberwaides

(PD Dr. Uta-Christina Hipler) TAB 2011-2013

Färberwaid *Isatis tinctoria* L. wurde bereits in der Antike als Heilpflanze genutzt und seine Öle wegen der hautpflegenden Eigenschaften verwendet. Bisher gibt es noch keine wissenschaftlich gesicherten Erkenntnisse zur dermatologischen Wirksamkeit. Im Projekt wird daher an der Charakterisierung der biologischen Eigenschaften des Waid für die Entwicklung neuer Produkte gearbeitet. Vor allem die Untersuchung der antibakteriellen und antimykotischen Wirksamkeit sowie des antioxidativen Potentials ist von großem Interesse.

Farbmessgerät zur Messung und Auswertung von Hautveränderungen für den Einsatz in Arztpraxen

(PD Dr. Martin Kaatz) TAB 2012-2014

Im Verbund wurde ein multifunktionelles Farbsensoriksystem im Baukastenprinzip entwickelt, das für vielfältige Anwendungen in der Dermatologie, Hautphysiologie, Ästhetik und Kosmetik geeignet ist. In der Klinik für Hautkrankheiten wurden medizinische Konzepte und Methoden zur Systemvalidierung erstellt und der Demonstrator in ersten klinischen Anwendungen erprobt.

Abb. 2 (S. 77): Farbmessgerät zur Erfassung von Hautveränderungen

Weitere Projekte

In vivo Evaluationsmodelle zur Überprüfung der Wirkung von Hautschutzexterna

(Prof. Dr. Peter Elsner) DGUV 2007-2013

Auftragsverhalten und Akzeptanz von Hautschutzpräparaten in einem Molkereibetrieb unter Arbeitsplatzbedingungen

(Dr. Sibylle Schliemann) BGN 2012-2015

Entwicklung eines 3D-Modells zur Identifizierung von mikrobiellen Pathogenitätsfaktoren und zur Evaluierung von geeigneten Behandlungsmethoden

(PD Dr. Uta-Christina Hipler) BMWi (AiF) 2014-2016

Antimikrobielle Funktionalisierung von Keramik- und Glasoberflächen und Etablierung und Evaluierung eines Screening-Tests zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirksamkeit

(PD Dr. Uta-Christina Hipler) BMWi (AiF) 2014-2015

Nichtinvasive automatisierte Routineverfahren für die High-Throughput Suspensionssonographie

(Prof. Dr. Johannes Norgauer) 2012-2014

HighOmics: „High Throughput“ Verfahren zur postgenomischen Biomarkersuche für die Routinediagnostik

(Prof. Dr. Johannes Norgauer) 2010-2013

The Department of Dermatology at the Jena University Hospital combines dermatologic general and maximal medical care with the challenging task of basic and clinical, patient-driven research. Several groups work together exploring the interactions between skin and biomaterials, the identification of new antimicrobial substances or the role of defensins in infectious skin diseases. Above all, the focus is set on development of new innovative optical devices for the diagnosis of skin diseases, especially skin cancer, and the prevention of occupational skin diseases.

Research projects

Malignant skin tumors due to UV radiation. Criteria for discerning occupational and non-occupational causes

Squamous cell carcinomas of the skin and actinic keratoses may be induced by occupational UV-exposure. In the context of the present research project, instruments for the dermatologic assessment and quantification of UV-damage were developed and validated in a multicenter study. Methods were developed that allow to estimate the occupational UV-exposure in individual cases with a high precision. During this work, important information for the quantification of occupational and extraoccupational exposure to UV-irradiation was gathered and useful information materials for the risk assessment.

Case-control study on the relationship of work-related and non-work-related exposure to UV radiation and skin cancer in A) squamous cell carcinoma and B) basal cell carcinoma

In this research project, a population-based, multicenter case-control study with two groups of cases (A: incident spontaneous squamous; n = 700; B: incident spontaneous basal cell carcinoma, n = 700) and a control group (n = 1000) is performed. Risk factors for the development of spontaneous squamous and basal cell carcinomas will be determined with special consideration of occupational and non-occupational exposure to UV radiation.

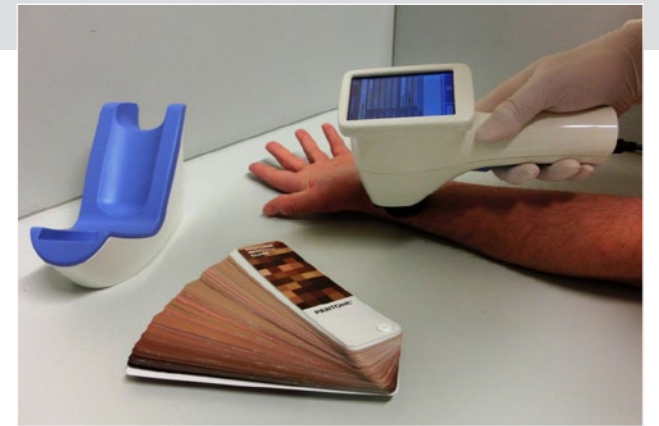
Growth core J-1013 – Joint research project 4: antimicrobial coatings

The aim of the project is the development of coating concepts for the manufacture of permanent antimicrobial layers on diverse substrates making new application areas accessible for textiles with customized, superficial, and antimicrobial active nano-layers.

Figure 1 (p. 76): Infection model using a co-culture of human keratinocytes with *Candida albicans* for testing the efficacy of new antimicrobial substances

„DermaWAID“ – Development of dermatologically tested skin care products on basis of Woad

Woad *Isatis tinctoria* L. has been used as a medical plant since ancient Greece and its oils were utilized for their skin-caring properties. However, yet no scientifically based findings are available. Hence, the DermaWAID project aims to get insight into the biologic characteristics of Woad for the development of new products. Here, the analysis of the antibacterial and antifungal efficacies and the antioxidative potential are of specific interest.



Colorimeter for the measurement and evaluation of skin alterations in medical practices

Within this project, a multifunctional colorimeter was developed. Such a device has applications in dermatology, skin physiology, aesthetics, and cosmetics. Medical conception and first clinical evaluations were performed in the Department of Dermatology.

Figure 2 (above): Colorimeter for the measurement and evaluation of skin alterations

Further projects

In vivo evaluation models of skin protective product efficacy

Application properties and acceptance of skin care products in a creamery under daily working conditions

Development of a 3D model for identification of microbial pathogenic factors and evaluation of treatment methods

Antimicrobial functionalization of ceramic and glass surfaces as well as development and evaluation of a screening test for determination of antimicrobial efficacy

Establishment and testing of a non-invasive automated routine method for high-throughput suspension ultrasonography reproducibility and interpretation

HighOmics: „High-throughput“ procedures for the search of post genomic biomarkers in routine diagnostic

Publications

- Elsner P, Seyfarth F, Antonov D, John SM, Diepgen T, Schliemann S. Development of a standardized testing procedure for assessing the irritation potential of occupational skin cleansers. *Contact Dermatitis*. 2014 70(3):151-7
- Seyfarth F, Schliemann S, Wiegand C, Hipler UC, Elsner P. Diagnostic value of the ISAC® allergy chip in detecting latex sensitizations. *Int Arch Occup Environ Health*. 201487(7):775-81
- Jaradat SW, Cubillos S, Krieg N, Lehmann K, Issa B, Pehler S, Wehner-Diab S, Hipler UC, Norgauer J. Low DEFB4 Copy Number and High Systemic hBD-2 and IL-22 Levels Are Associated with Dermato-phytosis. *J Invest Dermatol*. 2014 Sep 1. doi: 10.1038/jid.2014.369
- Smesny S, Milleit B, Hipler UC, et al. Omega-3 fatty acid supplementation changes intracellular phospholipase A2 activity and membrane fatty acid profiles in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Mol Psychiatry*. 2014 Mar;19(3):317-24
- Wiegand C, Springer S, Abel M, Wesarg F, Ruth P, Hipler UC. Application of a drainage film reduces fibroblast ingrowth into large-pored polyurethane foam during negative-pressure wound therapy in an in vitro model. *Wound Repair Regen*. 2013 21(5):697-703

Unsere Forschung beschäftigt sich mit den jeweils häufigsten Erkrankungen – Koronarsklerose, Valvuläre Erkrankungen und kardiales Remodelling infolge von Herzinsuffizienz in der Kardiologie und chronisch obstruktive Lungenerkrankung in der Pneumologie. Prof. Christian Schulze folgte 2015 Prof. Hans Figulla als Direktor.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. P. Christian Schulze
 Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
 Christian.Schulze@med.uni-jena.de
 www.kim1.uniklinikum-jena.de

Forschungsprojekte

Valvuläre Herzkrankheiten

(PD Dr. Alexander Lauten) BMBF 2009–2014

Neben der möglichen Behandlung von Risikokollektiven spielt auch die Langzeithaltbarkeit perkutaner Klappenprothesen eine wachsende Rolle bei interventionellen Therapieverfahren für Herzklappenerkrankungen. Multizentrische klinische Daten der Uniklinik Jena belegen ein vergleichbar gutes Outcome bei Patienten mit paradoxer low-flow, low-gradient sowie high-gradient Aortenstenose. Die Dezellularisierung des Klappengewebes mindert die Immunogenität und kann so die Haltbarkeit biologischer Klappenprothesen verlängern. Beim Langzeitversuch im Schaf waren dezellularisierte biologische Klappen überlegen gegenüber glutaraldehyd-fixierten Klappenprothesen.

Prädiktoren des neurologischen Outcomes und Langzeitüberlebens nach kardiopulmonaler Reanimation

(Dr. Rüdiger Pfeifer) 2013–2016

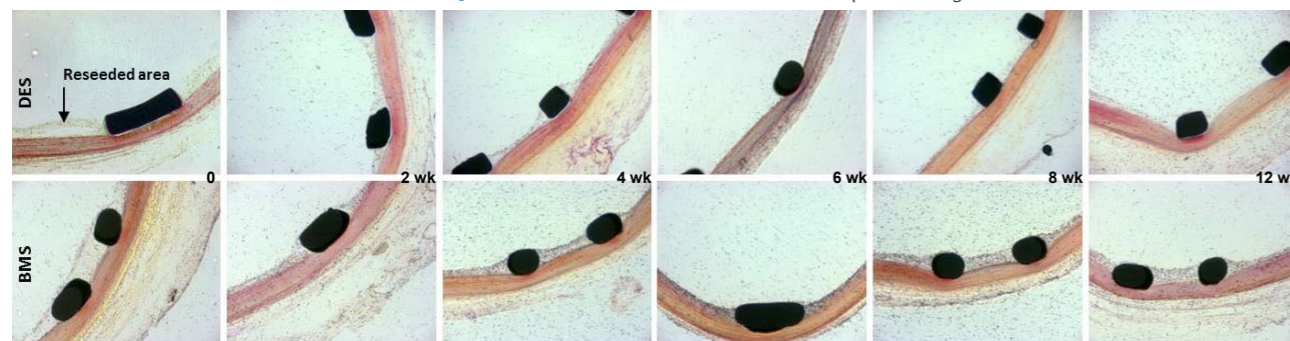
Das Langzeitprojekt analysiert neurophysiologische, biochemische und radiologische Parameter hinsichtlich ihres Vorhersagewertes zur Ermittlung einer individuellen zerebralen Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation. Derzeitige Schwerpunkte sind Untersuchungen zur Bedeutung des Verhältnisses zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz im Bereich der Hirnrinde, den Stammganglien und Kleinhirn im cCT sowie die quantitative MR-Spektroskopie zur Beurteilung der Verteilung von N-Acetylaspartat in verschiedenen Regionen des Gehirns.

Entwicklung und Charakterisierung eines *in vitro* Gefäßmodells für die vaskuläre Restenose-Forschung

(PD Dr. Tudor Pörner) BMBF 2013–2015

Um die Wirksamkeit neuer Medikamente auf Arzneimittel-freisetzenden Stents zu untersuchen, wird in unserem Labor ein *in vitro* Gefäßmodell entwickelt, mit dessen Hilfe die Wechselwirkungen zwischen Stentimplantation, Endothelzell-Abdeckung und Glattmuskelzell-Hyperplasie in Abhängigkeit proliferationshemmender Substanzen *ex vivo* untersucht werden können. Dazu werden dezellularisierte und neu besiedelte arterielle Gefäße in chronischen Langzeitversuchen funktionell und histologisch evaluiert.

Abb. (u.): Vergleich unbeschichteter (BMS) und Arzneimittel-freisetzender Stents (DES) 0 h bzw 2, 4, 6, 8 und 12 Wochen nach Implantation mit signifikanter Reduktion der Proliferationsfläche in DES-gestenteten Gefäßen.



PRIAT: Profiling der Therapieeffekte Antikörper-basierter zielgerichteter Behandlungsstrategien

(PD Dr. Marcus Franz) EU 2012–2014

Der zielgerichtete Antikörper-vermittelte Transfer von Zytokinen, Pharmaka sowie diagnostischen Substanzen ist ein innovativer Ansatz zur Behandlung nicht nur von Neoplasien sondern potentiell auch von kardiovaskulären Erkrankungen. Speziell im geschädigten – nicht im gesunden – Herzmuskelgewebe konnten attraktive Target-Moleküle für diese Antikörpertherapien identifiziert werden. Im Tiermodell der Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation gelang es erstmals, die selektive Akkumulation eines Antikörper-Zytokin-Konjugates und deren spezifische Wirkeffekte im erkrankten kardialen Gewebe nachzuweisen.

$\alpha\beta7+CD4+$ Tregs und COPD/Emphysem: Autoimmunologische Pathogenese als Grundlage für die systemische Manifestation

(Martin Förster, Prof. Dr. Claus Kroegel) 2013–2017

Das Projekt basiert auf der Beobachtung, dass nur eine COPD mit aber nicht ohne Emphysem eine selektive Expansion von bronchoalveolären $\alpha\beta7+CD4+$ T-Lymphozyten zeigt, die zu einem Subtyp regulatorischer T-Lymphozyten (Treg) gehören könnten. Eine funktionelle Störung dieser Zellen führt zu Autoimmunopathien. Die Hypothese, dass ein Emphysem auf einen Autoimmunprozess zurückgeht, könnte die systemische Manifestation der COPD erklären und als Grundlage für neue therapeutische Zugänge dienen.

Weitere Projekte

Biomarker in der Kardiologie und internistischen Intensivmedizin (PD Dr. Michael Fritzenwanger) 2012–2017

Untersuchung der molekularen Pathomechanismen bei Patienten mit low-gradient Aortenstenose

(PD Dr. Tudor-Constantin Pörner) 2011–2014

Vaskuläre Biologie (PD Dr. Christian Jung) 2013–2017

Herausragende Leistungen

Im November 2014 konnte ein Patent für „PPAR-Agonisten-haltige Beschichtung für kardiovaskuläre Implantate mittels Cyclodextrin-Inklusionskomplexen“ angemeldet werden.

Our research projects are related to the most common diseases – coronary atherosclerosis, valvular diseases and cardiac remodeling due to heart failure in cardiology and chronic obstructive pulmonary disease in pneumology. In 2015, Prof. Christian Schulze succeeded Prof. Hans Figulla.

Research projects

Valvular heart disease

Interventional treatment options are of increasing importance for patients with valvular heart disease. In a current multicenter analysis, patients with low-flow aortic stenosis and impaired LV-function have a significantly higher mortality within the first year after TAVI. In contrast, the outcome of patients with low flow and preserved EF is comparable to those with a high transvalvular gradients. Combining the interventional technique with the promising surgical experience, we evaluated the functional and structural outcome of decellularized pericardial tissue valves in a chronic model of tricuspid regurgitation. In this setting, decellularized valves show superior functional performance.

Parameters for the prediction of neurological and clinical outcome of comatose cardiac arrest survivors

This clinical long-term project investigates neurophysiological, biochemical and radiological parameters of the brain with respect to their predictive value for the neurological outcome of cardiac arrest survivors. Current emphases are the prognostic role of the density ratio of gray to white matter on computed tomography in different areas of the brain as well as the cerebral magnetic resonance imaging, particularly the magnetic resonance spectroscopy. We analyse the distribution of N-Acetylaspartate in the brain cortex and the basal ganglia in cardiac arrest survivors as a potential early predictor of hypoxic-ischemic encephalopathy.

Development and characterization of an *in vitro* vessel model for restenosis research

The problem of a developing restenosis after stent implantation has not been solved yet and the course of the disease is therefore limited. With the present project we aimed to develop an *in vitro* vessel model for the characterization of the interaction between stent implantation, endothelial covering and smooth muscle cell hyperplasia according to proliferation inhibiting substances. Thereby, we investigated decellularized and reseeded native vessels by functional and histological evaluations.

Fig. (p. 78): Comparison of bare metal stent (BMS) versus drug eluting stent (DES) 0 h, 2, 4, 6, 8 and 12 weeks after implantation, showing significant reduction of the proliferation area in the DES stented vessel segments.

Further Projects

Biomarkers in cardiology and internal intensive care

Molecular pathological mechanisms of low-gradient aortic stenosis

Vascular biology

Outstanding achievements

A patent "PPAR agonist coating for cardiovascular implants using cyclodextrin inclusion complexes" was filed in november 2014.

PRIAT: Profiling Responders in Antibody Therapies

Antibody based targeted delivery of cytokines, drugs or diagnostic agents is a novel innovative therapeutic approach not only in oncology but also in the field of cardiovascular diseases. Especially in diseased cardiac tissue, attractive targets for such antibody therapies could be identified. In an animal model of cardiac allograft rejection, we were able to prove a selective accumulation as well as functional effects of antibody-cytokine conjugates in diseased cardiac tissue. Moreover, using near infrared fluorescence imaging (fluorescently labelled antibodies) or immuno-PET-CT (antibody-radiionuclide conjugates), specific signals could be detected in chronically rejected allografts. These findings could pave the way for the development of novel strategies for diagnosis and therapy of cardiovascular diseases.

$\alpha\beta7+CD4+$ Tregs and COPD/emphysema: Autoimmune pathogenesis as basis for the systemic manifestation?

The project is based on the observation that only COPD with but not without emphysema shows a selective expansion of bronchoalveolar $\alpha\beta7+CD4+$ T-lymphocytes, that could belong to a subtype of regulatory T-lymphocytes (Treg). A functional disturbance of these cells leads to autoimmunopathies. The hypothesis that an emphysema can be traced back to an autoimmune process could explain the systemic manifestation of COPD and serves as a base for new therapeutic approaches.

Publications

- Lauten A, Figulla HR, Möllmann H, Holzhey D, Kötting J, Beckmann A, Veit C, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Meinertz T, Neumann T, Welz A, Mohr FW, Hamm CW. TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention*. 2014, 10:850-9
- Pfeifer R, Franz M, Figulla HR. Hypothermia after cardiac arrest does not affect serum levels of neuron-specific enolase and protein S-100b. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014, 58:1093-100
- Poerner TC, Otto S, Gassdorf J, Nitsche K, Janiak F, Scheller B, Goebel B, Jung C, Figulla HR. Stent coverage and neointimal proliferation in bare metal stents postdilated with a paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stents: prospective randomized study using optical coherence tomography at 6-month follow-up. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Dec;7(6):760-7
- Franz M, Berndt A, Neri D, Galler K, Grün K, Pörmann C, Reinbothe F, Mall G, Schlattmann P, Renner A, Figulla HR, Jung C, Küthe F. Matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, B+ tenascin-C and ED-A+ fibronectin in dilated cardiomyopathy: potential impact on disease progression and patients' prognosis. *Int J Cardiol*. 2013, 168:5344-51
- Licht V, Schlott B, Förster M, Schlenker Y, Licht A, Heinzel T, Kramer O. Caspase-3 and Caspase-6 cleave STAT1 in leukemic cells. *Oncotarget* 2014, 5:2305-2317

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
 Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
 onkologie@med.uni-jena.de
 www.kim2.uniklinikum-jena.de

Forschungsschwerpunkte der Abteilung sind klinische und translationale Studien bei myeloischen Neoplasien, Studien zur Alterung der Hämatopoese, Studien zu Infektionen in der Hämatologie und Onkologie sowie Untersuchungen zur Rolle zirkulierender Tumorzellen und von Nanomaterialien. Gemeinsam mit dem ZIK Septomics und dem CSCC konnte ein High-speed cell sorter FACSria Fusion beschafft werden. Eine Anlage zur digitalen PCR ermöglicht die exakte und sensitive Analyse persistierender Tumorzellen bei Leukämiepatienten. Zur besseren Kooperation und Kommunikation beim Management von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie wurde die Deutsche CML-Allianz gegründet, die am UKJ koordiniert wird.

Forschungsprojekte

Klinische und präklinische Projekte zur chronischen myeloischen Leukämie (CML)

(Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Prof. Dr. Paul La Rosée) 2010–2017

TIGER-Studie: Die von der Deutschen CML-Studiengruppe initiierte multizentrische Phase III-Studie mit 120 teilnehmenden Institutionen wird am UKJ koordiniert. Sie untersucht die Möglichkeit der therapiefreien Remission durch Induktion einer Immunantwort durch Interferon alpha nach Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie. Ein präklinisches Forschungsprojekt befasst sich mit der Zytokinvermittelten Signaltransduktion und Therapieresistenz gegenüber Tyrosinkinaseinhibitoren bei CML. Moderne JAK-Inhibitoren werden auf ihr Potential geprüft, Resistenzmechanismen zu überwinden.

IMPACT: Immunantwort auf *Aspergillus* bei Patienten mit akuter Leukämie

(Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal) BMBF (CSCC) 2013–2015

In diesem Projekt geht es um die Charakterisierung der Immunantwort auf *Aspergillus fumigatus* bei gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit akuter Leukämie. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf dem Einfluss von *Aspergillus fumigatus* auf Zellen des angeborenen Immunsystems. Hier konnten wir in ersten Untersuchungen einen suppressiven Effekt auf Phagozyten und NK Zellen nachweisen, dessen funktioneller Relevanz wir im Weiteren nachgehen. Das Projekt wird in den Laborräumen der AG „Infektionen in der Hämatologie/Onkologie“ im Hans-Knöll-Institut durchgeführt.

Etablierung eines nationalen Expertenzentrums der adulten hämophagozytischen Lymphohistiozytose

(Prof. Dr. Paul La Rosée) TAB 2014–2015

Ein klinisches Register mit web-basierter Registrierungsmöglichkeit und ein Deutschland-weites Netzwerk wurde etabliert (www.hlh-registry.org). Ziel ist es, das klinische Erscheinungsbild der hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) bei erwachsenen Patienten zu erfassen, das Krankheitsbild besser bekannt zu machen und das klinische Netzwerk als Stimulus für ein HLH-Verbundprojekt zwischen Klinikern, Grundlagenforschern (Biobank) und Industrie (Diagnostik- und Therapie) zu etablieren.

RamanCTC: Molekulare Zelldiagnostik auf Einzelzellniveau

(Dr. Joachim Clement) BMBF 2013–2016

Es sollen zirkulierende Tumorzellen mittels einer innovativen Technologieplattform unter zentraler Nutzung der Raman-Spektroskopie identifiziert und charakterisiert werden. Die Erforschung der Effekte auf die untersuchten Zellen, insbesondere der Vitalität und der zellulären Eigenschaften mit zellbiologischen und molekularbiologischen Verfahren stehen im Mittelpunkt dieses Verfahrens. Die Kombination der berührungsfreien Adressierung der Zellen mit nachfolgender individueller Charakterisierung auf Einzelzellniveau ist neuartig.

Klonales Vorstadium der chronischen myeloischen Leukämie: Untersuchungen zur Mehrschritt-Hypothese

(PD Dr. Thomas Ernst) José Carreras-Leukämie-Stiftung 2014–2015

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt eine Modell-erkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen dar. Im Rahmen des Projekts wird unter Verwendung modernster Hochdurchsatztechnologien (Whole-Exome-Sequencing, Next-Generation-Sequencing) nach einer Genveränderung gesucht, die ein klonales Vorstadium der CML verursacht und damit einen wichtigen Angriffspunkt für die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien darstellt.

Abbildung (S. 81): Klonalitätsanalyse von hämatopoetischen Stammzellen mittels BCR-ABL Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH, links) und Sanger-Sequenzierung (rechts): beide molekulargenetischen Veränderungen sind Bestandteil des selben Philadelphia positiven Stammzell-Klons (aus Schmidt et al., Leukemia 2014)

Herausragende Leistungen

Als Nachwuchswissenschaftler der Abteilung wurden Mathias Schmidt mit dem Young Masters Award 2014 der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und PD Dr. Thomas Ernst mit dem Abstract Achievement Award 2014 der American Society of Hematology ausgezeichnet.

Prof. Dr. Andreas Hochhaus wurde zum Editor in Chief der Zeitschrift „LEUKEMIA“ gewählt.

Im Rahmen des Thüringer ProExzellenz-Projektes „RegenerAging“ konnte eine W2-Professur für Stammzellalterung eingeworben werden, die an der Klinik angesiedelt ist und die Alterungsvorgänge normaler und erkrankter menschlicher hämatopoetischer Stammzellen erforscht. Das langfristige Ziel ist der erfolgreiche Brückenschlag zwischen Grundlagenforschung und anwendungsorientierter Forschung auf diesem Gebiet.

Major research areas of the department are clinical and translational studies in myeloid neoplasms, studies on aging of hematopoiesis, studies on infections in hematology and oncology, as well as studies on the role of circulating tumor cells and nanomaterials. In cooperation with the ZIK Septomics and the CSCC, a high-speed cell sorter FACSria Fusion has been installed. A digital PCR machine permits precise and sensitive analysis of persistent tumor cells in leukemia patients.

To improve the cooperation and communication in the management of patients with chronic myeloid leukemia, a German CML Alliance has been established in 2014, which is being coordinated by the Jena University Hospital.

Research projects

Clinical and preclinical projects investigating chronic myelogenous leukemia (CML)

(i) Tyrosine kinase inhibitor (TKI) + interferon alpha (IFN) study, initiated by the German CML Study Group (TIGER study, from Jena University Hospital coordinated multicenter phase III study with 120 participating institutions): The major aim of the study is to investigate the possibility of therapy-free remission induction of an immune response by IFN after TKI therapy.

(ii) Cytokine-signaling and resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Novel JAK inhibitors are evaluated for their potential to overcome TKI resistance.

IMPACT: Immune response against *Aspergillus* in patients with acute leukemia

This project aims at characterising the immune response against *Aspergillus fumigatus* in healthy individuals and patients with acute leukaemia. Experiments focus on the interaction between *Aspergillus* and the innate immune system. Here, we could detect a suppressive effect of *Aspergillus* on phagocytes and NK cells, which we are currently investigating further with regard to its functional relevance.

National expert center for adult hemophagocytic lymphohistioctosis

Hemophagocytic lymphohistioctosis (HLH) is a fatal syndrome of overt inflammation, which is frequently undistinguishable from sepsis. While in pediatrics well known due to certain hereditary immune deficiency syndromes, HLH is poorly defined in adults. Therefore, a clinical registry with web-based data entry and a national network of HLH-experts has been established (www.hlh-registry.org) to better define the clinical phenotype in adults, to increase diagnostic vigilance, and to use the clinical network as stimulus for cooperative research between clinical scientists, basic research (biobanking) and industry (diagnostic & therapeutic tools).

RamanCTC: Molecular cell diagnostics at single cell level

Circulating tumor cells should be identified and characterized using a new and innovative hardware configuration with a central Raman spectroscopy unit. The task of our subproject is to evaluate the putative interfering effects on the identified cells with a focus on vitality and cellular properties. The combination of a contact-free identification and a subsequent individual characterization on a single cell level is unique.

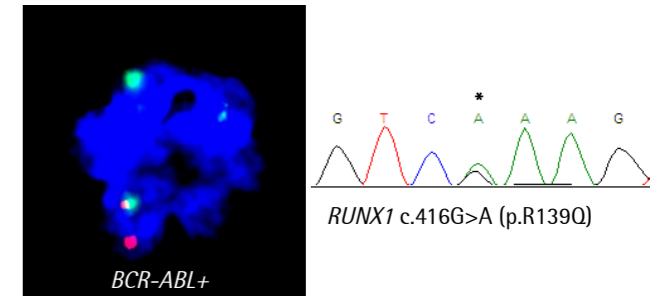


Figure: Individual hematopoietic colonies were picked and analyzed by BCR-ABL fluorescence in situ hybridization (FISH, left) and Sanger sequencing (right) to confirm mutations as part of the Philadelphia positive clone (from Schmidt et al., Leukemia 2014).

Clonal evolution in chronic myeloid leukemia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a model disease for diagnosis and treatment of neoplastic diseases. As part of this research project high-throughput technologies (Whole-Exome sequencing, next-generation sequencing) are being employed to search for preexisting mutations preceding the BCR-ABL translocation. Such mutations may be important targets for the elimination of persisting clones after successful TKI therapy.

Outstanding achievements

In 2014, the German Society of Hematology and Oncology honored Mathias Schmidt with its Young Masters Award and PD Dr. Thomas Ernst was recognized with the Abstract Achievement Award by the American Society of Hematology.

Prof. Dr. Andreas Hochhaus has been appointed as Editor-in-Chief of the journal "Leukemia".

Within the "RegenerAging" project, the funding for a professorship for stem cell aging could be raised, which belongs to the department and focusses on analyzing the aging processes of normal and diseased human hematopoietic stem cells.

Publications

- Schmidt M, Rinke J, Schäfer V, Schnittger S, Kohlmann A, Obstfelder E, Kunert C, Ziermann J, Winkelmann N, Eigendorff E, Haferlach T, Haferlach C, Hochhaus A, Ernst T. Molecular-defined clonal evolution in patients with chronic myeloid leukemia independent of the BCR-ABL status. *Leukemia*. 2014, 28:2292-9.
- Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, ... Hochhaus A. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. 2014;32:415-23
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: *Blood*. 2013, 122:872-84
- Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013, 121:3703-8
- Hunstig F, Hammersen J, Kunert C, Petersen I, Merz H, Glaser A, Teichgräber U, Hochhaus A, La Rosée P. Complete remission after treatment with single-agent ofatumumab in a patient with high-risk leukemic mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013, 31:e312-5

Im Master-Studiengang Molekulare Medizin wurde ein Kurs „Experimentelle Nephrologie“ entwickelt und umgesetzt. Im Sinne einer Begabtenförderung erhalten darin Studierende auf ihrem Weg zu einem naturwissenschaftlichen und einem medizinischen Studienabschluss eine individuelle Betreuung.

Forschungsprojekte

Die Rolle von MORG1 bei diabetischer Nephropathie

(Prof. Dr. Gunter Wolf, MHBA) DFG 2012-2015

In umfangreichen Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass die Prolyhydroxylase 3 (PHD3) mit einem Protein namens MORG1 (mitogen-activated protein kinase organizer 1) interagiert. MORG1 ist ein neuartiges Protein, das sich durch sog. propellerartige WD-40 Domain auszeichnet. Um die Rolle von MORG1 besser verstehen zu können, haben wir MORG1 Knockout(-/-) Mäuse hergestellt. Es wurden zwei unterschiedliche Mauslinien generiert. Beide homozygote MORG1^{-/-} Mauszelelinien zeigen eine embryonale Letalität beim Tag E 10,5 auf. Vorläufige Daten zeigen, dass diese Embryonen eine völlig ungerichtete Neoangiogenese aufweisen und es zu einer stark erhöhten Expression von HIF-1 α kommt. Im Gegensatz hierzu zeigten MORG1^{+/-} Mäuse eine signifikant erhöhte Zunahme der Hämoglobinkonzentration im Vergleich zu den MORG1^{+/+} Wildtyp-Tieren.

Die Hypothese ist, dass MORG1 negativ die HIF1- α Expression durch die Stimulation von PHD3 *in vitro* beeinflusst. Es sollen hierzu zwei Hauptfragestellungen beantwortet werden: Wie ist die MORG1 Expression selbst unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen bei der diabetischen Nephropathie reguliert (z.B. in der Gegenwart von erhöhten Konzentrationen von Angiotensin II oder Advanced-glycation endproducts)? Führt eine heterozygote Deletion von MORG1 in unterschiedlichen Modellen einer diabetischen Nephropathie zu einer Verbesserung oder Verschlechterung der Nierenfunktion und Morphologie?

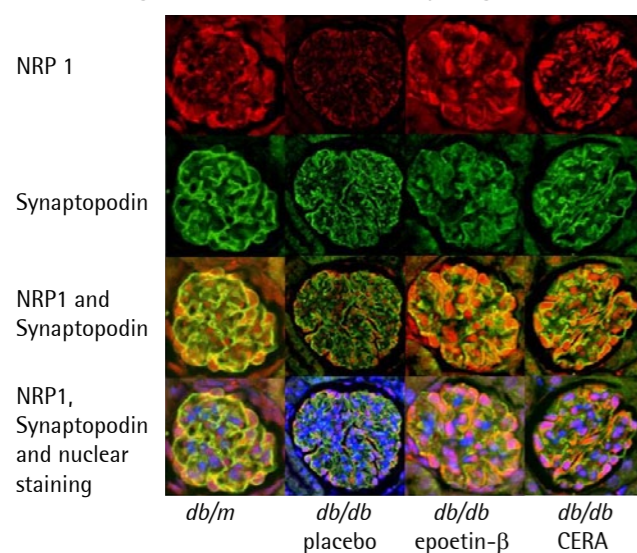


Abbildung: Behandlung von diabetischen Mäusen (db/db) mit Erythropoetin (epoetin- β) oder dem Analog CERA antagonisiert die durch den Diabetes reduzierte podozytäre Expression von NRP1 (neuropilin-1). Anfärbung der Podozyten über Synaptopodin. Konfokale Mikroskopie. db/m nicht-diabetische Kontrollmäuse, db/db Mäuse mit Typ 2 Diabetes.

Direktor: Prof. Dr. Gunter Wolf, MHBA
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
gunter.wolf@med.uni-jena.de
www.kim3.uniklinikum-jena.de

Die Rolle von Kollagen VIII bei der epithelial-mesenchymalen Transition in diabetischer Nephropathie

(Dr. Ivonne Löffler) European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD) 2012-2015

Die epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) ist ein Mechanismus der renalen Fibrose bei der diabetischen Nephropathie (DN), der durch Kollagene induziert werden kann. In Nieren von diabetischen Mäusen und von Patienten mit DN zeigte sich eine starke Induktion des Kollagens Typ VIII (Col8), und in Col8-Knockout-Mäusen mit Typ1 Diabetes mellitus ist die DN geringer ausgeprägt als in diabetischen Wildtyp-Tieren, weshalb wir die Rolle von Col8 bei der EMT in diabetischen Mäusen untersuchen.

Herzinfarktprävention bei Typ 2 Diabetes

(Prof. Dr. Ulrich A. Müller) EFSD 2013-2015

In dem RCT zu dem Patientenschulungsprogramm zur evidenzbasierten, informierten und geteilten Entscheidungsfindung (informed shared decision making) zur Herzinfarktprävention bei Typ 2 Diabetes wurde gezeigt, dass das Programm zu besserem Risikowissen, realistischeren Erwartungen und rationaleren Präventionszielen führt.

Endotheliale Dysfunktion bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen

(Dr. Thomas Neumann)

In der Studie wird die Endothelfunktion bei Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen untersucht. Es soll durch verschiedene Messmethoden geklärt werden, ob eine erfolgreiche Hemmung der Entzündung durch eine TNF-Blockade gleichzeitig die Endothelfunktion verbessert.

quickTLR – Erfassung von Sepsis-assoziierten Substanzen im Patientenblut basierend auf TLR Rezeptoraktivierung

(Prof. Dr. Ralf Mrowka) BMBF 2012-2015

Schnelldiagnostik ist bei Sepsis von großer Bedeutung, da die ohnehin hohe Sterblichkeit um etwa 7.6% pro Stunde weiter steigt. Innerhalb Verbundvorhabens erforschen wir die grundlegenden biologischen und mikrofluidischen Technologien für einen Sepsis Schnelltest basierend auf der Detektion von Biomarkern.

Herausragende Leistungen

Dr. Ivonne Löffler wurde für ihren Projektvorschlag „Die Rolle von Kollagen VIII bei der epithelial-mesenchymalen Transition in diabetischer Nephropathie“ von der europäischen Stiftung für Diabetesforschung im Rahmen des „Janssen Programme for the Study of the Role of the Kidney in Diabetes Research“ mit einem Forschungsstipendium ausgezeichnet.

Die Klinik war im November 2014 Gastgeber des XXVI. Internationalen EASD Fortbildungskurses in praktisch-klinischer Diabetologie für Fortgeschrittene.

Within the master program Molecular Medicine, a module „Experimental Nephrology“ was designed and implemented. Gifted students pursuing a master's degree as well as a state examination in medicine are individually supervised.

Research projects

Role of MORG1 in diabetic nephropathy

We showed in previous experiments that the enzyme prolyl hydroxylase 3 (PHD3) directly interacts with MORG1 (mitogen-activated protein kinase organizer), a novel protein with WD 40 domains. To better understand the role of MORG1, we generated knockout mice. While two different homozygous MORG1^{-/-} lines were not vital due to embryonal lethality at day E10.5, the heterozygous MORG1^{+/-} line showed a phenotype with increased hemoglobins concentrations compared to wildtype MORG1^{+/+} animals.

We wanted to study whether MORG1 play a role in diabetic nephropathy and whether MORG1^{+/-} mice may be partially protected of diabetic nephropathy. Additional experiments will address how MORG2 itself in the kidney is regulated in the diabetic environment such as in the presence or high concentrations of angiotensin II or advanced glycation endproducts.

Figure (p. 82): Treatment of diabetic mice (db/db) with erythropoetin (epoetin- β) or the analog CERA ameliorates the diabetic-induced reduction in podocyte NRP1 (neuropilin-1) expression. Labelling of podocytes with an anti-synaptopodin antibody Confocal microscopy. db/m non-diabetic control mice, db/db mice with type 2 diabetes.

Role of collagen type VIII in epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy

EMT is a mechanism of renal fibrosis in diabetic nephropathy (DN), which can be induced by collagens. We have found that collagen type VIII is enhanced in renal cells of diabetic mice and of patients with DN and morphological/functional features of DN in diabetic Col8 knockout mice with type1 diabetes mellitus (DM) were significantly lower as compared to the wildtype. The aim is to contribute to a deeper understanding of Col8 in type2 DM and its role as key mediator in EMT.

Prevention of myocardial infarction in type 2 diabetes

In the RCT to the patient education program for evidence-based informed and shared decision making for prevention of myocardial infarction in type 2 diabetes has been shown that the program leads to better risk knowledge, realistic expectations and rational prevention objectives.

Endothelial dysfunction in patient with inflammatory rheumatic diseases

Endothelial function is impaired in patients with inflammatory joint diseases and leads to cardiovascular diseases. The aim of the study is to investigate whether endothelial function improves with anti TNF-therapy, that is used as immunosuppressive treatment.

quickTLR – Detection of sepsis associated substances based on TLR Receptor activation

Sepsis is a leading cause of mortality in the industrialized world. Fast diagnostic tools are critical since mortality increases by 7.8% every hour after the onset of hemodynamic symptoms. In this project we investigate the biology of TLR signaling on a microfluidic platform with the aim to evaluate its potential for a diagnostic tool.

Outstanding achievements

For her proposal „Role of collagen type VIII in epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy in vivo and in vitro“, Dr. Ivonne Löffler was awarded a research grant by the EFSD in its Janssen Programme for the Study of the Role of the Kidney in Diabetes Research.

The department hosted the XXVIth International EASD Advanced training course in practical and clinical diabetology.

Publications

- Bondeva T, Heinzig J, Ruhe C, Wolf G. Advanced glycated end products affect HIF- transcriptional activity in renal cells. Mol Endocrinol 2013. 27:1918-1933
- Liebisch M, Bondeva T, Franke S, Daniel C, Amann K, Wolf G. Activation of the receptor for advanced glycation end products induces nuclear inhibitor of protein phosphatase-1 suppression. Kidney Int. 2014. 86:103-117
- Müller N, Frank T, Kloos C, Lehmann T, Wolf G, Müller UA. Randomized Crossover Study to Examine the Necessity of an Injection-to-Meal Interval in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Human Insulin. Diabetes Care. 2013. 36:1865-1869
- Oelzner P, Petrow PK, Wolf G, Bräuer R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prevents bone loss of the secondary spongiosa in arthritic rats by an increase of bone formation and mineralization and inhibition of bone resorption. BMC Musculoskelet Disord. 2014. 15(1):345
- Fähling M, Mathia S, Paliege A, Koesters R, Mrowka R, Peters H, Persson PB, Neumayer HH, Bachmann S, Rosenberger C. Tubular von Hippel-Lindau knockout protects against rhabdomyolysis-induced AKI. J Am Soc Nephrol. 2013. 11:1806-1819

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach
 Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
 andreas.stallmach@med.uni-jena.de
 www.kim4.uniklinikum-jena.de

Entzündliche und infektiöse Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und der Leber stellen einen wesentlichen wissenschaftlichen Schwerpunkt unserer Klinik dar. In klinischen und translationalen Studien untersuchen wir innovative Konzepte zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie inflammatorischer, infektiöser und neoplastischer Komplikationen, insbesondere bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darm- oder chronischen Lebererkrankungen.

Forschungsprojekte

Einsatz von Mikropartikeln zur zielgerichteten Therapie entzündlicher Läsionen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

(Dr. Christian Lautenschläger) HIPS 2010-2013

In dieser Studie untersuchten wir die Eigenschaften von funktionalisierten Nano- und Mikropartikeln als potentielle Träger-substanzen für Arzneimittel zur zielgerichteten Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. In *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien konnten wir nachweisen, dass sich PEG-funktionalisierte Mikropartikel in entzündeter Darmschleimhaut anreichern und somit als innovative Therapieoption zur Verfügung stehen.

Beeinflussung der Darmbarrierestörung durch Phosphatidylcholin bei Sepsis

(PD Dr. Carsten Schmidt) BMBF (CSCC) 2012-2015

Die Reduktion der mukosalen Konzentrationen von Phosphatidylcholin (PC) und Lyso-PC ist mit einer Störung der mukosalen Barrierefunktion in der frühen Phase der Sepsis assoziiert und trägt zur bakteriellen Translokation bei. Diese kann durch eine orale PC-Vorbehandlung vermindert werden. Es zeigt sich nach Vorbehandlung mit PC zudem eine signifikante Reduktion systemischer proinflammatorischer Veränderungen (z.B. Zytokine im peripheren Blut und in betroffenen Organen).

TRAFFIC: Die Rolle von TRAF6 für die Modulation monozytärer Immunantworten und die Entwicklung von Infektionen bei der Leberzirrhose

(Dr. Tony Bruns) BMBF (CSCC) 2013-2015

In diesem Projekt untersuchten wir den Einfluss angeborener genetischer Varianten der Immunabwehr auf die Funktion von zirkulierenden und ortsständigen Immunzellen sowie auf die Entwicklung von infektiösen Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen.

Die Cytomegalievirus-Infektion humaner sinusoidaler Leberendothelzellen moduliert die hepatische T-Zell-Rekrutierung

(Dr. Tony Bruns) DFG 2011-2013

Dieses Forschungsprojekt widmete sich den Auswirkungen einer Cytomegalievirus-Infektion von Endothelzellen in der Leber auf die Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen, insbesondere auf T-Zellen. Ziel dieses Projektes war es, Mechanismen zu entschlüsseln, wie eine virale Infektion von Leberendothelzellen zu Leberentzündung und Transplantatabstoßung beitragen kann.

Molekulare Bildgebung der malignen Transformation in der Leber

(Prof. Dr. Andreas Stallmach) 2012-2014

In einer ersten Studie zur Charakterisierung der malignen Transformation in der Leber konnten wir zeigen, dass kultivierte Hepatomzelllinien aufgrund unterschiedlicher Spektren sicher mittels Raman-Spektroskopie unterschieden werden können. Auch anhand von Gewebeproben von Patienten mit hepatozellulären Karzinomen gelang erstmalig eine Differenzierung zwischen Malignomen, Regeneratknoten und fibrotischen Stroma mittels dieser innovativen Technik.

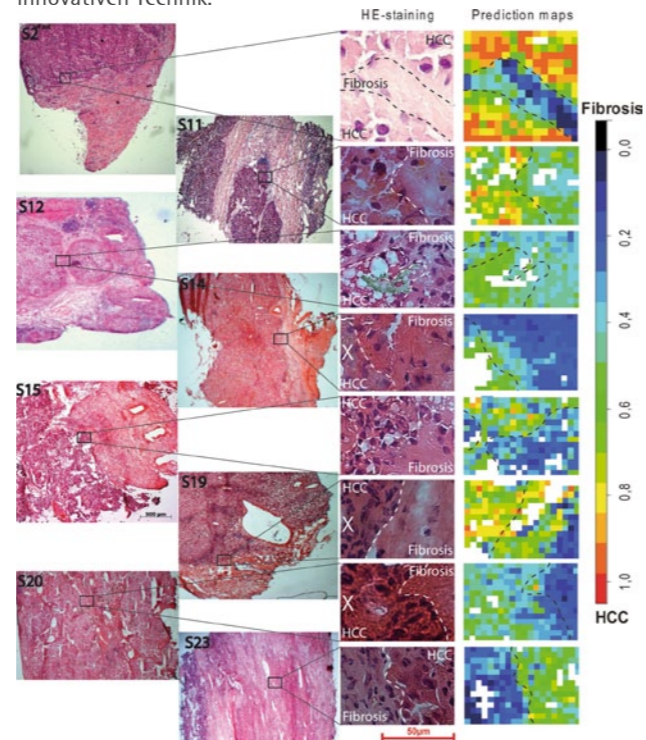


Abbildung: Gegenüberstellung von Leberparenchymschnitten der Tumorrandregion von Patienten mit Leberzellkrebs (HCC) mittels Histologie (HE-Färbung, links) und mittels Raman-Bildgebung (farbkodiert, rechts). Die Farbintensität der Raman-Bildgebung stellt die Sicherheit dar, mit der zwischen bindegewebigen Tumorsepten und maligne transformierten Leberzellen unterschieden werden kann.

Herausragende Leistungen

Wissenschaftler der Klinik wurden 2013 mehrfach ausgezeichnet: Dr. Tony Bruns erhielt gemeinsam mit Dr. Henning Zimmermann den Karin-Nolte-Preis der Saarland-Pfälzischen Internistengesellschaft. Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin vergab einen Posterpreis an Dr. Tony Bruns sowie den 3. Preis des Young Investigator Award an Christian Lautenschläger. Der Projektvorschlag von Tatiana Tolstik wurde 2014 mit dem Hermann-Strauß-Forschungspreis der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung e.V. ausgezeichnet.

Inflammatory and infectious diseases of the gastrointestinal tract and the liver represent a major scientific focus of our department. By means of clinical and translational studies, we investigate innovative approaches to diagnosis, prevention and treatment of inflammatory, infectious and neoplastic complications in patients with inflammatory bowel disease or chronic liver disease.

Research projects

Application of micro-sized particles for targeted therapies of inflammatory lesions in patients with inflammatory bowel disease

We investigated the properties of functionalized nanoparticles and microparticles as potential drug carriers for targeted therapies in inflammatory bowel disease. Using *in vitro* and *in vivo* studies, we were able to demonstrate that PEG-functionalized microparticles accumulate in inflamed intestinal mucosa and may thus serve as an innovative treatment option.

Modification of gut barrier dysfunction in sepsis by phosphatidylcholine

Reductions of mucosal phosphatidylcholine (PC) and lyso-PC content are associated with a disturbance of mucosal barrier function in the early phase of sepsis and contribute to bacterial translocation. This process can be partially reduced by oral PC pretreatment. Also, after pretreatment with PC a significant reduction of systemic proinflammatory alterations was found (e.g. cytokines in peripheral blood and in organs concerned).

TRAFFIC: The role of TRAF6 in modulating monocytic immune responses and mediating infections in cirrhosis

In this project we investigated the influence of genetic variants of the innate immunity on the function of circulating and organ-resident immune cells as well as on the development of infectious complications in patients with advanced liver disease.

Human Cytomegalovirus Infection of Human Hepatic Sinusoidal Endothelial Cells Modulates T Cell Recruitment into the Liver

This research project focuses on how cytomegalovirus-infected endothelial cells can regulate the recruitment and activation of immune cells, in particular T-cells, in the liver. The aim of this project was to decipher the mechanisms how virally infected endothelium contributes to liver inflammation and transplant rejection.

Molecular Imaging of malignant transformation in the liver

In order to characterize malignant transformation in the liver, we could show first that cultured hepatoma cell lines can be distinguished by specific spectra in Raman spectroscopy. Using this method, we were also able to distinguish between malignancies, regenerative nodules and fibrotic stroma in human liver tissue samples.

Figure (p. 84) Liver tissue sections of tumor margins from patients with hepatocellular carcinoma derived from histopathology (H&E staining, left) and as predicted by Raman imaging (color-coded, right) are shown. The color-intensity scale illustrates the positive decisions of the random forest predictors.

Outstanding achievements

Researchers at the department received several awards in 2013: Dr. Tony Bruns and Dr. Henning Zimmermann were co-awarded the Karin Nolte Prize of the Saarland-Palatinate Society of Internal Medicine. The Society for Internal Medicine honored Dr. Tony Bruns with a Poster Award and Christian Lautenschläger with the 3rd Prize of the Young Investigator Award. Tatiana Tolstik was rewarded the Hermann Strauß Research Award by the German Crohn's and Colitis Society in 2014.

Publications

- Sandborn WJ et al. for the GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369:711-721
- Liaskou E, Jeffery LE, Trivedi PJ, Reynolds GM, Suresh S, Bruns T, Adams DH, Sansom DM, Hirschfield GM. Loss of CD28 expression by liver-infiltrating T cells contributes to pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2014, 147:221-232
- Lautenschläger C, Schmidt C, Fischer D, Stallmach A. Drug delivery strategies in the therapy of inflammatory bowel disease. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014, 71:58-76
- Trivedi PJ*, Bruns T*, Cheung A, Li KK, Kittler C, Kumagi T, Shah H, Corbett C, Al-Harthy N, Acarsu U, Coltescu C, Tripathi D, Stallmach A, Neuberger J, Janssen HL, Hirschfield GM. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol*. 2014, 60:1249-58
- Schmidt C, Lautenschlaeger C, Collnot EM, Schumann M, Bojarski C, Schulzke JD, Lehr CM, Stallmach A. Nano- and microscaled particles for drug targeting to inflamed intestinal mucosa: a first in vivo study in human patients. *J Control Release*. 2013, 165:139-45

Die Klinik mit Poliklinik und Tagesklinik sichert die medizinische Maximalversorgung für Kinder und Jugendliche bis zum Ende des 2. Lebensjahrzehnts ab. Bei speziellen Erkrankungen bleiben auch ältere Patienten bei uns in der Betreuung. Besondere Schwerpunkte stellen das Geburts- und Perinatalzentrum, das Kinderonkologie- und Blutstammzelltransplantations-Zentrum, das Epilepsiezentrum, die Kinderneurologie unter Einschluss des Kuratoriums für Kinder-Heimdialyse, das Diabetologie- und Endokrinologiezentrum sowie das Zentrum für Stoffwechselerkrankungen Thüringen dar.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zum Wachstum von hämatopoetischen Stammzellen in hypoxischer 3D-Kultur als Modellsystem für die Stammzellnische

(Prof. Dr. James Beck, Dr. Astrid Voigt) TAB 2010-2013

Hämatopoetische Stammzellen werden vorzugsweise in großen Mengen bei Krebserkrankungen transplantiert, wofür jedoch nicht bei allen Spendern die Voraussetzungen gegeben sind. Zwecks Expansion *in vitro* wurden in Kooperation mit der TU Ilmenau nanotechnologisch 3D-Strukturen entwickelt, die der natürlichen Stammzellnische im Knochenmark ähneln. Diese Konstruktionen wurden schließlich in Experimenten unter Variation der Kulturbedingungen (Substrate, Wachstumsfaktoren, Adhäsionsproteine, normoxische und hypoxische Zustände) getestet.

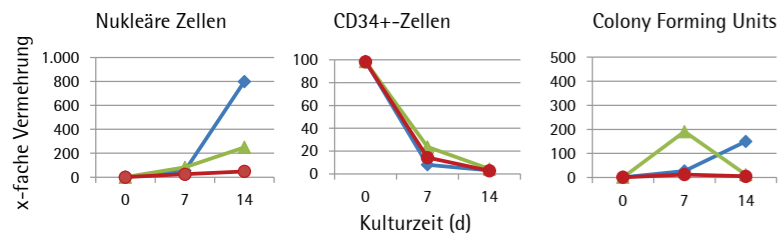


Abbildung: Wachstum von hämatopoetischen Stammzellen in 24well-Kulturplatten auf verschiedenen Unterlagen und unter hypoxischen Bedingungen ähnlich der natürlichen Knochenmarknische. Dargestellt wird eine 14d-Kultur bei 21%O₂ (normaloxisch) auf einer irrealen 3D-Mikrostruktur (—●— 21%O₂ MatriGrid), bei 5%O₂ (hypoxisch) auf einer herkömmlichen 2D-Collagen-Beschichtung (—▲— 5%O₂ Collagen-Well) sowie einer organ-nahen 3D-Mikrostruktur (—◆— 5% O₂ PDMS KM negativ). Letztere führt zur höchsten nukleären Zellvermehrung mit der Bildung von Colony Forming Units noch bis zum Ende des Experiments als Ausdruck des Vorhandenseins von Stammzellen mit hoher Kapazität zur Selbstvermehrung.

p53-abhängige und -unabhängige antineoplastische Effekte von verschiedenen Histondeacetylase-Inhibitoren

(Prof. Dr. James Beck, Dr. Jürgen Sonnemann) 2012-2014

Histondeacetylase-Inhibitoren (HDACi) sind aussichtsreiche antineoplastische Wirkstoffe, deren Wirkmechanismus indes noch nicht ganz klar ist. Wir untersuchten die HDACi Vorinostat, Entinostat, Apicidin und Valproinsäure in isogenen Krebszelllinien mit unterschiedlichem p53-Status. Vorinostat war in p53-Null- und p53-Wildtyp-Zellen gleich wirksam, während Entinostat in p53-Null-Zellen schwächer wirkte. Beide HDACi regulierten p53 herauf. Diese Daten zeigen, dass verschiedene HDACi in ihrer antineoplastischen Wirkung unterschiedlich abhängig von p53 sind.

Direktor: Prof. Dr. med. James Beck
 Adresse: Kochstraße 2, 07745 Jena
 Kinderklinik@med.uni-jena.de
 www.kinderklinik.uniklinikum-jena.de

Prognostische Bedeutung der WT1-Genexpression vor hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern mit malignen hämatologischen Erkrankungen

(Prof. Dr. Bernd Gruhn) 2013-2014

Wir bestimmten den Spiegel der WT1-Genexpression als Marker für die minimale Resterkrankung (MRD) bei 130 Kindern mit malignen hämatologischen Erkrankungen vor der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Die Relation zwischen einem hohen WT1-Spiegel und der kumulativen Rezidiv-Inzidenz, dem ereignisfreien und dem Gesamtüberleben erwies sich als hoch signifikant. Wir schlussfolgern, dass sich die WT1-Expression vor der Transplantation als unabhängiger prognostischer Marker qualifiziert und zukünftig für die MRD-Überwachung bewertet werden sollte.

Evaluierung des Sirtuin-Isoenzym-Expressionsmusters in kindlicher akuter lymphatischer und kindlicher akuter myeloischer Leukämie

(Prof. Dr. James Beck) DFG 2013-2015

Die Sirtuine sind neue, viel versprechende onkologische Angriffsziele. In dieser Studie sollten die in kindlicher akuter lymphatischer (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) relevanten Sirtuin-Isoformen identifiziert werden. Die Genexpressionen der sieben Sirtuine wurden in 139 ALL- und AML-Patientenproben bestimmt und mit dem Therapieergebnis korreliert. Diese Analysen zeigten eine signifikante Assoziation von hoher Sirtuin 5-Expression mit Rezidiven und dem Versterben bei ALL-Patienten, was auf Sirtuin 5 als einen erfolgversprechenden Angriffspunkt für die Behandlung pädiatrischer ALL weist.

Prospektive Validierung einer neuen Methode der Überwachung der minimalen Resterkrankung bei akuter myeloischer Leukämie im Kindesalter

(Prof. Dr. Bernd Gruhn) Deutsche Krebshilfe 2013-2014

Wir bewerteten die prognostische Bedeutung einer neuen Methode für die Überwachung der minimalen Resterkrankung (MRD) mithilfe der Expression von sieben Genen (WT1, PRAME, CCL23, GAGED2, MSLN, SPAG6 und ST18) bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML). Das Rezidiv-freie Überleben betrug 95% bzw. 63%, wenn sich die Expression aller Gene am Tag 15 bzw. 28 normalisiert hatte und 38% bei den Patienten, die noch am Tag 28 eine erhöhte Expression zeigten. Diese neue Methode der MRD-Überwachung ist ein starker unabhängiger prognostischer Marker bei der AML im Kindesalter.

The Children's Hospital including outpatient and day clinic provides maximum medical care for children and teenagers. In case of specific diseases, patients may remain in our treatment beyond that age.

Specific priorities represent the birth and perinatal center, the children's oncology and stem cell transplantation center, the epilepsy center, the children nephrology unit including the children's home dialysis, the diabetology and endocrinology center and the center for eatabolic diseases in Thuringia.

Research projects

Studies on growth of hematopoietic stem cells at hypoxic 3D-culture as a model for the natural stem cell niche

Hematopoietic stem cells are transplanted preferably in large quantities for cancer therapy. However, not all donors comply with the requirements. For the purpose of *in vitro* expansion of stem cells 3D-structures have been developed nanotechnologically in cooperation with the Technical University Ilmenau. They mimic approximately the natural stem cell niche in human bone marrow. These constructions were finally tested in experiments using a variety of culture conditions (substrates, growth factors, adhesion proteins, normal and low oxygen).

Figure (p. 86): Growth of hematopoietic stem cells in 24well-plates on various surfaces in low oxygen similar to conditions in the bone marrow niche. The figure shows a 14 day culture at 21% O₂ (normaloxic) on an unreal 3D-microstructure (—●— 21% O₂ MatriGrid), at 5% O₂ (hypoxic) on a convential 2D-Collagen layer (—▲— 5% O₂ Collagen-Well) as well as on an organ-like 3D-microstructure (—◆— 5% O₂ PDMS KM negativ). The use of the last surface resulted in the highest cell growth with formation of Colony Forming Units up to the end of the experiment as proof of the existence of stem cells with high self-renewal potential.

p53-dependent and p53-independent anticancer effects of different histone deacetylase inhibitors

Histone deacetylase inhibitors (HDACi) are promising antineoplastic agents, but their mechanisms of actions are still not well understood. We investigated the effects of the HDACi vorinostat, entinostat, apicidin and valproic acid using isogenic cancer cell lines differing only in p53 status. Vorinostat was equally effective in p53 wild-type and null cells, while entinostat was less effective in p53 null cells. Both HDACi increased the abundance of p53. These results demonstrate that different HDACi have a different requirement for p53 for inducing their anticancer action.

Prognostic impact of WT1 expression prior to hematopoietic stem cell transplantation in children with malignant hematological diseases

We determined the level of WT1 gene expression as marker for minimal residual disease (MRD) in 130 children with malignant hematological diseases prior to hematopoietic stem cell transplantation. The relationship between a high level of WT1 and the cumulative incidence of relapse, event-free and overall survival proved to be highly significant. We conclude that WT1 expression prior to transplantation qualifies as an independent prognostic factor and should be further evaluated for MRD monitoring.

Evaluation of the sirtuin isoform expression pattern in childhood ALL and childhood AML

The sirtuins are presently emerging as promising drug targets for various diseases including cancer. The aim of this study was to identify those sirtuin isoforms that may play a role in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and acute myeloid leukaemia (AML). The gene expression of the seven sirtuins was determined in 139 ALL and AML patient samples and the expression levels were correlated with clinical outcome. Most significantly, high sirtuin 5 expression was associated with relapse and death in ALL patients, pointing to sirtuin 5 as drug target in childhood ALL.

Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myeloid leukemia

We evaluated the prognostic impact of a new method for monitoring minimal residual disease (MRD) by means of the expression of seven leukemia-associated genes (WT1, PRAME, CCL23, GAGED2, MSLN, SPAG6, and ST18) in pediatric acute myelogenous leukemia (AML). Relapse-free survival was 95% if expression of all genes was down to normal on day 15, 63% if expression was normalized on day 28, and 38% in patients who still showed elevated expression on day 28. This novel method of monitoring MRD has a strong prognostic impact that is independent from established risk factors in childhood AML.

Publications

- Kentouche K, Voigt A, Schlessner E, Schneppenheim R, Budde U, Beck JF, Stefanska-Windyga E, Windyga J. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome. *Hamostaseologie*. 2013, 33(2):144-148
- Gruhn B, Naumann T, Gruner D, Walther M, Wittig S, Becker S, Beck JF, Sonnemann J. The expression of histone deacetylase 4 is associated with prednisone poor-response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2013, 37:1200-1207
- Sonnemann J, Marx C, Becker S, Wittig S, Palani CD, Krämer OH, Beck JF. p53-dependent and p53-independent anticancer effects of different histone deacetylase inhibitors. *Br J Cancer* 2014, 110:656-667
- Woehlecke C, Wittig S, Arndt C, Gruhn B. Prognostic impact of WT1 expression prior to hematopoietic stem cell transplantation in children with malignant hematological diseases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014, doi: 10.1007/s00432-014-1832-y
- Steinbach D, Bader P, Willasch A, Bartholomae S, Debatin KM, Zimmermann M, Creutzig U, Reinhardt D, Gruhn B. Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2014, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1999

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Die Klinik umfasst in drei vollstationäre Bereiche (Kinderpsychiatrie, Jugendpsychiatrie und Jugendpsychosomatik) sowie zwei tagesklinische Bereiche (Kinder von vier bis neun Jahren sowie Kinder älter als neun Jahre).

Im März 2014 emeritierte Prof. Dr. Bernhard Blanz, seitdem befindet sich die Klinik in kommissarischer Leitung von Dr. Christina Filz.

komm. Leiterin: Dr. Christina Filz
Adresse: Am Steiger 6, 07743 Jena
Christina.Filz@med.uni-jena.de
www.kjp.uniklinikum-jena.de

Forschungsprojekte

Computational Neuroscience: Netzwerkanalysen bei der Lese-Rechtschreibstörung

(Dr. Carolin Ligges) seit 2006

Es besteht eine langjährige und fruchtbare Kooperation mit dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (Prof. H. Witte) im Rahmen gemeinsamer Forschungstätigkeit und zahlreichen Publikationen. Gegenstand der Forschungsaktivität der letzten fünf Jahre war dabei die Vernetzung und Verzahnung von klinischen Daten aus klinischer Grundlagenforschung, vorwiegend aus den Projekten zur LRS und methodischen Entwicklungen zur Datenanalyse zeitvarianter multivariater neuronaler Netzwerkaktivität.

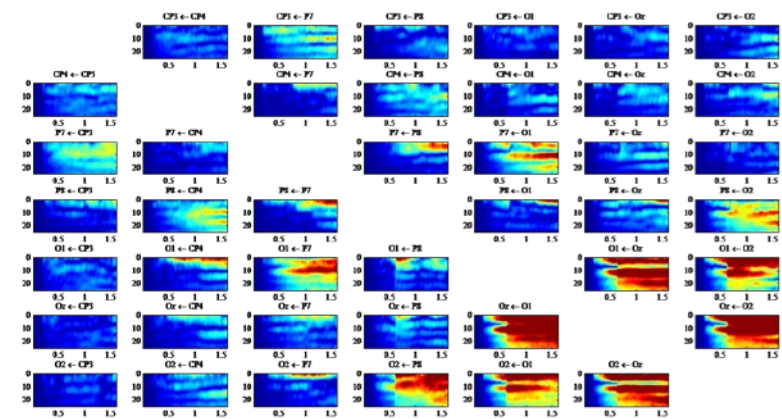


Abbildung 1: Beispiel für Berechnungen der zeitvarianten partiell gerichteten Kohärenz (tvPDC), die die neuronale Netzwerkaktivität basierend auf EEG-Daten über den Zeitverlauf im Frequenzspektrum darstellt.

Voxel-basierte Morphometrie bei der Lese-Rechtschreibstörung

(Dr. Carolin Ligges) seit 2006

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe Structural Brain Mapping (Prof. Ch. Gaser) untersuchen wir, ob die LRS eine neurobiologische Basis in Form von abweichenden Hirnvolumen im Vergleich zu normallesenden Probanden aufweist und ob diese lokalen Unterschiede im Hirnvolumen altersabhängige Entwicklungsaspekte aufweisen. Hierzu wird die Methode der voxelbasierten Morphometrie (VBM) eingesetzt, um die lokalen Volumen der grauen und weißen Hirnsubstanz von verschiedenen Altersgruppen von Probanden mit einer LRS mit normallesenden Probanden zu vergleichen.

Abbildung 2 (S. 89): Der Einsatz von Elektroenzephalographie (EEG) hat eine lange Historie in der Forschung der Psychopathologie im kinderpsychiatrischen Bereich. Das EEG erlebt derzeit eine „Renaissance“ in diesem Forschungszweig, vor allem bei der Suche nach Biomarkern psychischer Störungen.

Veränderung des autonomen Nervensystems und der Stressreaktivität durch eine pränatale Glucocorticoidexposition – Langzeituntersuchung

(Dr. Carolin Ligges) EU seit 2007

Ziel des Kooperationsprojektes (Prof. Schwab, Klinik für Neurologie, Prof. Schleußner, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Prof. H. Witte, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation) ist die Erfassung der Auswirkungen einer pränatalen Glucocorticoid-Exposition auf die Stressreaktivität der HHN-Achse und das ANS sowie die kognitive und psychomotorische Entwicklung von Kinder im Schuleintrittsalter, deren Mütter im Rahmen einer erfolgreichen Frühgeburtsbehandlung im III. Schwangerschaftsdrittel ein- oder mehrfach mit Betamethason behandelt worden sind.

Altersgerechte Vorbereitung auf eine MRT-Untersuchung bei Kindern zwischen 3 und 7 Jahren

(Dr. Carolin Ligges) Industrieförderung seit 2014

In Kooperation mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie werden verschiedene Möglichkeiten (Prof. Mentzel, Kinderradiologie) der Vorbereitung von Kindern auf eine MRT-Untersuchung evaluiert. Fokus des Projektes liegt auf Vermeidung von Sedierungen für MRT-Untersuchungen bei jungen Kindern durch eine modellbasierte verlängerte Aufklärungssequenz mittels des Scanner-Modells „KittenScanner“ der Firma Phillips.

Neuronale Korrelate der Verarbeitung von emotionalen Gesichtern bei Kindern mit Selektivem Mutismus

(Matthias Bolz) seit 2012

Im Rahmen dieser Studie wird zum einen die Fähigkeit zur Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke bei Kindern mit Selektivem Mutismus mittels ereigniskorrelierter Potentiale untersucht. Zum anderen werden diese neuronalen Korrelate mit den Informationsverarbeitungsmustern von Kindern mit einer Sozialen Phobie verglichen.

Herausragende Leistungen

Die Projektgruppe „Neurobiologie der Lese-Rechtschreibstörung“ der Klinik wurde 2014 zum zweiten Mal mit dem Wissenschaftspreis des Bundesverbandes Legasthenie und Dyskalkulie ausgezeichnet wurde.

Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy

The Department of Child and Adolescent Psychiatry is subdivided into three inpatient (child psychiatry, adolescent psychiatry, and adolescent psychosomatic medicine) as well as two day-care units (4–9 year old children and children older than 9 years).

In March 2014, Prof. Dr. Bernhard Blanz retired, the department is now under temporal management of Dr. Christina Filz.

Research projects

Computational Neuroscience: network analysis in dyslexia

For many years the Institute of Medical Statistics, Computer Sciences and Documentation and the Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy are working together in a fruitful cooperation with a joint research approach and numerous publications. Our research was focused in the last 5 years on the fusion of clinical data and the development of new methodological ways in order to investigate neuronal network activity.

Figure (p. 88): Exemplary results of the time variant partial directed coherence (tvPDC) which demonstrates the neuronal network activity based on EEG-data over the time course in the frequency range.

Voxel-based morphometry in dyslexia

The aim of the project is to determine whether dyslexia has a neurobiological basis related to differences in local brain volume, and whether these local brain volume differences show age-dependent developmental effects. Voxel-based morphometry (VBM) is used to investigate the local volume of gray and white brain matter in different age groups of dyslexic and normal reading subjects



Figure 2: Electroencephalography (EEG) has a long history in child psychopathology research and is currently experiencing a renaissance of interest for the search of biomarkers of mental disorders.

Impact of Prenatal Stress on brain ageing

Aim of the project is the investigation of longitudinal effects of prenatal glucocorticoid-exposition on the stressreactivity of the HHN-system, the autonomic nervous system as well as the cognitive and psychomotoric development of children, whose mothers have been treated with Betamethason during pregnancy in order to prevent preterm birth.

Preparing children between 3–7 years for mri-scanning

In this project we evaluate different ways of preparing children between 3 and 7 years for an MRI examination. The project focuses on avoiding sedation in young children by a model-based extended explanation sequence using the scanner model „Kitten Scanner“ of Phillips.

Neuronal processing of emotional faces in children with selective mutism

This study investigates the ability of emotional face detection in children with selective mutism with eventrelated potentials. These neuronal correlates are further compared with the information processing patterns of children with social phobia.

Outstanding achievements

In 2014, the research group "neurobiology of dyslexia" was recognized with the science price of the Federal Association of Dyslexia and Dyscalculia for the second time.

Die Klinik für Neurologie verfügt neben Normalstation, Tagesklinik und Ambulanz über spezialisierte Arbeitsbereiche: Neurologische Intensivstation, Stroke-Unit, Schlaf- und Epilepsie-Monitoring, Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen, Botulinumtoxin und Motoneuronenerkrankungen; das Mitteldeutsche Kopfschmerz-, Multiple Sklerose-, Epilepsie-, Schlaganfall-, Schwindel- und Fazialisnerv-Zentrum. Die AGs der Experimentellen Neurologie analysieren zerebrale Plastizität und alterungsabhängige Hirnerkrankungen.

Forschungsprojekte

NeuroSOS-ENC: Synaptische Übertragungsstörungen infolge experimenteller septischer Enzephalopathie

(Prof. Dr. Christian Geis) BMBF (CSCC) 2012-2015

Eine subakut auftretende Enzephalopathie ist eine häufig beobachtete Komplikation bei Patienten mit Sepsis. In der Akutphase ist die Enzephalopathie mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, nach Abklingen der entzündlichen Phase verursacht sie bleibenden kognitive Einbußen. Ziel des Projektes ist die Veränderung der synaptischen Übertragung als Substrat der experimentellen septischen Enzephalopathie zu untersuchen. Die Übertragungsstörungen werden mit elektrophysiologischen sowie hochauflösenden mikroskopischen Methoden analysiert.

BrainAge: Einfluss von pränatalem Stress auf die Hirnfunktion im Alter

(Prof. Dr. Matthias Schwab) EU 2012-2017

Wir untersuchen die Auswirkungen mütterlicher Stressfaktoren vor der Geburt auf die Alterung des Gehirns und dessen Anfälligkeit für altersassoziierte Erkrankungen wie Demenz oder Schlaganfall. Psychischer mütterlicher Stress, eine moderate Mangelernährung oder die Gabe von Stresshormonen zur Lungenreifung bei drohender Frühgeburt verändern die Verarbeitung von Stresssignalen im Gehirn des Kindes langfristig. Ziel ist die detaillierte Aufklärung der Mechanismen und die Entwicklung früher und später präventiver Maßnahmen.

Pathomechanismen Antikörper-vermittelter Autoimmunität gegen AMPA Rezeptoren

(Prof. Dr. Christian Geis) DFG 2014-2017

Bei Patienten mit autoimmuner Enzephalitis sind spezifische anti-neuronale Antikörper (AK) u.a. gegen ionotrope neuronale Rezeptoren assoziiert. Im dem Projekt soll die Wirkung von Patienten-AK gegen den AMPA Rezeptor auf die synaptische Transmission untersucht werden. Es sollen mittels höchstauflösender dSTORM Mikroskopie Änderungen der Expression von AMPA-Rezeptoren untersucht werden. Mittels patch-clamp Analyse werden die Auswirkungen der AK auf die synaptische Transmission ermittelt.

SOPHIA: Standardisierung, Optimierung und Harmonisierung von Biomarkern bei Amyotrophe Lateralsklerose

(PD Dr. Julian Grosskreutz) EU (JPND) 2012-2014

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist bestimmt durch Schwäche und Muskelschwund und führt innerhalb von 3 Jahren zum Tode. Leider gibt es keine validierten bildgebenden, elektrophysiologischen und neurochemischen Biomarker zur Bestimmung des Krankheitsverlaufes, zur Frühdiagnose oder zur prognostischen Einschätzung. Das Projekt zielt auf eine gemeinsame europäische Strategie für die Priorisierung und Auswahl von Biomarkerdomänen für die Optimierung und Harmonisierung.

Direktor: Prof. Dr. Otto W. Witte
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
Otto.Witte@med.uni-jena.de
www.neuro.uniklinikum-jena.de

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

(PD Dr. Knut Kirmse) DFG 2014-2017

Die entwicklungsabhängige Änderung der Wirkung des Neurotransmitters GABA von De- zu Hyperpolarisation hat sich zu einem zentralen Konzept der Entwicklungsneurobiologie entwickelt. Es bleibt jedoch unklar, worin die langfristigen funktionellen Konsequenzen einer depolarisierenden GABA-Wirkung in frühen Lebensphasen bestehen. Wir widmen uns dieser Frage auf interdisziplinäre Weise, die Expertise aus den Gebieten der Genetik, der Physiologie sowie der computationalen Neurowissenschaften vereint.

Weitere Projekte

Bernstein Fokus: Neuronale Grundlagen des Lernens Kortikale Lernmechanismen und ihre Wiederherstellung nach Schlaganfall

(Prof. Dr. Otto Witte, Prof. Dr. Knut Holthoff) BMBF 2009-2015

Untereinheit-spezifische und zellautonome Bedeutung von NF-κB für die Ausbildung klinischer und histopathologischer Prägungstypen der Multiplen Sklerose

(Dr. Alexandra Kretz) Oppenheimer Förderpreis 2013-2015

Phänotypforschung zu ALS-Modifikatoren (PYRAMID): Charakterisierung des klinischen Phänotyps und Sammlung von Proben

(PD Dr. Julian Grosskreutz) BMBF 2013-2016

JenAge – Jenaer Zentrum für die Systembiologie des Alterns (GERONTOSYS)

(Prof. Dr. Otto Witte) BMBF 2009-2014

Proteinfehlfaltung und NF-κB bei ALS: Multimodale Signaturen rasch- und langsam progredienter Verlaufstypen

(Dr. Tino Prell, PD Dr. Julian Grosskreutz) BMBF 2014-2015

Herausragende Leistungen

Prof. Otto Witte stand dem 30. International Congress of Clinical Neurophysiology 2014 in Berlin als Tagungspräsident vor. Dr. Caroline Hasler und Dr. Felix Joachimski wurden 2013 mit dem Janus Cornarius-Lehrpreis der Fachschaft Medizin ausgezeichnet. Dr. Florian Rakers erhielt den Theodor-Ziehen-Preis der Thüringer Gesellschaft für Psychiatrie, Neurologie und Kinder- und Jugendpsychiatrie für seine Arbeit zum Zusammenhang von Wetter und Schlaganfall.

Abbildung: (S. 91): Histologischer Schnitt der CA3-Region im Hippocampus der Maus. Immunhistologische Darstellung von erregenden Pyramidalneuronen (rot), Zellkernen (blau) sowie des kalziumbindenden Proteins Parvalbumin (grün).

In addition to the Intensive Care Unit and Inpatient and Out-patient Clinics, the department comprises the Stoke Unit, Sleep- and Epilepsy Monitoring Unit, special clinics for movement disorders, botulinum toxin therapy, epilepsy, headache disorders, motor neuron disease, neurovascular disorders as well as disorders related to dizziness and memory loss. The Experimental Neurology research groups focus on cerebral plasticity and age-dependent brain disorders.

Research projects

NeuroSOS-ENC: Synaptic transmission dysfunction due to experimental septic encephalopathy

Subacute encephalopathy is a frequently observed complication in patients with sepsis. In the acute phase, encephalopathy is associated with increased mortality. In chronic disease, it leads to long-term cognitive impairment following resolution of the inflammatory phase. The project aims to examine the underlying synaptic transmission deficits in an experimental septic encephalopathy model. The transmission dysfunctions are analyzed using electrophysiological and high-resolution microscopy.

BrainAge: Impact of prenatal stress on brain ageing

The aim is to investigate the impact of prenatal stress factors on brain ageing and its vulnerability to age-related diseases such as dementia or stroke. Maternal psychological stress, moderate malnutrition, or administration of stress hormones for lung maturation in preterm labour affects processing of stress signals in the brain in the long term. A detailed investigation of mechanisms affecting ageing and disease vulnerability could lead to early and late measures that prevent development of age-related brain diseases.

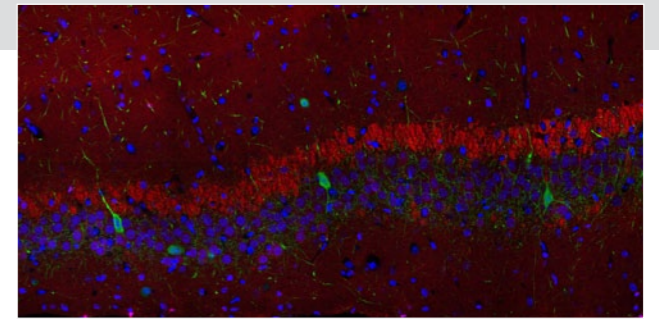
Pathomechanismen Antikörper-vermittelter Autoimmunität gegen AMPA Rezeptoren

In patients with autoimmune encephalitis there exist specific anti-neuronal antibodies against ionotropic neuronal receptors. In the project, the effect of patient antibodies against the AMPA receptor on synaptic transmission will be investigated. The changes in the expression of AMPA receptors will be studied by dSTORM super-resolution microscopy. Using patch-clamp analysis, the effects of the antibodies on synaptic transmission will be determined.

SOPHIA: Sampling and biomarker optimisation and harmonisation in ALS and other motor neuron diseases

ALS, a motor neuron disorder characterised by weakness and wasting of muscles and even dementia, affects around 50,000 individuals in Europe and leads to about 10000 deaths annually. ALS represents a good model for study of various neurodegenerative conditions. However, validated neurochemical biomarkers for monitoring disease activity are lacking. Thus, the overall aim of this project is to establish a common European Strategy for the prioritisation and selection of candidate biomarker domains for optimisation and harmonisation of biomarker development.

Figure (top right): Histological section of the mouse hippocampal CA3 region. Immunohistochemical staining of excitatory pyramidal neurons (red), cell nuclei (blue) and the calcium-binding protein parvalbumin (green).



Significance of GABAergic depolarization for functional maturation of the primary visual cortex

The development-related change in the effect of the neurotransmitter GABA by de- to hyperpolarization has become a central concept of Developmental Neurobiology. However, it remains unclear what the long-term functional consequences of a depolarizing GABA-effect exist in the early stages of life. We devote ourselves to this question in an interdisciplinary manner that combines expertise in genetics, physiology and computational neuroscience.

Further projects

Bernstein Focus: Understanding cortical learning mechanisms and their restoration after stroke

Role of NF-κB for characterisation of clinical and histopathological findings of multiple sclerosis

PYRAMID: Phenotype Research for ALS Modifier Discovery

JenAge: Jena Centre for Systems Biology of Ageing

Integration of newly-formed immature neurons in the vicinity of cortical lesions

Outstanding achievements

Prof. Otto Witte chaired the 30th International Congress of Clinical Neurophysiology in Berlin in 2014. In 2013, Dr. Caroline Hasler and Dr. Felix Joachimski received the Janus Cornarius Teaching Award of the student body of medicine. Dr. Florian Rakers was awarded the Theodor Ziehen Prize for his study on rapid weather changes and increased ischemic stroke risk.

Publications

- Haenold R, Weih F, Herrmann KH, Schmidt KF, Krempler K, Engelmann C, Nave KA, Reichenbach JR, Löwel S, Witte OW, Kretz A. NF-κB controls axonal regeneration and degeneration through cell-specific balance of RelA and p50 in the adult CNS. *J Cell Sci*. 2014, 127(Pt 14):3052-65
- Sieber MW, Guenther M, Jaenisch N, Albrecht-Eckardt D, Kohl M, Witte OW, Frahm C. Age-specific transcriptional response to stroke. *Neurobiol Aging*. 2014, 35:1744-54
- Ansorg A, Witte OW, Urbach A. Cortical spreading depolarization stimulates gliogenesis in the rat entorhinal cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015, 35:576-82 (published online 17 December 2014, doi:10.1038/jcbfm.2014.232)
- Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte OW, Brunkhorst FM, Axer H. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 2013, 17:R227
- Klingner CM, Hasler C, Brodoehl S, Axer H, Witte OW. Receptual plasticity is mediated by connectivity changes of the medial thalamic nucleus. *Hum Brain Mapp*. 2013, 34:2343-52

Die Arbeitsgruppen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie profitieren von der 2014 durchgeführten Aufrüstung des 3-Tesla-Forschungs-MRT des Universitätsklinikums, die eine höhere Qualität von Bildgebungsstudien zur Folge hat.

Forschungsprojekte

Netzwerktheoretische Analyse der Interaktion zwischen den Monoamin produzierenden Mittelhirn-/Hirnstammkernen und Kortex

(Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Dr. Gerd Wagner) 2013-2016

Das Wissen, wie die Monoamin produzierende Kerne im Mittelhirn und Hirnstamm mit den kortikalen Hirnregionen interagieren, ist limitiert. Hier nutzen wir die funktionelle MRT bei gesunden Probanden, Patienten mit der Major Depression und der Schizophrenie, um die normalen bzw. veränderten Muster der funktionellen Konnektivität, der Netzwerkarchitektur sowie der zeitlichen Dynamik zu erfassen. Die monoaminerge Neurotransmission stellt einen wichtigen Angriffspunkt der pharmakologischen Therapie dar.

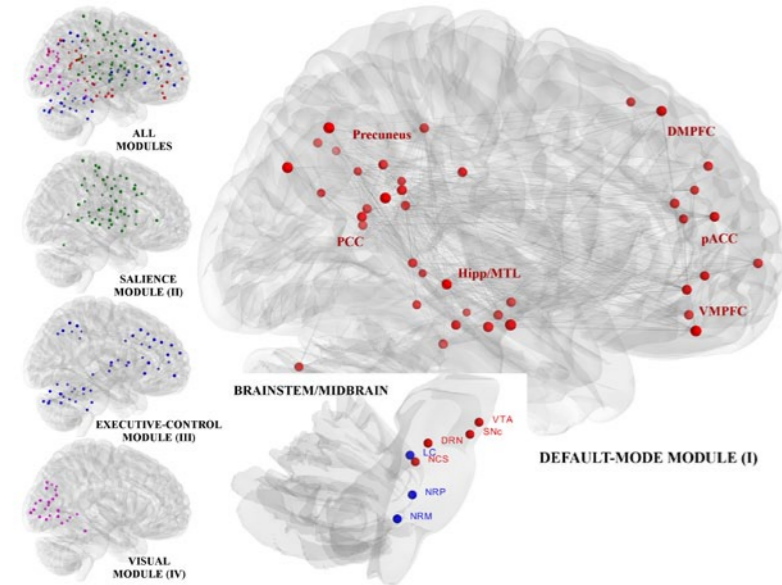


Abbildung: Graphenanalyse der funktionellen Gesamthirnkonnektivität im Ruhezustand, resultierend in vier unterschiedlichen neuronalen Netzwerken: das spezifisch im Ruhezustand aktivierte „Default-mode“-Netzwerk (DMN, Modul I), das Aufmerksamkeits-Netzwerk (Modul II), das Netzwerk der exekutiven Kontrolle (Modul III) sowie das visuelle Netzwerk (Modul IV). Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass der Mittelhirn/Hirnstamm eine unterschiedliche funktionelle Organisation im Ruhezustand aufweist. Während die oberen Serotonin bzw. Dopamin produzierenden Kerne aktiv am DMN beteiligt sind (rot), sind die unteren serotonergen bzw. noradrenergen Kerne Teile des Netzwerks der exekutiven Kontrolle (blau).

Heterogenität hirnstruktureller Veränderungen bei Schizophrenie

(Dr. Igor Nenadic) 2012-2016

Die Schizophrenie geht mit hirnstrukturellen Veränderungen einher, jedoch ist unklar, wie sich diese zum heterogenen Phänotyp der Störung verhalten. Mittels eines neuen oberflächen-basierten Verfahrens zur Berechnung der lokalen Komplexität der Hirnrinde (basierend auf fraktalen Dimensionen) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem vornehmlich negativem, desorganisiertem oder paranoidem Symptombild deutliche Unterschiede (im Vergleich zu Gesunden) zeigen. Dies legt unterschiedliche Entwicklungsstörungen als Basis für mögliche Unterformen der Schizophrenie nahe.

Direktor: Prof. Dr. Heinrich Sauer
Adresse: Philosophenweg 3, 07743 Jena
heinrich.sauer@med.uni-jena.de
www.psychiatrie.uniklinikum-jena.de

Diskriminanzanalyse hirnstruktureller MR-Daten

(Prof. Dr. Christian Gaser) BMBF 2007-2014

Ziel ist die Entwicklung neuer Diagnoseverfahren zur morphometrischen Analyse von Magnetresonanztomographie-Aufnahmen des Gehirns. Als Diagnosehilfe sollen dabei multivariate Diskriminanzverfahren eingesetzt werden, um eine bessere Früherkennung von Erkrankungen wie Schizophrenie oder Alzheimer zu erreichen.

Untersuchung gestörter zerebraler Struktur-Funktions-Beziehungen des präfrontalen Systems bei Schizophrenie

(PD Dr. Carl Christoph Schultz) bis 2016

Die präfrontale Dysfunktion bei der Schizophrenie ist für wesentliche Symptome der Schizophrenie wie Negativsymptome und kognitive Defizite verantwortlich. Die der präfrontalen Dysfunktion zugrunde liegenden Störungen der Hirnstruktur, Hirnfunktion und neurochemischen Alterationen werden in Kooperation mit den Arbeitsgruppen der Klinik untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Charakterisierung von pathologischen Struktur-Funktions-Beziehungen und der Identifikation von Subgruppen mit potentiell neuen diagnostischen und therapeutischen Aspekten.

NEURAPRO-Studie: Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Symptomatik und Verlauf bei Patienten mit erhöhtem Psychoserisiko

(PD Dr. Stefan Smesny) 2011-2016

Schizophrene Erkrankungen und andere psychotische Störungen sind mit erheblichem Leid und Funktionseinschränkungen für die Betroffenen verbunden. In den letzten Jahren konnten Kriterien erarbeitet werden, die ein erhöhtes Risiko signalisieren, an einer Psychose zu erkranken. Diese Kriterien basieren zum einen auf abgeschwächten bzw. zeitlich limitierten psychotischen Symptomen, zum anderen auf plötzlichen Funktionseinschränkungen und einer familiären Belastung. Die Identifikation von Risikopersonen eröffnet Möglichkeiten, dem Ausbruch einer psychotischen Episode durch geeignete Therapiemaßnahmen entgegenzuwirken. Es gibt hierfür bislang keine etablierten Behandlungsstrategien. Die NEURAPRO-Studie ist eine internationale, prospektiv randomisierte, multizentrische Studie zur Effektivität von mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren kombiniert mit therapeutischem Fallmanagement versus Fallmanagement allein in der indizierten Prävention, d.h. der Verzögerung/Verhinderung des Ausbruchs von akut psychotischen Störungen bei Personen mit erhöhtem Risiko.

Herausragende Leistungen

Die Psychologin Dr. Katja Franke wurde mit dem Klaus Tschira Preis für verständliche Wissenschaft 2014 im Bereich Neurowissenschaften ausgezeichnet. 2013 erhielt Dr. Igor Nenadic den Aretaeus Schizophrenia Award für Nachwuchswissenschaftler des PsychoseNetz e.V.

Working groups of the department benefit from the upgrade of the 3 Tesla MR-scanner in the MRI research center, which was carried out in 2014 and which will enhance the quality of brain-imaging research.

Research projects

Network analysis of the interaction between monoamine-producing midbrain/brainstem nuclei and cortex

The understanding of how monoamine-producing nuclei within midbrain and brainstem contribute to the formation and functional dynamics of brain networks within the human cortex is limited. We use the fMRI technique in healthy subjects, patients with major depression and schizophrenia to elucidate patterns of normal and abnormal functional connectivity, network organization and hierarchical structure that reflect the interaction between neo-cortex and brainstem nuclei. Monoaminergic neurotransmission represents an important target for pharmacotherapy in psychiatry.

Figure (p. 92): Graph theoretical analysis of the whole-brain resting state connectivity led to four functionally distinct neural networks: the default mode network, a specific in resting state activated network (DMN, Module I), the salience (II), executive-control (III) and visual (IV) networks. For the first time, a distinct modular organization of the midbrain/brainstem could be demonstrated. The upper serotonin and dopamine producing nuclei were part of the DMN module (in red), whereas the lower serotonergic and the noradrenergic nuclei were part of the executive-control module (in blue).

Patient classification using computational morphometry

Aim of this project is to develop new classification methods of neurological disorders to aid diagnosis using computational morphometry. This project comprises the development of new MR image processing methods and their clinical application in the early detection of schizophrenia and Alzheimer's disease.

Heterogeneity of brain structural changes in schizophrenia

Schizophrenia is associated with brain structural changes, yet it is unclear how these relate to the complexity of its clinical phenotype. Using a novel surface-based method for calculation of local complexity of the brain's cortex, we found marked differences and heterogeneity when comparing subgroups of a large schizophrenia cohort with either negative, disorganized, or paranoid symptom profiles (compared to healthy controls). This suggests a brain structural basis for different aberrant neurodevelopmental pathways to underlying putative subtypes of schizophrenia.

Altered structure-function relationships of the prefrontal system in schizophrenia

The prefrontal dysfunction in schizophrenia is responsible for major symptoms such as negative symptoms and cognitive deficits. This project investigates the underlying brain structural, functional and neurochemical alterations. In particular, the relationship of structural and functional alterations of the prefrontal system will be characterized in order to identify subgroups of patients with potential implications for diagnosis and treatment.

NEURAPRO Study: Treatment Strategies for Symptomatic Patients at Ultra-High Risk for Early Progression to Schizophrenia and Other Psychotic Disorders

Despite the introduction of some effective treatments, psychotic disorders typically have a large impact on the lives of sufferers. In recent years, researchers have established criteria to identify individuals who are at high risk of developing a psychotic disorder. The criteria are based on psychotic symptoms experienced at sub-threshold intensity or frequency or a family history of psychosis, combined with a drop in general functioning. Identifying these high-risk individuals allows for the introduction of treatments that may delay, or even prevent, the onset of psychotic disorder. As yet, a clear treatment strategy for this phase of illness has not been established.

The NEURAPRO study is an international multi-centre randomized controlled trial of omega-3 fatty acids and cognitive-behavioural case management for symptomatic patients at ultra-high risk for early progression to schizophrenia and other psychotic disorders being initiated by the ORYGEN Youth Health Research Centre in Melbourne, Australia. Jena represents one of the main study sites.

Outstanding achievements

In 2014, Dr. Katja Franke was awarded the Klaus Tschira-Prize for making science understandable. The Psychosis Network honoured Dr. Igor Nenadic with the Aretaeus Schizophrenia Award for Young Scientists in 2013.

Publications

- Natura G, Bar KJ, Eitner A, Boettger MK, Richter F, Hensellek S, Ebersberger A, Leuchtweis J, Maruyama T, Hofmann GO, Halbhuber KJ, Schaible HG Neuronal prostaglandin E2 receptor subtype EP3 mediates antinociception during inflammation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, 110:13648-53.
- G.Ziegler, R.Dahnke, A.D.Winkler, C.Gaser. Partial Least Squares Correlation of Multivariate Cognitive Abilities and Local Brain Structure in Children and Adolescents. NeuroImage, 2013, 82: 284-94.
- Nenadic I, Yotter R, Sauer H, Gaser C: Cortical surface complexity in frontal and temporal areas varies across subgroups of schizophrenia. Hum Brain Mapp. 2014, 35:1691-9.
- Schultz CC, Nenadic I, Riley B, Vladimirov VI, Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Mühleisen TW, Basmanav B, Nöthen MM, Deufel T, Kiehltopf M, Rietschel M, Reichenbach JR, Cichon S, Schläpfer RG, Sauer H. ZNF804A and cortical structure in schizophrenia: in vivo and postmortem studies. Schizophr Bull. 2014, 40:532-41.
- Smesny S, Milleit B, Hipler UC, Milleit C, Schäfer MR, Klier CM, Holub M, Holzer I, Berger GE, Otto M, Nenadic I, Berk M, McGorry PD, Sauer H, Amminger PG. Omega-3 fatty acid supplementation changes intracellular phospholipase A2 activity and membrane fatty acid profiles in individuals at ultra-high risk for psychosis. Mol Psychiatry. 2014; 19:317-24.

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas G. Wendt
 Adresse: Bachstrasse 18, 07743 Jena
 Thomas.Wendt@med.uni-jena.de
 www.strahlenklinik.uniklinikum-jena.de

Die Klinische Versorgung von jährlich etwa 1.200 ambulanten und stationären Patienten umfasst kurative und palliative Therapiekonzepte mit den Schwerpunkten:

- Durchführung von Radio- und Radiochemotherapieprotokollen einschließlich Antikörper bei einer Vielzahl von Tumorentitäten
- Einsatz von Spezialbestrahlungstechniken wie intensitätsmodulierter Strahlentherapie [IMRT], atemgetriggerte hypofraktionierte Radiotherapie bei peripheren Lungentumoren, stereotaktisch Strahlentherapie und Radiochirurgie im Kopf-Hals-Bereich sowie intracraniell bei gutartigen und malignen Hirn- und Schädelbasistumoren
- Ganzkörperbestrahlung vor Knochenmarktransplantation
- High-dose-Brachytherapie im Afterloadingverfahren bei Brust- und Lebertumoren (interstitiell), gynäkologischen Tumoren (intracavitär), Ösophagus- und Bronchialtumoren (intraluminal) und Weichgewebssarkomen.

Die Behandlungsmöglichkeiten konnten durch die Installation eines modernen Tomotherapiesystems Tomo HD weiter verbessert werden.

Forschungsprojekte

Erprobung einer Software zur Erzeugung diskreter modulated Arc-Pläne

(Dr.-Ing. Tilo Wiezorek) Industrieförderung 2013

Projekthalt ist die Erprobung der Software zur Erzeugung diskreter modulated Arc-Pläne (mARC) unter Verwendung verschiedener Optimierungsparameter wie Anzahl der Optimierungspunkte und Größe der Winkelsegmente am Beispiel von HNO- und von gynäkologischen Patientendatensätzen.

Entwicklung einer Methode zur Charakterisierung von 3D Registrierungsalgorithmen am Beispiel der bildgestützten Strahlentherapie des Schädels

(Dipl.-Ing. (FH) M. Schwedas)

Zur Bewertung der Lagerungskorrektur in der bildbasierten Strahlentherapie (IGRT) ist die Performance der 3D Registrierung von Planungs- und Kontroll-CT von entscheidender Bedeutung. Die zu entwickelnde Methode soll die Genauigkeit der IGRT am Beispiel des Schädels analysieren und Aktionsschwellen zur Korrektur empfehlen.

Multizentrische Evaluation der IMRT-Qualitätssicherung in Mitteldeutschland

(Dr.-Ing. Tilo Wiezorek) Strahlenschutzseminar Thüringen 2013-2014

Das multizentrische Projekt, an dem die strahlentherapeutischen Abteilungen in neun Kliniken Mitteldeutschlands beteiligt sind, untersucht mit einem unabhängigen Meßweitsystem die dosimetrische Qualitätssicherung in den einzelnen Kliniken, die dort eigenverantwortlich gemäß den nationalen und internationalen Richtlinien durchgeführt wird. Damit wird eine Evaluation des Niveaus der Qualitätssicherung in Mitteldeutschland angestrebt. Gleichzeitig dient es zur Absicherung für die Patientensicherheit in diesen Abteilungen.

Abbildung: Ergebnis eines Vergleiches zwischen einer gemessenen und einer berechneten Dosisverteilung bei IMRT

Herausragende Leistungen

Im März 2014 übernahm Dr. Tilo Wiezorek die wissenschaftliche Leitung der „Winterschule Medizinische Physik“ der nationalen Fachgesellschaften für Medizinische Physik in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Weitere Projekte

Ganzkörperbestrahlung mit Tomotherapie (Dr. Henning Salz)

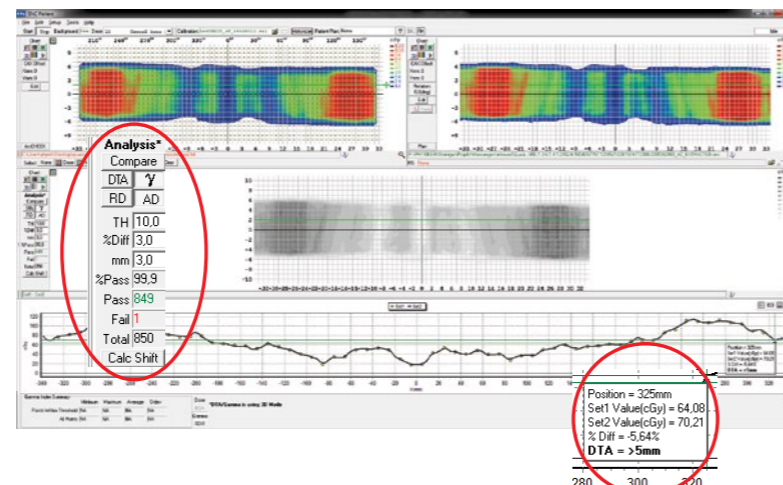
Integration von biologischen Modellen in die Optimierung von Bestrahlungsplänen (Dipl.-Ing. Nico Banz)

Untersuchungen zur Repositionierungsgenauigkeit bei Prostatapatienten mit Goldmarkern am Tomotherapie-system mit IGRT (Dipl.-Ing. (FH) Michael Schwedas)

Verbesserung der Konformierung des Zielvolumens und der Schonung gesunden Gewebes bei der Bestrahlung von Lebermetastasen mittels 4D-CT

(Dr. med. Nasrin Abbasi-Senger)

Modulierung des Strahlerkopfverhaltens der Tomotherapie mittels Monte-Carlo-Simulation (MSc Simon Howitz)



We provide care for about 1200 in and out patients with curative intent and with palliative intent. Mainly applied therapies are:

- Simultaneous chemoradiation protocols for many tumor entities including antibody therapy
- Special irradiation techniques including intensity modulated radiotherapy (IMRT), hypofractionated breath gated radiotherapy for lung tumors situated in the periphery, stereotactically guided fractionated radiotherapy and radiosurgery for benign and malignant brain tumors and base of skull tumors
- Total body irradiation before bone marrow transplant
- High-dose remote brachytherapy for breast and liver tumors (interstitial), gynaecological tumors (intracavitary) and esophageal and bronchogenic tumors (intraluminal)

The therapeutic options were improved by the installation of a high end Tomotherapy System in 2013.

Research projects

Testing of a Software for the production of mARC-Plans

The project aims at testing of a software for the generation of mARC-plans with the use of different optimization parameters like number of optimisation points and size of the angle segments for the examples head and neck patients and gynaecological patients.

Development of a method for the characterization of 3D registration algorithms using the example of image guided radiotherapy of intracranial lesions

For the evaluation of the 3D-patient-correction during IGRT the performance of the 3D-registration of planning CT and verification CT is of great importance. A method has to be developed to analyse the accuracy of IGRT using the example of an artificial skull. In addition to that action levels for correction have to be suggested.

Multiinstitutional evaluation of the IMRT quality assurance in middle Germany

That multiinstitutional project investigates with an independent measuring system the dosimetrical quality assurance in different hospitals runs under the responsibility of that departments and guided by national and international rules. The aim is an evaluation of the level of that quality assurance in middle Germany. Parallel to that it will improve the patient safety in these departments.

Outstanding achievements

In march 2014, Dr. Tilo Wiezorek led the "Winter school in Medical Physics" of the German Society of Medical Physics, the Austrian Society of Medical Physics and the Swiss Society of Medical Physics and Radiation Protection in Medicine.

Further projects

Total body irradiation with Tomotherapy

Implementation of biological models for optimization of physical radiation dose distribution plans

Investigations of the reproducibility of prostate patients with gold markers on the Tomotherapy System with IGRT

Improvement of the conformation of the target volume and of the sparing of healthy tissue for the irradiation of liver metastases with 4D-CT

Modelling of the radiation transport in the collimation head of the Tomotherapy System with Monte-Carlo calculations

Publications

- Oehler J, Brachwitz T, Wendt TG, Banz N, Walther M, Wiezorek T. Neural stem cell sparing by linac based intensity modulated stereotactic radiotherapy in intracranial tumors. Radiation oncology 2013 (8) 187
- Wendt TG. Fehler und Gefahren: Medikation und strahlentherapeutische Behandlung von Kopf-Hals-Malignomen. Laryngo-Rhino-Otol 2013 92(S 01) S199-S204
- Lissner S, Schubert K, Wiezorek T, Sterzing F, Herfarth K, Sroka-Perez G, Debus J. Investigations of peripheral dose for helical tomotherapy. Zeitschrift für Medizinische Physik 2013 23(4) 324-331

Figure (p. 94): Result of a comparison of a measured and a calculated dose distribution for IMRT

Die multimodale Bildgebung, deren Validierung und Weiterentwicklung stehen im Fokus der wissenschaftlichen Arbeit der Klinik. Ein Schwerpunkt des Arbeitsbereiches Radiopharmazie stellt die Entwicklung und Herstellung neuer PET-Tracer sowie neuer Radiotherapeutika dar. Im Berichtszeitraum konnten erstmalig Cholin- und PSMA-PET/CT-Untersuchungen sowie Radiorezeptortherapien durchgeführt werden. Die dazu nötige Geräteausrüstung wurde neu beschafft bzw. erneuert (Betabox mit Synthesemodul, Gammaskpektrometer, Gaschromatograph, Radio-TLC). Die Klinik erhielt das EARL-Zertifikat als PET/CT-centre of excellence durch die Europäische Gesellschaft für Nuklearmedizin.

Forschungsprojekte

Magnetisch senornavigierte Echtzeit-Fusion nuklearmedizinischer Schnittbilder mit Ultraschall

(PD Dr. Martin Freesmeyer) Industrieförderung 2014-2016

Die Option der senornavigierten Echtzeit-Fusion nuklearmedizinischer Schnittbilder mit Ultraschallbildern kann die Abklärung nicht eindeutiger SPECT- und PET/CT-Befunde wesentlich erleichtern. Ziel der Arbeiten ist es, die Bedingungen für den Einsatz in der Routine zu bestimmen, zu entwickeln und umzusetzen.

Frühdynamische PET-Angiographie

(PD Dr. Martin Freesmeyer) 2013-2016

Als Schnittbildverfahren für die Angiographie der großen arteriellen Gefäße sind die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmitteln etabliert. Bei einer Reihe von Patienten sind diese Methoden jedoch auf Grund von Allergien, Niereninsuffizienz oder Metallimplantaten kontraindiziert. Die PET-basierte Angiographie (Angio-PET) mittels frühdynamischer PET ist von diesen Limitationen nicht betroffen. Ziel der Arbeiten ist es, die Durchführbarkeit, Bildqualität und Beurteilbarkeit der frühdynamischen PET-Angiographie zu bestimmen.

Abbildung (S. 97): Vergleich der frühdynamischen PET-Angiographie (links) mit der kontrastmittel-unterstützten MR-Angiographie (rechts).

Diagnostik hypervaskularisierter Leberbefunde mit früh-dynamischen Ga⁶⁸-DOTATOC PET/CT-Studien

(PD Dr. Martin Freesmeyer) 2014-2016

Zur kontrastmittel-unterstützten Diagnostik hyper-vaskularisierter Leberherde werden in der Regel Ultraschall, CT oder MRT eingesetzt. Jedes dieser Verfahren hat spezifische Kontraindikationen. PET-Tracer sind auf Grund der minimalen Stoffmenge pharmakologisch betrachtet inert. Untersucht wird, ob im Vergleich zu den etablierten Verfahren mittels früh-dynamischer Ga⁶⁸-DOTATOC-List-Mode-Studien gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich der Detektion hypervaskularisierter Leberläsionen erzielt werden können.

Einführung und Validierung der 3D-Sonographie in die Schilddrüsendiagnostik

(PD Dr. Martin Freesmeyer) 2014-2016

Die Sonographie der Schilddrüse ist von großer Bedeutung bei der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Neuerdings stehen verschiedene 3D-Ultraschallverfahren zu Verfügung. Anhand klinischer Daten sollen bildgebende Verfahren (Standard-US, verschiedene 3D-US-Verfahren) hinsichtlich der Genauigkeit bei der Volumenbestimmung verglichen werden.

Direktor: PD Dr. med. Martin Freesmeyer
Adresse: Bachstr. 18, 07743 Jena
nuklearmedizin@med.uni-jena.de
www.nuklearmedizin.uniklinikum-jena.de

Iod¹²⁴-Niedrigdosis-PET/CT in der Diagnostik gutartiger Schilddrüsenerkrankungen

(PD Dr. Martin Freesmeyer) 2011-2014

Die herkömmliche Schilddrüsenszintigraphie ist im räumlichen Auflösungsvermögen und der quantitativen Genauigkeit limitiert. Die PET/CT-Bildgebung bietet auf Grund der überlegenen Ortsauflösung, der höheren Empfindlichkeit, der besseren Quantifizierbarkeit und der vorhandenen Kombination mit einem CT die Möglichkeit des Zugewinns relevanter diagnostischer Informationen. Ziel ist die Untersuchung des Stellenwertes der Niedrigdosis-PET/CT unter Verwendung minimaler Mengen Iod¹²⁴ bei Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen.

Weitere Projekte

Entwicklung neuartiger Tracer für die Leberdiagnostik mittels PET/CT (Dr. Tobias Niksch) 2012-2016

Ermittlung des Aktivitätsminimums von Iod¹²⁴ im Rahmen der prätherapeutischen Dosimetrie vor Radioiodbehandlung gutartiger Schilddrüsenerkrankungen (PD Dr. Martin Freesmeyer) 2014-2016

Retrospektive Analyse der diagnostischen Genauigkeit der Schilddrüsenbildgebung bei der Vorhersage des Schilddrüsenkarzinoms (PD Dr. Martin Freesmeyer) 2014-2016

Prospektive Ermittlung des Zusammenhangs zw. Nierenfunktion und effektiver Halbwertszeit im Rahmen der Radioiodtherapie des Schilddrüsenkarzinoms (PD Dr. Martin Freesmeyer) 2014-2016

Verbesserung der PET-Bildgebung durch Atemhalte-technik – deep breathhold scanning (PD Dr. Martin Freesmeyer) 2009-2013

Entwicklung eines „handheld“ Szintillationsdetektors zur Erzeugung von nuklearmedizinischen Schnittbildern (PD Dr. Martin Freesmeyer) 2010-2013

Herausragende Leistungen

PD Dr. Martin Freesmeyer wurde mit dem Preis für engagierte Lehre ausgezeichnet. Ein von ihm mitentwickeltes hybrides Bildgebungssystem für intraoperative, interventionelle und diagnostische Anwendungen wurde zum Patent angemeldet.

The multimodal imaging, their validation and further development are the focus of the scientific work of the clinic. One focus of the workgroup Radiopharmaceuticals is the development and production of new PET tracers as well as new therapeutic radiopharmaceuticals. During the reporting period, choline and PSMA-PET/CT examinations and radioreceptor therapies were performed for the first time. The necessary instrumentation was purchased new or renewed (with Betabox synthesis module, gamma spectrometer, gas chromatograph, radio-TLC). The clinic was certified as PET/CT center of excellence by the European Association of Nuclear Medicine (EARL certification).

Research projects

Navigated real-time fusion of nuclear medicine 3D-to-mographic images with ultrasound

The possibility of real-time fusion of nuclear medicine images with ultrasound images facilitates the verification of ambiguous SPECT and PET/CT findings. The aim of this work is to determine, develop and implement the conditions for use in routine work.

Early dynamic PET angiography

The standard methods for angiography of the large arterial vessels are the computed tomography and magnetic resonance imaging with contrast agents. In a number of patients, however, these methods are contraindicated due to allergies, impaired renal function or metal implants. PET-based angiography by early dynamic PET is not affected by these limitations. The aim of this project is to determine the feasibility, image quality and evaluability of the Angio-PET.

Figure (above): Comparison of early dynamic PET angiography (left hand) with contrast-enhanced MR angiography (right hand).

Diagnosis of hypervascularized hepatic lesions using early dynamic Ga⁶⁸-DOTATOC PET/CT studies

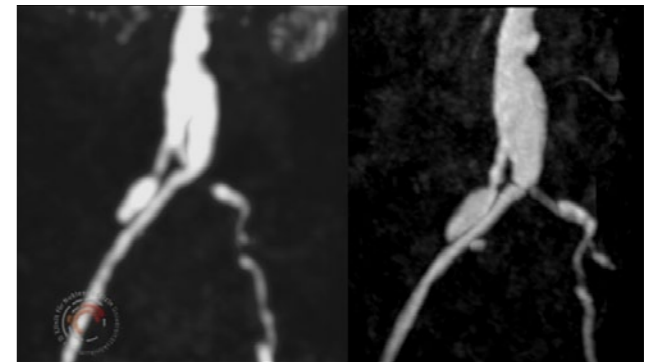
Liver lesions with increased arterial blood supply are usually diagnosed with contrast-enhanced imaging techniques (CT, MRI, ultrasound). Each technique has disadvantages. Due to the minimal amount of substance, PET tracers are, from the pharmacological-point of view, nontoxic. In this project, the results of recording of the early arterial phase by dynamic list-mode studies and of the established procedures are compared regarding the detection of hypervascularized liver lesions.

Introduction and validation of 3D sonography in thyroid diagnosis

Ultrasonography of the thyroid gland is of great importance in the diagnosis and treatment of thyroid diseases. Recently, various 3D ultrasound methods are available. Based on phantom measurements, various imaging methods (CT, MRI, conventionell US, 3D-US method) are compared in terms of accuracy in the volume determination. For this multimodal compatible thyroid phantoms are developed and studied.

Outstanding achievements

PD Dr. Martin Freesmeyer was awarded the prize for engaged teaching. He filed a patent on a hybrid imaging system for intra-operative, interventional and diagnostic applications.



Investigation of the potential of Iod¹²⁴-low-dose-PET/CT in the diagnosis of benign thyroid diseases

Conventional thyroid scintigraphy is limited in spatial resolution and quantitative accuracy. PET/CT imaging can gain additional relevant diagnostic information due to the superior spatial resolution, higher sensitivity, better quantification and the existing combination with a computertomograph. The objective is to examine the importance of low-dose-PET/CT using minimal amounts of Iod¹²⁴ in patients with benign thyroid disorders.

Further projects

Novel tracers for the diagnosis of liver by PET/CT

Determination of minimum activity of I¹²⁴ in the context of pre-therapeutic dosimetry before radioiodine treatment of benign thyroid disease

Retrospective analysis of the diagnostic accuracy of thyroid gland imaging in the prediction of thyroid cancer

Renal function and effective half-life in the context of radioiodine therapy of thyroid cancer

Improvement of PET imaging by breath holding technique – deep breathhold scanning

Development of a „hand held“ scintillation detector for the acquisition of nuclear medicine tomograms

Publications

- Drescher R, Freesmeyer M. PET angiography: Application of early dynamic PET/CT to the evaluation of arteries. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201:908-911
- Guhne F, Winkens T, Mothes H, Freesmeyer M. Differential diagnosis of thyroid nodules via real-time PET/ultrasound (US) fusion in a case of co-existing medullary thyroid cancer and adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:4250-4251
- Freesmeyer M, Opfermann T, Winkens T. Hybrid integration of real-time US and freehand SPECT: proof of concept in patients with thyroid diseases. *Radiology*, 2014, 271:856-861
- Westphal JG, Winkens T, Kuhnel C, Freesmeyer M. Low-Activity (124)I-PET/Low-Dose CT Versus (131)I Probe Measurements in Pretherapy Assessment of Radioiodine Uptake in Benign Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99:2138-2145
- Irmler IM, Gebhardt P, Hoffmann B, Opfermann T, Figge MT, Sa-luz HP, Kamradt T. 18F-Fluoride positron emission tomography/computed tomography for non-invasive in vivo quantification of pathophysiological bone metabolism in experimental murine arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16:R155

Die Klinik ist Teil des zertifizierten Onkologischen Zentrums sowie Prostatakarzinomzentrum der Deutschen Krebsgesellschaft. Im Bereich der Lehre fokussieren wir uns auf die häufigsten Krankheitsbilder der Urologie: Tumoren des Urogenitaltraktes, Prostataadenom und Steinerkrankungen und nehmen aktiv an der neigungsorientierten Studienreform und dem PJ plus Projekt teil. Im Mittelpunkt unserer patientenorientierten, klinischen und experimentellen Forschung stehen onkologische Fragestellungen insbesondere zum Prostata-, Harnblasen- und Nierenzellkarzinom sowie zu Nierentransplantationen. Ziel ist es, klinisch relevante diagnostische, prognostische und prädikative Marker zu entwickeln, die eine individualisierte Therapie möglich machen. Die Klinik beging im Januar ihr 50jähriges Bestehen.

Forschungsprojekte

Pilotstudie zur Detektion von Harnblasenkarzinomen durch die Messung von flüchtigen Gaskomponenten im Urin mittels einer sensorischen elektronischen Nase

(Dr. Daniel Steinbach, PD Dr. Marcus Horstmann) 2014–2015

In Kooperation mit der Fachhochschule Jena wird hier entwickelte Elektronische Nase, ein Messsystem in dem flüchtige Gaskomponenten mit Hilfe von Sensoren erfasst werden, hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Harnblasenkarzinomen evaluiert. In einer ersten prospektiven Pilotstudie wurde der Urin von 15 Patienten mit Verdacht auf primären oder rezidivierenden Harnblasenkarzinom sowie 21 Patienten ohne Karzinom (z.B. benigne Prostatahyperplasie, Entzündungen) untersucht. Hierbei ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 75% und 86%. Fortführende Studien sollen diese sehr aussichtsreichen Ergebnisse weiter überprüfen.

Untersuchung des Proteins Kisspeptin im Blutplasma als potentieller Biomarker zur Beurteilung der Malignität und Subtyp-Differenzierung bei kleinen Nierentumoren

(PD Dr. Marcus Horstmann, Dr. Daniel Steinbach) 2009–2016

Plasmatisches Kisspeptin ist assoziiert mit dem Schweregrad und der Progression von malignen Tumoren. Vor allem bei kleinen Tumoren der Niere besteht ein Bedarf an Biomarkern, welche die Therapieentscheidung durch Vorhersage des Progressionsrisikos erleichtern. Ziel dieser Studie ist deshalb die Evaluation der Kisspeptinkonzentration in präoperativem Blutplasma von Tumorpatienten in Hinsicht auf die Tumorgroße, das Tumoringrad und die Subtyp-Differenzierung von kleinen Nierentumoren unter 5 cm.

NIMBUS-Studie: Standard im Vergleich zur reduzierter Frequenz von BCG-Instillationen

(Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm) Deutsche Krebshilfe 2012–2017

Intravesikale Instillation von BCG ist eine breit akzeptierte Strategie zur Prävention von Rezidiven des nicht muskulinvasiven Blasenkarzinoms. Das am weitesten verbreitete Behandlungsschema ist ein wöchentlicher Induktionszyklus in den Wochen 1–6 sowie eine s. g. Erhaltungstherapie (Wochen 1, 2, 3) sowie nach 3, 6 und 12 Monaten. Diese Phase III Studie soll prüfen, ob auch eine reduzierte Anzahl intravesikaler BCG Instillationen eine vergleichbare klinische Effektivität erzielen kann (Nicht Unterlegenheitsstudie). Dies würde potentiell die nicht unerheblichen Nebenwirkungen sowie Kosten der BCG Therapie reduzieren.

Direktor: Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Adresse: Lessingstr. 1, 07743 Jena
Nora.Hesse@med.uni-jena.de
www.urologie.uniklinikum-jena.de

Der FISH Test in der Detektion von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes

(PD Dr. Marcus Horstmann) Industrieförderung 2006–2014

Der FISH (Fluoreszenz in Situ Hybridisierung) Test ist ein etablierter und kommerziell erhältlicher Test für die Detektion von Harnblasentumoren. Hierbei handelt es sich um einen genbasierten Test, der die Chromosomen 3,7,17 und 9p21 an Urothelzellen untersucht. Aneuploidie der genannten Chromosomen und der komplette Verlust von 9p21 in Urothelzellen weisen dabei auf das Vorhandensein eines Urothelkarzinoms hin und führen zu einem positiven Testergebnis. Aufgrund der relativ guten Sensitivität und Spezifität des FISH Tests in der Detektion von Blasen Tumoren wird der FISH Test auch als möglicher Marker für Urothelkarzinome des oberen Harntraktes diskutiert. Seit 2006 wird der FISH Test an der Universität Jena zur Beurteilung des oberen Harntraktes im Rahmen der Standardabklärung bei Patienten mit Tumorverdacht aus endoskopisch gewonnenem Urin mitbestimmt. Ziel des Projektes ist, die Anwendbarkeit und Wertigkeit des FISH Tests in dieser klinischen Situation zu evaluieren. Als Referenzwert dient dabei die Zytologie.

Abbildung (S. 99): Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung von präparierten Zellkernen aus Spülflüssigkeit des oberen Harntraktes. Gelbe Signale fehlen durch Verlust von Chromosom 9. Chr. 3 (rot), Chr. 7 (grün), Chr. 17 (hellblau).

Weitere Projekte

Evaluierung der Hyaluronidase 1 als prognostischer Marker für das hochgradige nicht-muskulinvasive Harnblasenkarzinom

(Dr. Daniel Steinbach, PD Dr. Marcus Horstmann) 2014–2015

Herausragende Leitungen

Die Klinik war Gastgeber einer Vielzahl regionaler und überregionaler Fachsymposien zu den Themen Nierenzell- und Prostatakarzinom, Sexualität und Kinderwunsch, Nierentransplantation und Uroonkologie.

The department is certified according to strict criteria by the Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (German Cancer Society) as an Oncological Center and a Prostate Cancer Center.

The training of medical students is focussed on the most frequently treated urological diseases: genito-urinary tumors, benign prostatic hyperplasia and stone disease.

The focus of the patient-oriented, clinical and experimental research is on prostate-, bladder- and renal cell cancer as well as renal transplantations. Aim is to develop clinically relevant, prognostic and predictive markers in order to allow individualized patient care.

In 2014, the department of urology had its 50th anniversary.

Research projects

Pilot study: Detection of bladder cancer by measuring of volatile gas compounds in urine by a sensoric electronic nose system

In cooperation with the University of Applied Sciences Jena, the sensitivity and specificity of a electronic nose, a measurement system that detects volatile gas components with the help of sensors, is evaluated for the detection of bladder cancer. In a first prospective pilot study, urine of 15 patients with suspected primary or recurrent bladder cancer and urine of 21 patients without carcinoma (benign prostatic syndrome, inflammation) were investigated. This resulted in a sensitivity and specificity of 75% and 86%. Continuing studies should examine these very promising results.

Evaluation of plasmatic Kisspeptin as a biomarker for malignancy and subtype differentiation in small renal tumours

Plasmatic Kisspeptin is associated with malignancy and tumour progression of renal cell carcinomas. Especially for small tumors, there is a need for markers that facilitate therapeutic decisions by predicting progression. Therefore, the aim of this study is to evaluate the amount of Kisspeptin in preoperative blood plasma of cancer patients regarding to size, tumor grade and subtype differentiation of small renal tumors (less than 5 cm).

NIMBUS: Standard vs Reduced Frequency BCG instillation therapy

Intravesical instillation of BCG is a widely accepted strategy to prevent recurrence of non muscle invasive bladder cancer. The most accepted treatment schedule is induction of BCG: weeks 1 through 6 plus maintenance (weeks 1, 2, 3) at months 3, 6 and 12, but it is unknown how many administrations are really necessary. Scientific evidence prones to the hypothesis that after an initial sensitization to BCG antigens has occurred and the number of instillations can be reduced for a proper anamnestic immune response resulting in similar clinical efficacy and potentially less side-effects and costs.

Outstanding achievements

The department organised and hosted several conferences concerning renal and prostate cancer, sexuality and the wish to become a child, renal transplantation, and uroonkologie.

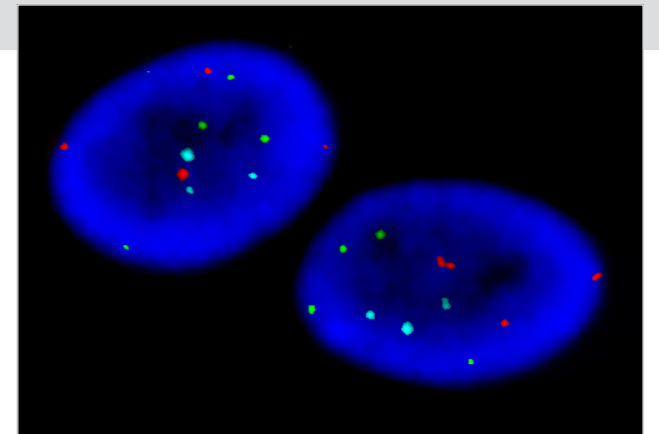


Figure: Fluorescence in situ hybridization of prepared cell nuclei of washing urine from upper urinary tract. Yellow signals missing through loss of chromosome 9. Chr. 3 (red), Chr. 7 (green), Chr. 17 (light blue)

FISH analysis in the detection of urothelial cancer of the upper urinary tract

The FISH test (fluorescence in situ hybridisation) is an established and commercially available test for the detection on urothelial cancers of the bladder. It is a cytogenetic test that evaluates the chromosomes 3,7,17 and 9p21. Aneuploidy of the mentioned chromosomes or the complete loss of 9p21 in urothelial cells are associated with bladder cancer and lead to positive test results. Because of the relatively good sensitivity and specificity of the FISH test in the detection of bladder cancer, it is also discussed as a potential marker for urothelial cancers of the upper urinary tract. Since 2006 the FISH Test is performed at the University of Jena during the routine work up of patients suspicious for tumours in endoscopically collected washing urine from the upper urinary tract. Aim of the project is to evaluate the applicability and the value of the FISH test in this clinical situation. Cytology is used as a reference standard.

Further projects

Evaluation of the prognostic value of Hyaluronidase 1 in high-grade non-invasive Bladder Cancer

Publications

- Sanjmyatav J, Hauke S, Gajda M, Hartmann A, Moch H, Meyer B, Pryalukhin A, Grimm MO, Junker K. Establishment of a Multicolour Fluorescence In Situ Hybridisation-based Assay for Subtyping of Renal Cell Tumours. *Eur Urol*. 2013, 64(4):689-91
- Bachmann A, Tubaro A, Barber N, d'Ancona F, Muir G, Witzsch U, Grimm MO, Benejam J, Stolzenburg JU, Riddick A, Pahernik S, Roelink H, et al. 180-W XPS GreenLight laser vaporisation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 6-month safety and efficacy results of a European Multicentre Randomised Trial--the GOLIATH study. *Eur Urol*. 2014, 64 (5):931-942
- Hansel A, Steinbach D, Greinke C, Schmitz M, Eiselt J, Scheungraber C, Gajda M, Hoyer H, Runnebaum IB, Durst M. A promising DNA methylation signature for the triage of high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *PLoS One* 2014, 9 (3):e91905
- Rud O, Horstmann M, Aziz A, Fritsche H M, Brookman-May S, Gilfrich C, Burger M, May M. Prospective evaluation of intra-observer variability of the hydronephrosis index in sonographic examination of 44 patients with acute renal colic. *World J Urol*. 2014, 32(3):691-5

Die Gliederung der Orthopädischen Klinik in spezialisierte Departments (Endoprothetik, Wirbelsäule, Sport, Hand & Fuß, Kinder und Trauma) bildet sich in der entsprechenden Einteilung der Forschungsschwerpunkte ab. Methodisch werden Ganganalyse, biomechanische Testungen, Zellkultur, Großtierversuche und klinische Untersuchungen – pro- wie retrospektiv – genutzt.

Forschungsprojekte

Ergebnisse der Arthrodesis nach gescheitertem septischen Knie-TEP Wechsel

(Dr. Eric Röhner, Prof. Dr. Georg Matziolis) seit 2014

Die periprosthetische Infektion zählt zu den gefürchtetsten orthopädischen Komplikationen. Zu den gängigen Behandlungsverfahren zählen der ein- oder zweizeitige septische Knie-TEP Wechsel. Sollte nach mehrfachen septischen Knie TEP Wechseln die periprosthetische Infektion nicht beherrschbar sein, wird von vielen Operateuren die Arthrodesis des Kniegelenks als erfolgversprechende Option angesehen.

In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, mit welcher Sicherheit die Implantation eines Arthrodesenagels zu einer Infektberuhigung oder -ausheilung führt und was Risikofaktoren für eine Infektpersistenz sind.

Das Volumen des humanen Kniegelenks

(Prof. Dr. Georg Matziolis) 2013-2014

Trotz klinischer Relevanz, insbesondere in der septischen Kniegelenkschirurgie, wurde das Volumen des menschlichen Kniegelenks bisher noch nicht ermittelt. Ziel der Arbeit war daher die Bestimmung des Kniegelenksvolumens und einer etwaigen Abhängigkeit von Geschlecht oder Körpergröße.

Herausragende Leistungen

Die Orthopäden des Waldkrankenhauses Eisenberg richteten die 18. Arbeitstagung Mitteldeutscher Orthopäden und Unfallchirurgen (AMOU) aus, die im März 2014 unter dem Thema „Orthopädie zwischen Evidenz und Erfahrung“ in Jena stattfand.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Matziolis
Adresse: Klosterlausnitzer Str. 81, 07607 Eisenberg
g.matziolis@krankenhaus-eisenberg.de
www.krankenhaus-eisenberg.de

Hohe Versagensrate einer neuen Pressfitpfanne im mittelfristigen Follow Up

(Dr. Steffen Brodt) 2013-2015

Es wurden nicht akzeptable hohe Lockerungsraten einer neuen zementfreien Pressfitpfanne (Mathys, SeleXys TH+) beschrieben. In dieser Studie sollen die mittelfristigen Ergebnisse der SeleXys TH+ Pfanne mit denen einer etablierten Pfanne (Ceraver, Cerafit-R) verglichen werden.



Abbildung (aus: Brodt S, Matziolis G, Windisch C, Gosse A, Spalteholz M, Gahr RH. High failure rate of a new pressfit cup in mid-term follow-up. Int Orthop. 201, 539:1813-7): Einsatz einer SeleXys Pfanne bei degenerativer Hüftarthrose (a) in korrekter Position und Presspassung (b), vorzeitige Lockerung (c) mit anschließender Revision (d).

The structure of the Orthopaedic Clinic in specialized departments (Arthroplasty, Spine, Sports, Hand & Foot, children and traumatology) forms the corresponding research areas. Gait analysis, biomechanical testing, cell culture, large animal experiments and clinical studies – pro- and retrospectively – are methodically used.

Research projects

Outcome of arthrodesis for treatment of failed septic total knee arthroplasty

Periprosthetic infection is one of the most dreaded orthopedic complications. Current treatment procedures include one-stage or two-stage septic revision total knee arthroplasty (TKA). If the periprosthetic infection is no longer controllable after several septic revision TKAs, many surgeons regard knee joint arthrodesis as a promising option.

The aim of this study is to ascertain the degree of certainty with which intramedullary nailing results in the suppression or cure of an infection and to identify risk factors for persistent infection.

The volume of the human knee joint

Despite its clinical relevance, particularly in septic knee surgery, the volume of the human knee joint has not been established to date. Therefore, the objective of this study is to determine knee joint volume and whether or not it is dependent on sex or body height.

High failure rate of a new pressfit cup in mid-term follow up

Unacceptably high rates of loosening of a novel cementless cup system (Mathys, SeleXys TH+) have been reported. In this study, the mid-term-results with the SeleXys TH+ cup are compared with an established pressfit cup (Ceraver, Cerafit-R).

Figure (p. 100, from: Brodt S, Matziolis G, Windisch C, Gosse A, Spalteholz M, Gahr RH. High failure rate of a new pressfit cup in mid-term follow-up. Int Orthop. 201, 539:1813-7): Implantation of a SeleXys cup for treatment of degenerative arthritis of the hip (a) in a correct position and an adequate pressfit (b), early loosening (c) followed by revision (d).

Outstanding achievements

The orthopedic specialists from Eisenberg organized the 18th conference of the Central German orthopedists and trauma surgeons (AMOU) themed „Orthopaedics between evidence and experience“, which took place in Jena in March 2014.

Publications

- Matziolis G, Windisch C. The post-traumatic arthritis - a challenge? Z Orthop Unfall. 2014, 152:510-5
- Röhner E, Hoff P, Gaber T, Lang A, Vörös P, Buttgerit F, Perka C, Windisch C, Matziolis G. Cytokine Expression in Human Osteoblasts After Antiseptic Treatment: A Comparative Study Between Polyhexanide and Chlorhexidine. J Invest Surg. Epub 2014 Aug 5.
- Windisch C, Kolb W, Röhner E, Wagner M, Roth A, Matziolis G, Wagner A. Invasive electromagnetic field treatment in osteonecrosis of the femoral head: a prospective cohort study. Open Orthop J. 2014, 8:125-9
- Vörös P, Dobrindt O, Perka C, Windisch C, Matziolis G, Röhner E. Human osteoblast damage after antiseptic treatment. Int Orthop. 2014, 38:177-82
- Klos K, Lange A, Matziolis G, Wagner A. Tibiocalcaneal arthrodesis with retrograde nails. Description of a hindfoot procedure after massive talus destruction. Orthopade. 2013, 42:364-6, 368-70

Im Jahr 2014 wurden neue Phantomkursräume für die Ausbildung der Zahnmedizinstudenten fertiggestellt. Darin ermöglichen modernste zahnärztliche Behandlungsstühle sowohl vorklinische Arbeiten als auch erste klinische Diagnostik und therapeutische Maßnahmen. Jeder Arbeitsplatz verfügt über Intraoralkamera und Monitor, so dass die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsschritte deutlich besser bewertet werden können. Damit ist es möglich den Studenten ein noch individuelleres und noch stärker an der klinischen Praxis orientiertes vorklinisches Training zu gewähren.

Forschungsprojekte

Tierexperimentelle Tests von Materialien zur Therapie parodontaler Läsionen auf Biokompatibilität und antibakterielle Wirkung

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch) biolitec GmbH Jena 2012-2013

Die im Ergebnis eines Verbundprojektes entwickelten neuartigen Biomaterialien zur Regeneration des alveolären Knochens bei entzündlichen Parodontalerkrankungen wurden erfolgreich in einem mehrstufigen tierexperimentellen Ansatz untersucht. Dabei konnte die gute Biokompatibilität der Materialien im Schafmodell nachgewiesen werden. Die integrierte antibakterielle Wirkung der Biomaterialien wird durch Laserbehandlung einer im Material eingebunden photosensiblen Komponente aktiviert. Der *in vivo*-Wirksamkeitsnachweis dieser Materialkomponente wird derzeit an einem Infektionsmodell der Rattentibia erarbeitet.

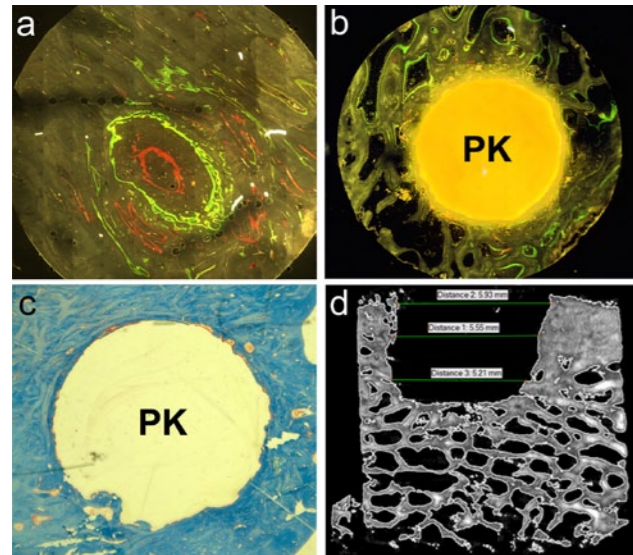


Abb. 1: *In vivo*-Untersuchungen zur Integration der Biomaterialien in den Knochen. a,b: Fluorochrom-Markierung der Knochenneubildung. (a: Kontrollstelle; b: Knochenzylinder mit Probekörper [PK]) c: Histologische Untersuchung des Knochenkontakts an den Probekörper. d: μ CT-Analyse der Knochenzylinder.

Anwendungsorientierte Verwertung der heterogenen Photokatalyse

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch) BMBF (INNO-KOM Ost) 2012-2014

Mit dem Forschungsauftrag werden weitere Erkenntnisse über die antibakterielle Wirksamkeit trägerfixierter Katalysatoren (nanoskalige TiO_2 -Immobilisate) im Rahmen verschiedener mikrobiologischer Screeningmethoden erlangt. Neben den bisherigen Einsatzgebieten werden Anwendungen auch in der Medizintechnik erwartet.

Direktor: Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch
Adresse: An der Alten Post 4, 07743 Jena
Bernd.W.Sigusch@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/KZH.html

Bakterielle Kolonisation von Dentintubuli anhand eines *in vitro*-Modells basierend auf SiO/SiO_2 -Mikrotubuli

(Dr. Andre Güllmar) 2013-2014

Um die Penetration der endodontopathogenen Spezies *E. faecalis* in tubuläre Strukturen zu untersuchen, wurde basierend auf der „rolled-up“-Technologie ein neues *In-vitro*-Modell entwickelt. Es zeigt, dass *E. faecalis* genauso gut in die artifiziellen SiO/SiO_2 -Mikrotubuli eindringt und sich darin vermehrt, wie in den nativen Dentintubuli. Vorteile dieser Mikrotubuli sind ihre Transparenz und die standardisierte Massenproduktion, die eine zuverlässige Analyse der Biofilmbildung in tubulären Strukturen ermöglicht.

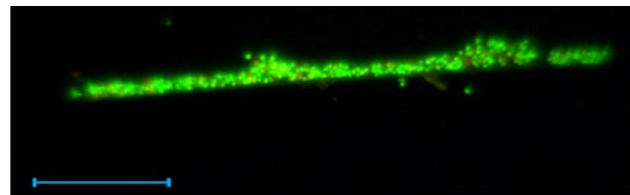


Abb. 2: Bakterielle Viabilität in einem $3 \mu\text{m}$ -Tubulus. (Maßstab $25 \mu\text{m}$). Die Mehrzahl der Bakterien ist vital (grüne Fluoreszenz), nur einzelne Zellen verlieren ihre Membranintegrität (rot).

Weitere Projekte

Ex vivo-Biofilmmodell zum Wirksamkeitstest antibakterieller Agenzien (Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch) 2013-2014

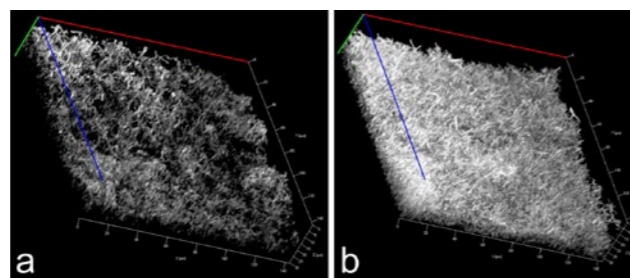


Abb. 3: *Ex-vivo* Multispecies-Biofilm für 24 h (a) und 72 h (b) kultiviert.

Auswirkung von Dehnungsstress auf substratfreie Zellaggregate humaner Gingivafibroblasten

(Prof. Dr. Dr. Bernd W. Sigusch) 2013-2014

Abb. 4 (S. 103): Bildung multizellulärer Aggregate zwischen zwei Glasplatten nach konstruktiver Dehnung über 21 Tage (grün: Actin; blau: Zellkerne).

Herausragende Leistungen

Die Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie war Gastgeber für das Arbeitstreffen „Ausbildung für Ausbilder in der Endodontie“ im Juli 2014 in Jena mit 60 Teilnehmern von 17 deutschen Universitäten.

Im November 2014 organisierte die Poliklinik das 12. Graduiertentreffens der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie.

In 2014, new Phantom classrooms (Skills-Lab) were completed for the training of dental students. State of the art dental treatment chairs make it possible to work on preclinical tasks and to perform initial clinical diagnostics and therapeutic measures. By using the integrated chair-side intraoral cameras, each individual treatment step can be enlarged, documented, and displayed at any monitor at the place so that the results can be evaluated more efficiently. This ensures the students a more individual and even more sufficient preclinical training closer to the clinical reality.

Research projects

In-vivo testing of the biocompatibility and assessment of the antibacterial behavior of different materials for the treatment of periodontal lesions

The study aimed at investigating the biocompatibility and antimicrobial efficacy of different biomaterials for the cure of periodontal bone lesions in a multistage animal test series. During the test period the materials showed excellent biocompatibility which was assessed in a sheep model. The antibacterial behavior of the materials is based on laser activation of a photosensitive substance. The antibacterial efficacy of this regime is still tested using infected tibia of rats.

Fig. 1 (p. 102): *In-vivo* analyses of the biomaterial incorporation in bone. a,b: Labeling of bone reorganization with fluorescence markers. (a: control; b: bone cylinder with biomaterial [PK]) c: Histological analyses of the bone contact to the biomaterial. d: μ CT analysis of the bone cylinder.

Application-oriented utilization of heterogeneous photocatalysis

The scopes of this research project are (1.) to investigate the antimicrobial efficacy of carrier-fixed catalysts (nano-scaled TiO_2) with microbiological screening methods and (2.) to evaluate if there are possible applications in medicine technology.

Studies on the bacterial colonization of dentinal tubules using artificial SiO/SiO_2 -microtubules

In this study we developed a new *in vitro* model system using the rolled-up technology to investigate the penetration ability of the endodontopathogenic species *E. faecalis*. Our results show that *E. faecalis* penetrates and proliferates within artificial SiO/SiO_2 microtubes like in native dentinal tubules. The advantages of the used microtubes are their transparency and standardized mass production to enable a reliable analysis of biofilm formation in tubular structures.

Fig. 2 (p. 102): Bacterial viability within a $3 \mu\text{m}$ tube. (scale bar $25 \mu\text{m}$) The bacterial majority is vital (green fluorescence) and only individual cells lose the membrane integrity (red fluorescence).

Outstanding achievements

For the first time in the new Länder, the workshop “training of trainers in endodontics” was lunched in Jena which was coordinated by the Department of Conservative Dentistry and Periodontology in June 2014. The invitation was followed by 60 participants from 17 universities for the exchange of expert opinions. In addition the 12th anniversary of the German Society of Periodontology was also arranged by the department in November 2014, which was attended from colleagues of different German universities.

Further projects

Establishment of an *ex vivo*-biofilm model to investigate the efficacy of different antibacterial agents

Fig. 3 (p. 102): *Ex-vivo* multi-species biofilm cultivated for 24 h (a) and 72 h (b).

The effect of strain stress on substrate-free cell aggregates of human gingival fibroblasts

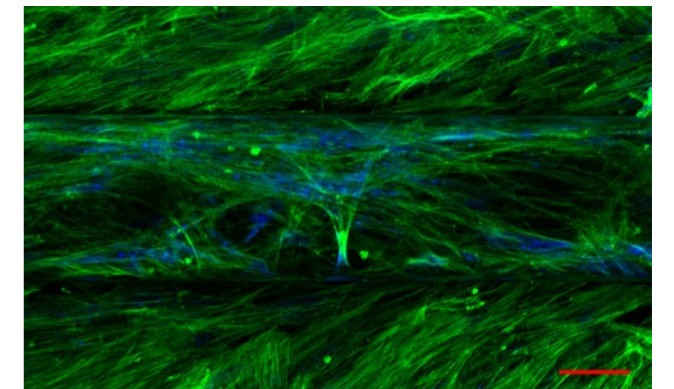


Fig. 4: Formation of multi-cellular cluster between two glass slides after 21 days of constructive stretching. (green: actin; blue: nuclei)

Publications

- Ossmann A, Kranz S, Andre G, Völpel A, Albrecht V, Fahr A, Sigusch BW. Photodynamic killing of *Enterococcus faecalis* in dentinal tubules using mTHPC incorporated in liposomes and invasomes. Clin Oral Investig. 2014, doi: 10.1007/s00784-014-1271-9
- Sigusch BW, Kranz S, Klein S, Völpel A, Harazim S, Sanchez S, Watts DC, Jandt KD, Schmidt OG, Güellmar A. Colonization of *Enterococcus faecalis* in a new SiO/SiO_2 -microtube *in vitro* model system as a function of tubule diameter. Dent Mater. 2014, 30:661-8
- Voos AC, Kranz S, Tonndorf-Martini S, Voelpel A, Sigusch H, Staudte H, Albrecht V, Sigusch BW. Photodynamic antimicrobial effect of safranin O on an *ex vivo* periodontal biofilm. Lasers Surg Med. 2014, 46:235-43
- Heyder M, Kranz S, Völpel A, Pfister W, Watts DC, Jandt KD, Sigusch BW. Antibacterial effect of different root canal sealers on three bacterial species. Dent Mater. 2013, 29:542-9
- Undisz A, Geuther E, Völpel A, Watts DC, Rettenmayr M, Sigusch BW. Substrate-free multi-cellular aggregates of human gingival fibroblasts-fabrication, biomechanics and significance for tissue regeneration. Dent Mater. 2013, 29:332-8

In der Poliklinik für Kieferorthopädie erfolgt die Behandlung durch 3 spezialisierte Fachzahnärzte und 4 Zahnärzte nach den neuesten Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO).

Das Spektrum umfasst die Behandlung von Kiefer- und Zahnfehlstellungen sowie funktionelle Störungen beim Patienten vom Säuglings- bis zum Seniorenalter. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die Behandlung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sowie Syndromen, Patienten mit hochgradigen Dysgnathien und craniomandibulären Dysfunktionen im Rahmen unserer interdisziplinären Spezialsprechstunden.

Die Ausbildung im postgraduierten Bereich zum Fachzahnarzt für Kieferorthopädie sowie der Studierenden ist evidenzgestützt und vermittelt umfangreiches Fachwissen sowie interdisziplinäre Aspekte der kieferorthopädischen Behandlung.

komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. Harald Küpper
Adresse: An der alten Post 4, 07743 Jena
Kathrin.Junge@med.uni-jena.de
www.kfo.uniklinikum-jena.de



Abbildung 1: CT- Aufnahme eines vestibulär verlagerten Eckzahnes vor operativer Freilegung und Anschlingung

Forschungsprojekte

Lokalisation verlagelter Zähne und Mobilisierbarkeit

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

Die Studie vergleicht die Beurteilbarkeit des Vorliegens einer Ankylose in Panoramaschichtaufnahme und digitaler Volumentomographie. Lagebestimmung und Einschätzung der Mobilisierbarkeit sollen durch eine Gruppe von 10 Beobachtern ermittelt werden. Es soll ein Goldstandard zur Ermittlung der klinischen Mobilisierbarkeit von verlagerten und ankylosierten Zähnen festgelegt werden.

Abbildung 2 (S. 105): Präoperative intraorale Aufnahme eines Patienten mit Klasse III bei frontal offenem Biss (a), nach Dysgnathieoperation (b)

Vergleich konventioneller und digitaler Modellherstellung

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

Modelle von Zähnen und Zahnbögen können heute auch gedruckt werden. In der Kieferorthopädie wird diese Methode genutzt, (1.) um Fälle digital archivieren und später bei Bedarf wieder ausdrucken zu können und (2.) um digitale Datensätze ans spezialisierte Labore versenden zu können, damit diese anderenorts die Modelle zur weiteren Verarbeitung ausdrucken können. Inwieweit diese gedruckten Modelle mit konventionell hergestellten Gipsmodellen hinsichtlich Genauigkeit vergleichbar sind, ist nicht bekannt.

Abbildung 3 (S. 105): Farbcodierte Differenzbilder (in µm) zur Beurteilung der Genauigkeit digitaler (A) und konventioneller Modelle (B)

Weitere Projekte

Prävention von Demineralisationen im Rahmen der fest-sitzenden kieferorthopädischen Therapie

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

Untersuchung zur Wirkungsweise des Funktionsreglers nach Fränkel

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

Behandlungsergebnisse von 3-D-gestützten Behandlungsplanungen (Invisalign, Incognito, Insignia)

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

Indirektes Kleben: Vergleich unterschiedlicher Übertragungshilfen auf Präzision der Bracketposition und Schichtstärke der Klebefugen

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

Dental Scanner in der Kieferorthopädie

(Dr. Christine Küpper) 2014

Die digitale Technologie hat für die allgemeine Zahnheilkunde sowie für die Kieferorthopädie Pionierarbeit geleistet. Obwohl CAD/CAM bzw. das Scannen von Zähnen keine Neuheit ist, besteht nun die Option volle Zahnbögen zu scannen, wodurch die Verwendung in der Kieferorthopädie möglich und populär geworden ist. Das Scannen von diagnostischen Modellen ist bereits seit einigen Jahren erfolgreich etabliert. Dieses Vorgehen ersetzt jedoch in keinster Weise die klassischen Abformungen am Patienten. Intraoral-Scanner stellen für den Patienten einen wesentlichen Komfort dar. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die heutigen Verwendungsmöglichkeiten in der Kieferorthopädie, in Bezug auf die Detailtreue und die limitierenden Faktoren dieser Methode.

Zur Antimikrobiellen Wirkung von Zahnpasten

(Dr. Christine Küpper) 2013-2014

Einer antimikrobiellen Wirkung von 165 Zahnpasten wurde *in vitro* auf Mikroorganismen des supra- und subgingivalen Biofilms mit dem Agar-Hemmhof-Test nachgegangen. 78% der Zahnpasten erwiesen sich als antimikrobiell. Alternativen zu Triclosan-haltigen Zahnpasten mit ausgeprägter antimikrobieller Wirkung liegen vor.

Zusammenhang zwischen Dysgnathie und Schlafapnoe-syndrom prä- und postoperativ

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

Zwei manuelle Planungssysteme (Girrbach, SAM) für Umstellungsosteotomien im Vergleich zur 3-D-gestützten Softwareplanung

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

Vergleich: konventionelles Röntgen versus DVT bei ankylosierten/verlagerten Zähnen

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

Elektronenmikroskopische Untersuchung von Schmelzrissen nach Verwendung verschiedener Klebesysteme – eine *In-Vitro*-Studie

(Prof. Dr. Harald Küpper) 2013-2016

In the Department of Orthodontics, patients are treated by 3 specialised orthodontists and 4 dentists according to the guidelines of the German Society of Orthodontics (DGKFO).

The aim of the treatment is to correct skeletal and dental malocclusions as well as functional disorders in different stages of life: from newborn to senior. The emphasis of the therapy is based on the treatment of patients with different clefts or syndromes, severe skeletal malocclusions and temporomandibular dysfunctions in the interdisciplinary consultation-hours.

The education in the postgraduate and student section is evidence-based and conveys comprehensive specific orthodontic knowledge as well as interdisciplinary aspects of orthodontic treatment.



Figure 2: Preoperative intraoral photograph of a class III patient with anterior open bite (a), after orthodontic and surgical correction of the malocclusion (b)

Research projects

Localisation of impacted teeth and the possibility of mobilisation

The aim of this study was to compare the validity of diagnostic means concerning impacted and ankylosed teeth by panoramic radiographs and digital volume tomography. A group of 10 clinicians determined the positioning of teeth and the evaluation of possible mobilisation to constitute a state of the art for the diagnosis of ankylosed and impacted teeth.

Figure 1 (p. 104): Computed tomography of a dislocated canine before surgical exposure and typing to an arch wire

Comparison of conventional and digital model production

Models of teeth and dental arches can nowadays be printed. In orthodontics, this method is used (1.) for digital archiving, and (2.) to be able to send digital records to specialized laboratories so that they can elsewhere print the models for further processing. To what extent these printed models with conventionally produced plaster models are comparable in terms of accuracy, is not known.

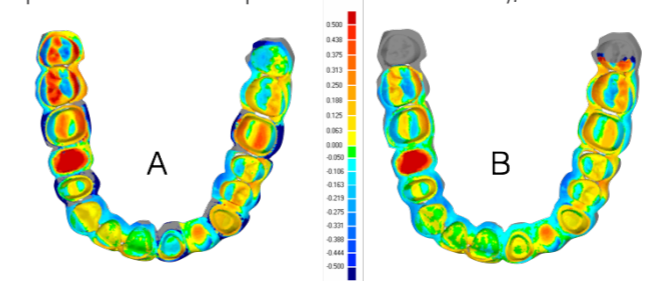


Figure 3: Color-coded difference images (in µm) to assess the accuracy of digital (A) and conventional models (B)

Further projects

Prevention of demineralisation during orthodontic treatment with fixed appliances

Investigation of the treatment effects of the Funktionsregler by Fränkel

Treatment results of 3-D-based treatment planning (Invisalign, Incognito, Insignia)

Indirect bonding- comparison of different transfer systems in precision of bracket positioning and bonding lamination strength

Dental scanners in orthodontics

Digital technology has more and more pioneered dentistry and also orthodontics. Although it concerns no novelty, dental scanning and what is already well known as CAD/CAM (= computer aided design/computer aided manufacturing) has become very popular and recently, on account of the possibility of full arch scans, especially reached in the focus of orthodontics. Scans from models casts for diagnostic reasons as well as for the evaluation of treatment outcomes by superimpositioning are already successfully used for some years, indeed, this procedure does not replace the classical impression within the patient. Intraoral scanners take this step superfluous and beside other advantages also contribute with it to the patients comfort. These article overviews the current range of application of intraoral scanning in orthodontics, the reliability an validity of date as well as the current prospects and limitations of this method.

The antimicrobial efficacy of toothpastes

The antimicrobial efficacy of 165 toothpastes on the reduction of microorganisms of the supra- and subgingival biofilms were determined in vitro by the agar diffusion assay with indicator strains. In 78% of the toothpastes, antimicrobial activity could be determined. Toothpastes with comparable antimicrobial efficacy in comparison to triclosan containing toothpastes are available.

Correlation between malocclusion and sleep apnea syndrome before and after surgery

Two manual planning systems (Girrbach, SAM) for skeletal bite correction comparing to 3-D-based software

Comparison of conventional radiography and digital volume tomography in cases with ankylosed/impacted teeth

Enamel fractures in the scanning electron micrography after the use of different bonding systems

Mit Förderung der Medizinischen Fakultät der absolviert die Zahnärztin Dr. Ina Schüler, Mitarbeiterin der Poliklinik, den Masterstudiengang Medical Education. Ihr Projektthema lautet: „Arbeitsplatzbasiertes Assessment im klinischen Kurs Zahnmedizin“. Im Rahmen der Weiterentwicklung des Zahnmedizincurriculums konnte der Hands-on-Trainings-Kurs zur Mundhygiene im Kleingruppenunterricht erweitert werden. Es wurden Gebiss-Modelle mit kieferorthopädischen Geräten hergestellt, Tutoren für das Training geschult und der praktische Kurs „Mundhygiene während der kieferorthopädischen Behandlung“ durchgeführt.

Forschungsprojekte

Evaluation eines zahnärztlichen Präventionsprogramms für Kleinkinder der Stadt Jena

(Dr. Yvonne Wagner) Bamed AG, DGMZK, VOCO GmbH 2012-2014

2013 wurden 755 Jenaer Kinder (377 im Präventionsprogramm, 378 in der Kontrollgruppe, Alter 3.3 ± 0.5 Jahre) zur Evaluation des intersektoralen Präventionsprogrammes untersucht. Teilnehmende Kinder zeigten eine signifikant bessere Mundgesundheit als Kontrollkinder (Kariesprävalenz 1,3% vs. 17,2%, Kariesbefall $0,3 \pm 2,0$ d3/4mfs vs. $1,4 \pm 4,4$ d3/4mfs). Das Präventionsprogramm führte zu einem zeitigeren Beginn der Zahnpflege, zu einem häufigeren Nachputzen der Kinderzähne und häufigerer Verwendung von fluoridhaltigem Speisesalz im Haushalt (ANOVA; $p=0,000$). Als Risikofaktoren für die Entstehung einer frühkindlichen Karies wurde ein niedriger sozioökonomischer Status der Eltern, familiäre Karieserfahrung, häufige Antibiotikagabe und ein Vitamin D-Mangel identifiziert (multivariate Regressionsanalyse; $p=0,000$).



Abbildung 1: Untersuchung im Rahmen des Präventionsprogramms.

Mundgesundheit und mundgesundheitsbezogene Lebensqualität von stationären Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie am UKJ

(Dr. Ina Manuela Schüler) 2012-2015

Die Mundgesundheit und mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (MLQ) von 81 Patienten zwischen 6 und 17 Jahren wurde untersucht. Neben der Kariesprävalenz (60,5% im bleibenden Gebiss und 85,7% im Milchgebiss) und der Karieserfahrung (2,32 DMFT/3,63 dmft) war auch die MLQ stärker eingeschränkt als bei Kindern ohne psychiatrische Erkrankungen. Alter, Geschlecht, Karieserfahrung, Gingivitis, psychiatrische Erkrankungen und Psychopharmaka hatten keinen signifikanten Einfluss auf die MLQ ($p>0,05$; U-test).

Komm. Direktorin: Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien
Adresse: Bachstraße 18, 07743 Jena
Roswitha.Heinrich-Weltzien@med.uni-jena.de
www.kiza.uniklinikum-jena.de

Mundgesundheit von Kindern nach Stammzelltransplantation

(Dr. Ina Manuela Schüler) 2011-2016

Eine Stammzelltransplantation bei Kindern in der aktiven Wachstums- und Entwicklungsphase kann auch orale Langzeitfolgen haben. Diese hängen von der Grunderkrankung, dem Alter, der Radio- und Chemotherapie, dem dentalen Gesundheitsstatus sowie der zahnärztlichen Betreuung vor, während und nach der Behandlung ab. Kariesbefall, Erkrankungen des Zahnhalteapparates, Anomalien der Zähne und der Kiefer dieser Patienten sollen erfasst werden.

Evaluation der zahnärztlichen Gruppenprophylaxe in Thüringer Kindergärten

(Dr. Ina Manuela Schüler) 2012-2015

Um die Durchführung gruppenprophylaktischer Präventionsmaßnahmen in Thüringer Kindertagesstätten zu untersuchen, wurden die Leiter von 862 Kindertageseinrichtungen zur Qualität und Machbarkeit der Mundgesundheitsprogramme befragt. In 96,8% der Einrichtungen finden solche Programme statt, jedoch putzen in 11,7% der befragten Einrichtungen die Kinder nicht regelmäßig die Zähne.

Mundgesundheit von deutschen Special Olympics Athleten – Ländervergleich

(Dr. Ina Manuela Schüler) 2014-2016

Die Mundgesundheit von 516 an regionalen Special-Olympics-Wettkämpfen in Thüringen und Nordrhein-Westfalen teilnehmenden Athleten zwischen 10 und 64 Jahren wurden untersucht. Die Kariesprävalenz (86,2%) und der Kariesbefall (7,7 DMFT) zeigten nur geringe Unterschiede zwischen den Bundesländern. Der Kariesbefall war signifikant höher bei Athleten mit Gingivitis, bei Athleten, die alleine Zähne putzen und niedriger bei Athleten mit Fissurenversiegelungen.

Abbildung 2 (S. 107): Studenten unterstützen die Datenerfassung bei Behindertensportlern

Weitere Projekte

Therapieverhalten Thüringer Zahnärzte bei tiefer Dentinkaries (Dr. Ina Manuela Schüler) 2014-2016

Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien und Dr. Yvonne Wagner erhielten den Wrigley Prophylaxepreis 2014 und die DGSMP-GABA-Forschungsförderung. Darüber hinaus war Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien Mitglied im wissenschaftlichen Organisationskomitee des XXII. Weltkongresses der International Association of Disability and Oral Health 2013 in Berlin.

Supported by the medical faculty, staff member Dr. Ina Schüler started the master course „Medical Education“. Her project: Workplace based-assessment in clinical dental education.

In further development of the teaching in dentistry, we extended the small-groups hands-on-training in oral health promotion. Dental models with orthodontic fixed devices were fabricated, tutors were trained in providing hands-on-training course and the practical course "Oral hygiene during orthodontic treatment" was provided to dental students in small groups.

Research projects

Evaluation of a preventive program for young children of Jena

For the evaluation of the intersectoral preventive program 755 children (377 participants, 378 non-participants, mean age 3.3 ± 5 years) could be examined in 2013. Participating children revealed a significant better oral health than controls (caries prevalence 1.3% vs. 17.2%, caries experience 0.3 ± 2.0 d3/4mfs vs. 1.4 ± 4.4 d3/4mfs). Participating families started tooth brushing of their children earlier, supervised tooth brushing and used fluoride salt more often (ANOVA; $p=0,000$). Low socioeconomic status, familial caries experience, antibiotic medication and no vitamin D supplements could be identified as risk factors caries development (multivariate regression analysis; $p=0,000$).

Figure 1 (p. 106): Examination in the course of the prevention program

Oral health and oral health related quality of life in patients at the Clinic of Paediatric and Adolescent Psychiatry, Jena University Hospital

Oral health and oral health related quality of life (OHRQoL) among 81 patients hospitalized with psychiatric disorders and aged between 6 and 17 years, were analysed. Caries prevalence was 60.5% in the permanent dentition and 85.7% in the primary dentition. Caries experience was 2.32 DMFT and 3.63 dmft. The OHRQoL values were slightly higher than the German norm value. Age, gender, caries experience, gingivitis, psychiatric disorders and medication had no significant influence on the OHRQoL ($p>0,05$; u-test).

Oral health of children after stem cell transplantation

In consequences of stem cell transplantation during childhood or adolescence disturbances of oral structures can occur due to the active processes of tissue development and growth at that age. The severity of these disturbances are influenced by general disease, patient's age, radio- and chemotherapy as well as the oral health status and the oral health care before during and after transplantation. Caries prevalence, periodontal disorders and anomalies of teeth and jaws of these children and adolescents is assessed.

Assessment of oral health promotion in Thuringian day care centers

Realisation of Oral Health Promotion Programs is analysed in Thuringian day-care-centres. Directors of 862 day care centres completed a questionnaire regarding quality und feasibility of oral health promotion programmes in their institutions. In 96.8% of all institutions oral health programmes are provided, but in 11.7% of institutions no regularly tooth brushing with the children takes place.



Oral health of German Special Olympics Athletes – comparison of regional data

Oral health of 516 athletes aged 10 to 64 years participating 2011-2013 in 5 regional SO events in North Rhine-Westphalia and Thuringia were examined. Mean caries prevalence (86.2%) and mean DMFT (7.7) did not differ in TH and NRW. Significant higher DMFT was found in athletes with gingivitis, without fissure sealants and those performing oral hygiene without assistance. In athletes with intellectual disabilities plaque prevalence is high in Germany with regional variances.

Figure 2 (above): Students taking samples of the athletes

Further projects

Treatment decisions of Thuringian dentist regarding caries profunda

Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien and Dr. Yvonne Wagner were awarded Wrigley Prophylaxis Award 2014 and the DGSMP-GABA-Research funding. Moreover, Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien Member of the scientific organizing committee of the XXII World Congress of the International Association of Disability and Oral Health in Berlin in 2013.

Publications

- Heinrich-Weltzien R, Monse B, Benzian H, Heinrich J, Kromeyer-Hauschild K. Association of dental caries and weight status in 6- to 7-year-old Filipino children. Clin Oral Invest. 2013, 17:1515-23.
- Heinrich-Weltzien R, Zorn C, Monse B, Heinrich J, Kromeyer-Hauschild K. Relationship between Malnutrition and the number of permanent teeth in Filipino 10- to 13-year-olds. Biomed Res Int. 2013, Art ID 205950.
- Wagner Y, Greiner S, Heinrich-Weltzien R. Evaluation of an oral health promotion program at the time of birth on dental caries in 5-year-old children in Vorarlberg, Austria. Community Dent Oral Epidemiol. 2014, 42:160-9
- Schüler IM, Hiller M, Roloff T, Kühnisch J, Heinrich-Weltzien R. Clinical success of stainless steel crowns placed under general anaesthesia in primary molars; an observational follow up study. J Dent. 2014, 42:1396-1403
- Schüler IM, Monse B, Holmgren CJ, Lehmann T, Itchon GS, Heinrich-Weltzien R. Success rates of manual restorative treatment (MRT) with amalgam in permanent teeth in high caries-risk Filipino children. Clin Oral Invest. 2014, DOI: 10.1007/s00784-014-1374-3.

Die Poliklinik vereint die zahnärztliche Regel- und Maximalversorgung mit Aufgaben der Forschung und Lehre. Wesentliche Schwerpunkte sind dabei:

- die Implementierung neuer Lehr- und Prüfmethode, angelehnt an den Nationalen kompetenzbasierten Lernzielkatalog Zahnmedizin (NKLZ),
- die dreidimensionale Erfassung von Zahn-, Weichgewebs- und Gelenkstrukturen als Basis für eine patientenindividuelle und hochfunktionelle prothetische Versorgung,
- die Analyse mechanischer, chemischer und biologischer Charakteristika zahnärztlicher Werkstoffe.

Für den Einsatz in Forschung und Lehre wurde ein intraorales Kamerasystem der neuesten Generation angeschafft.

Forschungsprojekte

Entwicklung eines neuen Materials zur Gingivaretraktion

(Prof. Dr. Harald Küpper, PD Dr. Arndt Güntsch) BMWi 2014-2016

Die Passgenauigkeit von feststehendem Zahnersatz wird maßgeblich von der Abformung als Schnittstelle zwischen zahnärztlicher und zahntechnischer Tätigkeit bestimmt. Dabei bedarf es einer möglichst effektiven Vorbereitung des Operationsfeldes, um den Übergang zwischen präparierter und natürlicher Zahnhartsubstanz vollständig darstellen zu können. Im Rahmen eines Projektes soll ein neues Material entwickelt werden, das Sulkusflüssigkeit und Blut effektiv aufnimmt und die Gingiva ausreichend verdrängt, um somit präzise Abformungen ermöglichen zu können.

Digitale Zahnfarbenbestimmung

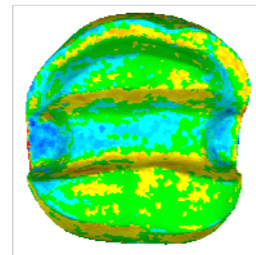
(Prof. Dr. Harald Küpper, PD Dr. Arndt Güntsch) Industrieförderung 2012-2015

In der täglichen zahnärztlichen Praxis steht der Behandler bei zahnfarbenen Restaurationen häufig vor dem Problem, bei nicht konstanten Lichtbedingungen die richtige Zahnfarbe zu bestimmen. Darüber hinaus ist die Farbwahl und -bestimmung auch für die Kommunikation mit dem zahntechnischen Labor in der Prozesskette der Herstellung indirekter Restaurationen von immenser Wichtigkeit. In verschiedenen Studien wird der Einfluss des Umgebungslichtes, verschiedener Zahnärzte und der Einsatz digitaler Geräte zur Farbmessung untersucht (Abb. 1).

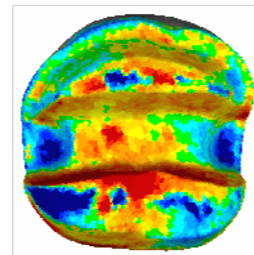


Abbildung 1: Digitale Zahnfarbenbestimmung.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Harald Küpper
Adresse: An der alten Post 4, 07743 Jena
Harald.Kuepper@med.uni-jena.de
www.prothetik.uniklinikum-jena.de



Videobasiert



Streifenlicht

Genauigkeit und Reproduzierbarkeit intraoraler Scanner

(Prof. Dr. Harald Küpper, PD Dr. Arndt Güntsch) Industrieförderung 2011-2016

Digitale Verfahren kommen vermehrt zur Diagnostik, Therapieplanung und während der Behandlung in der Zahnmedizin zum Einsatz. Intraorale Scanner werden beispielsweise zunehmend zur (digitalen) Abformung genutzt. Für die Qualität der anzufertigenden zahnärztlichen Restauration nimmt der Digitalisierungsprozess eine Schlüsselrolle ein. In klinisch orientierten Studiendesigns werden die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit verschiedener intraoraler Scanner quantitativ und qualitativ untersucht.

Abbildung 2 (oben): Farbcodierte Differenzbilder zum Vergleich der Präzision von zwei verschiedenen intraoralen Scannersystemen.

Virulenz von Laktobazillen aus kariösem Dentin

(Prof. Dr. Susanne Kneist) 2011-2016

Laktobazillen sind Folgekeime der Mutans-Streptokokken bzw. azidurischen Nicht-Mutans-Streptokokken in der Kariesprogression. Untersucht werden sollte, ob Laktobazillen *in vitro* durch ihre potentiellen antimikrobiellen Eigenschaften das mikrobiologische Spektrum der kariösen Läsion beeinflussen.

Abbildung 3 (S. 109): Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *Lactobacillus rhamnosus*.

Antimikrobielle Effekte probiotischer Getränke und Joghurts auf kariogene Keime

(Prof. Dr. Harald Küpper, Dr. Nicole Reinhöfer) 2013-2016

Probiotika werden zunehmend auch in der Zahnmedizin zur Unterstützung der Mundgesundheit eingesetzt. In der Studie soll dem antibakteriellen Effekt frei gewählter handelsüblicher probiotischer Getränke und Joghurts auf kariogene Keime der Mundhöhle nachgegangen werden.

Herausragende Leistungen

Ein von PD Dr. Arndt Güntsch und Dr. Oliver Schäfer entwickeltes Verfahren zur dreidimensionalen Passungsanalyse dentaler Restaurationen wurde 2014 europa- und weltweit zum Patent angemeldet.

Die Arbeitsgruppe um PD Dr. Arndt Güntsch erhielt 2013 den „1st Prize for Graduate Research“ der Europäischen Gesellschaft für Parodontologie.

The polyclinic provides basic, intermediate and maximum dental care while carrying out research and teaching students. Current topics include:

- implementation of new teaching and examination methods, adopted from the national competency based catalogue of learning targets (NKLZ),
- three-dimensional detection of hard- and soft-tissue structures to deliver individually shaped and highly-functional dental prostheses,
- mechanical, chemical and biological analyses of dental biomaterials.

The newest generation of an intra-oral scanner was purchased and implemented in treatment as well as in clinical teaching.

Research projects

Development of a new material for gingiva retraction

How a restoration fits is mainly determined by the impression as interface between dental practice and dental lab. Critical steps are the prearrangement of the prepared tooth, the management of soft tissue and the three-dimensional representation of the preparation margin. Aim of a scientific project is the development of a new material for gingival retraction that covers all these issues.

Digital tooth color detection

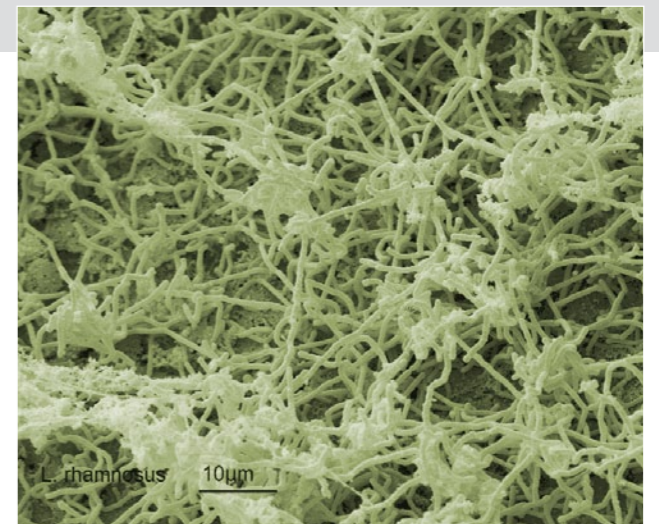
A common problem in daily dental practice is the detection of tooth color for dental restorations under unsteady light conditions. The precise determination is important for both, the communication with the dental laboratory and for the process chain while producing an indirect tooth colored dental restoration. The surrounding light conditions, the influence of different examiners and the usage of digital devices for color measurement are objectives of several studies.

Figure 1 (p. 108): Digital tooth color detection.

Accuracy and reproducibility of intra-oral scanners

Digital dentistry contains the application of digital devices in diagnosis, treatment planning and during treatment itself. Intra-oral scanners are frequently used for digital impression taking. The digitization of the prepared tooth is a key step for the quality of the final restoration. Accuracy and reproducibility of several intra-oral scanners were investigated quantitatively and qualitatively in clinical-orientated study designs.

Figure 2 (p. 108): Color-coded difference images for comparison of the precision of two different intra-oral scanners.



Virulence of *Lactobacilli* from deep carious lesion

Lactobacilli follows *mutans-streptococci* and aciduric *non-mutans-streptococci* while caries progression. An *in vitro* study was designed to investigate the antimicrobial nature of *Lactobacilli* to suppress other microorganisms of the oral cavity.

Figure 3 (above): SEM of *Lactobacillus rhamnosus*.

Antimicrobial effects of probiotic drinks and yoghurts on cariogenic bacteria

Probiotics are frequently used in dentistry to support oral health. The antimicrobial effect of probiotic drinks and yoghurts on cariogenic microorganisms of the oral cavity should be investigated.

Outstanding achievements

PD Dr. Arndt Güntsch and Dr. Oliver Schäfer developed a novel three-dimensional method to assess the fit of dental restorations, which has been filed as European and international patent. In 2013, a group with PD Dr. Arndt Güntsch as a member was awarded the „1st Prize for Graduate Research“ by the European Federation of Periodontology.

Publications

- Schaefer O, Kuepper H, Raschke G, Cachovan G, Thompson GA, Hefti AF, Guentsch A. Effect of CNC-milling on the marginal and internal fit of dental ceramics: a pilot study. *Dental Materials* 2013, 29:851-858
- Schaefer O, Kuepper H, Sigusch BW, Thompson GA, Hefti AF, Guentsch A. Three-dimensional fit of lithium disilicate partial crowns in vitro. *Journal of Dentistry* 2013, 41:271-277
- Schaefer O, Decker M, Wittstock F, Kuepper H, Guentsch A. Impact of digital impression techniques on the adaption of ceramic partial crowns in vitro. *Journal of Dentistry* 2014, 42:677-683
- Callaway A, Kostrzewa M, Willershausen B, Schmidt F, Thiede B, Küpper H, Kneist S. Identification of *Lactobacilli* from deep carious lesion by means of specific-specific PCR and MALDI-TOF mass spectrometry. *Clinical Laboratory* 2013, 59:121-125
- Guentsch A, Pfister W, Cachovan G, Raschke G, Kuepper H, Eick S. Oral prophylaxis and its effects on halitosis-associated and inflammatory parameters in patients with chronic periodontitis: a controlled clinical trial. *International Journal of Dental Hygiene* 2014, 12:199-207

Die Klinikumsapotheke versorgt 2.784 Krankenhausbetten, davon 1.460 in externen Häusern, mit Arzneimitteln und berät bei pharmazeutischen und ökonomischen Fragen zur Arzneimitteltherapie durch klinische Pharmazeuten auf den Stationen. Darüber hinaus besitzt sie zur Unterstützung von investigator initiated trials eine Herstellungserlaubnis für Klinische Prüfmuster nach dem Arzneimittelgesetz und bereitet alle Zytostatikazubereitungen für die Patienten zentral zu. Im Bereich Lehre wird in der Mediziner- und Gesundheitsökonomie Ausbildung der Querschnittsbereich Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemvergleich abgedeckt. Lehraufträge erteilt die Fachhochschule Jena und das Institut für Pharmazie der FSU Jena. Weiterhin ist die Apotheke verantwortlich für das Modul „Rechtliche und unternehmerische Grundlagen der ambulanten Tätigkeit“ im Rahmen des Jenaer neigungsorientierten Medizinstudiums und führt Kosteneffektivitätsanalysen und Kosten-Qaly Studien für neue therapeutische Optionen und medizinische Konzepte durch.

Forschungsprojekte

Verweildauererlängerung und Kosten durch nosokomiale Infektionen

(Habibollah Arefian) BMBF (CSCC) 2010-2015

Wir untersuchten die durch nosokomiale Infektionen verursachte Verweildauererlängerung und die damit verbundenen Kosten am Universitätsklinikum Jena. Daten hierfür erhielten wir aus der pre-Interventionsphase der prospektiven Kohortenstudie ALERTS, die über 12 Monate in 27 Normalstationen und 4 Intensivstationen durchgeführt wurde. Als mögliche Fälle von nosokomialen Infektionen wurden diejenigen Patienten identifiziert, die länger als 48h mit wenigstens einem Risikofaktor und neuer antibiotischer Therapie im Krankenhaus behandelt wurden, wobei die Diagnose nach den amerikanischen CDC Kriterien bestätigt wurde. Die Verweildauererlängerung wurde mit Hilfe eines Multi-State Modells geschätzt und die zusätzlich verursachten Kosten mit den durchschnittlichen Kosten pro Verweildauererlängerung berechnet. Dabei betrug die Verweildauererlängerung auf der Normalstation 8.45±0.80 Tage und 8.09±0.91 Tage für Patienten, die sowohl auf der Intensivstation als auch auf der Normalstation behandelt wurden. Pro infizierten Patient fielen zusätzliche Kosten in Höhe von 5.823-11.840 € an.

Abbildung (S. 111) Oben: Multistate Modell mit vier Zuständen; die Hazardrate ist gekennzeichnet mit λ_{ij} , wobei i und j die Zustände anzeigen, die miteinander verbunden sind.

Unten: Erwartete Verweildauer (LOS) im Krankenhaus. Die nicht-gestrichelte Linie zeigt an, dass eine nosokomiale Infektion auftrat, die gestrichelte Linie, dass keine nosokomiale Infektion innerhalb von 40 Tagen nach der Krankenhausaufnahme vorkam. Obere Grafik: Patienten behandelt auf einer Normalstation; untere Grafik: Patienten behandelt auf Normal- und Intensivstation.

Kosten der Sepsis

(Habibollah Arefian) BMBF (CSCC) 2014-2015

Die ökonomische Belastung durch eine Sepsis ist nicht eindeutig geklärt. Daher untersuchten wir, welche Kosten für die Sepsis bisher publiziert wurden. Unser Ergebnis deutet darauf hin, dass Kosten im Median pro Patient 35.957 US \$ (11.673 - 132.526) betragen und die Kosten pro Patient auf der Intensivstation im Median bei 28.352 US \$ (16.230 - 41.641) liegen. Im Allgemeinen war die Qualität der publizierten Studien sehr schlecht.

Direktor: Prof. Dr. Michael Hartmann, MBA, MPH
 Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
 apotheke@med.uni-jena.de
 www.apotheke.uniklinikum-jena.de

Transportvalidierung von kühlpflichtigen Arzneimitteln

(Franka Sonntag) 2014

Mit der am 07. März 2013 veröffentlichten Good Distribution Practice (GDP) Guideline der EU wurde eine Validierung des Kühltransports von Arzneimitteln von allen Beteiligten gefordert. Neben der Qualitätssicherung spielt auch der wirtschaftliche Aspekt eine große Rolle, da die Kühlarzneimittel meist sehr preisintensiv sind. Unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten wie Transportweg und -dauer wurde ein individueller Validierungsmasterplan entwickelt und anhand der Untersuchungsergebnisse ein neues Transportkistensystem eingeführt.

Entwicklung und Implementierung einer webbasierten Antibiotika-Empfehlung

(Julia Bachmann) 2014

Im Rahmen der 4. Aktualisierung der Antibiotikaleitlinie des UKJ wurde diese erstmals in Form einer Webseite umgesetzt. Auf der Webseite sind neben den Informationen zu Wirkstoffen und Behandlungsempfehlungen unter anderem auch die aktuelle Resistenzlage am UKJ schnell und übersichtlich einsehbar. Dadurch wird die leitliniengerechte Therapie im Sinne des ABS sichergestellt sowie Therapieversagen und Resistenzbildungen entgegengewirkt.

Weitere Projekte

Sponsorship Bias und durch Pharmaindustrie finanzierte Werbung in Medizinjournalen

(Anton Hannewald) 2014-2015

Herausragende Leistungen

Prof. Dr. Michael Hartmann berät als Mitglied der Expertengruppe „Indicators of the quality of pharmaceutical care“ den Europarat. Er konzipierte das Projekt Gesundheitsökonomie (CEIS-H) im erfolgreichen Antrag für die 2. Förderphase des CSCC.

The hospital pharmacy supplies 2.784 hospital beds, 1.460 of them in external hospitals, with drugs and offers individual consultation regarding pharmaceutical and economic questions about medical therapy. Furthermore, the hospital pharmacy is entitled to produce study drugs for the support of investigator initiated trials according to the drug law and incorporates a central pharmacy admixture service for cytotoxic drugs.

As to teaching, the education of physicians covers the cross-section of health economy and comparison of health care systems. Teaching assignments were granted by the University of Applied Science Jena and the Pharmaceutical Institute of FSU Jena. Furthermore, the pharmacy is responsible for the new module "Legal and corporate principles of ambulatory care" in the Jena preference oriented studies of medicine and conducts Cost-effectiveness and Cost-Qaly studies of new therapeutic interventions and concepts of medical care.

Research projects

Extra Length of Stay and Costs Due to Healthcare-Associated Infections

We examined extra hospital length-of-stay (LOS) and associated per diem costs attributable to healthcare-associated infections (HAIs) at the University Hospital Jena. Data were acquired in the first pre-interventional phase of the prospective cohort study ALERTS conducted over 12 months in 27 general wards and 4 intensive-care units (ICUs). Possible cases of HAI were identified among patients hospitalized for 48 hours, with at least one risk factor for HAI and new antimicrobial therapy; the diagnosis was confirmed according to US-CDC criteria. Extra LOS was estimated by multistate modeling, and associated extra costs were based on average per diem costs. The associated mean extra LOS (\pm SE) for patients who remained in general units was 8.45±0.80 days, and 8.09±0.91 days for patients treated in both general and ICUs. Additional costs attributable to HAIs were 5,823-11,840 € per infected patient.

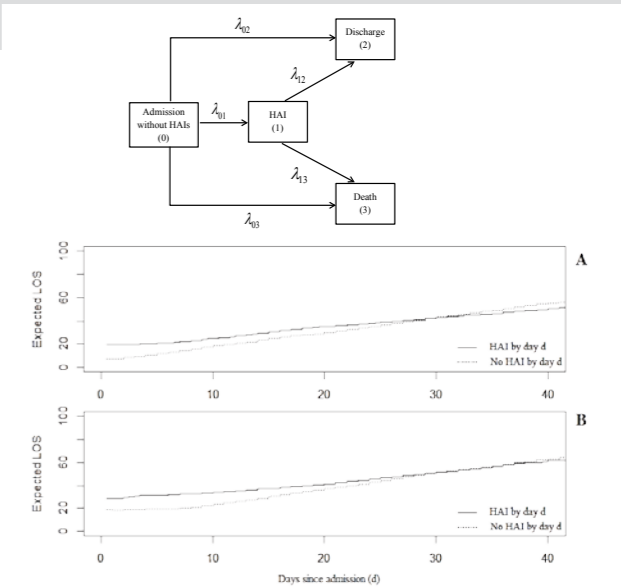
Figure (above): Upper diagram: Multistate model with four states; hazard rates are denoted by λ_{ij} with indices i and j indicating the states which they connect. Below: expected length of stay (LOS) in hospital. The solid line shows that an HAI has occurred, and the dashed line indicates lack of HAI up to 40 days after hospitalization. Upper panel (A): patients treated only in general wards; lower panel (B): patients treated in both general wards and in ICUs.

Costs of Sepsis

The economic burden of sepsis is unclear. Therefore, we examined the published cost of illness studies to provide an overview about the costs of sepsis. Our result indicates that the median cost per patient is 35.957 US\$ (11.673 - 132.526) and the median cost per patient in the intensive care unit is 28.352 US\$ (16.230 - 41.641). Overall, the quality of the published studies was very poor.

Validation of shipping for refrigerated drugs

On March 07, 2013 the Good Distribution Practice (GDP) Guideline was published by the EU, which asks for a validation of the refrigerated transport of drugs from all participants. In addition to quality assurance, the economic aspect plays an important role, since the chilled medicines are usually expensive. Taking into account the local conditions such as transport route and duration, an individual validation master plan was developed and a new transport system was introduced based on the study results.



Development and implementation of web-based guidelines for antibiotic treatment

For the first time, the 4th update of antibiotics guideline of UKJ was implemented as a website. Additionally to information about active substances and recommendations of treatment, facts on the topical resistance situation in the UKJ are easily available. That ensures therapy according to current guidelines as well as it reduces therapy failure and resistance formation.

Further projects

Sponsorship bias and advertisements financed by pharmaceutical industry in medical journals

Outstanding achievements

Prof. Dr. Michael Hartmann is a member of the group of experts "Indicators of the quality of pharmaceutical care" at the Council of Europe. He designed the project CEIS-H: Health Economics within the successful proposal CSCC 2.0.

Publications

- Jiménez Cruz J, Diebolder H, Dogan A, Mothes A, Rengsberger M, Hartmann M, Meissner W, Runnebaum IB. Combination of pre-emptive port-site and intraoperative intraperitoneal ropivacaine for reduction of postoperative pain: a prospective cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Aug;179:11-6.
- Schmidt C, Köhler F, Kräplin T, Hartmann M, Lerch MM, Stallmach A. Does the hospital cost of care differ for inflammatory bowel disease patients with or without gastrointestinal infections? A case-control study. Z Gastroenterol. 2014; 52:643-8
- Himmel M, Hartmann M, Guntinas-Lichius O. Cost effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced operable head and neck cancer followed by surgery and postoperative radiotherapy: a markov model-based decision analysis. Oncology 2013, 84:336-41
- Heublein S, Wehner F, Höchsmann B, Hochhaus A, Hartmann M, La Rosee. Modelling cost effectiveness of horse antithymocyte globulin for treating severe aplastic anaemia in Germany. Ann Hematol. 2013, 92:825-30
- Younis M, Jaber S, Mawson A, Al-Hajeri M, Hartmann M. Estimating the unit costs of public hospitals and primary healthcare centers. Int J Health Plann Mgmt. 2013;28: 307-370

Das CSCC ist ein BMBF-gefördertes, integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum, das sich der Erforschung aller Aspekte der Sepsis sowie deren Folgeerkrankungen widmet, also von der Prävention über die Akutbehandlung bis hin zur Nachsorge.

Seit 2010 wurden bzw. werden insgesamt 91 Projekte gefördert, darunter 25 klinische Studien. Der Projektumfang reichte dabei von Promotionsstipendien für Studierende der Medizin bis hin zur Einrichtung von Junior-Forschungsgruppen und Professuren. Das CSCC verbindet durch interdisziplinäre Projekte Kliniken und Institute des UKJ, bindet aber auch Arbeitsgruppen der FSU sowie der Leibniz-Institute am Beutenberg Campus ein. Der Forschungserfolg spiegelt sich in mittlerweile rund 300 Publikationen unter der Adresse des CSCC wider, 200 davon wurden allein in den letzten beiden Jahren publiziert.

Eine kritische Analyse des Zentrums leitete die Umstrukturierung der Forschungsbereiche und die Neukonzipierung von Projekten, die das CSCC in die zweite Förderphase ab 2015 führen sollen. Die erste Hürde auf dem Weg dahin wurde mit der erfolgreichen Verteidigung im November 2014 genommen.

Sprecher: Prof. Dr. Michael Bauer
 Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
 csc@med.uni-jena.de
 www.csc.uniklinikum-jena.de

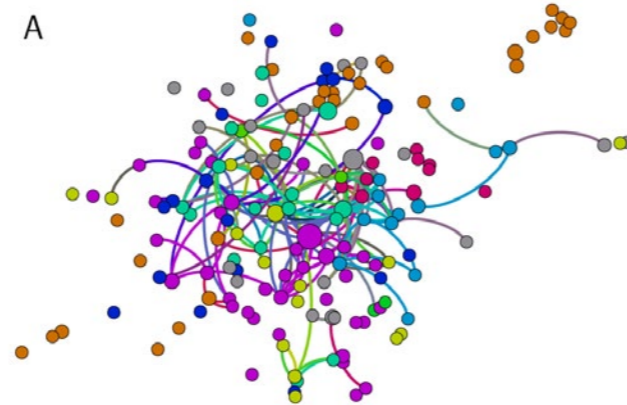


Abbildung: CSCC-Netzwerkanalyse basierend auf Co-Autorenschaft; A vor ,B (S. 113) seit dem Start des CSCC 2010; Knoten repräsentieren CSCC-Mitglieder und -Wissenschaftler, Kanten markieren gemeinsame Publikationen, die über PubMed abrufbar sind (Farbcodierung s.u.)

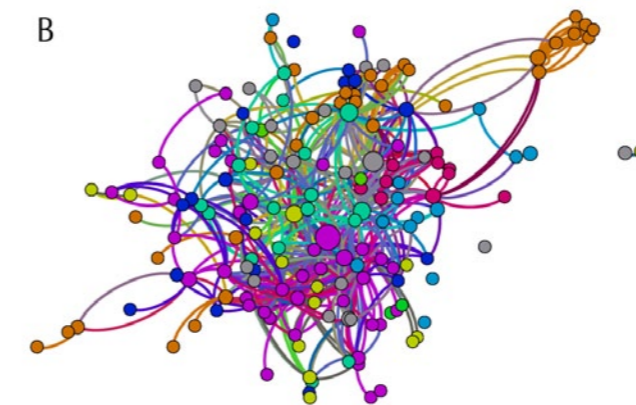


Figure: CSCC network analysis based on co-authorships A before (p. 112), B since the start of the CSCC. Nodes represent CSCC members and scientists, edges indicate joint publications retrievable via PubMed (for color code see below).

The CSCC is a BMBF-funded integrated research and treatment center that tackles all aspects of sepsis and its sequelae, ranging from risk assessment and prevention to acute care and rehabilitation.

Since 2010 91 projects have been and are supported, including 25 clinical trials. Project volumes range from scholarships for MD students to establishment of junior research groups and professorships. By particularly facilitating interdisciplinary projects, the CSCC connects clinics and institutes at the JUH, but also research groups at the FSU and the Leibniz Institutes at the Beutenberg Campus. Successful research is also illustrated by meanwhile about 300 publications with CSCC affiliation, 200 of which were published during the past two years.

A critical analysis of the center preceded restructuring the research areas and the design of new projects that are to guide the CSCC towards its second funding period, starting in 2015. The first hurdle on the way has been taken in November 2014 with the successful on-site review of the CSCC.

Projektziele und Ergebnisse

Patientennahe Forschung fördern

Die CSCC Site Management Unit (SMU) wurde neu strukturiert und die enge Zusammenarbeit mit dem ZKS systematisiert. Die SMU sorgt als zentrale Anlaufstelle für effiziente Patientenrekrutierung in klinischen Studien am CSCC. Zum Beispiel wurde so für die Alerts-Studie ein Screening von mehr als 10.000 Patienten auf das Vorliegen nosokomialer Infektionen möglich. Das Jena Sepsis Registry erfasst zudem ehemalige Patienten und erlaubt damit, Sepsisüberlebende nach der Entlassung zu begleiten und erstmals Spätfolgen systematisch zu ermitteln.

Strukturen für klinische Forschung aufbauen und verbessern

Durch die Einrichtung von CSCC-Professuren für klinische Epidemiologie (Prof. Dr. André Scherag) und für Systembiologie der Sepsis (Prof. Dr. Rainer König) konnte das Zentrum 2013 und 2014 weitere wissenschaftliche Expertise gewinnen. Des Weiteren wurden zentrale methodische Plattformen für Biophotonik und Tierversuche sowie die Biobank erweitert und ausgebaut.

Wissenschaftliche Ausbildung von klinischen Forschern verbessern

Medizinische Curricula und der klinische Alltag lassen meist wenig Raum für wissenschaftliche Qualifizierung. Das CSCC vergibt Stipendien an talentierte Studierende und ermöglicht damit bis zu einem Jahr aktiver Forschung zur Erlangung des Dr. med. Eine strukturierte Betreuung der Promovierenden ist im Rahmen des CSCC-Graduiertenkollegs sichergestellt. Rotationsstellen ermöglichen interessierten Ärztinnen und Ärzten die Durchführung eigener Projekte, ihre Karriereentwicklung wird durch individuelles Mentoring unterstützt.

Herausragende Leistungen

Gleich drei Erfindungen von bzw. mit Beteiligung von CSCC-Forschern wurden 2013 und 2014 auf der internationalen Fachmesse iENA ausgezeichnet:

- Silber-Medaille 2013: **Theragnostische organspezifische Nanopartikel für die patientenoptimale Freisetzung von Medikamenten** Prof. Dr. Michael Bauer, Dr. Falk Alexander Gonnert, Dr. Peter Recknagel, Adrian Press (CSCC), Prof. Dr. Ulrich S. Schubert, PD Dr. Michael Gottschaldt, Dr. Anja Schallon, Dr. Christian Pietsch (FSU Jena)
- Ehrenurkunde 2013: **Vorhersage zukünftiger Gesundheitszustände durch thermografische Überwachung von Tieren** PD Dr. Ralf Alexander Claus, Dr. Gordon Philipp Otto, Dr. Peter Recknagel (CSCC), Prof. Dr. Alexander Richter, Dipl.-Ing. Karsten Braungart (EAH Jena), Dipl.-Ing. Christian Hannes Qeifner (freier Erfinder)

Die Verwertung sowohl der theragnostischen Nanopartikel als auch der thermografischen Überwachungsmethode wird in zwei Ausgründungen weiter verfolgt.

- Goldmedaille 2014: **Entzündungsmodell der menschlichen Leber**. Dr. Alexander Mosig (CSCC) und Dr. Knut Rennert (UKJ) Die Entwicklung innovativer Biochips ermöglicht die dreidimensionale Nachbildung von menschlichem Darm- und Lebergewebe in Kultur und somit die Durchführung von Experimenten in vitro unter vergleichsweise „lebensechten“ Bedingungen. Da die neuartigen Biochips zur Reduktion der nötigen Tierversuche in der medizinischen Forschung beitragen können, wurde diese Erfindung im Oktober 2014 auch mit dem **Thüringer Tierschutzpreis** ausgezeichnet.

- Risikoabschätzung und Prävention | *risk assessment and sepsis control*
- Neue Diagnostische Technologien und Verfahren | *novel diagnostic tools and approaches*
- Intensivmedizinische Versorgung | *acute care*
- Sepsisbedingtes Organversagen | *sepsis-related organ failure*
- Langzeitfolgen | *long-term sequelae*
- Assoziierte Forscher/innen | *associated scientists*
- Leiter Zentraler Einheiten | *heads of central units*
- Mitglieder des Scientific Advisory Board (SAB) | *members of the SAB*
- Übergeordnete Projekte | *overarching projects*
- Gastwissenschaftler | *guest scientists*

Objectives and results

Facilitate patient-oriented research

The CSCC Site Management Unit (SMU) has been restructured and its close collaboration with the Center for Clinical Research (Zentrum für klinische Studien, ZKS) has been systematized. By functioning as a hub, the SMU provides for efficient patient recruitment in clinical trials within the CSCC. For example, the SMU enabled a screening of more than 10.000 patients for nosocomial infections for the Alerts trial. Furthermore, the Jena Sepsis Registry records former patients and thus permits continued support for sepsis survivors after hospital discharge and, for the first time, a systematic survey of long-term sepsis sequelae.

Establish and strengthen structures for clinical research

By establishing two CSCC professorships, for Clinical Epidemiology (Prof. Dr. A. Scherag) and for Systems Biology of Sepsis (Prof. Dr. R. König), in 2013 and 2014, the center gained additional important expertise. Moreover, central methodical platforms for biophotonics and animal models as well as the biobank have been improved and expanded.

Improve training of clinician scientists

Medical curricula and daily clinical routine leave little opportunity for scientific qualification. The CSCC awards scholarships to gifted students and thus offers them up to one year active research to attain their MD. Concomitant structured training is assured by the CSCC Research Training Group. Moreover, the CSCC allows interested physicians to conduct research projects by financing temporary substitutes; their career development is fostered by individual mentoring.

Outstanding achievements

Three inventions of research groups with CSCC involvement were honored in 2013 and 2014 at the international trade fair iENA:

- Silver medal 2013: **Theragnostische organ-specific nanoparticles for patient-optimal drug release**
- Certificate of honor 2013: **Prediction of future health conditions by thermographic monitoring of animals**

Commercial exploitation of both concepts, theragnostic nanoparticles and thermographic monitoring, is provided by two newly established spin-off companies.

- Gold medal 2014: **Inflammation model of the human liver**. The development of innovative biochips enables three-dimensional reproduction of human gut and liver tissue in culture and thereby experimentation in vitro under conditions quite true-to-life. This method may contribute to reduce animal testing and was thus awarded the **Animal Welfare Prize** of the Free State of Thuringia in October 2014.

Publications

- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013, 13:426-435
- Press AT, Traeger A, Pietsch C, Mosig A, Wagner M, Clemens MG, Jbeily N, Koch N, Gottschaldt M, Beziere N, Ermolayev V, Ntzia-christos V, Popp J, Kessels MM, Qualmann B, Schubert US, Bauer M. Cell type-specific delivery of short interfering RNAs by dye-functionalised theranostic nanoparticles. *Nat Commun*. 2014, 5:5565
- Schroder UC, Ramoji A, Glaser U, Sachse S, Leiterer C, Csaki A, Hubner U, Fritzsche W, Pfister W, Bauer M, Popp J, Neugebauer U. Combined Dielectrophoresis-Raman Setup for the Classification of Pathogens Recovered from the Urinary Tract. *Anal Chem*. 2013, 85:10717-24
- Schmitz RP, Keller PM, Baier M, Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM. Quality of blood culture testing - a survey in intensive care units and microbiological laboratories across four European countries. *Crit Care*. 2013, 17:R248
- Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte OW, Brunkhorst FM, Axer H. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 2013, 17:R227

Das Elektronenmikroskopische Zentrum (EMZ) ist zentraler Kooperationspartner für alle Gruppen mit elektronenmikroskopischen Fragestellungen, z.B. in der medizinischen Zellbiologie, Tumorforschung, Sepsisforschung, Morphologie, Zahnheilkunde und Nanotechnologie. Die Elektronenmikroskopie bietet die einzigartige Möglichkeit, morphologische Befunde bei 100.000-facher Vergrößerung zu erzielen und Strukturen in Nanometergröße darzustellen. Die am EMZ bearbeiteten Projekte haben dabei unmittelbare klinische oder molekularmedizinische Bezüge, z. B. in der Tumor- oder Sepsisforschung. Einige klinische Diagnosen (z.B. Neuropathien) können nur mit Hilfe der Elektronenmikroskopie gesichert werden. Besonders lebenssechte Zustände von Zellen und Zellmembranen lassen sich ganz ohne Fixierungs- oder Einbettungsschritte mit Hilfe der Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie untersuchen. Dazu werden Proben unmittelbar aus dem lebenden Zustand heraus innerhalb weniger Millisekunden schockgefroren und aufgebrochen. Mittels einer speziellen Immunmarkierungstechnik ist es sogar möglich, in diesen Proben einzelne Proteine zu lokalisieren.

Projekte

Häm- und Hämabbauprodukte: Alternative Funktionen und Signalmechanismen

Partner: Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, CSCC

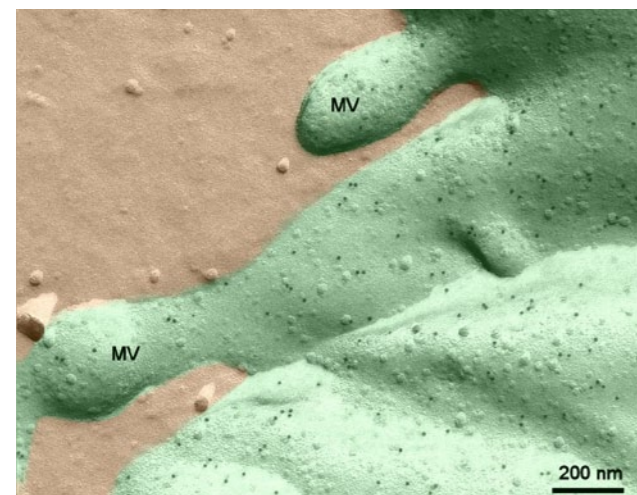
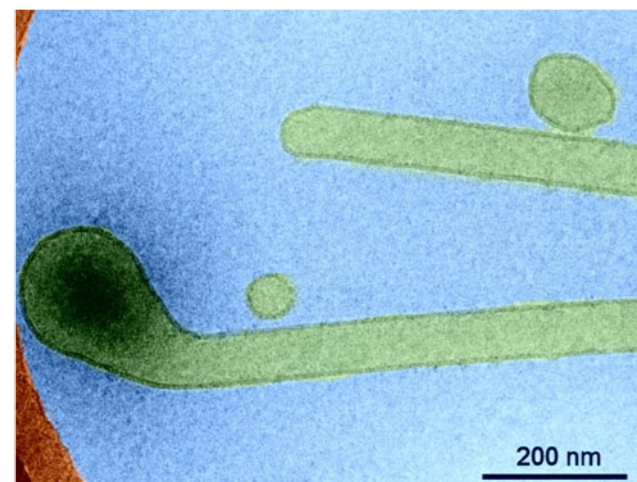


Abbildung 1: Leberzellkultur bei 75.000-facher Vergrößerung in der Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie. Nur an Gallenkanal-ähnlichen Zellen kann das Transporter-Protein MDR 1 (multidrug resistance protein 1) im Bereich der Mikrovilli (MV) an der Zellmembran (grün) mit Immunogold-Markierung (schwarze Punkte) nachgewiesen werden



Komm. Leiter: PD Dr. Martin Westermann
Adresse: Ziegmühlweg 1, 07743 Jena
Martin.Westermann@med.uni-jena.de
www.emz.uniklinikum-jena.de

Rolle von F-BAR-Domänen-Proteinen in Membranformungsprozessen

Partner: Institut für Biochemie I

Abbildung 2 (links unten): Kryo-elektronenmikroskopische Aufnahme von Liposomen aus Gehirn-Lipiden in einem dünnen Eisfilm bei 100 000-facher Vergrößerung. Proteine mit F-BAR-Domänen können Membranen verformen und spielen z.B. bei der Bildung von synaptischen Vesikeln eine wichtige Rolle. Nach Inkubation mit F-BAR-Proteinen bilden sich aus großen, runden Liposomen die im Bild gezeigten dünnen, langgestreckten, tubulären Strukturen.

Neuronale Degeneration im Mausmodell

Partner: Institut für Humangenetik

Abbildung 3 (S. 115): Neuronale Degeneration im SPG11 KO Mausmodell mit Verlust von kortikalen Neuronen und Purkinjezellen. In der Ultrastruktur der Purkinjezellen zeigen sich große, membranumhüllte Bereiche, die mit Autophagie-Zwischenprodukten und unregelmäßig geformten lipofuscinartigen Ablagerungen angereichert sind. Im Wildtyp zeigen sich dagegen nur einige kleine Lipofuscinpartikel (o. Abb.)

Methoden und Ausstattung

Die angewandten Methoden lassen sich in drei Bereiche gliedern:

- „Ultra-Histologie“: Aufklärung der Morphologie zellulärer Strukturen, dabei wird die Transmissions-Elektronenmikroskopie, verbunden mit der Ultra-Dünnschnitttechnik eingesetzt.
- Kryo-Elektronenmikroskopie: lebenssechte Darstellung von Zellen oder biologischen Nano-Strukturen (z. B. Nanopartikel, Liposomen) nach dem schnellen Einfrieren.
- Oberflächen-Elektronenmikroskopie (Raster-EM): Untersuchung der Oberflächen von Zellen oder Geweben sowie von Implantaten oder Gewebersatzmaterialien bei Vergrößerungen bis 100.000x.

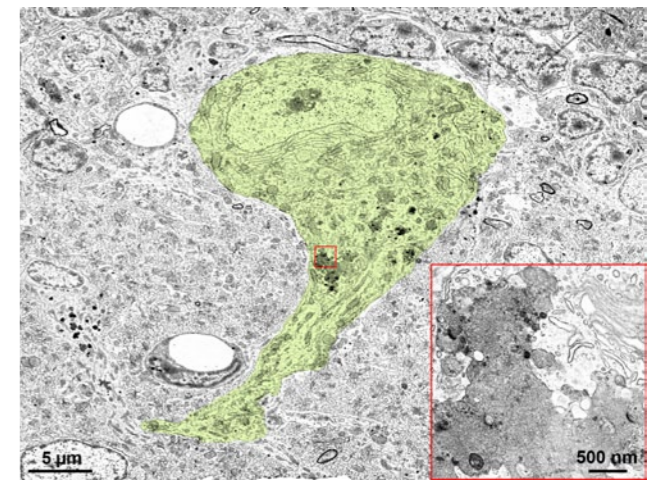
Für alle diese Methoden gibt es keine Alternativen, die ähnliche Vergrößerungen oder Vielfalt liefern. Daher kooperierte das EMZ in 2013-2014 mit 25 Einrichtungen des Universitätsklinikums und unterstützte dabei als Kooperationspartner über 30 Forschungsprojekte. Aus diesen Kooperationen entstanden 37 Publikationen mit wissenschaftlicher Beteiligung des EMZ.

Im Jahr 2014 wurde im EMZ ein Hochdruck-Einfriergerät in Betrieb genommen. Mit diesem Gerät können Proben für die Elektronenmikroskopie schnell und lebensnah kryofixiert werden.

The Electron Microscopy Center is a key facility of the Jena University Hospital for ultrastructural and electron microscopic requests in the fields of medical cell biology, tumor research, sepsis research, morphology, dentistry, special diagnostic procedures, or bio-nanotechnology. Electron microscopy provides the unique opportunity of morphological findings at magnifications of 100,000x and reveals cellular structures of nanometres in size.

The studies performed at the Center are of direct clinical or molecular medicine concern, e.g. in tumor or sepsis research.

Some special diagnosis in neuronal diseases can only be confirmed using electron microscopy. Unrivalled true-to-life illustrations of cells and cell membranes completely without fixing or embedding can be reached via freeze fracture electron microscopy. Here, living samples were directly frozen very rapidly within milliseconds and cleaved along a fracture plane. Moreover, a special immunolabeling technique allows localizing even single protein molecules.



Projects

Heme and heme degradation products: alternative functions and signaling

Partner: Anesthesiology and Intensive Care Medicine, CSCC

Figure 1 (p. 114): Liver cell culture imaged with freeze fracture technique at magnification of 57,000x. Only the biliary-like cells (green) show the MDR1 protein (multidrug resistance protein 1) at the microvilli (MV) labeled using immunogold technique (black dots).

Role of F-BAR domain proteins in membrane shaping

Partner: Biochemistry I

Figure 2 (p. 114, bottom): Cryo-electron microscopic image of liposomes made of brain lipids at 100,000x magnification. After incubation with F-BAR proteins large spherical liposomes reassemble to small, elongated tubules. These proteins play a role in membrane shaping for example the formation of synaptic vesicles.

Methods and equipment

The EMZ methods can be classified in three fields:

- „ultra-histology“: study of morphologic aspects of cellular structures utilizing transmission electron microscopy together with ultra-thin cutting technique
- cryo electron microscopy: true-to-life imaging of cells or biologic nanostructures after rapid freezing, e.g. nanoparticles, liposomes
- surface electron microscopy: study of surface areas of cells or tissues as well as medical implants or engineered tissue at magnifications up to 100,000x

For these methods no alternative solutions are available featuring comparable magnification or diversity. Therefore the EMZ presently supports more than 25 institutes and clinics of the Jena University Hospital in more than 30 studies. This collaborative work lead to 37 peer-reviewed scientific publications in 2013 and 2014. In 2014 a High-Pressure-Freezer (HPF) was installed. This device allows to cryo-fix even larger areas of the sample without freeze damages.

Neuronal degeneration in mice

Partner: Human Genetics

Figure 3 (above): Neuronal degradation of SPG11 KO mice with loss of cortical neurons and Purkinje cells. The ultrastructural analysis of the Purkinje cells reveals clusters of vesicular structures filled with autophagic material and irregularly shaped electron-dense lipofuscin-like deposits, while only some lipofuscin particles are found in WT (not shown).

Publications

- Schneider K, Seemann E, Liebmann L, Ahuja R, Koch D, Westermann M, Hübner CA, Kessels MM, Qualmann B. ProSAP1 and membrane nanodomain-associated syndapin I promote postsynapse formation and function. *J Cell Biol.* 2014, 205(2):197-215
- Wacker J, Röncke R, Westermann M, Wulff M, Reymann KG, Dobson CM, Horn U, Crowther DC, Luheshi LM, Fändrich M. Oligomer-targeting with a conformational antibody fragment promotes toxicity in A β -expressing flies. *Acta Neuropathol Commun.* 2014, 11;2:43. doi: 10.1186/2051-5960-2-43.
- Rüger R, Tansi FL, Rabenold M, Steiniger F, Kontermann RE, Fahr A, Hilger I. In vivo near-infrared fluorescence imaging of FAP-expressing tumors with activatable FAP-targeted, single-chain Fv-immunoliposomes. *J Control Release.* 2014, pii: S0168-3659(14)00283-1
- Beetz C, Koch N, Khundadze M, Zimmer G, Nietzsche S, Hertel N, Huebner AK, Mumtaz R, Schweizer M, Dirren E, Karle KN, Irintchev A, Alvarez V, Redies C, Westermann M, Kurth I, Deufel T, Kessels MM, Qualmann B, Hübner CA. A spastic paraplegia mouse model reveals REEP1-dependent ER shaping. *J Clin Invest.* 2013, 123:4273-4282
- Khundadze M, Kollmann K, Koch N, Biskup C, Nietzsche S, Zimmer G, Hennings JC, Huebner AK, Symmank J, Jahic A, Ilina EI, Karle K, Schöls L, Kessels M, Braulke T, Qualmann B, Kurth I, Beetz C, Hübner CA. A Hereditary Spastic Paraplegia Mouse Model Supports a Role of ZFYVE26/SPASTIZIN for the Endolysosomal System. *PLoS Genet.* 2013, 9(12):e1003988

Das Zentrum für Klinische Studien (ZKS) wurde im Jahr 2008 als wissenschaftliche Einrichtung und Infrastruktur für klinische Forschung des Universitätsklinikums Jena gegründet. Das Zentrum steht mit einem erfahrenen Team von Mitarbeitern aus den Bereichen Projektmanagement, Informationstechnologie, Datenbanken und Datenmanagement, Monitoring und Biostatistik allen Wissenschaftlern und Ärzten zur Seite, die qualitativ hochwertige und international kompetitive klinische Studienprojekte konzipieren und durchführen möchten. Es leistet eine methodenwissenschaftlich kompetente Beratung und Unterstützung bei der Antragstellung, Planung, Durchführung, Auswertung und Publikation klinischer Studien.

Das ZKS richtet regelmäßig Fortbildungen für Ärzte, Wissenschaftler und Assistenzpersonal zu regulatorischen, organisatorischen und methodischen Grundlagen klinischer Studien (z.B. Kurse für Prüfer und Prüfgruppe, GCP-Kurse, Auffrischkurse) aus. Darüber hinaus optimiert das ZKS das Qualitätsmanagementsystem für klinische Studien nach allen regulatorischen Standards. In Zusammenarbeit mit dem UniversitätsTumorCentrum und dem Geschäftsbereich IT wurde eine aktuelle Listung (Studienlabel) der in klinische Studien eingeschlossenen Patienten am UKJ im SAP realisiert. Seit Juni 2013 erfolgt die Datenerfassung der klinischen Studien im ZKS via Webapplikation im neu etablierten Clinical Data Management System (CDMS) OpenClinica® Enterprise Edition, das vom TMBWK gefördert wurde. Die Software erfüllt alle regulatorischen Anforderungen und ist auch für Zulassungsstudien nach AMG geeignet. Darüber befindet sich ein medizinisches data warehouse aus Studien- und administrativen Routinedaten im Aufbau (i2b2, Informatics for Integrating Biology & the Bedside). Das ZKS kooperiert mit allen Kliniken und Instituten innerhalb des Universitätsklinikums Jena, aber auch mit externen Auftraggebern aus der nationalen und internationalen Universitätsmedizin, öffentlichen Forschungsinstituten und -verbänden sowie der forschenden Industrie. Seit Juni 2013 werden alle klinischen Studien des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Sepsis und Sepsisfolgen (Center for Sepsis Control and Care, CSCC, S. 112) vom ZKS methodenwissenschaftlich begleitet. Im Bereich Biometrie und Biostatistik besteht darüber hinaus eine enge Kooperation mit dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (S. 30) und seit 2013 mit der Arbeitsgruppe Klinische Epidemiologie des CSCC (S. 112). Im Bereich Biobanking arbeitet das ZKS mit der am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik angesiedelten Integrierten Biobank Jena (XXXX) zusammen, was u.a. Qualitätsstandards und geltende ethische, rechtliche und datenschutzrelevante Rahmenbedingungen umfasst. Im Bereich Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement medizinischer Forschung kooperiert das ZKS mit der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF).

Am 12. November 2014 wurde das ZKS Jena im Rahmen der 19. Mitgliederversammlung des Netzwerks der Koordinierungszentren für Klinische Studien als neues assoziiertes Mitglied aufgenommen. Voraussetzung für eine assoziierte Mitgliedschaft im KKS-Netzwerk ist eine professionelle Infrastruktur zur Unterstützung klinischer Forschung am Standort und entsprechende Expertise als zentrale Studienorganisation.

Abbildung (S. 117): Die OpenClinica Subject Matrix stellt eine tabellarische Übersicht über alle angelegten Patienten und deren Visiten (Events) einer Studie dar. Die Icons haben folgende Bedeutung: Grün = abgeschlossen; Gelb = Dateneingabe begonnen und Blau = Dateneingabe noch nicht begonnen bzw. Event geplant. Weitere Funktionen sind Filtern nach Patienten und Events und Anschauen der Patienten.

Wiss. Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Frank M. Brunkhorst
Geschäftsführung: Isabella Schiller
Adresse: Salvador-Allende-Platz 27, 07747 Jena
zks@med.uni-jena.de www.zks.uniklinikum-jena.de



Ausgewählte Forschungsprojekte

- **CSCC 2.0** Methodenwissenschaftliche Beratung aller klinischen Studien im Rahmen der Antragstellung
- **ESBL – ALERTS** Einfluss verschiedener Antibiotikaregime auf die Selektion von multiresistenten gramnegativen Erregern aus der intestinalen Flora bei stationär behandelten Patienten – eine prospektive Kohortenstudie (Prof. Dr. Matthias Pletz) BMBF (CSCC)
- **NITRO-UTI**: Prospektive Kohortenstudie zur Beurteilung der mikrobiologischen Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie mit Nitroxolin (3 x 250 mg p.o.) bei Patienten mit unteren Harnwegsinfektionen und therapiepflichtiger asymptomatischer Bakteriurie (Prof. Dr. Matthias Pletz) BMBF
- **Jena Paradies** Evaluation eines praxisteam-unterstützten, selbst gesteuerten Expositionstrainings für Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie in der Primärversorgung (Prof. Dr. Jochen Gensichen) BMBF
- **NIMBUS** Therapie des hochgradigen nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Blase mit Standard Anzahl und Dosierung intravesikaler BCG-Instillationen im Vergleich zu einer reduzierten Anzahl von intravesikalen BCG-Instillationen mit Standarddosierung (Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm) Deutsche Krebshilfe
- **PneumoCaRe** Streptococcus pneumoniae: Naso- und oropharyngeale Besiedelung bei Pflegeheimbewohnern (Dr. Anja Kwetkat) Robert Bosch Stiftung, Pfizer Pharma GmbH
- **EUREKA** European survey on the assessment of deep molecular response in chronic phase CML patients after at least two years of therapy with tyrosine kinase inhibitors (Prof. Dr. Andreas Hochhaus) European LeukemiaNet
- **CytoSorb-Registry** International Registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients (Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst) Cytosorbents Europe GmbH
- **SAPFIRE** Sepsis-Associated Purpura Fulminans International Registry Europe (Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst) Baxter Deutschland GmbH
- **AlertsNet** Incidence of blood stream infections, antibiotic resistance and blood culture ordering and testing practices – a Thuringia-wide prospective population-based surveillance cohort study (Prof. Dr. Frank M. Brunkhorst) BMG
- **ALERTS** Nutzen eines krankenhausweiten Infektionspräventionsprogrammes zur Reduktion septischer Krankenhaus-Infektionen (Dr. Stefan Hagel, Prof. Frank M. Brunkhorst) BMBF (CSCC)
- **EFFPAC** Phase III Multicenter Randomized Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Paclitaxel Coated Luminor® Balloon Catheter versus Uncoated Balloon Catheter in the Superficial Femoral and Popliteal Arteries to Prevent Vessel Restenosis or Reocclusion (Prof. Dr. Ulf Teichgräber) iVascular S.L.)

The Center for Clinical Studies (ZKS) was founded in 2008 as a scientific service unit, providing necessary infrastructure for clinical research at Jena University Hospital. Staff at the Center for Clinical Studies is experienced in project management, information technology, databases and data management, monitoring and biostatistics and can thus be on hand with help and advice for all scientists and physicians who want to plan and carry out high quality and internationally competitive clinical research projects. The Center for Clinical Studies offers qualified advice and methodological support for all aspects of clinical studies: application, planning, conduct, analysis and publication.

The ZKS organizes courses and training programs on regulatory, organizational and methodological principles of clinical trials for physicians, scientists and study staff (e.g. courses for investigators and members of the study team, GCP-courses, refresher courses). In addition, the Center optimizes the quality management system for clinical studies according to all relevant regulatory standards. In close cooperation with the University Tumor Center and the IT unit, an up-to-date listing of patients who are included in clinical studies at Jena University Hospital was set up in the SAP system (study labeling). Data capture in clinical studies ZKS is in charge of has been done via a web application since June 2013, using the newly installed Clinical Data Management System (CDMS) OpenClinica® Enterprise Edition, funded by the TMBWK. This software meets all regulatory requirements and is also approved for clinical trials according to Medicinal Products Act. Furthermore, a medical data warehouse including standardized clinical study data and treatment data is under construction (i2b2, Informatics for Integrating Biology & the Bedside).

The Center for Clinical Studies collaborates with all departments and institutes of Jena University Hospital as well as with external clients from national and international medical universities, public research institutes and research associations, and industrial researchers. Since June 2013, all clinical studies of the Center for Sepsis Control and Care (CSCC, p. 113), an Integrated Research and Treatment Center, are methodologically supported by ZKS. Furthermore, there is a close cooperation in the fields of biometry and biostatistics with the Institute of Medical Statistics, Computer Sciences and Documentation (p. 31) and the Research Group for Clinical Epidemiology of the CSCC (p. 113). Regarding bio banking, ZKS collaborates with the Integrated Biobank Jena (XXXX) which is situated at the Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics, covering among other issues quality standards as well as effective ethical, legal and data protection framework conditions. In the field of quality assurance and quality management of clinical research, ZKS collaborates with TMF e.V. – Technology, Methods, and Infrastructure for Networked Medical Research.

On 12 November 2014, ZKS Jena was accepted as associate member of the "Network of the Coordinating Centres for Clinical Trials". Prerequisite for such an associate membership in the Network of the Coordinating Centres for Clinical Trials is the existence of a professional infrastructure for supporting clinical research on-site and of relevant expertise in central study organization.

Figure: The OpenClinica Subject Matrix is an overview table with information for all assigned subjects and their visits (events) in a study. The icons have the following definition: Green = complete, Yellow = data entry started and Blue = data entry not started resp. event scheduled. More functions are filter by subjects or events and view Subjects.

Selected research collaborations

- **CSCC 2.0** Methodological advice for all clinical studies
- **ESBL – ALERTS** Influence of various antibiotics regimens on selection of multi-resistant gram-negative pathogens of the intestinal flora in hospitalized patients – a prospective cohort study (Prof. Dr. Matthias Pletz) BMBF (CSCC)
- **NITRO-UTI**: Evaluation of a practice team-supported, self-managed exposure training for patients with panic disorder and agoraphobia in primary care (Prof. Dr. Matthias Pletz) BMBF
- **Jena Paradies** Evaluation of a practice team-supported, self-managed exposure training for patients with panic disorder and agoraphobia in primary care
- **NIMBUS** Treatment of high-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder with standard number and dosage of intravesical BCG-instillations in comparison with a reduced number of intravesical BCG-instillations with standard dosage
- **PneumoCaRe** Streptococcus pneumoniae: Naso- and oropharyngeal carriage in nursing home residents
- **EUREKA** European survey on the assessment of deep molecular response in chronic phase CML patients after at least two years of therapy with tyrosine kinase inhibitors
- **CytoSorb-Registry** International Registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients
- **SAPFIRE** Sepsis-Associated Purpura Fulminans International Registry Europe
- **AlertsNet** Incidence of blood stream infections, antibiotic resistance and blood culture ordering and testing practices – a Thuringia-wide prospective population-based surveillance cohort study
- **ALERTS** Use of a hospital-wide infection prevention program for reducing septic nosocomial infections
- **EFFPAC** Phase III Multicenter Randomized Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Paclitaxel Coated Luminor® Balloon Catheter versus Uncoated Balloon Catheter in the Superficial Femoral and Popliteal Arteries to Prevent Vessel Restenosis or Reocclusion

Zentrale Forschungswerkstätten

In den Zentralen Forschungswerkstätten bearbeiten acht Mitarbeiter technische Probleme aus Forschung und Lehre. Die Leistungen umfassen die Entwicklung von medizinischen und wissenschaftlichen Geräten und Apparaturen, die technische Betreuung des studentischen Praktikums im Institut für Physiologie, einen Reparaturservice für Laborgeräte und die Beratung in technischen Fragen.

Ausstattung

Der mechanischen Abteilung stehen zwei CNC-Fräsmaschinen und drei konventionelle Fräsmaschinen, drei Drehmaschinen, eine elektrische Schlagschere, eine Kunststoffbiegemaschine, ein Schutzgas-Schweißgerät, ein Acetylschweißgerät und diverse andere Kleinmaschinen zur Verfügung. In der elektronischen Abteilung bestehen zwei Elektronizarbeitsplätze und ein Mikroskoparbeitsplatz. Wir nutzen Software zur mechanischen Konstruktion, elektronischer Schaltungssimulation, Leiterplattenlayoutgestaltung sowie für die Programmentwicklung diverser Mikrocontroller.

Entwicklungsprojekte

- Weiterführende Arbeiten zum Thema „schnelle Umschaltung zwischen verschiedenen Lösungskonzentrationen“; Entwicklung einer 30-kanaligen Ventilsteuerung und eines Fluidsteckverbinders für einen Lösungsadapter (Institut für Physiologie II)
- Herstellung von verschiedenen Fluidkammern (Institut für Physiologie II)
- prototypische Lösungen, Zubehör und Hilfseinrichtungen für Projekte „HighOmics“ und „Adaptation der Dialyseeinheiten an Liquidhandling Systeme, Prüfung und Applikationen“ (Institut für Biochemie I)
- Entwicklung und Herstellung eines neuen Reizgerätes für den Versuch „Messen der Nervenleitgeschwindigkeit“ für das studentische Praktikum (Institut für Physiologie I)
- Entwicklung und Herstellung einer Mini-Elektrophorese zur Off-gel-Isoelektrischen Fokussierung (Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik)
- Entwicklung und Herstellung einer Elektrophoresekammer für elektrophoretische Beseitigung von Lipiden, um den Brechungsindex von fixiertem Gewebe für hochauflösende Lichtmikroskopie zu optimieren (Klinik für Neurologie)

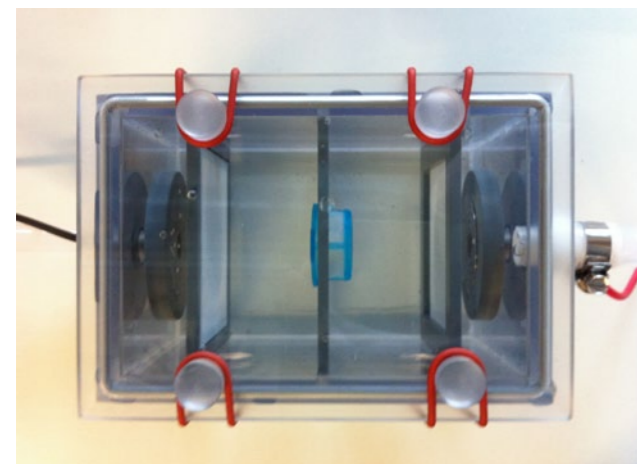


Abbildung 1. Elektrophoresekammer

Leiter: Dipl.-Ing. Günter Ditze
Adresse: Teichgraben 8, 07743 Jena
Guenter.Ditze@med.uni-jena.de
www.uniklinikum-jena.de/Zentralwerkstatt.html



Abbildung 2: MRT-Ergometer

- Entwicklung und Herstellung eines MR-kompatiblen Ergometers zur isometrischen Rückenstreckübung für funktionelle Muskeluntersuchungen im MRT (Medizinische Physik)
- Herstellung eines Faradaykäfigs für Experimente (Klinik für Neurologie)
- Herstellung einer Plattform (Barnes maze) zur Analyse des räumlichen Gedächtnisses/der Funktion des Hippocampus bei Mäusen (Klinik für Neurologie)
- Herstellung eines Steuergerätes für einen Piezoaktor (Klinik für Neurologie)
- Entwicklung und Aufbau eines Trennverstärkers für die externe Bereitstellung von Sensorsignalen eines „SMART Balance Master®“ (HNO)
- Herstellung eines Applikators, der es erlaubt, ein Lichthärtegerät (LCU) für dentale Füllungsmaterialien in definierten Abständen und Winkeln zu einem Sensor in einem Patientensimulationssystem zu positionieren um Rückschlüsse auf den Polymerisationsgrad von lichthärtenden Füllungsmaterialien zu ziehen (Poliklinik für Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie)
- Entwicklung und Herstellung eines Aortenmodells zur Veranschaulichung der Entlüftung des linken Ventrikels nach chirurgischen Aortenklappeneingriffen (Kardiotechnik)
- Entwicklung und Herstellung einer Lagerungsbühne mit 2-Kanal-Temperaturregelung für die intravitale 2-Photonenmikroskopie am Darm der Maus (Institut für Anatomie II)
- Entwicklung und Herstellung einer Kammer zur Temperierung der Plazenta während der Plazentaperfusion zur Untersuchung des Übertritts von Stoffen durch die Plazentabariere und 2-Kanal-Druckmessung (Geburtshilfe/Plazentalabor)

Abbildung 3 (S. 119): Lagerungsbühne

Central Scientific Workshops

The workshop staff consists of eight highly skilled technicians, who are working on various issues from research and teaching. The services comprise the development of new medical and scientific devices and equipment, the supervision of the students' practical course at the Institute of Physiology, repair service for laboratory equipment and advisory service on technological matters.

Equipment

In the mechanics department there are two computerized numerical control (CNC) lathes, three conventional milling machines, three conventional lathes, an electric power shear, a bending machine for synthetic material, a tungsten-inert gas welder, an acetylene welder and several small machine tools. In the electronics department, two work places for electronics engineering and one for microscopy are located. We work with software systems for mechanical construction, simulation of designed circuits and the layout of circuit boards. Furthermore, software engineering for various microcontrollers is done in-house.

Development projects

- continuing works of the issue „fast switching of different fluid concentrations“; development of a 30-channel valve controller and a one-piece fluid connector for a fluid adaptor (Institute of Physiology II)
- construction of several fluid chambers (Institute of Physiology II)
- numerous prototypical solutions, accessories and auxiliary devices for the projects ‚HighOmics‘ and ‚Adaptation of the Dialysis unit to Liquidhandling Systems, testing and applications‘ (Institute of Biochemistry I)
- development and construction of a new stimulus device for the students' practical course "measuring of nerve conduction velocity" (Institute of Physiology I)
- development and construction of a mini-electrophoresis for off-gel isoelectric focusing (Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Center for Sepsis Control and Care)
- development and construction of an electrophoresis for electrophoretic removal of lipids to optimize the refraction index of fixed tissue for high-resolution light microscopy (Neurology)

Figure 1 (p. 118): ETC chamber

- development and manufacturing of an ergometer (Fig. 3) for isometric exercise of low back muscles during functional muscle MRI investigations (Medical Physics)

Figure 2 (p. 118, bottom): MRI ergometer

- construction of a Faraday cage (Neurology)
- construction of a platform (Barnes maze) for analysis of spatial memory/function of hippocampus of mice (Neurology)
- construction of a controller for piezo actuator (Neurology)
- development and construction of an isolating amplifier for external supply of sensor signals of a "SMART Balance Master®" (Otorhinolaryngology/Phoniatics and Pedaudiology)
- construction of an applicator that allows a light cure unit for dental filling materials to positioning in selected distances and angles to a sensor in a patient simulation system to draw conclusions from degree of polymerization of light cured filling materials (Poliklinik of Prosthetic Dentistry)
- development and construction of an aortic model for illustration of de-aeration of left ventricle after surgical aortic valve intervention (Cardiovascular Technology)

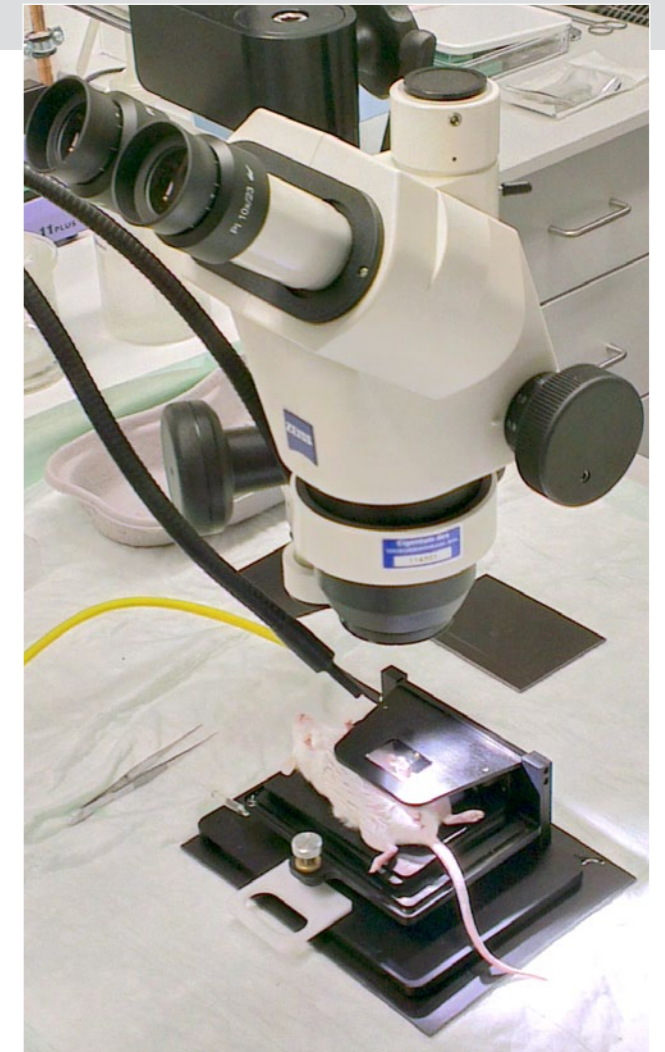


Figure 3: Supporting stage

- development and construction of a supporting stage with 2-channel temperature control for use in intravital 2-photon microscopy (Institute of Anatomie II)
- development and construction of a placenta heating chamber for placenta perfusion to examine the transfer of substances across the placenta barrier and 2 channel pressure measurement (obstetrics/placenta laboratory)

Direktor: Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz
Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena
mathias.pletz@med.uni-jena.de
www.infektionsmedizin.uniklinikum-jena.de

Im Jahr 2013 wurde die vom BMBF geförderte Klinische Forschergruppe „Klinische Infektiologie – neue Strategien gegen multiresistente Erreger“ mit der Klinikhygiene fusioniert und als „Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene“ in eine eigenständige Betriebseinheit umgewandelt. Mit vier neuen Projekten konnte 2014 eine zweite BMBF-Förderung über drei Jahre (1,8 Mio Euro) für die Klinische Forschergruppe eingeworben werden

Forschungsprojekte

ALERTS – Nutzen eines krankenhausesweiten Infektionspräventions-Programmes zur Reduktion nosokomialer Infektionen und assoziierter Sepsisfälle

(Dr. Stefan Hagemann) BMBF (CSCC) 2010-2015

Die ALERTS Studie soll zeigen, dass durch eine aktive Implementierung eines krankenhausesweiten Infektionspräventionsprogrammes die Rate nosokomialer Infektionen und einer damit assoziierten Sepsis um mindestens 20% reduziert werden kann. Es handelt sich um eine prospektive, interventionelle Kohortenstudie im Vorher-Nachher Design (Quasi-experimentelles Studiendesign).

AntiBiofilm – Bioaktive und antibiofilm-wirkende Substanzen aus *Bacillus* und *Lactobacillus* Spezies

(Dr. Oliwia Makarewicz) BMBF (CSCC) 2011-2014

Biofilme sind mikrobielle Gemeinschaften, die sich auf Oberflächen ausbilden und Bakterien vor Antibiotika und Immunsystem schützen. Sie spielen eine zentrale Rolle bei bakteriellen Infektionen und sind schwierig zu behandeln. Es wurde nach neuen antibakteriellen und natürlich biofilmwirksamen Substanzen aus Gram-positiven PGPBs (plant-growth promoting bacteria) gesucht, die dafür bekannt sind, Pflanzen vor Schädlingen zu schützen.

NanoABx – Ex-vivo Untersuchung des therapeutischen Potentials von Nanopartikel-basierten inhalativen Antibiotika-Formulierungen zur Behandlung von Biofilm-assoziierten Infektionen bei Cystischer Fibrose

(Prof. Dr. Mathias W. Pletz) DFG 2014-2017

Der pulmonale Sekretverhalt bei Mukoviszidose (CF) führt zu einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa* Infektion, die das Lungengewebe zerstört. Inhalative Antibiotika haben die Prognose zwar verbessert, die Struktur der CF-Lunge reduziert aber die Effektivität, da Antibiotika nicht die Sekrete penetrieren und nicht in die darin eingebetteten bakteriellen Biofilme vordringen. Ziel des Projektes ist die Entwicklung biokompatibler, vollständig abbaubarer organischer Polymere, die als Vehikel Antibiotika effektiv in der Nähe der Bakterien deponieren.

ESBL-Alerts – Einfluss verschiedener Antibiotikaregime auf die Selektion von ESBL-Bildnern aus der intestinalen Flora bei Patienten mit nosokomialen Infektionen

(Prof. Dr. Mathias W. Pletz) BMBF 2012-2016

Der globale Anstieg von multi-resistenter Gramnegativer wird vor allem im Zusammenhang mit dem Einsatz von Cephalosporinen der dritten Generation und Fluorochinolonen gesehen. Diese Assoziation beruht auf multivariaten Analysen aus retrospektiven Kohorten oder Fall-Kontroll-Studien. In unserer prospektiven Beobachtungsstudie wird die Inzidenz von ESBL-Bildnern (*E. coli*, *K. pneumoniae*) und der Einfluss systemischer Antibiotikatherapie auf deren Selektion aus der intestinalen Flora bei stationär behandelten Patienten untersucht.

Fast-ESBL – Entwicklung eines Schnelltestverfahrens zur Detektion von ESBL und dereprimierter AmpC

(Prof. Dr. Mathias W. Pletz) BMBF 2012-2016

Eine initial unwirksame Antibiotikatherapie erhöht die Letalität bei Blutstrominfektionen. Kulturabhängige Resistenztestung dauert 2-3 Tage, PCR-Verfahren sind schneller, können aber nur wenige der vielen verschiedenen β -Laktamasen nachweisen. Um resistente Erreger innerhalb von 8h zu detektieren, entwickeln wir einen neuartigen mRNA-basierten Amplifikation-Sequenzierungs-Algorithmus zum differenziellen Nachweis für verschiedene β -Laktamasen aus Blutproben.

Abbildung (S. 121): Phylogenetische Abbildung der bislang ca. 1000 bekannten verschiedenen β -Laktamasen, die genetisch sehr homogen (z.B. TEM-Gruppe) oder heterogen (z.B. OXA-Gruppe) sein können und damit den schnellen molekularen Nachweis erschweren.

Weitere Projekte

Capsular Switch – Vergleichende Fitnessuntersuchung zwischen Klonen mit Vakzinerotypen und Replacement-Klonen

(Prof. Dr. Mathias W. Pletz) BMBF 2012-2016

Nitro-UTI – Prospektive Kohortenstudie zur antibiotischen Therapie mit Nitroxolin bei Patienten mit Harnwegsinfektionen

(Prof. Dr. Mathias W. Pletz) BMBF 2012-2016

Serumspiegel von Meropenem bei Patienten mit Sepsis mit und ohne Nierenersatzverfahren

(Dr. Isabella Westermann, Prof. Dr. Mathias W. Pletz) BMBF (CSCC) 2013-2014

EBV-microRNA als diagnostischer Marker und alternative antivirale Therapiemöglichkeit

(Dr. Oliwia Makarewicz) 2012-2015

Synergien zwischen Ceftarolin, Linezolid und Rifampin mit Daptomycin und Vancomycin bei VRE und MRSA

(Prof. Dr. Mathias W. Pletz) ARGUS-Stiftung 2014-2015

Herausragende Leistungen

Das Zentrum hat wesentlichen Anteil an der erfolgreichen Konzipierung der Beteiligung des UKJ sowohl am BMBF-Forschungscampus Infectogenetics als auch am BMBF-Forschungsverbund InfectControl und leitet jeweils ein Teilprojekt. In der 2. Förderphase des CSCC, dessen stellvertretender Sprecher Prof. Mathias Pletz ist, wird das Zentrum zwei klinische Studien leiten. Er wurde zudem als wissenschaftlicher Berater des Robert Koch Institutes, als wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und in den fachlichen Beirat des Forschungscampus Infectogenetics bestellt.

The BMBF funded clinical research group "Clinical Infectious Diseases – novel strategies against multidrug-resistant pathogens" was merged with the Division for Hospital Hygiene into an independent Center for Infectious Diseases and Infection Control in 2013. In 2014, the clinical research group applied successfully for a second funding period over three years (1.8 Mio Euros) with four novel projects.

Research projects

ALERTS – Effectiveness of a Hospital-wide Educational Program for Infection control to Reduce the Rate of Healthcare-associated Sepsis

The objective of the ALERTS study is to demonstrate the feasibility of a hospitalwide program to reduce the burden of HAIs and related sepsis of at least 20% using a prospective, quasi-experimental design and covering all acute care units (27 general wards, 4 ICUs, overall 809 beds) at Jena University Hospital.

AntiBiofilm – Screening for bio-active and anti-biofilm substances of *Bacillus* and *Lactobacillus* species

Biofilms are microbial communities that occur on surfaces and protect bacteria against antibiotics and immune cells. They are related to various bacterial infections and difficult to treat. Here, we aim to find new natural biofilm-active compounds produced by various Gram-positive plant-growth promoting bacteria (PGPB) that are known to protect plants against parasites.

Ex-vivo investigation of the therapeutic potential of nanoparticle based inhaled antibiotic formulas for treatment of cystic fibrosis associated biofilms and infections

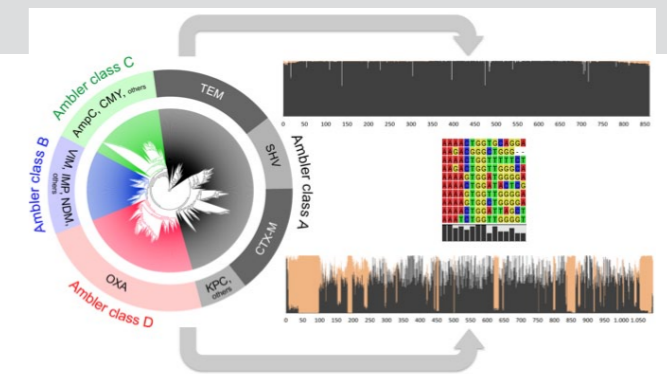
In patients with cystic fibrosis (CF), pulmonary mucus retention leads to chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* that continuously destroys pulmonary tissue. Inhaled antibiotics have improved the prognosis of CF patients. However, the structure of the CF-lung impairs the efficacy because inhaled antibiotics are unable to penetrate mucus plugs and embedded bacterial biofilms. Here, we develop biocompatible, completely degradable nanoparticles as vehicles, that help to transport antibiotics closer to the targeted bacteria.

ESBL-Alerts – Impact of different antibiotic treatments on selection of ESBL-producers of the intestinal flora in patients with hospital acquired infections

Global increase of multi-drug resistant Gram-negative bacteria is supposed to be triggered by enhanced use of third generation cephalosporins and fluoroquinolones. This correlation is based on retrospective cohort and case-control-studies. This prospective observational study aims to evaluate the incidence of ESBL-producers (*E. coli*, *K. pneumoniae*) and to analyse the impact of systemic antibiotic treatment on ESBL selection in the intestinal flora of stationary patients.

Outstanding achievements

The center was essentially engaged in the successful proposals for the Infectogenetics and InfectControl projects as well as for the second funding period of CSCC. Prof. Pletz was appointed as scientific advisor of the Robert Koch Institute, the German Society for Infectious Diseases and the research campus "Infectogenetics".



FAST-ESBL – Development of a rapid test method to detect ESBL and derepressed AmpC

Initial ineffective antibiotic treatment increases mortality in blood stream infections. Culture-based resistance testing takes 2-3 days. PCR-techniques are faster but can only detect few of the hundreds of known β -lactamasen. To detect resistant bacteria within 8 h, we develop a novel m-RNA-based amplification-sequencing algorithm for differential detection of different β -lactamasen directly from blood.

Figure 1 (above): Phylogeny of the to date known ca. 1000 different beta-lactamasen with low (TEM group) and high (OXA group) genetic heterogeneity complicating fast molecular detection.

Further Projects

Capsular Switch – Comparing fitness between pneumococci with vaccine-serotype and non-vaccine serotype

Nitro-UTI – Prospective cohort study to evaluate the microbial efficacy of an antibiotic treatment with nitroxolin in patients with lower urinary tract infections

MEROREPLACE – Serum levels of meropenem in septic patients with and without renal replacement therapy

EBV-microRNA as diagnostic marker and alternative antiviral treatment option

Synergism analysis of ceftarolin, linezolid or rifampin in combination with daptomycin or vancomycin against VRE and MRSA

Publications

- Brandt C, Makarewicz O, Fischer T, Stein C, Pfeifer Y, Werner G, Pletz MW. The bigger picture: The history of antibiotics and antimicrobial resistance displayed by scientometric data. *Int J Antimicrob Agents*. 2014, 44(5):424-30
- Stein C, Makarewicz O, Pfeifer Y, Brandt C, Costa Ramos J, Klingner M, Pletz MW. Direct RNA-Based Detection and Differentiation of CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamasen (ESBL). *PLoS One*. 2013, V8(11): e80079
- Pletz MW, Lipman J. Clinical measures for increased creatinine clearances and suboptimal antibiotic dosing. *Intensive Care Med*. 2013, V39(7):1322
- Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, Rohde G, Schütte H, Welte T, Bals R; CAPNETZ-Study Group. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1,25(OH)₂D are associated with disease severity. *Respir Res*. 2014, Apr 27;15:53.
- Pletz MW, Michaylov N, Schumacher U, van der Linden M, Duesberg CB, Fuehner T, Klugman KP, Welte T, Makarewicz O. Antihypertensives suppress the emergence of fluoroquinolone-resistant mutants in pneumococci: An in vitro study. *Int J Med Microbiol*. 2013 May;303(4):176-81

Biomagnetisches Zentrum

Das Biomagnetische Zentrum ist eine Struktureinheit der Hans-Berger-Klinik für Neurologie mit eigenen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen. Schwerpunkt der Arbeit ist die Analyse elektromagnetischer Felder, die von zerebralen Neuronen aber auch von Herzmuskelzellen erzeugt werden. Sie dient der Erforschung neurophysiologischer, kognitiver sowie neurovegetativer Prozesse bzw. kardiologischer Fragestellungen. Das Zentrum entwickelt und verbessert die dafür eingesetzten methodischen Ansätze und Modelle und bietet Lehrveranstaltungen auf den Gebieten Biomagnetismus und „Computational Neuroscience“. Das Biomagnetische Zentrum betreibt mit seinem Kernteam (fünf Wissenschaftler, ein Techniker, eine MTA) vier Untersuchungslabore: ein 306-Kanal Ganzkopf-MEG, ein 168-Kanal Vektor-MKG, ein 16-Kanal MicroSQUID sowie ein EEG-Labor.

Arbeitsgruppen

AG Computational Neuroscience

Prof. Dr. Stefan J. Kiebel (bis 2014)

Die AG verfolgt zwei Forschungsziele: (i) Die mathematische Modellierung kognitiver Prozesse wie Entscheidungsfindung, Wahrnehmung und Lernen von komplexen, dynamischen Mustern, z.B. in der auditorischen Wahrnehmung. (ii) die Entwicklung von Analysemethoden für MEG/EEG Daten mit einem Schwerpunkt auf der Analyse von Gehirn-Netzwerken und Veränderungen der Konnektivität.

Projekt: Computational and Neural Mechanisms of Inference over Decision-Structure (BMBF, 2012–2015)

AG Systemanalyse

Prof. Dr. Dirk Hoyer

Die Aktivität des autonomen Nervensystems spielt eine wesentliche Rolle bei der komplexen Steuerung des Organismus und spiegelt sich in Mustern der Herzfrequenzvariabilität wider. Fetale magnetokardiografische Messungen stellen dabei eine einzigartige Methodik der pränatalen Diagnostik dar fetale Entwicklungsstörungen zu erkennen, die sowohl akute pränatale Konsequenzen haben können als auch durch „fetale Programmierung“ zu Störungen im späteren postnatalen Alter können. Klinische Studien befassen sich mit der autonomen Kontrolle im Zusammenhang mit der normalen fetalen Reifung sowie deren Veränderungen nach Glucocorticoidexposition und bei fetaler Wachstumsrestriktion, sowie mit der Infektionsrisikoeinschätzung nach Schlaganfall bei Erwachsenen.

Projekt: PRED-SEP – Autonome Marker von Schlaganfall-induzierter Immundepression und Infektionsrisiko (BMBF/CSCC, 2010–2014)

AG Lärmschwerhörigkeit

Dr. Ralph Huonker

Ziel des Projektes ist die Beurteilung von Veränderungen in der zentralen Verarbeitung und des Stresslevels bei der Bewertung spezifischer akustischer Reize infolge einer bestehenden berufsbedingten Lärmschwerhörigkeit. Dazu wurde ein Untersuchungsdesign entwickelt und etabliert, das neben zentralen Parametern mittels MEG und EEG auch vegetative Parameter, z.B. Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffpartialdruck im Blut und Kortisol zur Beurteilung von Stress erhebt. In der ersten Phase erfolgte die Evaluierung der Methode mit jungen Hörgesunden und jungen Probanden mit einer nachgewiesenen Hochtonschwerhörigkeit. Projekte: Entwicklungsprojekte zu arbeitsbedingten Gesundheits- und Unfallgefahren, Lärmpräventionsprojekt (BGN: 2014–2015)

Leiter: PD Dr. Carsten Klingner

Adresse: Erlanger Allee 101, 07747 Jena

info@biomag.uni-jena.de

www.neuro.uniklinikum-jena.de/Biomag.html

AG Sepsis

Dr. Theresa Götz, Dr. Albrecht Günther

Zu den kognitiven Langzeitfolgen nach Überleben einer Sepsis ist bislang wenig bekannt, insbesondere zum Verlauf. Neurophysiologische Folgen werden im MEG quantifiziert, um diese anhand charakteristischer Parameter besser identifizieren zu können und damit zu evidenz-basierten Therapie-Richtlinien neurologischer Dysfunktionen nach der Erholung von Sepsis beizutragen.

Projekt: Neurologische Folgen von Sepsis (BMBF/CSCC 2013–2015)

AG Neuroimaging

PD Dr. Carsten Klingner

Die AG untersucht die Funktionsweise des menschlichen Gehirns mit Methoden der funktionellen Bildgebung. Dabei werden insbesondere die vielfältigen Interaktionen innerhalb des sensiblen Systems betrachtet. Die gewonnenen Daten sollen dazu beitragen, gezielte Therapiemöglichkeiten für verschiedenste neurologische Erkrankungen (Schlaganfall, chronische Schmerzen u.v.a.) abzuleiten.

Abbildung (S. 123): Zerebrale Aktivierungen/ERPs nach somatosensorischer Stimulation und Darstellung der Resultate der Bayesschen Modelselektion.

AG Optische Magnetometrie

Dr. Gertrud Lembke

Die Gruppe arbeitet an der Entwicklung einer neuen optischen Sensortechnologie, um den technischen (und finanziellen) Aufwand für das Magnetfeld Imaging (MFI) bzw. die Magnetokardiographie zu verringern und so die Akzeptanz für dieses innovative, vielversprechende nichtinvasive Herzdiagnoseverfahren zu erhöhen. Projekte: Optisches Viel-Kanal-Vektormagnetometer in einer Abschirmung für den klinischen Einsatz (BMBF 2011–2014)

Kooperationen

Universität und Universitätsklinikum Jena: Institute für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation; Physiologie I; Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Biologische und Klinische Psychologie; Festkörperphysik; Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Innere Medizin I und IV; Anästhesie und Intensivmedizin, CSCC

Regional: Ernst-Abbe-Hochschule Jena; Moritz Klinik Bad Klosterlausnitz, BMDSys, Jena; JenaSQUID GmbH & Co KG

National: TU Ilmenau, MPI für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig, Institut für Psychologie, Universität Oldenburg

Biomagnetic Center

The Biomagnetic Center is part of the Department of Neurology comprising several research groups. Research focus is on the study of neurophysiological, cognitive and neurovegetative processes in addition to pursuing research questions in cardiac science based on the analysis of electromagnetic fields generated by cortical neurons or muscle cells. The Center also develops and improves methodical approaches and research models as well as offering lectures to students on topics related to biomagnetism and computational neuroscience.

The Biomagnetic Center is staffed with five scientists and two technicians. It comprises four laboratories, a 306-channel whole-head MEG, a 168-channel vector-MCG, a 16-channel MicroSQUID and an EEG-Lab.

Working Groups

Computational Neuroscience

The group pursues two research goals: (i) Mathematical modeling of cognitive processes such as decision-making, perception and learning of complex, dynamic patterns, e.g. in auditory perception, and (ii) The development of analytic methods for MEG/EEG data with a focus on the analysis of brain networks and changes in connectivity.

System analysis

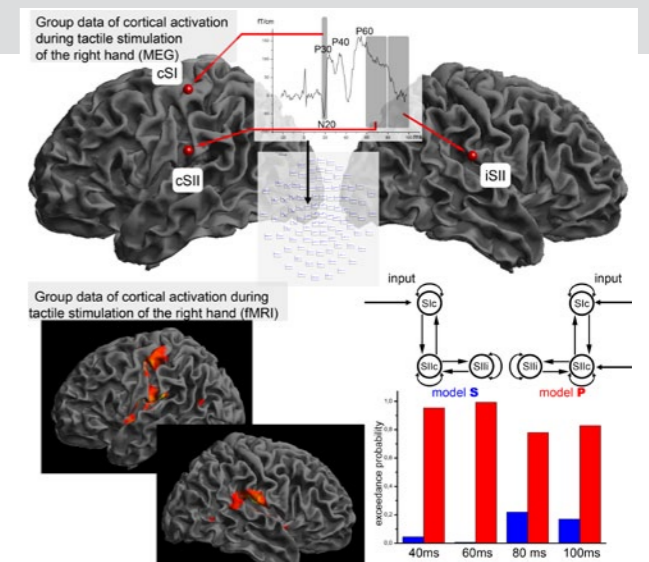
The activity of the autonomic nervous system plays a dominant role for the complex control in the organism which is reflected in heart rate variability characteristics. Fetal magnetocardiographic recordings provide a unique methodology for prenatal diagnosis with regard to identification of fetal maturation disturbances with instantaneous prenatal consequences as well as the „fetal programming“ of diseases in later postnatal age. The autonomic control associated with normal fetal development and its disturbances due to glucocorticoid treatment and growth restriction as well as stroke induced infections in adults are investigated in clinical studies.

Noise induced hearing loss

In their current project, the research group is particularly interested in changes during central processing when specific acoustic stimuli are evaluated. The group aims to assess central changes as well as changes in stress levels in a cohort with manifested work-related high frequency hearing deficits. To this effect, a specific study design was developed to collect central EEG and MEG parameters as well as vegetative parameters such as heart rate, respiration rate, blood oxygen partial pressure and cortisol to assess stress levels. During the initial study phase, the methods were evaluated in a group of young volunteers showing manifested hearing impairments in comparison to age-matched normal-hearing controls.

Sepsis

The research group studies cognitive long-term consequences of sepsis as little is known about post sepsis sequelae. Neurophysiological consequences are quantified by means of MEG measurements. This contributes to knowledge on the neurological sequelae of sepsis by identification of characteristic parameters and, thus, to evidence-based guidelines for therapy of neurophysiological dysfunctions after recovery from sepsis.



Neuroimaging

The neuroimaging group utilizes various techniques to investigate the structure and function of the central nervous system. In particular, methods of high structural accuracy (MRI) are combined with methods of high temporal resolution (EEG/MEG). The work is focused on the processing of sensory information and the interaction between sensory modalities. The overall objective is not only to increase our understanding of brain processes but also to deliver treatment options for a variety of neurological disorders.

Figure (above): Activations/ERPs in response to somatosensory stimulation and the results of the Bayesian model selection for the stimulus initiation. The right lower part of the image illustrates the comparison between serial and parallel processing of information. Results suggest an initial parallel processing of somatosensory information.

Optical magnetometry

The research group contributes to the broad acceptance of the magnetic field imaging (MFI) and magnetocardiography (MCG). MFI is a highly innovative and promising non-invasive method in heart diagnosis. The group contributes by reducing the technical effort (and expense) of MSI by means of developing new optical sensor technologies.

Publications

- Blume KR, Dietrich C, Huonker R, Götz T, Sens E, Friedel R, Hofmann GO, Miltner WH, Weiss T. Cortical reorganization after macroreplantation at the upper extremity: a magnetoencephalographic study. *Brain*. 2014, 137:757–69
- Götz T, Huonker R, Witte OW, Hauelsen J. Thalamocortical impulse propagation and information transfer in EEG and MEG. *J Clin Neurophysiol*. 2014, 31:253–60
- Hoyer D, Nowack S, Bauer S, Tetschke F, Rudolph A, Wallwitz U, Jaenicke F, Heinicke E, Götz T, Huonker R, Witte OW, Schleussner E, Schneider U. Fetal development of complex autonomic control evaluated from multiscale heart rate patterns. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013, 304:R383–92
- Klingner CM, Hasler C, Brodoehl S, Witte OW. Excitatory and inhibitory mechanisms underlying somatosensory habituation. *Hum Brain Mapp*. 2014; 35:152–60
- Lembke G, Erné SN, Nowak H, Menhorn B, Pasquarelli A. Optical multichannel room temperature magnetic field imaging system for clinical application. *Biomed Opt Express*. 2014; 5:876–81