

GERÄTEZENTREN FÜR HOCHENTWICKELTE LICHTMIKROSKOPIE: SERVICE, FORSCHUNG, KARRIERE

ELISA FERRANDO-MAY^{1*}, HELLA HARTMANN², JÜRGEN REYMAN³, NARIMAN ANSARI⁴, NADINE UTZ¹,
HANS-ULRICH FRIED⁵, CHRISTIAN KUKAT⁶, JAN PEYCHL⁷, CHRISTIAN LIEBIG⁸, STEFAN TERJUNG⁹, VIBOR LAKETA¹⁰,
ANJE SPORBERT¹¹, STEFANIE WEIDTKAMP-PETERS¹², ASTRID SCHAUSS¹³, WERNER ZUSCHRATTER¹⁴,
SERGIY AVILOV¹⁵ & DAS GERMAN BIOIMAGING-NETZWERK.

¹ *Fachbereich Biologie, Universität Konstanz, Bioimaging Center, Universitätsstraße 10, 78464 Konstanz*

² *Technische Universität Dresden, Forschungszentrum für Regenerative Therapien, Light Microscopy Facility, Fetscherstraße 105, 01307 Dresden*

³ *Universität Heidelberg, Lebenswissenschaftliches Zentrum BioQuant, ViroQuant-CellNetworks RNAi Screening Facility, Im Neuenheimer Feld 267, & Heidelberg Center for Human Bioinformatics, Im Neuenheimer Feld 364, 69120 Heidelberg*

⁴ *Goethe-Universität Frankfurt am Main, Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften, Physikalische Biologie, Max-von-Laue-Straße 15, 60438 Frankfurt am Main*

⁵ *Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Core Research Facilities and Services, Light Microscopy Facility, Ludwig-Erhard-Allee 2, 53175 Bonn*

⁶ *Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns, FACS & Imaging Core Facility, Joseph-Stelzmann-Straße 9b, 50931 Köln*

⁷ *Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik, Light Microscopy Facility, Pfotenhauerstraße 108, 01307 Dresden*

⁸ *Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Light Microscopy Facility, Spemannstraße 35, D-72076 Tübingen, Germany*

⁹ *European Molecular Biology Laboratory, Advanced Light Microscopy Facility, Meyerhofstraße 1, 69117 Heidelberg*

¹⁰ *Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e.V., Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Infektiologie, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg*

¹¹ *Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin, Advanced Light Microscopy Technology Platform, Robert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin*

¹² *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Center for Advanced Imaging, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf*

¹³ *Universität zu Köln, CECAD Imaging Facility, Joseph-Stelzmann-Straße 26, D-50931*

¹⁴ *Leibniz-Institut für Neurobiologie, Elektronen- & Laser Scanning Mikroskopie, Brenneckerstraße 6, 39118 Magdeburg*

¹⁵ *Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Imaging Facility, Stübweg 51, 79108 Freiburg*

ZUSAMMENFASSUNG

Core Facilities für hochentwickelte Lichtmikroskopie (ALM-CFs, Advanced Light Microscopy Core Facilities) sind für die Lebenswissenschaften unentbehrliche Forschungsinfrastrukturen. Sie können sich je nach Trägerinstitution zwar in ihrer Organisation und der technisch-apparativen Ausstattung unterscheiden, übernehmen aber sehr ähnliche Aufgaben und bieten vergleichbare Dienste an. Daher sind aus der Wissenschaftlergemeinschaft der ALM-CFs in ganz Europa Netzwerke entstanden, um den Informations- und Wissensaustausch zu fördern und über Best-Practice-Modelle zu diskutieren. In diesem Beitrag stellen wir Empfehlungen für den Betrieb von ALM-CFs vor, die von den Arbeitsgruppen des deutschen Netzwerkes für Mikroskopie, German BioImaging (GerBI), erarbeitet wurden. Wir behandeln technische Gesichtspunkte der ALM-CF-Planung und der Instrumentenwartung, formulieren Ratschläge zu Organisation und Management einer ALM-CF, schlagen ein Trainingsmodell für CF-Nutzerinnen und -Nutzer vor und geben einen Überblick über das gegenwärtige Ressourcenangebot für Bildverarbeitung und -analyse. Darüber hinaus befassen wir uns mit den neuen Herausforderungen und Perspektiven für die berufliche Entwicklung und die akademische Karriere, die durch CFs entstehen. Während einige Informationen sich spezifisch auf das deutsche akademische System beziehen, ist der Großteil des Inhalts dieses Artikels von allgemeinem Interesse für CFs in den Lebenswissenschaften.

* Korrespondenz: E. Ferrando-May, Universität Konstanz, Bioimaging Center, Universitätsstraße 10, D-78464 Konstanz, Deutschland; Telefon: +49-7531-884054; E-Mail: elisa.may@uni-konstanz.de

Dieser Artikel ist eine Übersetzung der englischen Originalversion, erschienen in der Zeitschrift „Microscopy Research & Technique“

Eingegangen: 12. Februar 2016;

Angenommen in revidierter Fassung: 13. Februar 2016

Review Editor: Prof. Alberto Diaspro;

Projektförderung: DFG;

Projektnummer: MA 5465/1

Dies ist ein Open-Access Artikel gemäß der Creative Commons Lizenz CC-BY-NC (Namensnennung-Nicht Kommerziell), die die nichtkommerzielle Nutzung, Weiterverbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium erlaubt unter der Voraussetzung, dass die Quelle genannt wird.

DOI 10.1002/jemt.22648 (Englische Originalversion).

Online-Veröffentlichung der englische Originalversion: 4. April 2016

Die deutsche Übersetzung ist unter folgender URN/NBN abrufbar: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:352-0-331389>.

GLIEDERUNG

- Einleitung
- Finanzierung von Gerätezentren und Großgeräten in Deutschland
- Was Sie beachten sollten, bevor Sie eine Imaging-Core-Facility gründen
- Wie Sie Ihre Imaging-Core-Facility planen, aufbauen und betreiben
- Datenanalyse und Datenmanagement
- Wie Sie Ihre Imaging-CF auf dem neuesten Stand halten

EINLEITUNG

In den letzten zehn Jahren hat die zunehmende Nachfrage nach hochentwickelten und sehr teuren Technologien in allen Bereichen der Lebenswissenschaften die Voraussetzungen verändert, unter denen wissenschaftlicher Fortschritt erzielt wird. Die Verfügbarkeit von und der Zugang zu Top-Infrastrukturen ist entscheidend geworden für erfolgreiche Forschung, so wie es in der Teilchenphysik, Astronomie und neuerdings auch in der Genomforschung der Fall ist. Die Besonderheit von Infrastrukturen für die Lebenswissenschaften ist, dass sie verteilt sind und aus einzelnen, kleinen bis mittelgroßen Core-Facilities (CFs) bestehen. Diese finden sich in stetig steigender Anzahl in wissenschaftlichen Institutionen und Abteilungen. CFs sind dabei anders geartet als Forschungsgruppen, die traditionell die basalen Organisationsstrukturen akademischer Forschungseinrichtungen darstellen. CFs haben eine andere Mission und müssen sich anderen Herausforderungen stellen.

GerBI ist ein Netzwerk von CFs für Imaging und Mikroskopie, das von einer Gruppe deutscher CF-Leiterinnen und -Leiter ins Leben gerufen wurde, um eine Plattform zu bieten für Wissensaustausch und die Diskussion von Themen, die mit der spezifischen Rolle und Aufgabenstellung von Imaging-CFs verknüpft sind. Das Netzwerk ist seit 2011 aktiv. Es wird seit 2012 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert und hat sich seither sehr dynamisch entwickelt (Abb. 1).

Zwischen 2013 und 2014 hat GerBI Arbeitsgruppen eingerichtet, die sich mit besonders interessanten Themenfeldern beschäftigen, vom Nutzertraining über die Administration bis hin zu Karriereaussichten. Dieser Übersichtsartikel stellt die Ergebnisse der Arbeitsgruppen einem größeren Publikum in Deutschland und im Ausland vor. Zunächst geben wir Hintergrundinformationen zur Finanzierungssituation von CFs in Deutschland in der Vergangenheit und heute. Weiter formulieren wir Ratschläge für Neueinsteiger, die möglicherweise erwägen, eine Leitungsstelle in einer Imaging-CF anzunehmen und geben Hinweise bezüglich bewährter Aufbau-, Betriebs- und Verwaltungsabläufe. Auf der Basis einer Umfrage unter GerBI-Mitgliedern, sprechen wir außerdem Empfehlungen aus, die die Mitarbeiterbesetzung von CFs betreffen.

Darüber hinaus gehen wir auf die Daten- und Bildanalyse ein, die heute, im Bioimaging wie in anderen datenintensiven Disziplinen, der eigentliche Flaschenhals ist. In diesem Bereich werden auf nationaler und regionaler Ebene große Anstrengungen unternommen, effiziente Strategien zur Verwaltung großer Mengen wissenschaftlicher Daten zu entwickeln. Mit diesem

Beitrag wollen wir die Mikroskopie in den Mittelpunkt der Debatte um die OMICS-Technologien stellen, da hier noch Nachholbedarf besteht. Schließlich stellen wir unseren Standpunkt bezüglich der Karriereentwicklung und kontinuierlichen Fortbildung von CF-Personal dar.

Obwohl dieser Artikel hauptsächlich unsere Erfahrung aus der Leitung deutscher Imaging-CFs spiegelt, können viele Gesichtspunkte auf Forschungsinfrastrukturen im Allgemeinen übertragen werden. Dies trifft insbesondere für Einrichtungen mit direkter Nutzerinteraktion zu. Dort also, wo Nutzerinnen und -nutzer ausgebildet werden, um selbst an den Geräten zu arbeiten, wie z. B. in Durchflusszytometrie-CFs und in geringerem Umfang in Elektronenmikroskopie-CFs. Die beschriebenen Finanz- und Verwaltungsregularien sind spezifisch für das deutsche Wissenschaftssystem. Manche Teile mögen aber durchaus auch auf andere Länder zutreffen. Daher hoffen wir, dass Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf der Suche nach einer Stellung im Kontext deutscher Forschungsinfrastrukturen die hier bereitgestellten Informationen hilfreich finden. Ebenso ist vorstellbar, dass Institutsverwaltungen, die mit der Aufgabe konfrontiert sind, eine CF einzurichten, sich an dem Inhalt dieses Beitrages orientieren können.

FINANZIERUNG VON GERÄTEZENTREN UND GROSSGERÄTEN IN DEUTSCHLAND

Dieses Kapitel will ein Verständnis für das deutsche Wissenschaftsfördersystem vermitteln und dafür, welche Möglichkeiten der finanziellen Unterstützung verteilter Forschungsinfrastrukturen wie Imaging-CFs es bieten kann (oder auch nicht). In der Bundesrepublik Deutschland ist die Finanzierung von Forschung und höherer Bildung eine gemeinsame Aufgabe der Bundesregierung und der 16 Landesregierungen. Ihre Kooperation wird dabei durch das Grundgesetz geregelt. Mit der Föderalismusreform 2007 wurden diese Regularien überarbeitet. Den einzelnen Bundesländern wurde vollständige Autonomie in kulturellen und Bildungsangelegenheiten zugesprochen. Gleichzeitig wurde ein Kooperationsverbot zwischen der Bundesregierung und den Ländern verhängt. Folglich tragen die Länder die gesamte Verwaltungs- und Finanzverantwortung für die öffentlichen Einrichtungen der höheren Bildung wie Universitäten und Fachhochschulen. Der Bund kann diese Institutionen nur dann unterstützen, wenn Infrastrukturen für Forschungszwecke finanziert werden sollen. Auf der anderen Seite werden die großen Forschungseinrichtungen wie Helmholtz-Gemeinschaft, Max-Planck-Gesellschaft, Fraunhofer-Gesellschaft und Leibniz-Gemeinschaft mit ihren jeweiligen Forschungszentren von Bund und Ländern gemeinsam finanziert. Beispielsweise trägt die Bundesregierung für Helmholtz- und Fraunhofer-Gemeinschaft 90% der Grundfinanzierung, 10% steuert das Bundesland bei, in dem sich das jeweilige Zentrum befindet.

Dieses vielfältige System von Forschungseinrichtungen und Finanzierungsquellen beeinflusst CFs direkt, weil es den Finanz- und Verwaltungsrahmen festlegt, in welchem sie agieren. Abhängig von der Träger-Institution gelten in Bezug auf die Erhebung von Nutzergebühren und ihre Höhe, den Drittmittelfluss, die Verfügbarkeit und Zuteilung interner Mittel etc. verschiede-

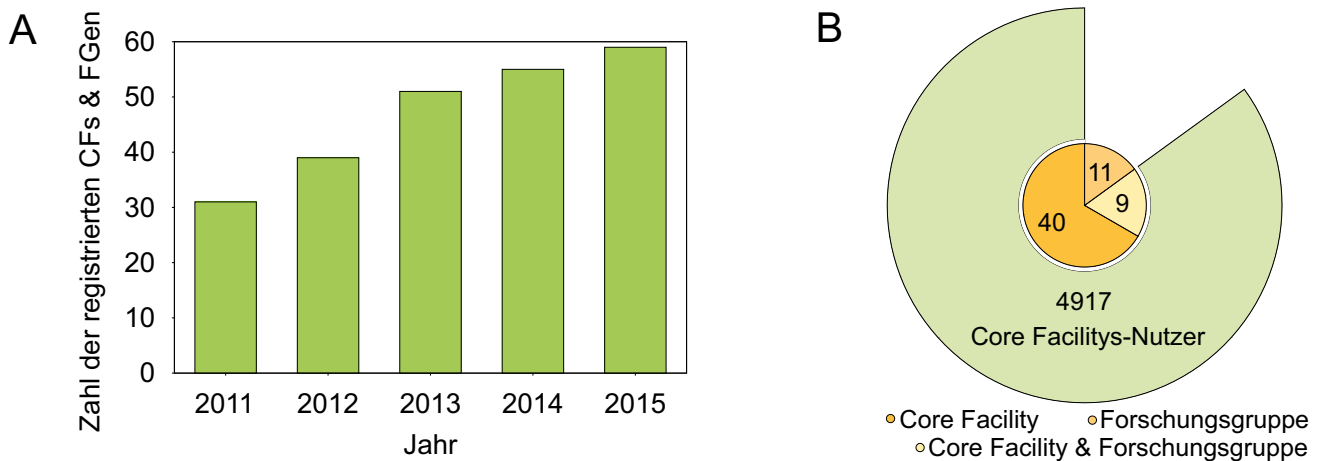


Abbildung 1: Entwicklung und aktuelle Zusammensetzung des GerBI-Netzwerkes. (A) Zahl der Registrierungen pro Jahr. CF: ALM-Core-Facility, FG: Mikroskopie-Forschungsgruppe. (B) Zusammensetzung von GerBI: Kanonische Core Facilities (orange, 40),

Forschungsgruppen (hellorange, 11) und Standorte, die sowohl als Forschungsgruppe, als auch als CF agieren (gelb, 9). Das äußere Segment stellt die Gesamtzahl an Nutzerinnen und Nutzern dar, die pro Jahr die registrierten CFs genutzt haben (Stand Januar 2016).

ne Verwaltungs- und Finanzstrategien. Dementsprechend variieren die Möglichkeiten, die eine CF-Leitung hat, um Mittel und Nachhaltigkeit für ihre Einrichtung zu sichern. Aus diesem Grund existieren nebeneinander verschiedene Modelle für die Verwaltung von CFs, was die komplexe Landschaft von Forschungsinstitutionen in Deutschland widerspiegelt.

In Bezug auf die Einrichtung offen zugänglicher Forschungsinfrastrukturen bleiben deutsche Universitäten noch immer hinter den großen Forschungseinrichtungen zurück, was teilweise auf die mit der Föderalismusreform 2007 eingeführten Veränderungen zurückzuführen ist. Vor der Reform wies die Bundesregierung im Rahmen des Hochschulbauförderungsgesetzes 1,2 Mrd. Euro pro Jahr den Universitäten direkt zu. Etwa die Hälfte dieser Mittel wurde in Großgeräte für Forschung, Bildung- und Patientenversorgung in Universitäten und Universitätskliniken investiert. Unter dem Kooperationsverbot stellte der Bund die Förderung von Großgeräten für Bildungs- oder Patientenversorgungszwecke ein. Diese Neuregelung erforderte eine Anpassung des Grundgesetzes (Art. 91b), die die Finanzierung von Großgeräten (zwischen 200 TEuro und 5 Mio. Euro) durch die Regierung ausschließlich auf Ausstattung beschränkte, die der Forschung dient. Darüber hinaus werden diese Mittel nur zugesprochen, wenn das Bundesland, in dem sich die Einrichtung befindet, 50% der Ausgaben abdeckt. Auf diese Weise werden, grob geschätzt, jährlich 170 Mio. Euro für Forschungsgröße ausgegeben. Weitere 200 Mio. Euro gibt die Regierung aus, um den Bau neuer Forschungsgebäude und deren Ausstattung zu unterstützen. Für alle anderen Investitionen erhalten die Bundesländer Ausgleichszahlungen von etwa 700 Mio. Euro pro Jahr. Bis 2014 waren diese Mittel für Bauvorhaben im Bereich der höheren Bildung und Gesundheitsversorgung vorgesehen und stellten daher eine Quelle für die Finanzierung von Großgeräten dar, wann immer Universitäten und Universitätskliniken neue Gebäude errichteten. Außerhalb dieses Rahmens wurde die Bereitstellung von Geldern für Großgeräte für Universitäten schwierig, da die Instrumente sehr oft sowohl für Bildungs-

als auch für Forschungszwecke genutzt werden und damit die Anforderungen für eine Finanzierung aus dem Bundesbudget nicht erfüllen. Insgesamt brachte diese Situation einen signifikanten Rückgang von Geldern für große wissenschaftliche Geräte im Universitätssektor mit sich, wobei alternative Drittmittelprogramme fehlen. Die einzige Ausnahme zum Kooperationsverbot sind spezielle Programme wie die Exzellenzinitiative, die Ausgaben für Großgeräte vorangetrieben hat. Diese Initiative ist jedoch strikt an bestimmte (Forschungs-)Projekte gebunden und ist zeitlich begrenzt.

Im Gegensatz dazu konnten die großen Forschungseinrichtungen und ihre Zentren jahrzehntlang auf einen stetigen Fluss staatlicher Mittel zurückgreifen und waren daher in der Lage, interne Programme für Großgeräte aufzusetzen. Darüber hinaus sind diese Zentren oft als Kompetenzcluster um ein bestimmtes Forschungsthema herum organisiert. In einem solchen Rahmen ist es leichter, in Bezug auf technische Ausstattung gemeinsame Interessen zu identifizieren und sich auf Investitionen zu einigen, als in Universitäten, die ein breites Spektrum verschiedener Disziplinen der höheren Bildung abdecken müssen. Tatsächlich wurde das Konzept der CFs für Life-Sciences in den frühen 1990er Jahren an nichtuniversitären Forschungsinstitutionen wie dem European Molecular Biology Laboratory (EMBL) erstmals implementiert. An Universitäten ist der hauptsächliche Zugangsweg zu Mitteln für Großgeräte die Berufung einer neuen Professorin oder eines neuen Professors, die einem festgelegten Ablauf folgt und sowohl Bundes- als auch Landesmittel mobilisiert. In den meisten Fällen resultiert dieser Ablauf in einer Ausstattungsauswahl, die von einem einzelnen und sehr spezifischen Forschungsinteresse geleitet ist. Die Geräte werden dann einer bestimmten Forschungsgruppe zugewiesen, was weiterhin verhindert, dass die Idee der CFs an Boden gewinnt.

Die Begutachtung von Anträgen auf Großgerätefinanzierung durch Bundes- und/oder Landesmittel seitens der Universitäten liegt seit des ersten Inkrafttretens des Hochschulbauförderungsgesetzes in den 1970er Jahren in den Händen der DFG.

Nach der Föderalismusreform 2007 lancierte die DFG ein neues Förderprogramm, um die verbleibenden Mittel in Bundesverantwortung zu verteilen. Dieses Programm wurde nach dem Absatz des Grundgesetzes, der durch die Föderalismusreform geändert worden war, „Art. 91b GG“ genannt. Aufgrund der oben genannten Reduktion des Budgets führte das Programm strengere Bewerbungsrichtlinien ein, die ein neues „Beiblatt Betriebs- und Nutzungskonzept zum Antrag für Großgeräte nach Art. 91b GG“ enthielt. In diesem Formular müssen Bewerber erklären, wer das Gerät nutzen wird, in welchem Umfang es von verschiedenen Gruppen gemeinsam genutzt wird, wer die verantwortliche Person ist und wie die Betriebs- und Wartungskosten gedeckt werden. Mit Sicherheit hat diese Vorgehensweise dazu beigetragen, Universitätsverwaltungen und Führungskräfte für die Frage der effizienten Nutzung von Großgeräten zu sensibilisieren. Es ist anzunehmen, dass das Konzept der CFs damit begann, sich langsam auch an Universitäten durchzusetzen: Die sich bewerbenden Institutionen wurden der hohen Betriebs- und Wartungskosten, die mit Investitionen in Geräte in den Life-Sciences verbunden sind und die nicht von einzelnen Gruppen oder auch Abteilungen getragen werden können, zunehmend gewahr. Nutzergebühren erleichtern die Last, indem sie sie auf viele Schultern verteilen. Sie in die Praxis umzusetzen, war an Universitäten jedoch nicht einfach und ist bis vor kurzem eher selten geschehen. Hier kam Verbesserung ebenfalls 2009 mit dem Beschluss des DFG-Hauptausschusses, Gebühren für Instrumentennutzung als regulären Kostenpunkt in Förderanträgen zuzulassen, vorausgesetzt der Bewerber formuliert klare Nutzungsregeln. 2011 veröffentlichte die DFG Minimalerfordernisse für Nutzungsordnungen, die erfüllt sein müssen, damit Nutzungsgebühren gefördert werden können. All diese Trends – ein reduziertes Budget für große Forschungsinstrumente, ein genauere Blick der Förderer auf deren Nutzung, das „Fee-for-Service-Konzept“ und nicht zuletzt die zunehmende Komplexität der Geräte selbst, die eine spezielle Expertise erfordert – haben zu einer breiteren Akzeptanz von CFs als notwendige und wichtige neue Struktureinheiten an deutschen Universitäten geführt. Seit 2011 bietet ein neues Förderprogramm der DFG, das sich explizit an CFs wendet, weitere Unterstützung. Viele Punkte bleiben jedoch offen: erstens und wichtigstes die Nachhaltigkeit von CFs, aber auch Fragen, die sich auf CF-Mitarbeiter beziehen, z. B. Qualifizierung, Stellung und Karriereweg.

CFs als aufstrebende neue Einheiten im akademischen Bereich tragen das Potenzial, neue Impulse für das Wissenschaftssystem zu setzen – über ihre primäre Aufgabe der Bereitstellung von State-of-the-art-Forschungsinfrastrukturen hinaus. Eine einzigartige Chance könnte von einer Änderung des Art. 91b des Grundgesetzes ausgehen, die im Januar 2015 in Kraft trat. Sie hebt das Kooperationsverbot auf und führt neue Möglichkeiten für die direkte, langfristige Finanzierung deutscher Universitäten durch die Bundesregierung ein. Daher ist es geboten, das Konzept und die gegenwärtige Situation von CFs und Forschungsinfrastrukturen aufmerksam zu prüfen und die neuen Umstände zu nutzen. Nur wenn eine nationale Strategie für dauerhafte und zuverlässige Unterstützung verabschiedet wird, werden CFs erfolgreich sein und Forschung und Innovation positiv beeinflussen, so dass sich die großen Eingangsin-

vestitionen, die notwendig waren, um die CFs einzurichten, langfristig rentieren.

WAS SIE BEACHTEN SOLLTEN, BEVOR SIE EINE IMAGING-CORE-FACILITY GRÜNDEN

Unserer Erfahrung nach wird die Entscheidung, eine Imaging-CF ins Leben zu rufen, aus zwei Gründen getroffen: (i) Eine Gruppe einflussreicher Projektleiterinnen und -leiter (PIs) mit Wissen über und einem hohen Bedarf an Mikroskopie entscheidet, vorhandene Instrumente in einer Kerneinheit zusammen zu führen oder (ii) das Management einer Institution tätigt eine strategische Investition in zentrale Forschungsinfrastrukturen. Im ersten (bottom-up) Fall wird die Person, die die CF leiten soll, häufig aus den Reihen der Doktoranden oder Postdocs rekrutiert, die die Mikroskope in den Gruppen der teilnehmenden PIs betreiben. Die Stellung dieser Person kann uneindeutig sein, zumindest während einer gewissen Übergangszeit, in der er oder sie noch als Mitarbeiter jener Gruppe angesehen werden könnte. Eine klare Stellenbeschreibung einschließlich des Verantwortungsumfangs, der Beteiligung an Forschungsarbeiten und den Umfang der Lehrverpflichtung wird helfen, die Position zu definieren und die neue Rolle anzunehmen. Wenn die Einrichtung im Zuge einer institutionellen Initiative gegründet wird, werden diese Fragen in der Regel vorab diskutiert und die Kandidatinnen und Kandidaten kommen häufiger von außen. Die Herausforderung ist in diesem Fall, die CF de novo aufzubauen – in einem Umfeld, in dem es häufig an Expertise fehlt und in einem von Nicht-Experten festgelegten Zeitrahmen.

Eine der ersten Zielsetzungen nach der Ernennung zur CF-Leitung ist, die Entscheidungsfindungsprozesse in der jeweiligen Institution oder Abteilung zu verstehen: Wer ist verantwortlich für die Finanzierung, wer entscheidet über Instrumentenkäufe und die Einstellung von Personal, wie werden Räume verteilt? Höchstwahrscheinlich sind mehrere Menschen auf unterschiedlichen Ebenen beteiligt. Es ist empfehlenswert, dass die CF-Leitung alle Beteiligten persönlich trifft und ihnen die Strategie für den Aufbau und Betrieb der CF darlegt. Es ist wichtig, eine Vision davon zu vermitteln, wie sich die Einrichtung innerhalb von fünf bis zehn Jahren entwickeln könnte. Diese Prognose sollte auf der mikroskopisch-fachlichen Expertise der CF-Leitung gründen, sowie auf einer soliden Kenntnis der Forschungsinteressen der zukünftigen Nutzergemeinschaft. Letztere kann mittels halbstandardisierter Interviews erworben werden, die so schnell wie möglich durchgeführt werden sollten.

CFs können von mehreren Abteilungen oder Institutionen unterstützt werden bzw. müssen möglicherweise mehreren dienen. In diesem Fall ist es wichtig, ein übergreifendes Leitungsgremium zu installieren. Die Einrichtungsleitung sollte, nach Möglichkeit gemeinsam mit Mitgliedern dieses Komitees, ein Konzeptpapier ausarbeiten, das den Rahmen für den Betrieb der CF festlegt. Eckpfeiler des Einrichtungsplans sind die Anzahl an Instrumenten, die einbezogen werden und, daraus abgeleitet, der Bedarf an Mitarbeiterunterstützung. Darüber hinaus muss das Konzeptpapier Governance-Regeln skizzieren sowie Finanz- und Verwaltungsregeln, Zugangsrichtlinien,

Personalzuteilung, Kompetenzen und Aufgaben der Einrichtungsleitung sowie eine Vereinbarung für die Anerkennung von Services der Einrichtung in Publikationen. Die kontinuierliche Fortbildung und Karriereaussichten der Mitarbeiter der CF sollten ebenfalls angesprochen werden. Unbefristete Stellen sind entscheidend, um technologisches Knowhow zu sichern. Raumprobleme können mit der Zeit kritisch werden, daher ist es ratsam, einige zusätzliche Räume zur Erweiterung einzuplanen. Ob und in welchem Umfang die CF Forschungsarbeiten durchführen und mit kommerziellen Partnern zusammenarbeiten soll, sind ebenfalls fundamentale Fragen, die in einem solchen Konzeptpapier festgehalten werden sollten.

Es ist wichtig, dass der designierte Einrichtungsmanager oder die -managerin die eigene Motivation und Eignung für den Job reflektiert. Das Ziel einer Imaging-CF ist, Wissenschaftler zu befähigen, (hochentwickelte) Imaging-Technologien erfolgreich für ihre Forschung anzuwenden und exzellente wissenschaftliche Ergebnisse zu erzielen. Neben überdurchschnittlichen technischen Fertigkeiten sollte eine gute Imaging-Facility-Leitung daher in der Lage sein, vom eigenen fachlichen Hintergrund aus auch andere Disziplinen zu erreichen: Eine Physikerin wird ein fundiertes Wissen über biologische Probenvorbereitung brauchen, um die Machbarkeit eines Projektes einzuschätzen; ebenso braucht ein Biologe solides Grundlagenwissen in Optik und Photonik, um die Möglichkeiten und Grenzen mikroskopischer Techniken zu beurteilen. Die Nachfrage nach Bildanalyse ist ebenfalls riesig; eine gewisse Expertise in diesem Bereich ist extrem hilfreich. Exzellente kommunikative und zwischenmenschliche Fähigkeiten zeichnen ebenfalls eine gute CF-Leitung aus. Nutzerinnen und Nutzer sind unterschiedlich erfahren und wissenschaftlich firm: Das Niveau reicht vom studentischen Anfänger bis zum fortgeschrittenen Postdoc oder PI. Entsprechend vielfältig sind die Aufgaben im CF-Management: Sie reichen vom grundlegenden Nutzertraining über die Beurteilung, welche mikroskopische Technik am besten geeignet ist, um eine bestimmte Frage zu beantworten, bis dahin, einen Gruppenleiter oder eine Gruppenleiterin davon zu überzeugen, dass ein Projekt technisch nicht durchführbar ist. Vor allem müssen eine CF-Managerin und ein CF-Manager über eine serviceorientierte Persönlichkeit verfügen, mit dem Ehrgeiz eine starke und verlässliche Infrastruktur aufzubauen, die ihren Nutzern die optimale wissenschaftliche und technische Unterstützung bietet.

WIE SIE IHRE IMAGING-CORE-FACILITY PLANEN, AUFBAUEN UND BETREIBEN

Auswahlkriterien für Ausstattung

Zuallererst muss die Ausstattung einer CF nach den Bedürfnissen der Nutzergemeinschaft ausgewählt werden. Dies wird ebenso das Verhältnis von einfachen zu sehr fortgeschrittenen Geräten festlegen. Wenn ein Institut oder eine Abteilung auf ein bestimmtes wissenschaftliches Gebiet spezialisiert ist, dann wird es wichtig sein, Instrumente zu kaufen, die passgenau auf diese Fragestellungen abgestimmt sind. Wenn andererseits eine breite und basale Unterstützung in der Bildgebung gefordert wird, dann sollte eine ausreichende Anzahl vielseitiger Mikro-

skope, wie Laser-Scanning-Konfokalmikroskope und Weitfeld-Systeme angeschafft und deren Nutzung optimiert werden. Außerdem ist es sinnvoll, sich über nahegelegene Labore oder Einrichtungen und deren Ausstattung zu informieren. Die Anschaffung eines teuren Stimulated-Emission-Depletion-(STED)-Mikroskopes kann nicht lohnenswert sein, wenn eines mit der benötigten Konfiguration in einem Institut auf dem Campus zur Verfügung steht.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Vor-Ort-Unterstützung durch die Hersteller. Die Qualität und Geschwindigkeit des Service durch die Unternehmen kann abhängig von der Region variieren. Daher ist es am besten, Kollegen am Campus zu ihren Erfahrungen zu befragen. Für kleine Zentren kann es vorteilhaft sein, Ausstattung nur von einem oder zwei Händlern zu kaufen, wenn das Produktportfolio passt. Auf diese Weise reduzieren sich Servicekosten, da ein Techniker sich bei einem Besuch um mehrere Geräte kümmern kann. Außerdem können Objektive und optische Teile leicht zwischen verschiedenen Mikroskopen ausgetauscht werden. Größere Einrichtungen haben durch die Interaktion mit mehreren verschiedenen Unternehmen die Möglichkeit, Preise zu verhandeln, insbesondere dann, wenn sie neue teure Geräte erwerben.

Raumorganisation und Geräteinstallation

Wenn ein neues Mikroskopiezentrum eingerichtet wird, müssen die Laborräume adäquat organisiert und ausgestattet werden. Wir empfehlen, im Vorfeld einen Plan der Räume einschließlich aller bereits existierenden Gegenstände zu zeichnen, um den besten Standort für die Mikroskope zu finden. Generelle Anforderungen an die Aufteilung von Laborräumen und notwendige Installationen für Lichtmikroskope in CFs sind im Detail beschrieben in (KlingStubbins, 2010; Mayer, 1995; Murphy, 2002). Der vorliegende Beitrag geht insbesondere auf Multiphoton- (MP-) und höchstauflösende-(Superresolution)-Mikroskope ein. Die neuen Entwicklungen, die eine dramatische Verbesserung der Auflösung ermöglichen, können nur genutzt werden, wenn unerwünschte Bewegungen von Objektisch oder Objektiv weit unter der Auflösungsgrenze liegen. Obwohl die Nachbearbeitung von Bildern einige Bewegungsartefakte beseitigen kann, ist es ratsam, diese bereits im Vorfeld zu minimieren. Die Raumtemperatur sowie Vibrationen, die über Boden und Wände übertragen werden, haben einen großen Einfluss auf die Stabilität der Laborumgebung.

Temperaturstabilität Die Leistung der Klimaanlage muss gemäß der Wärmeabgabe der Geräte geplant werden, um eine stabile Arbeitstemperatur sicher zu stellen. In gewöhnlichen Mikroskopieräumen ohne spezielle Klimaanlage können innerhalb von 24 Stunden Temperaturschwankungen von mehreren Grad Celsius auftreten. Für größtmögliche Leistung benötigen Superresolution-Mikroskope in der Regel jedoch eine Temperaturstabilität von $\pm 1^\circ\text{C}$. Da einige der Mikroskope eine Abwärmeproduktion von rund 5 kW aufweisen, kann eine ausreichende Temperaturstabilität folglich nur mit hohen Luftaustauschraten erzielt werden. Diese reduzieren jedoch wiederum die Stabilität der Mikroskope. Eine mögliche Lösung

sind zusätzliche Klimaanlage- oder Kühlkonvektormodule, die nur bei Bedarf aktiviert werden. Kühlkonvektoren bestehen aus zahlreichen Ventilatoren. Sie sollen zugluftfreien Luftaustausch ermöglichen. Alternativ haben sich Klimaanlage mit textilen Luftverteilungssystemen bewährt. In diesen Systemen erzeugen viele kleine Abluftkanäle verteilt über eine große Fläche den notwendigen hohen Luftaustausch mit vergleichsweise geringem Luftfluss pro Einzelkanal. Es ist wichtig, dass die gekühlte Luft weder auf das Mikroskop geblasen wird, wo sie Vibrationen und Temperaturschwankungen auslösen könnte, noch auf die Nutzerin oder den Nutzer, die oder der sich durch kalte Zugluft beeinträchtigt fühlen könnte.

Ein Raumplan, der die Position der Mikroskope und Nutzer enthält, hilft, eine Strategie zur Temperaturkontrolle zu entwickeln. Die Schlüsselfaktoren sind: (1) Sollwert des Temperaturreglers am Thermostat (entweder im Raum selbst oder zentral kontrolliert), (2) Temperatur und Volumen der einströmenden Luft, (3) Betriebspunkt und Kapazität des Luftkühlers und (4) Wärmeabgabe in den Raum. Sehr oft entsteht Wärme nur an wenigen Punkten (z. B. Argon-Laserventilator, Multiphoton-Laserkühler) und kann direkt von dort aus in ein Abluftsystem entlassen werden. Eine direkte, luftdichte Verbindung sollte jedoch vermieden werden, da es dadurch zur Überhitzung kommen kann, wenn das Abluftsystem ausfällt. Darüber hinaus ist die Isolierung der Abluftrohre für heiße Luft empfehlenswert, um die Abstrahlung von Wärme in den Raum zu vermeiden. Außerdem hat sich gezeigt, dass sich die Temperaturstabilität in Mikroskopieräumen erheblich verbessert, wenn Laser und Elektrogeräte in angrenzende Räume ausgelagert werden. Solche Räume müssen in unmittelbarer Nachbarschaft des mikroskopischen Aufbaus liegen, da einige Laser nur etwa 2 Meter lange, vorinstallierte Lichtleiter haben. Vertikale Schiebetüren (ca. 60 cm x 60 cm, mit einer Bürstendichtung an der unteren Kante) zwischen dem Nebenraum und dem Mikroskopieraum, etwa 1,20 Meter über dem Boden, sind während Aufbau und Wartung außerordentlich hilfreich.

Weitere häufige Störquellen sind kalte Wasserleitungen an den Klimaanlage. Bei warmem und feuchtem Wetter kann Kondenswasser auf das Mikroskop tropfen. Im schlimmsten Fall kann das System Wasser über ein Leck verlieren. Daher ist eine zweite Decke oder eine Sammelwanne über dem Mikroskop sehr empfehlenswert, vorzugsweise verbunden mit einem Wassersensor, der Lecks frühzeitig anzeigt.

Vibrationen Die Bildqualität wird durch Vibrationen beeinträchtigt, daher sollten diese mit größter Sorgfalt auf ein Minimum reduziert werden. Ein guter Anfang für eine vibrationsfreie Umgebung ist gemacht, wenn sich keine Schüttler, Ultrazentrifugen, Pumpen, Kompressoren, Kühlschränke, Warenautomaten, Autoklaven oder Aufzüge in der Nähe der Mikroskope befinden. Starke automatische Türschließer sollten ebenfalls entfernt werden. Für komplexe mikroskopische Aufbauten ist es weiter empfehlenswert, moderne optische Tische zu benutzen. Machen Sie sich außerdem die Vibrationsquellen innerhalb des Mikroskopieräumens bewusst, wie zum Beispiel, Pumpen, Multiphoton-Stromversorgung, Multiphoton-Laserkühler oder Ventilatoren von Inkubationskammern. Der Kontakt von Hardwarekomponenten mit den Wänden sollte eben-

falls vermieden werden. Sogar indirekter Kontakt über Elektrokabel kann Vibrationen übertragen. In diesem Fall sind mit Steckdosen ausgestattete Rahmengestelle für Instrumente hilfreich, um die Übertragung von Vibrationen von der Wand zum Gerät zu unterbinden.

Elektrizität und Gase Eine Skizze des Mikroskopieräumens und der Infrastruktur sollte zusätzlich zu Temperatur- und Vibrationsaspekten, auch Pläne für die Strom- und Gasversorgung enthalten. Die Anzahl und Position der Steckdosen im Raum, so wie die Zahl der unabhängigen Schaltkreise oder Sicherungen müssen im Vorfeld bestimmt werden. Dabei sollten Sie vorausplanend die Möglichkeit einer zukünftigen Ergänzung der Systeme durch weitere Geräte berücksichtigen (z. B. Gasmischer, Pumpen, Mikromanipulatoren, Inkubationskammern, chirurgische Ausstattung usw.). Es ist wichtig zu überlegen, ob eine unterbrechungsfreie Stromversorgung für sensible Geräte notwendig ist. Seien Sie sich aber darüber im Klaren, dass ein Gerät, das über eine unterbrechungsfreie Stromversorgung läuft, nicht durch den Not-Aus-Schalter abgeschaltet wird! Sammeln Sie zu einem frühen Zeitpunkt Informationen über den Not-Aus-Schalter: Ermitteln Sie, was alles betroffen ist (z. B. Strom und einige Gase) und wie die Abläufe zur Wiederinbetriebnahme sind.

Das Licht im Raum ist ebenfalls von Bedeutung. Einige Nutzer bevorzugen dimmbare Lampen, andere kleine Tischleuchten. Für einige Anwendungen (z. B. externe Detektoren) müssen die Räume vollständig dunkel sein. Dafür sollten an Türfenstern und an den Türen Bürstendichtungen angebracht werden. In Räumen, in denen gemäß Gentechnikverordnung bestimmte Sicherheitsregeln gelten, ist die permanente Abdeckung von Türfenstern möglicherweise nicht erlaubt. In diesem Fall sind Rollos, die von außen geöffnet werden können, eine Alternative.

Schlussendlich muss auch die für die Experimente notwendige Gasversorgung geplant werden. Druckluft für vibrationsfreie Tische oder Gasmischer (für CO₂) sind Standard, aber Gashähne mit unterschiedlichen Druckbereichen für den Betrieb können zusätzlich notwendig sein. CO₂ wird eingesetzt für die Lebendzellmikroskopie und Carbogen (5% CO₂, 95% O₂) für akute Schnittpräparate. In einigen Fällen wird auch N₂ benötigt. Finden Sie heraus, ob das Not-Aus auch die Gasversorgung unterbricht und, ob Sauerstoffsensoren im Raum erforderlich sind. Neben der Position der Gashähne im Raum muss abhängig vom Gasverbrauch eine zentrale oder lokale Versorgung über Gasflaschen eingeplant werden.

Mitarbeiterbesetzung des Gerätezentrums

Im Juni 2015 hat GerBI eine Umfrage unter seinen Mitgliedszentren durchgeführt, um die gegenwärtige Situation in Bezug auf Mitarbeiter- und Geräteausstattung zu untersuchen. 31 Zentren nahmen an der Befragung teil, 27 wurden in die Datenauswertung einbezogen.

Die Größe von Imaging-Zentren variiert in Deutschland stark. Sie reicht von zwei Geräten, die von einer Person betreut werden bis zu 30 Geräten mit fünf bis sieben zuständigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (Abb. 2). Es gibt eine Tendenz hin zu

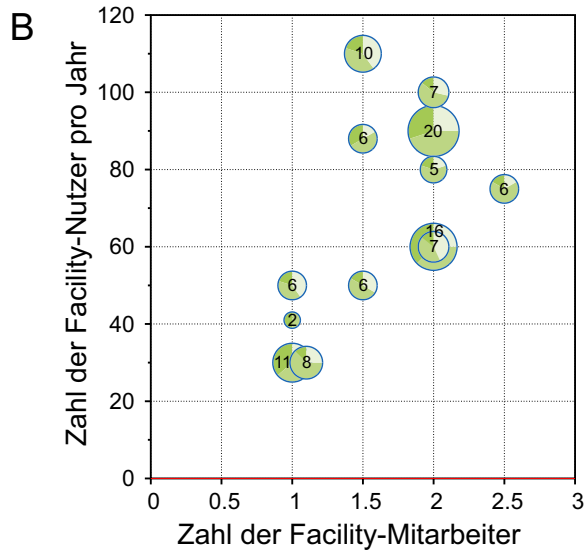
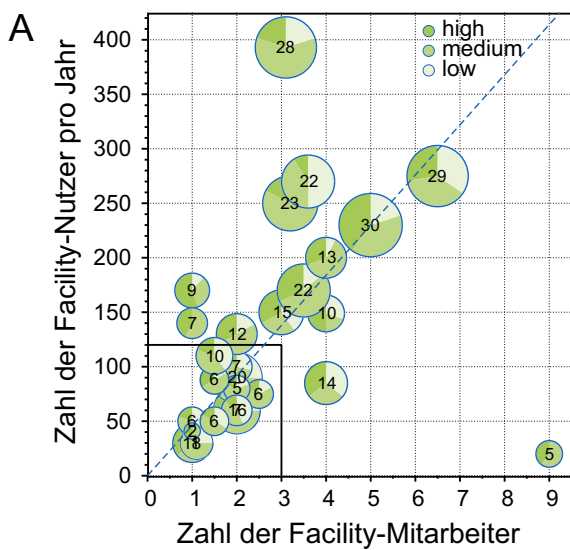


Abbildung 2: Merkmale einer repräsentativen Gruppe deutscher Imaging-CFs. (A) Aufgetragen ist die Nutzerzahl pro Jahr (y-Achse) gegen die Anzahl an unterstützenden CF-Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (x-Achse). Jeder Kreis stellt eine CF dar. Die Größe der Kreise gibt die Zahl der Geräte vor Ort wieder, die im Kreis steht. Die Kreis-segmente zeigen die Anteile von mittleren und komplexen sowie einfachen Systemen. Die Zuordnung wurde wie folgt vorgenommen: Komplex (high level system, HS): Höchstauflösende (Superresolusion-) Mikroskopie, Fluoreszenzkorrelationsmikroskopie, Fluoreszenz-

lebenszeitmikroskopie, Multiphoton- und nichtlineares Imaging, Lichtblatt-Mikroskopie, Laser-Capture-Mikrodissektion; mittel (medium level system, MS): Punktscanning- und Spinning-Disk-Konfokalmikroskopie, interne Totalreflexionsfluoreszenzmikroskopie, Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer-Imaging; einfach (low level system, LS): Weitfeld-, Dekonvolution-, Stereo-Mikroskopie. Die gestrichelte Linie zeigt das mittlere Nutzer-Mitarbeiter-Verhältnis (Median). (B) Vergrößerte Ansicht des in (A) gezeigten Bereiches.

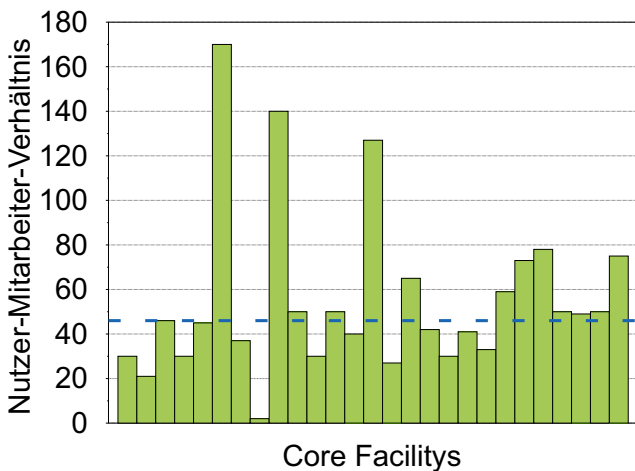


Abbildung 3: Nutzer-Mitarbeiter-Verhältnis in deutschen ALM-CFs. Jeder grüne Balken stellt eine CF dar. Die blaue Linie zeigt den Median.

Zentren mit ein bis zwei Angestellten, wobei die Zahl der Geräte innerhalb dieser Gruppe von zwei bis 20 variiert. Entsprechend unterscheiden sich auch der Umfang und die Qualität der Betreuung, die diese CFs leisten können, von Fall zu Fall. Die Imaging-Facility, die in Abb. 2A durch den Kreis in der rechten unteren Ecke gekennzeichnet ist (fünf Geräte, neun Angestellte), ist auf Hochdurchsatz-Screening spezialisiert und stellt daher einen Spezialfall dar.

Im Median beträgt das Nutzer-Mitarbeiter-Verhältnis, das wir aus diesem Datensatz berechnen konnten, 46. Zwölf der beteiligten CFs liegen darunter (Abb. 3). Bezüglich des Erfahrungsniveaus des CF-Personals zeigte die Umfrage, dass alle Zentren mindestens eine promovierte Person beschäftigen; insgesamt

sind 69% des Personals an CFs promoviert, was die Notwendigkeit wissenschaftlicher und Forschungs-Expertise in CFs widerspiegelt.

Während des 6. Jahrestreffens der GerBI-Community im Juli 2015 wurden auf der Grundlage dieser Daten Empfehlungen für die personelle Ausstattung von Imaging-CFs diskutiert und von den Teilnehmern einstimmig angenommen. Ein Nutzer-Mitarbeiter-Verhältnis von 45:1 wird als das maximal mögliche angesehen, um eine adäquate Betreuung an durchschnittlich anspruchsvollen Systemen zu gewährleisten. Ein niedrigeres Verhältnis gilt für komplexere Systeme wie Superresolutions-Mikroskope. Darüber hinaus bestand Einigkeit bezüglich der Empfehlung, dass ein Gerätezentrum mindestens zwei Beschäftigte haben sollte, um durchgängigen Betrieb und die Abdeckung von Urlaubs- und Krankheitszeiten zu gewährleisten.

Insgesamt folgt aus den Daten, dass CFs häufig am oder sogar jenseits des Limits ihrer Personalkapazitäten betrieben werden. In diesem Zusammenhang ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass die Zahl der verfügbaren Geräte alleine nicht gewährleistet, daß die Nutzer effektiv und erfolgreich mikroskopieren können. Vielmehr ist eine ausreichende Anzahl von Personen, die die Nutzerinnen und Nutzer anleiten und die Funktionstüchtigkeit der Instrumente garantieren, entscheidend.

Daher war es unser Ziel, auch ein optimales Gerät-Mitarbeiter-Verhältnis zu bestimmen. Dazu haben wir Empfehlungen im Rahmen einer weiteren Umfrage unter den Teilnehmern der obengenannten Tagung gesammelt. Verschiedene Prozentsätze eines Vollzeitäquivalents (full time equivalent, FTE) werden benötigt, um eine angemessene Betreuung in Abhängigkeit von der Komplexität des Mikroskops zu gewährleisten. Optimale Gerät-Mitarbeiter-Verhältnisse wurden abgeschätzt, indem 50% durchschnittliche Nutzung oder zwei bis drei Nutzerinnen

TABELLE 1. GerBI-Empfehlungen für die personelle Besetzung von ALM-CFs.

Empfehlung	FTE	Basierend auf
Minimum	11 FTE pro 45 Nutzerinnen und Nutzer; 2 FTE pro CF; mindestens 1 FTE mit Promotion	Mittleres Nutzer-Mitarbeiter-Verhältnis (GerBI-Umfrage im Juni 2015, s. Abb. 2 und 3)
Optimum	pro LS-System: 17%/FTE; pro MS-System: 28%/FTE; pro HS-System: 53%/FTE	Umfrage unter den Teilnehmern der Jahrestagung der GerBI-Community 2015

(FTE: Vollzeitäquivalent; LS: einfaches System; MS: mittleres System; HS: komplexes System; s. a. Legende zu Abb.2).

TABELLE 2: Liste von Test-Messungen zum Erhalt der Mikroskop-Performance

Quelle des Leistungs-Rückgangs	Performance-Test	Zeit	Praktische Erwägungen
A Objektiv	1) Linsenoberfläche visuell untersuchen 2) PSF-Messungen	1) 5 min 2) 15 min	Reinigen; falls nötig über Nacht in wässrige Reinigungslösung hängen.. PSF mit anderer Linse messen, um Schaden zu lokalisieren. Wenn PSF mit Ersatzobjektiv in Ordnung ist, erstes Objektiv zur Reparatur geben. Wenn PSF mit Ersatzobjektiv die gleichen Abweichungen zeigt, dann Test B2, D, E, F, und H durchführen.
B Beleuchtung	1) Stabilität über die Zeit 2) Homogenität der Felddausleuchtung 3) Stärke	1) 3h 15min 2) 5 min 3) 1 min	B, E, und F überprüfen. Empfohlene Vergrößerungs- oder Zoom-Einstellungen nutzen, Lochblende (pinhole) öffnen, Strahlengang der Beleuchtung neu ausrichten und A, D, und E prüfen. Strahlengang der Beleuchtung neu ausrichten und Linsen bzw. Filter im Strahlengang reinigen. Lichtquelle und Faser ersetzen.
C Farbabweichung	Messung von Farbabweichungen in x-, y-, und z-Richtung	15 min	Wechsel der dichromatischen Spiegel zwischen den Kanälen vermeiden. A und B2 prüfen.
D Lochblende (pinhole)	Position der Lochblende prüfen	5 min	Intensität von sub-resolution beads messen. Wenn die Intensität mit Vergrößerung des Blendendurchmessers von 1 AU auf > 2 AU nicht um mehr als den Faktor 3 zunimmt, ist die Position gut. Ist die Zunahme größer, Lochblendenposition korrigieren.
E Scanner	Uniformität des Feldes scannen	15 min	Empfohlenen Zoom und Geschwindigkeit nutzen. Außerdem F und H prüfen.
F Z-Antrieb	1) Stabilität über die Zeit 2) Präzision beim wiederholten Anfahren einer Position	1) 20 min 2) 5 min	Sicherstellen, dass der Probenstisch fest montiert ist, der Joystick auf "keine Bewegung"-Position und die Probe auf Raumtemperatur. Test auf Stabilität wenn alle Pumpen, Perfusionsysteme, Heizgeräte usw. abgeschaltet sind und die Klimaanlage oder Lüftung aus ist. Andernfalls das Mikroskop durch die Staubabdeckung vor Zugluft schützen. H prüfen.
G Detektor	1) Dunkelrauschen des Gerätes messen. 2) SNR und Variationskoeffizient messen	1) 5 min 2) 10 min	Auch B, E, F, und H prüfen.
H XY-Translations-Tisch	1) Stabilität über die Zeit 2) Präzision beim wiederholten Anfahren einer Position	1) 20 min 2) 5 min	Wie bei F. F prüfen.

und Nutzer pro Gerät und Tag angenommen wurden (Tabelle 1). Möglicherweise genügt eine geringere Mitarbeiterzahl, wenn ein Gerätezentrum mehrere identische Mikroskope beherbergt oder wenn nur wenige, häufig wiederkehrende Personen ausgebildet und betreut werden müssen. Ein größerer Personalstab ist hingegen notwendig, wenn auch eine Betreuung in der Bildverarbeitung und -auswertung nachgefragt ist. Auch eine CF, die ihren Schwerpunkt auf individuelle und kundenspezifische Nutzerbetreuung einschließlich der Einrichtung neuer oder der Mo-

difikation existierender Imaging-Methoden legt bzw. Hilfe bei der Probenvorbereitung und individuelle BildanalySELösungen anbietet, benötigt mehr Personal.

Beurteilung der Performance von Geräten

Eine der Hauptaufgaben einer Imaging-CF ist es, die Leistung der mikroskopischen Systeme, die in der Einrichtung stehen, zu verfolgen und optimal zu erhalten. In einem Umfeld mit vielen

Nutzerinnen und Nutzern sind Mikroskope anfällig für Kontamination, Dejustage oder sogar Beschädigung optischer Bauteile. Regelmäßige Systemüberprüfung sollte zur Arbeitsroutine gehören und z. B. die Messung von Punktspreizfunktion (point spread function, PSF), Laserstärke, Ausleuchtung des Sichtfeldes, Detektorempfindlichkeit und Signal-Rausch-Verhältnis (signal to noise ratio, SNR) sowie des Variationskoeffizienten beinhalten (Cole et al., 2011; Cole et al., 2013; Gelman und Rietdorf, 2010; Hibbs, 2006; Stack et al., 2011; Theer et al., 2014; Zucker und Price, 2001; Zucker und Price, 1999). Solche Tests helfen, wenn sie regelmäßig durchgeführt werden, häufig dabei, beschädigte oder dejustierte mikroskopische Bauteile zu identifizieren, noch bevor sie die Qualität der Nutzerdaten signifikant beeinträchtigen. Hardware-Defekte treten oft an Objektiven, Beleuchtungseinheit, Scanner, Lochblende (pinhole) und x/y/z-Translationsvorrichtungen. Häufige Quellen nachlassender Geräteleistung sowie Maßnahmen, die bei der Problemidentifizierung helfen können, sind in Tabelle 2 aufgelistet. Es ist wichtig festzuhalten, dass jedwede Fehlersuche nur dann erfolgreich ist, wenn alle anderen Parameter (insbesondere die Qualität der Testpräparate) gleich bleiben und wenn die Ausgangs-Performance des Systems bekannt ist. Darüber hinaus ist es für die meisten der erwähnten Tests wichtig, das Mikroskop deutlich vor der Messung einzuschalten. Zu diesem Zweck sollte die benötigte Aufwärmzeit des Systems bestimmt werden, z. B. indem die Stabilität der Position eines fluoreszierenden Partikels (bead) über eine Zeitspanne von 15 Minuten (Tabelle 2, Spalte H1) oder mittels eines Multipositions-Experimentes verfolgt wird (Tabelle 2, Spalte H2). Nach dem Anschalten des Mikroskops wird die sichtbare Gesamtverschiebung der beads innerhalb eines bestimmten Zeitfensters aufgenommen. Das Gerät sollte mindestens für die Zeitspanne aufgewärmt werden, die notwendig ist, um diese Verschiebung zu minimieren (oder die eine sinnvolle Näherung dieses Zeitraumes darstellt). Abhängig vom Grad der Motorisierung und der benutzten Lichtquelle können die Aufwärmzeiten erheblich variieren. Häufig beobachtete Aufwärmzeiten fortgeschrittener Lichtmikroskope belaufen sich auf bis zu drei Stunden. Leider gehören auch Software- und Computerprobleme zu den häufigsten Gründen für Funktionsfehler. Sie sind jedoch schwer vorhersagbar und müssen in vielen Fällen vom Mikroskophersteller gelöst werden.

Eine regelmäßige Durchführung aller Überprüfungen und Kalibrierungen, die in Tabelle 2 aufgelistet sind, nimmt eine beträchtliche Menge Imaging-Zeit und Personaleinsatz in Anspruch. Manche CFs beschäftigen studentisches Personal für einen Teil der Routineabläufe. Welche Kalibrierungen sinnvoll sind und wie häufig sie durchgeführt werden sollten, ist von Einrichtung zu Einrichtung unterschiedlich. Dies hängt von der Zahl der Nutzerinnen und Nutzer und deren Erfahrungsniveau ebenso ab, wie von der Art der Experimente, die sie durchführen. Zusätzlich ist es sinnvoll, die Ergebnisse von Performance-tests in einer Datenbank oder einem Datenmanagementsystem zu speichern. Dadurch wird es möglich, Veränderungen, z.B. in der Form der PSF, der Feldausleuchtung, der Laserstärke usw., über die Zeit zu verfolgen. Für die Auswertung von Performance-tests und das Management der entsprechenden Daten sind verschiedene Bildanalysewerkzeuge und -makros erhältlich (MetroloJ/Fiji, (Hng und Dormann, 2013), PSFj (Theer et al.,

2014)). Idealerweise sollten die standardisierten Abläufe für Performance-tests gemeinsam mit Ingenieuren der Herstellerfirma etabliert werden. Zu diesem Zweck wäre es extrem hilfreich, wenn Mikroskophersteller erfahrenem CF-Personal Testproben und -protokolle zur Verfügung stellen, um eine eigenständige, qualifizierte Diagnose von Leistungsproblemen zu ermöglichen.

Sicherheitsaspekte

Mikroskopierräume müssen primär den allgemeinen und Arbeitssicherheitsregeln des jeweiligen Instituts entsprechen, so wie jeder andere Raum, in dem sich Personal aufhält. Alle Sicherheitsaspekte der Mikroskopierräume müssen sorgfältig beachtet und mit den Sicherheitsbeauftragten der jeweiligen Institution diskutiert werden. Einige Sicherheitsaspekte, die spezifisch für Mikroskopierräume sind, möchten wir hier jedoch kurz ansprechen.

Lasersicherheit Die meisten der für mikroskopische Anwendungen gebräuchlichen Lasergeräte gehören zu den Klassen 3B und 4 und haben das Potenzial, Menschen zu verletzen. Kommerziell erhältliche Systeme erfüllen hohe Lasersicherheitskriterien und sind so gebaut, dass Nutzerinnen und Nutzer nicht dem Laserlicht ausgesetzt sind. Besondere Vorsicht ist dann geboten, wenn Imagingsysteme spezialangefertigt sind, um den Anschluss externer Laser im freien Raum zu ermöglichen. Der Kontakt mit einem direkten Laserstrahl (Klasse 3B) oder sogar einem indirekten Laserstrahl (Klasse 4, z. B. reflektiert durch eine matte Oberfläche) kann zu Verletzungen von üblicherweise Augen oder Haut führen. Darüber hinaus müssen sekundäre Gefahren, wie z. B. laserinduziertes Feuer, in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn entflammare Flüssigkeiten (wie Ethanol) in der Nähe gelagert werden. Raum und Gerät müssen mit international erkennbaren Laserlicht-Warnplaketten gekennzeichnet sein. Eine Sicherheitsbeauftragte oder ein Sicherheitsbeauftragter mit Spezialisierung auf Lasersicherheit muss den Raum und das Mikroskop untersuchen und zertifizieren, bevor der Nutzerbetrieb aufgenommen werden kann. Weiter ist es empfehlenswert, dass das Personal des Gerätezentrums ein Lasersicherheitstraining absolviert, um offiziell als Lasersicherheitsbeauftragte agieren zu können.

Gassicherheit Lebendzellmikroskopie ist eine sehr stark nachgefragte Technik, die eine CO₂-angereicherte (5%) Atmosphäre in der Inkubationsvorrichtung am Mikroskopisch erfordert. Die notwendige CO₂-Versorgung im Raum kann als feste Gaszufuhr mit verschiedenen Drücken (gewöhnlich 1 bar) oder in Form von Gasflaschen (10-25 l, 150-200 bar) installiert werden. Im Falle eines Defekts an den Gasventilen kann die CO₂-Konzentration im Raum schnell ansteigen, ganz besonders bei Verwendung von Hochdruckgasflaschen. CO₂-Konzentrationen über 1000 ppm verursachen Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten. Konzentrationen über 5000 ppm können die Gesundheit dauerhaft schädigen und Konzentrationen über 50000 ppm führen zu Vergiftung und Tod. Aus diesem Grund müssen der Raum und die CO₂-Versorgung von auf Gassicherheit spezialisierten Si-

cherheitsbeauftragten begutachtet werden. Abhängig von der Größe des Raumes, der Menge an gelagertem CO₂ und der Raumbelüftung kann es notwendig sein, ein CO₂-Monitoring- und -Alarmsystem einzubauen. Die Sicherheitsaspekte anderer Gase, die unter Umständen im Zusammenhang mit mikroskopischen Untersuchungen genutzt werden (z. B. O₂, N₂, Gase zur Betäubung von Tieren usw.) können im Rahmen dieses Textes nicht besprochen werden.

Eine weitere Gefahr, die in die Kategorie Gassicherheit im weiteren Sinne fällt, ist die Explosion einer Quecksilberbasierten Lichtquelle. In diesem Fall füllt sich der Luftraum mit giftigem Quecksilberdampf, weswegen der Raum umgehend evakuiert werden muss. Moderne LED-basierte Lichtquellen sind Quecksilberlampen überlegen und werden diese wahrscheinlich in den meisten mikroskopischen Anwendungen in den kommenden Jahren ersetzen.

Biosicherheit Die allgemeinen Sicherheitsregeln, die für jeden Bereich gelten, der dem Kontakt mit genetisch veränderten Organismen (GMOs) ausgesetzt ist, finden natürlich auch in Mikroskopierräumen Anwendung. Die Dokumentation in Bezug auf GMOs liegt üblicherweise in der Verantwortung der Anwenderin oder des Anwenders (Gruppenleitung, PIs). Das Imaging-Zentrum muss jedoch festhalten, welche Typen von GMOs im Rahmen der Nutzung untersucht werden. Eine Dokumentation dazu kann bereits in das Anmelde- und Buchungsverfahren integriert werden, in dessen Verlauf Nutzerinnen und Nutzer angeben müssen, mit welcher Art biologischer Proben sie arbeiten. In besonderen Fällen, die erweiterter Biosicherheitsvorkehrungen bedürfen (z. B. Forschung an ansteckenden Humanpathogenen), muss der Mikroskopierraum in enger Zusammenarbeit mit den Sicherheitsbeauftragten des Instituts für die Nutzung unter den biologischen Sicherheitsstufen BSL 2, 3 oder 4 zertifiziert werden. Die entsprechenden Regularien variieren abhängig von Land, Pathogen und der Art der Untersuchung. Bezüglich der Desinfektion von Arbeitsbereichen mit erhöhter Sicherheitsstufe gelten allerdings generell strenge Regeln: Jegliches Gerät und Material muss sterilisiert werden, bevor es den Biosicherheitsbereich verlässt. Die mikroskopische Ausstattung muss für die jeweilige Desinfektionsprozedur geeignet sein. Des Weiteren müssen alle Oberflächen zur Desinfektion leicht zugänglich sein, falls versehentlich etwas verschüttet wird. Alle Kabel müssen daher sorgfältig verstaut werden, so dass nichts auf dem Boden oder den Tischen liegt. Auch die Löcher im optischen Tisch müssen in der Regel abgedeckt werden. Wenn das Tragen einer vollständigen Gesichtsmaske oder einer Schutzbrille notwendig ist (BSL 3 und 4), schränkt dies die Fähigkeit ein, die Probe durch das Okular zu betrachten. Es ist möglich, für solche Fälle beim Hersteller spezialangefertigte Okulare mit einer sehr langen Brennweite in Auftrag zu geben. Außerdem empfiehlt es sich, die zur Wartung der Mikroskope notwendigen Werkzeuge innerhalb des Sicherheitsbereiches aufzubewahren. Einige Sicherheitsabläufe können die mikroskopischen Untersuchungen beeinträchtigen, z. B. sollten die automatischen Tests der vorgeschriebenen Notbeleuchtung nicht zeitgleich mit empfindlichen mikroskopischen Aufnahmen erfolgen. Weiter kann die notwendige hohe Luftaustauschrate die Temperaturstabilität beeinträchti-

gen (s. oben). Im Falle durch den Luftraum übertragbarer Pathogene ist die Dekontamination durch Begasung mit H₂O₂-Dampf die Methode der Wahl, beschädigt aber optische Komponenten, so dass über alternative Methoden nachgedacht werden muss.

Eine sorgfältige Umsetzung der hier erwähnten Sicherheitsvorkehrungen ist entscheidend, um das Risiko von Gesundheitsschäden beim Gebrauch von Mikroskopen zu minimieren. Jede Anwenderin und jeder Anwender muss in die potenziellen Gefahren und Sicherheitsvorschriften in Mikroskopierräumen eingeführt werden. Zur Absicherung sollten alle Nutzerinnen und Nutzer ein umfassendes Dokument über die „Nutzungsbedingungen“ unterzeichnen, das allgemeine und mikroskopie-spezifische Vorschriften abdeckt. Zusätzlich müssen alle Sicherheitsaspekte im Rahmen der Einführung erneut durchgegangen werden. Die Einhaltung einiger Sicherheitsvorschriften wie Laser- und Biosicherheit erfordert die Durchführung eines jährlichen Nutzertrainings. Dadurch werden der Aufbau und die Erhaltung eines hohen Sicherheitsstandards für maximale Arbeitssicherheit gewährleistet.

Verwaltung

Finanzieller Rahmen Einige Aspekte der Verwaltung einer Core Facility müssen mit größter Aufmerksamkeit geplant werden, um sicherzustellen, dass die Imaging-CF langfristig reibungslos und nachhaltig läuft. Einer dieser Aspekte ist die Art der Finanzierung der CF, für die es verschiedene Optionen gibt. Aus Sicht der CF ist die vollständige Finanzierung über die Institution, die die Geräte beherbergt, der einfachste Weg. In den meisten Fällen erheben diese Zentren keine Gebühren für ihren Service (Gerätenutzung und Betreuungszeit). Dieses Modell funktioniert jedoch nur, wenn die CF nur internen Nutzern und ihren Kooperationspartnern dient. Sobald eine größere Anzahl externer Forscher die CF nutzt, wird die Institution ein Interesse an der Erhebung von Nutzungsgebühren haben.

Solche Gebühren zu implementieren hat verschiedene Vorteile. Erstens sind sie ein transparenter Weg, um die Kosten wissenschaftlicher Arbeit und Ausstattung aufzuzeigen. Des Weiteren schätzen die Nutzerinnen und Nutzer der Einrichtung den Zugang eher, halten sich strikter an die reservierten Zeitfenster und sind umsichtiger, wenn sie für die Nutzung von Geräten bezahlen müssen. Außerdem sind Nutzungsgebühren der Schlüssel zum Open-Access-Konzept: Sie eröffnen externen Wissenschaftlern den Zugang zur CF und unterstützen somit die Nutzung und das Teilen von Geräten. Wenn Gebühren erhoben werden, ist eine Vollkostenkalkulation (full economic costing, fEC) die Grundlage für die Festlegung von Nutzungsgebühren. Sie ermöglicht die Entscheidung, welche Posten von der Nutzergemeinschaft der CF zu tragen sind und welche Kosten bezuschusst werden. Häufig trägt die beherbergende Institution einen Teil der Kosten für die Nutzung durch interne Anwenderinnen und Anwender, während externe Forschende Gebühren entrichten müssen. In Deutschland besteht die Möglichkeit, Kosten für die Nutzung von CFs in Finanzierungsanträgen an die DFG geltend zu machen. Abhängig von Instrumententyp und Betriebsmodus reichen die anrechenbaren Beträge, die die DFG 2011 veröffent-

licht hat, von 15 bis 100 Euro pro Stunde (http://www.dfg.de/formulare/55_04/55_04_de.pdf).

Innerhalb der Vollkostenkalkulation können direkte Kosten, die durch die Nutzung der CF verursacht werden und indirekte Kosten, die für die Finanzierung der Infrastruktur entstehen, sowie die Mehrwertsteuer (soweit anfallend) unterschieden werden. Die vollständigen Kosten des Betriebes einer Forschungsinfrastruktur setzen sich aus mehreren Posten zusammen: 1. Wartungsverträge, 2. Ausstattungsbezogene Kosten, 3. Personal der Einrichtung und 4. Wertverlust der Ausstattung. Im Folgenden werden diese Kostenpunkte erklärt und eine Beispielrechnung für ein „typisches“ Konfokal-Laserserrastermikroskop (Laser Scanning Confocal Microscope, LSCM) vorgestellt.

1. Serviceverträge, die den Ersatz des Lasers beinhalten sind teuer, aber für stark genutzte CFs empfehlenswert. In Deutschland belaufen sich die Kosten für einen Standard-LSCM-Vertrag auf etwa 30 TEUR pro Jahr.
2. Die Nutzung der Geräte verursacht ausstattungsbezogene Kosten, wie Ausgaben für Reparaturen (z. B. Linsen), Kleingeräte (z. B. Objektive und Tischhalterahmen) sowie Verbrauchsmaterial (z. B. Filter, Lampen, Immersionsflüssigkeit). Über den Daumen gepeilt müssen ausstattungsbezogene Kosten von etwa 10 TEUR pro Gerät und Jahr einkalkuliert werden.
3. Die permanente Anwesenheit gut ausgebildeten Personals ist entscheidend, um „state-of-the-art“ Geräte zu unterhalten. Durchschnittlich zwei Stunden pro Woche werden benötigt, um ein Gerät gründlich zu warten (z. B. Reinigung, Justagen, Messung der Laserstärke und der PSF). Das addiert sich auf zu 100 Stunden/Jahr (zwei Stunden mal 50 Wochen). Darüber hinaus wird Personal permanent für die Nutzerbetreuung benötigt. Durchschnittlich verursacht jede Stunde Nutzung fünf Minuten Betreuungszeit durch CF-Personal, was sich dann zu 167 Stunden/Jahr aufaddiert (5 min mal 8 Stunden/Tag mal 5 Tage/Woche mal 50 Wochen/Jahr). Abhängig von der Institution werden sich die Personalkosten auf etwa 50 EUR/Stunde belaufen. Im Beispiel des LSCM entstehen somit 13,4 TEUR jährlicher Personalausgaben (267 Stunden/Jahr, 50 EUR/Stunde).
4. Der Wertverlust kann abhängig von der Institution unterschiedlich berechnet werden. Für Mikroskope gilt gewöhnlich eine Abschreibungszeit von drei bis 13 Jahren. Bei einem LSCM, das ursprünglich für 500 TEUR angeschafft wurde, wird ein Wertverlust von 71,4 TEUR/Jahr angenommen (500 TEUR/7 Jahre).

Die direkten Kosten für den Betrieb eines LSCM können jetzt als die Summe der Ausgaben für Servicevertrag (30 TEUR/Jahr), ausstattungsbezogene Kosten (10 TEUR/Jahr), Personalkosten (13,4 TEUR) und Abschreibung (71,4 TEUR/Jahr) berechnet werden. Folglich betragen die direkten Kosten für den Betrieb eines LSCM rund 124,8 TEUR pro Jahr. Wie zuvor erwähnt, müssen indirekte Kosten sowie Mehrwertsteueraufwand (z.B. für externe Nutzung) für die Deckung der Gerätekosten ebenfalls berücksichtigt werden. Je nach Institution werden Betriebskosten (z. B. für Raummiete, Elektrizität, Heizung/Kühlung, Verwaltung) von einem Zuschlag abgedeckt, der etwa 30% der direkten Kosten betragen kann.

Volle Geräteauslastung wird in Maschinenstunden gerechnet und definiert die Zahl an Nutzungsstunden pro Jahr, die einer hundertprozentigen Auslastung entspricht. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass ~1600 Maschinenstunden pro Jahr (~40 Wochen/Jahr mal 5 Tage/Woche mal 8 Stunden/Tag) einer hundertprozentigen Auslastung entsprechen. Diese Abschätzung berücksichtigt wöchentliche Wartungszeiten und sonstige Zeiten, in denen das Gerät abgeschaltet ist, bereits. Der Nutzungspreis bei voller Geräteauslastung wird dann berechnet, indem man die Summe direkter und indirekter Kosten durch 1600 Stunden teilt. Im Beispiel des LSCM bedeutet dies, dass, unter Annahme voller Geräteauslastung durch interne Nutzung, direkte Kosten in Höhe von 124,8 TEUR/Jahr durch 1600 Stunden geteilt werden. Der resultierende Nutzungspreis pro Gerätestunde beläuft sich auf 78 EUR.

Einige Förderinstitutionen gestatten es nicht, den Wertverlust der Geräte in die Kostenkalkulation einzubeziehen. Im LSCM-Beispiel würden die Gebühren pro Gerätestunde folglich auf das typische Niveau von Nutzungspreisen für interne Nutzung im Bereich von 33 EUR/Stunde fallen. Im Gegensatz dazu müssen externe Nutzerinnen und Nutzer mit rund 120 EUR/Stunde – um beim Beispiel des LSCM zu bleiben - die vollen Kosten tragen (30% Zuschlag für indirekte Kosten und 19% Mehrwertsteuer eingeschlossen).

Einige Einrichtungen sehen neben internen und externen Nutzerinnen und Nutzern eine dritte Nutzergruppe, die der „Kooperationspartner“ vor. Die zugrundeliegende Idee ist, für alle Gruppen die gleiche Kostenbasis anzuwenden, aber verschiedene Posten in die jeweilige Preisberechnung einzubeziehen. Externe bezahlen beispielsweise die vollen Kosten, während Kooperationspartner keine indirekten Kosten tragen, und für Interne weder indirekte Kosten noch der Wertverlust der Geräte berechnet wird.

Sehr häufig finden sich in einer CF mehrere vergleichbare Geräte. Unserer Erfahrung nach ist es hilfreich, Nutzungspreise als Mischpreis für Gerätegruppen zu berechnen statt für einzelne Geräte. Wir ordnen vergleichbare Geräte in Gruppen, z. B. LSCMe oder Lebendzell-Weitfeldsysteme und berechnen den Nutzungspreis in einer Mischkalkulation unter Einbeziehung der Kosten aller Geräte der Gruppe. Andernfalls würde die jährliche Neuberechnung des Nutzungspreises zu beträchtlichen Schwankungen sowie zu Unterschieden zwischen technisch vergleichbaren Geräten führen. Mit einer Mischkalkulation können für ähnliche Geräte ähnliche Preise angeboten werden. Dadurch erhalten Forschende die Möglichkeit, die Wahl des Gerätes einzig von der Eignung für die geplante Untersuchung abhängig zu machen und nicht vom Nutzungspreis.

Wir möchten darauf hinweisen, dass in diesem Beispiel keine Kosten für Bildanalyse oder Training von CF-Personal, inkl. Reisekosten, einkalkuliert sind. Der letztgenannte Punkt bezieht sich auf das sehr wichtige Thema der Fortbildung und Wahrung der fachlichen Expertise in CFs (s. unten).

Nutzungsbedingungen Unabhängig von der Größe einer ALM-CF und der Zahl der gemeinsam genutzten Geräte ist es klar, dass jede Nutzergemeinschaft sich auf ein Regelwerk verständigen muss, das eine effiziente und nachhaltige Nutzung des Zentrums erlaubt. Es ist außerordentlich empfehlenswert, diese Leitlinien in

schriftlicher Form festzuhalten, so dass Nutzerinnen und Nutzer, darunter auch die PIs, sie lesen und ihnen zustimmen können. In Fällen, wo die ALM-CF Teil einer übergeordneten Technologie-Plattform ist, müssen Nutzerinnen und Nutzer zuerst den allgemeinen Bestimmungen der Technologieplattform zustimmen und, in einem zweiten Schritt, den für die CF spezifischen Nutzungsregeln. Wir sind uns völlig im Klaren darüber, dass nicht alle Situationen, die im täglichen Betrieb einer ALM-CF entstehen mögen, von schriftlichen Regeln abgedeckt werden können. Aus diesem Grund empfehlen wir, einen Absatz hinzuzufügen, der die Anweisung enthält, im Zweifelsfall immer das CF-Personal zu konsultieren. Die folgende Liste enthält typische allgemeine Nutzungsregeln, die in vielen ALM-CFs gelten.

- Sicherheitsregeln
 - Allgemeine Sicherheit
 - Lasersicherheit
 - Sicherheitsabläufe im Zusammenhang mit der Nutzung quecksilberbasierter Lichtquellen
 - Sicherheitsregeln, die für die Arbeit mit GMO gelten.
- Regeln in Bezug auf die Buchung:
 - Wie funktioniert die Buchung, wie ändert oder storniert man Buchungen
 - Wie kann man gebuchte Zeitfenster anbieten, die nicht gebraucht werden
 - Buchungseinschränkungen
 - Zahlungsinformationen (inklusive Gebührenordnung)
- Melden von Problemen
- Melden von Missbrauch der CF durch andere Nutzerinnen und Nutzer
- Verwarnung im Falle des Missbrauchs der CF
- Regeln bezüglich der IT-Infrastruktur und Datenspeicherung
- Danksagungen und Regelungen der Mitautorschaft

Managementsoftware für den Betrieb einer Imaging-Facility

Der Umfang der Software, die für die Verwaltung einer ALM-CF benötigt wird, hängt in höchstem Maße von deren Größe hinsichtlich der Zahl der Geräte und Nutzer ab. Viele Zentren fangen klein an und können zu Beginn schlicht mit Papier und Bleistift organisiert werden. Wenn Einrichtungen wachsen und nach und nach mehr Geräte und – insbesondere externe – Anwenderinnen und Anwender anziehen, wird professionelleres Werkzeug nötig. Für eine große Nutzergemeinschaft sind z. B. Systeme zur Online-Buchung eine Notwendigkeit.

Im Folgenden stellen wir typische Anforderungen zusammen, die Management-Software für Gerätezentren erfüllen sollten.

- Aus Nutzerperspektive:
 - Reservierung und Stornierung von CF-Buchungen
 - Reservierung und Stornierung von Betreuung durch CF-Personal
 - Problembereiche
 - Änderung der Registrierungs- und Kontakt-Daten
- Aus der Perspektive der PIs:
 - Informationen darüber, wie stark Gruppenmitglieder die einzelnen CFs nutzen
 - Informationen über für CF-Leistungen ausgegebene Mittel (falls zutreffend)

- Aus CF-Perspektive:
 - Registrierung der Nutzerinnen und Nutzer im System
 - Regelung des Nutzerzuganges
 - Begrenzung der Länge von buchbaren Zeitfenstern
 - Sperren von Geräten (für Wartungsarbeiten)
 - Abwesenheit von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (Meetings, Krankheit, Urlaub)
 - Fehlernachverfolgung (mit Schnittstellen zu Nutzern und Firmen)
 - Nutzungsverlauf und -statistik
 - Management von Nutzerprojekten
 - Festsetzung von Preisen für Geräte-Nutzung und Betreuung
 - Abgleich von Nutzeridentifikationsdaten zwischen Mikroskop und zentraler IT (z. B. Lightweight Directory Access Protocol, LDAP)
- Aus Verwaltungs- und Management-Perspektive:
 - Integrierte Rechnungsstellung
 - Einfacher Datenexport zur Finanzverwaltungssoftware Dritter
 - Einfacher Zugang zur den Nutzungsstatistiken

Es gibt eine Vielzahl von Programmen, die gegenwärtig für Aufgaben des CF-Managements genutzt werden. Einige Programme decken lediglich die Geräte ab, während einige komplexere, gewöhnlich kommerziell erhältliche Software-Plattformen ein breiteres Spektrum an Optionen bieten. In einigen Fällen werden Programme speziell für eine bestimmte Institution geschrieben und erfüllen dann alle dort auftretenden Anforderungen. Es gibt jedoch auch lizenzfreie Software-Lösungen. Sollten Sie sich für mehr Informationen dazu interessieren, besuchen Sie die GerBI-Wiki-Seite: <http://www.germanbioimaging.org/wiki/index.php/Manufacturers>. Wir empfehlen außerdem, eine Publikation von Kollegen am Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research in Basel (Schweiz) zu Rate zu ziehen, die ein komplexes Nutzermanagementsystem für ihre CFs entwickelt haben: <http://www.imaging-git.com/science/protocols/enhancing-efficiency-resource-use>.

Training von Nutzerinnen und Nutzern der Gerätezentren

Üblicherweise profitieren zwischen 50 und 300 Nutzer pro ALM-CF und Jahr von der wissenschaftlichen Beratung durch die Mitarbeiter der Zentren. Training ist eine der Schlüsselaktivitäten einer CF und muss auf zwei Ebenen angeboten werden: einerseits müssen die Nutzerinnen und Nutzer so ausgebildet werden, dass sie ihre Experimente unabhängig und effizient durchführen können ohne die Arbeit anderer zu beeinträchtigen. Andererseits benötigt aber auch das Personal des Zentrums fortwährendes Training, um in Service und Betreuung stets auf dem neuesten Stand der Technik zu sein (s.a. Kapitel „Sicherung größtmöglicher Expertise in Gerätezentren“). Training ist eine der zeitaufwendigsten Aktivitäten in einem Lichtmikroskopie-Zentrum. Folglich ist es wichtig, Trainingsaktivitäten effizient zu organisieren. Diese können wie folgt kategorisiert werden:

Nutzerberatung Personen, die eine ALM-CF nutzen wollen, benötigen zu Beginn eines Forschungsprojektes Rat zu unterschiedlichen Aspekten der geplanten Untersuchung. Dazu gehören die Probenaufbereitung und die Wahl der Imaging-Technik sowie des passenden Gerätes und der möglichen Farbstoffe. Diese Anforderungen sollten in einem ersten Gespräch diskutiert werden. Anschließend kann das eigentliche Training am Mikroskop erfolgen. Wie oben erwähnt, müssen während des Erstgespräches Informationen über die Nutzungsbedingungen der CF sowie über die Regeln der guten Laborpraxis und relevante Richtlinien des Instituts vermittelt werden. Nutzerberatung ist allerdings eine Aufgabe, die sich über die gesamte Dauer von Projekten erstreckt: Dass ein Nutzer ein Gerät bedienen kann, bedeutet nicht zwangsläufig, dass er in der Lage ist, die Daten korrekt zu interpretieren oder Folgeexperimente abzuleiten. Unterstützung bei der Verbesserung der Datenqualität wird ebenfalls häufig nachgefragt. Nach der Datenaufnahme bitten Nutzerinnen und Nutzer oft um Rat bezüglich der besten Art der Bildanalyse. Abhängig von den Möglichkeiten der CF können diese Personen direkt betreut oder an erfahrene Kollegen bzw. weitere Serviceeinheiten verwiesen werden

Theoretisches Wissen über mikroskopische Techniken

Während einer praktischen Einführung in den Gebrauch von Mikroskopen ist in der Regel nicht genügend Zeit, um viel theoretisches Wissen über mikroskopische Techniken zu vermitteln. Ein solches Wissen würde jedoch dazu beitragen, fehlerhafte Datenaufnahme bzw. -interpretation zu vermeiden. Eine praktische Möglichkeit um sicher zu stellen, dass Anwenderinnen und Anwender ein Minimum an Hintergrundwissen haben, sind verpflichtende Online-Kurse und -Tests wie die von der Australian Microscopy and Microanalysis Research Facility (AMMRF; <http://li155-94.members.linode.com/myscope/>) zur Verfügung gestellten. Erfahrene Forscherinnen und Forscher werden den Test schnell absolvieren, während andere die Gelegenheit haben, sich notwendiges Basiswissen über die Online-Tutorials anzueignen.

Eine andere Möglichkeit des Nutzertrainings sind spezielle Mikroskopie-Kurse. Empfehlungen dazu, wie solche Kurse aufgebaut sein können, finden sich auf der GerBI-Wiki-Page. Hier sind auch Vorlagen für Trainingsmodule und detaillierte Vorschläge bezüglich z. B. Kursinhalte, Schüler/Dozenten-Verhältnisse und Schüler/Geräte-Verhältnisse abrufbar. Dennoch bedarf es individuell abgestimmter Trainingseinheiten für jede Nutzerin und jeden Nutzer, damit er oder sie einen fortgeschrittenen Imaging-Aufbau bedienen und die jeweiligen Fragestellungen bearbeiten kann. Obwohl diese Aufgabe so extrem zeintensiv ist, bleibt sie die effizienteste Art der Wissensvermittlung, ganz besonders in Zentren mit vielen verschiedenen Aufbauten, in denen eine Bandbreite unterschiedlicher Experimente durchgeführt wird.

Eine hilfreiche Struktur für den Ablauf von Nutzertrainings ist die Folgende (basierend auf (Anderson et al., 2007; DeMaggio, 2002; Trogadis, 2006) und Umfragen der GerBI-Arbeitsgruppe 5):

1. Treffen Sie sich mit der Nutzerin oder dem Nutzer und besprechen sie die Anforderungen an das Experiment sowie

Vorwissen und Erfahrung in Bezug auf mikroskopische Untersuchungen. Mit diesen Informationen kann das beste Gerät gefunden und ein maßgeschneiderter Trainingsablauf entwickelt werden. Zusätzlich können Sie Ihr Gegenüber hinsichtlich der Probenvorbereitung beraten. Es ist außerdem wichtig, den nutzerseitigen Bedarf hinsichtlich Bildverarbeitung und Datenmanagement zu erfassen. Folgende Punkte sind bei diesem Treffen zu besprechen: Art und Anzahl der Proben, Probenhalterung, (Fluoreszenz)-Markierung, 2D- oder 3D-Datenaufnahme, lebende oder fixierte Proben, gewünschte Vergrößerung und Auflösung.

2. Vereinbaren Sie einen ersten Trainingstermin, der auf die technischen Details des Gerätes sowie nutzungsrelevante Theorie abhebt. Für diese Sitzung verwenden Sie am besten eine „neutrale“ Probe, so dass die Nutzerin oder der Nutzer nicht durch Fragen, die für das Experiment spezifisch sind, abgelenkt ist. Folgende Punkte sind bei diesem Treffen zu besprechen: An- und Ausschalten des Systems, Aufbau des geeigneten Strahlengangs, Filtereinstellungen, Aufnahmebeschwindigkeit, Pixelgröße, Auflösung und Vergrößerung, Detektoreinstellungen sowie die Frage des Speicherns und Abrufens einer so definierten Konfiguration.
3. In einer folgenden Sitzung sollte die Nutzerin oder der Nutzer gemeinsam mit dem CF-Personal einen für die biologische Fragestellung geeigneten Versuchsaufbau entwickeln. Nun sollte sie oder er eigenes Probenmaterial mitbringen, das neu erworbene Wissen anwenden und das Mikroskop aktiv nutzen. Beim dritten Treffen sollten folgende Punkte besprochen werden: Anpassung der Imaging-Bedingungen an die Nutzerprobe sowie eine Überprüfung, ob die Nutzerin oder der Nutzer in der Lage ist, Imaging-Parameter selbst korrekt einzustellen. Die ersten selbstständig aufgenommenen Bilder sollten diskutiert werden: Was kann bezüglich der Datenaufnahme verbessert werden? Wie können die Bilder interpretiert werden (und wie nicht)? Welche Möglichkeiten für eine weitergehende Analyse gibt es?

Alles in Allem brauchen Forschende in der Regel mehrere Stunden Aufmerksamkeit, bevor sie zuverlässig in der Lage sind, ein Gerät zu bedienen und alleine belastbare Ergebnisse zu produzieren. (Ob sie dabei tatsächlich im Detail verstehen, was sie tun, liegt letzten Endes in der Verantwortung des Einzelnen. Dieses Verständnis unbedingt vermitteln zu wollen, kann ermüdend sein und ist wenig erfolgsverprechend, wenn dem Gegenüber die Motivation fehlt.)

Qualitätskontrolle der wissenschaftlichen Ergebnisse Es liegt im Interesse der Gerätezentren, dass die Daten, die an ihren Instrumenten produziert werden, dem höchsten wissenschaftlichen Standard entsprechen also unter anderem reproduzierbar und belastbar sind. Imaging-Zentren sind sogenannte „Nutzerzentren“, in denen die Geräte direkt von den Forschenden bedient werden. In den meisten CFs ist aufgrund der großen Zahl an Anwenderinnen und Anwendern mit ihren sehr vielfältigen Imaging-Projekten eine angemessene Qualitätskontrolle der erhobenen und verarbeiteten Daten durch das Personal nicht möglich. Folglich liegt die Verantwortung für das Projekt, inklusive des experi-

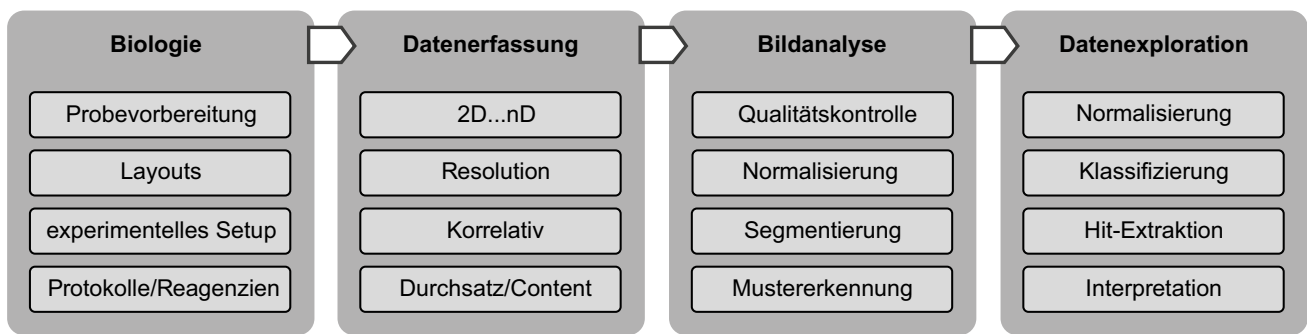


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines Experimentes in der quantitativen Biologie. Die Abbildung zeigt den Informationsfluss vom (i) biologischen Ansatz über (ii) Datenerfassung und (iii)

Bildanalyse bis zur (iv) Datenexploration einschließlich der Interpretation des zugrundeliegenden biologischen Prozesses.

mentellen Designs, der Qualität der Ergebnisse sowie der Einhaltung guter wissenschaftlicher Praxis in den Händen der Projektleitung (PIs). CFs können jedoch anbieten, den Methoden-Teil relevanter Publikationen Korrektur zu lesen. In Fällen, in denen Mitarbeiter der CF vollständig einbezogen waren in die Konzeption der Versuche, die Datenaufnahme und/oder -verarbeitung sowie deren Interpretation, sollten diese Verantwortung übernehmen und Mitautorschaft in Publikationen einfordern. In beiden Fällen ist es wichtig, sich zu Beginn des Projektes über das Ausmaß der Beteiligung und Verantwortung der CF zu verständigen.

DATENANALYSE UND DATENMANAGEMENT

Moderne, hochentwickelte Lichtmikroskopie bietet abhängig von der biologischen Fragestellung und dem mikroskopischen Aufbau Zugang zu einem weiten Spektrum räumlich und zeitlich aufgelöster Daten. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Bereich der Bildgebung nehmen unter Umständen sehr große Mengen von Daten auf, in denen multiparametrische Merkmalsräume kodiert sind. Dies wirft die Frage auf, wie der Informationsgehalt zuverlässig extrahiert werden kann.

Heutzutage sind Biomedizinerinnen und -mediziner mit der Tatsache konfrontiert, dass digitale Bildverarbeitung und Datenanalyse einen sehr hohen Stellenwert im gesamten experimentellen Ablauf einnehmen (Abb. 4). Tatsächlich ist zu erwarten, dass sich die Gewichtung innerhalb der quantitativen Biologie in der Zukunft mehr und mehr hin zur Bioimage-Informatik verschiebt. Es ist davon auszugehen, dass die Fähigkeit, Bild- und Datenanalyse anzuwenden, eine große Rolle für die Zukunftsperspektiven von Forschenden im Life-Science-Bereich spielen wird (Carpenter et al., 2012; Eliceiri et al., 2012; Myers, 2012).

Empfehlungen zur IT-Infrastruktur

Die Anforderungen an geeignete Datenanalyseressourcen und Software-Lösungen werden stark beeinflusst vom Design und den internen Richtlinien der CF in Bezug auf Datenspeicherung, -management und -auswertung.

Im Idealfall ist die Core Facility vollständig in eine bestehende Datenmanagement- und -analyse-IT-Infrastruktur integriert. In

diesem Fall werden die Rohdaten von den Mikroskopen direkt an ein zentrales Speichersystem transferiert. Dadurch können die Daten parallel weiterverarbeitet werden. Die ALM-CF muss dann nur ein vernünftiges Nutzer-, Gruppen- und Projektmanagement mit internem und externem Zugang zu den Bildroh- und -analysedaten schaffen. Eigenständige Zentren, die keinen Zugang zu solchen IT-Ressourcen haben, müssen ihre eigene Infrastruktur aufbauen. Bietet das Zentrum vollumfängliche Betreuung im Bereich Bildanalyse an, die Verarbeitung erfolgt also entweder direkt durch CF-Personal oder durch Nutzer (unter Verwendung von CF-Ressourcen), so hängt die Rechnerausstattung letztlich noch immer stark von der Zahl und der Art der Mikroskope ab. Während für Einrichtungen, die mit mikroskopischen Standardaufbauten ausgestattet sind (z. B. Weitfeld- und Konfokalmikroskope) eine angemessene Zahl von Standardarbeitsplätzen¹ ausreicht, sollten im Fall von Imaging-Zentren, die die neuesten Technologien anbieten (z.B. Superresolution-, Lichtblatt- und Hochdurchsatz-/High-Content-Mikroskopie) zumindest Hochleistungsarbeitsplätze² und am besten auch Cluster-Verarbeitung in Betracht gezogen werden.

Im Zusammenhang mit Datenspeicherungs- und -managementsystemen sind leicht konfigurierbare Server, die angemessene Speicherfähigkeiten inklusive Backup-Funktionen bieten, kommerziell erhältlich (Größenordnung: TB). Die einzelnen Bildanalyse-Arbeitsplätze agieren dann als Clients innerhalb dieses lokalen Intranets (Abb. 5). Die zentralen Datenserver ermöglichen den Transfer und die Speicherung von mikroskopischen Rohdaten während gleichzeitig auch das Verwaltungssystem der CF darüber betrieben kann. Als Nebeneffekt werden die wertvollen Speicherkapazitäten der Mikroskope geschont, weil ihre Steuerrechner nicht für die Bildverarbeitung mitbenutzt werden. Falls die Richtlinien des Zentrums eine langfristige Datenspeicherung vorsehen, kann es günstig sein, einen gesonderten Bild-/Datenspeicher und vorzugsweise eine Datenbank mit jeweils externem Zugang zu den Bildrohdaten und Auswertungsergebnissen zu installieren.

¹ Standard-Computer mit ausreichend freiem Arbeitsspeicher, einer leistungsstarken Grafikkarte und einem Multi-Core-Prozessor
² Computer, der speziell für Bildverarbeitungszwecke angepasst wurde

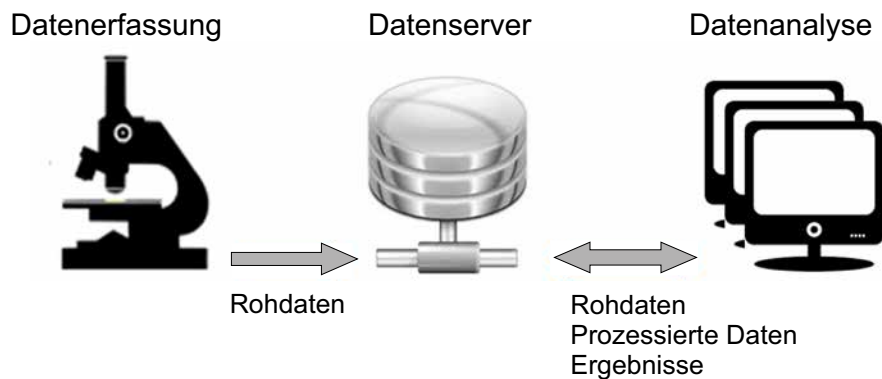


Abbildung 5: Bildrohdaten werden auf einen zentralen Datenserver geschrieben und gespeichert, welcher idealerweise mit einem integrierten Bild-/Datenarchiv bzw. bevorzugt einer Datenbank ausgestattet

ist. Der Server gewährleistet Nutzer- und Datenmanagement sowie externen Zugriff für Datenanalyse-Arbeitsstationen.

Datenbearbeitung und -struktur

Bildannotation In Imaging-Zentren befinden sich in der Regel verschiedene mikroskopische Aufbauten für verschiedene Anwendungen und von unterschiedlichen Herstellern. Folglich müssen verschiedene herstellereigenspezifische, geschützte Formate von Bildrohdaten berücksichtigt werden, wobei die meisten Mikroskopentwickler einen direkten Export der Bilder im Tagged Image File Format (TIFF) unterstützen. In jedem Fall ist es von größter Wichtigkeit, Dateiformate zu verwenden, die zumindest die Minimalstandards gebräuchlicher, universell lesbarer Datenträger erfüllen, um nicht auf die Analysesoftware des Herstellers beschränkt zu sein. Ein solcher universeller Standard wurde vom Bio-Formats-Projekt (Open Microscopy Environment (OME), <http://www.openmicroscopy.org/site/products/bio-formats>) eingeführt, der die meisten allgemeingebrauchlichen Bilddatenformate beinhaltet. Zusätzlich zu den eigentlichen Bilddaten garantiert dieser Standard auch den Abruf sogenannter Metadaten. Der Metadatenblock einer Bilddatei befindet sich im Header der Datei und beinhaltet bildbezogene Informationen wie Pixel-Zahlen, Dynamikbereich, Dimensionalität, experimentelle Parameter und so weiter. Des Weiteren ermöglicht der OME-Standard die Überführung von geschützten Dateiformaten in das OME-XML-Datenmodell, das das TIFF-Bildformat und einen XML-Metadatenblock enthält.

Datenzugang Zwei Arten von CF-internen Richtlinien regeln den Zugang zu Bilddaten. Im Rahmen eines (i) autonomen Nutzermanagements sind die Nutzerinnen und Nutzer selbst für das Datenmanagement (in der für sie zugänglichen Ordnerstruktur) verantwortlich. Die Bilddaten werden von der Infrastruktur der CF entfernt, wenn das Experiment beendet ist. Im Rahmen einer (ii) vollumfänglichen Nutzerbetreuung inklusive Datenmanagement und (langfristiger) Datenspeicherung, sollte die Ordnerstruktur vom Zentrum vorgegeben werden und einer klaren, hierarchischen Ordnung folgen (z. B.: '/group/user/project/experiment/microscope/...'). Außerdem erleichtert eine solche stringente Ordnung das Wiederauffinden von (Bild-)Daten für eine lange Zeit und bildet zusätzlich die Basis für eine effizient Aufnahme von Bildroh- und -analysedaten in einen Bild- und Datenspeicher oder eine Datenbank.

Bildanalyse

Die meisten Bildanalyselösungen, die im akademischen Bereich entwickelt werden, sind auf die Bearbeitung bestimmter wissenschaftlicher Problemstellungen zugeschnitten (Tabelle 3). Einige werden für bestimmte Geräte, Zelltypen, Gewebe, Versuchsanordnungen, Dimensionen oder Durchsätze angeboten. Derartige Werkzeuge sind in bestimmten Onlinelisten erfasst, wie z. B. im Neuroinformatics Tools and Resources Clearinghouse (NITRC; [1]). NITRC unterhält Listen nützlicher Neuroimaging-Analyse-Software. FSL [2] und I Do Imaging [3] sind andere umfassende Bibliotheken, in denen man lizenzfreie Anwendungen für medizinische Bildgebung findet. Eine andere Kategorie von Bildanalysesoftware beinhaltet diejenigen Programme, die für allgemeinere Problemstellungen geeignet sind. Sie sind für gewöhnlich modular aufgebaut und bieten große Flexibilität für verschiedenste Anwendungen. Einige kommerziell erhältliche Tools wie Amira [4], Arivis, [5], Imaris [6], Image-Pro Plus [7], Leica LAS [8], MetaMorph [9], NIS-Elements [10], SlideBook [11], Velocity 3D [12] und Zeiss Zen [13] werden von Bildverarbeitungs- und Mikroskopanbietern vertrieben.

Häufig müssen Forschende verschiedene Analyseprogramme benutzen, darunter solche für die Bildvorbereitung, Zellsegmentierung, Zelltracking und Quantifizierung bestimmter Parameter durch fortgeschrittene Algorithmen des maschinellen Lernens. ImageJ (ursprünglich NIH Image genannt) hat Alleinstellungsmerkmale im Bereich erweiterbarer und vollständig kompatibler Open-Source-Programme, wodurch es zum beliebtesten und weit verbreiteten multifunktionalen Bildanalyseprogramm wurde (Kamentsky et al., 2011; Preibisch et al., 2010; Schneider et al., 2012) [14]). Das 3D-Viewer-Plugin in ImageJ bietet dem Nutzer Mehrkanal-3D-Visualisierung zur Erkundung der Daten. Diese Anwendungen basieren häufig auf VTK (Visualization Toolkit; [15]), einer umfassenden Open-Source-Bibliothek für 3D-Grafik, Bildverarbeitung und Visualisierung.

Fiji (Fiji Is Just ImageJ, (Schindelin et al., 2012) [16], wurde speziell für die Gemeinschaft von Mikroskopanwendern entwickelt und deckt viele Besonderheiten und Plugins ab, die für diese Nutzergruppe spezifisch sind. Fiji arbeitet eng mit dem ImageJ2-Projekt zusammen und stellt eine verbesserte Version von ImageJ zur Verfügung. Das gegenwärtige Datenmodell

TABELLE 3: Liste ausgewählter Software-Tools und jeweilige Bezugsquellen.

	Tool	URL
[1]	NITRC	http://www.nitrc.org/
[2]	FSL	http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/
[3]	“I do Imaging”	http://www.idoimaging.com/
[4]	AMIRA	http://www.fei.com/software/amira-3d-for-life-sciences/
[5]	Arivis	http://vision.arivis.com/en/
[6]	Imaris	http://www.bitplane.com/imaris
[7]	Image-Pro Plus	http://www.mediacy.com/
[8]	Leica LAS	http://www.leica-microsystems.com/products/microscope-software/software-for-materials-sciences/details/product/leica-las-image-analysis/
[9]	MetaMorph	http://www.moleculardevices.com/systems/metamorph-research-imaging
[10]	NIS-Elements	http://www.nikoninstruments.com/en_DE/Products/Software/NIS-Elements-Advanced-Research/NIS-Elements-Viewer
[11]	SlideBook	https://www.intelligent-imaging.com/slidebook
[12]	Velocity 3D	http://www.perkinelmer.com/pages/020/cellularimaging/products/voloccity.xhtml
[13]	Zeiss Zen	http://www.zeiss.com/microscopy/en_de/products/microscope-software/zen.html
[14]	ImageJ	http://imagej.nih.gov/ij/index.html
[15]	VTK	http://www.vtk.org/
[16]	Fiji	http://fiji.sc/Fiji
[17]	CellProfiler	http://www.cellprofiler.org/
[18]	Ilastik	http://ilastik.org/
[19]	KNIME	https://www.knime.org/
[20]	OMERO	http://www.openmicroscopy.org/site
[21]	BISQUE	http://bioimage.ucsb.edu/bisque
[22]	FARSight	http://farsight-toolkit.ee.uh.edu/wiki/Main_Page
[23]	BioImageXD	http://www.bioimagexd.net/
[24]	Icy	http://icy.bioimageanalysis.org/
[25]	Huygens - Deconvolution	http://www.svi.nl/HomePage
[26]	AutoQuant - Deconvolution	http://www.mediacy.com/index.aspx?page5Home
[27]	ImageJ - Deconvolution	http://bigwww.epfl.ch/algorithms/deconvolutionlab/#soft

von ImageJ ist vorrangig auf 2D-Bilddatensätze beschränkt. Das n-dimensionale Modell von ImageJ2 und Fiji unterstützt multidimensionale Bildanalyse besser (Pampaloni et al., 2013; Preibisch et al., 2010).

Pipeline- und workflow-basierte Softwareplattformen stellen vielseitig verwendbare Bild- und Datenanalysewerkzeuge für die Lebenswissenschaften zur Verfügung. CellProfiler (Carpenter et al., 2006) [17], ist ausgesprochen modular aufgebaut und erleichtert das Anlegen von Bildanalysepipelines für verschiedene biologische Fragestellungen wie Intensität, Phänotypisierung und Tracking. Ilastik ([18]) ist ein auf maschinellem Lernen basierendes Werkzeug, das nutzerfreundliches interaktives Lernen und Segmentierung für automatisierte Klassifikation sowohl auf Pixel- als auch auf Objektebene, sowie Tracking und Zählen bietet. Workflow-basierte Lösungen sind in der biologischen Bildanalysegemeinschaft stark im Kommen und bieten sogar noch mehr Flexibilität. Solche Werkzeuge sind immer attraktiver geworden, weil die Notwendigkeit, Bilddaten auf hohem Niveau zu bearbeiten und auszuwerten, sich von der Expertenebene auf die Ebene der Nichtexperten ausbreitet. Der Konstanz Information Miner (KNIME, [19]) ist eine workflow-basierte Datenanalyseplattform, die vielfältige Werkzeuge zur Datenexploration beinhaltet, sowie eine Erweiterung für die Bildverarbeitung, die auf ImageJ2/Fiji beruht. Dort werden Arbeitsabläufe über eine intuitive grafische Nutzeroberfläche generiert, so dass automatisierte Bild- und Da-

tenanalySELösungen sowohl für Fachleute als auch für Nichtexperten zugänglich werden. Die Stärke solch einer Plattform oder anderer Werkzeuge wie OMERO (Open Microcopy Environment Remote Objects, (Allan et al., 2012) [20], und BISQUE (Bio-Image Semantic Query User Environment, (Kvilekval et al., 2010) [21], ist, dass sie getrennt sind von den Teilen der Software, die die eigentliche Arbeit erledigen.

Vaa3D (Visualization Assisted Analysis 3D, (Peng et al., 2014), FARSight [22] und BioImageXD (Kankaanpää et al., 2012), [23], bieten hochentwickelte, auf Volumen- und Oberflächenerkundungen basierende Visualisierungsmethoden an für große dreidimensionale Bilddaten komplexer biologischer Systeme wie ganzer Organismen und Organe. Icy (de Chaumont et al., 2012) [24], bietet spezielle Möglichkeiten für Zellsegmentierung und Zell-Tracking und zielt darauf ab, die allerbesten Eigenschaften bestehender Tools und Interaktionen mit verschiedener mikroskopischer Hardware zu verbinden. Huygens Software [25], und AutoQuant Deconvolution [26], sind kommerziell erhältliche Datenverarbeitungspakete für Lumineszenzmikroskopie, die für die Wiederherstellung von Bildern ausgelegt sind. Für ImageJ gibt es verschieden Open-Source-Plugins (3D-Deconvolution, [27]).

Dank all dieser Möglichkeiten der Bildvisualisierung, -verarbeitung und -analyse haben Nutzerinnen und Nutzer die Wahl, welches Werkzeug sie verwenden möchten. Eine große Herausforderung ist nicht nur die Wahl des richtigen Tools, son-

dern – innerhalb der Werkzeuge, die viele Lösungen bieten – die Frage wo man beginnen soll. Sowohl in der kommerziell erhältlichen als auch in Open-Source-Software gibt es eine große Anzahl von Optionen mit stark überlappenden Funktionen. Anwenderinnen und Anwender wählen Programme oft aufgrund einer Präferenz für eine bereits bekannte Oberfläche, einfacher Handhabung und ähnlichen Kriterien. Ein wichtiges Ziel für eine CF sollte es sein, einen monolithischen und gut strukturierten Ansatz zu bieten, um die Wahl der passenden Tools zu erleichtern.

WIE SIE IHRE IMAGING-CF AUF DEM NEUESTEN STAND HALTEN

Angemessene Anerkennung von Zentren und Evaluation ihrer Leistung

Eine regelmäßige Evaluation der Leistung einer CF ist Voraussetzung für die Aufrechterhaltung hoher Standards in Bezug auf den Betrieb und die Qualität der wissenschaftlichen Arbeit. Die Kriterien der Evaluation müssen das vielfältige und interdisziplinäre Spektrum der Aktivitäten von CFs widerspiegeln, das Verpflichtungen in den Bereichen Service, Lehre und Forschung beinhaltet. Die meisten Gerätezentren legen der Institutsverwaltung oder ihrem Steering Committee jährliche Berichte vor. Die nachfolgenden Punkte sollten in diesen Berichten erwähnt sein:

(i) Quantitative Daten zur Nutzung: Die Leistung einer CF wird gewöhnlich daran gemessen, wie häufig sie genutzt und gebucht wurde sowie an den genutzten Kapazitäten der CF. Diese Daten reflektieren weder die Qualität der Experimente, noch den Schwierigkeitsgrad und Zeitaufwand einzelner Projekte. Dennoch sind diese Statistiken essenziell, um neue Investitionen, insbesondere den Ersatz veralteter Geräte, zu rechtfertigen.

(ii) Wissenschaftliche Leistung: Ein ebenso wichtiges, aber weniger einfach messbares Kriterium zur Beurteilung der Leistung einer CF ist ihr Beitrag zum wissenschaftlichen Output des Institutes oder der Abteilung. Dieser ist viel schwieriger zu evaluieren, da er den ständigen Austausch zwischen der CF und der Nutzergemeinschaft erfordert. Es ist notwendig, die Nutzerinnen und Nutzer darauf aufmerksam zu machen, dass Gerätezentren auf die Erwähnung ihres Personals in Danksagungen ebenso angewiesen sind, wie auf Mitautorenschaften in wissenschaftlichen Publikationen inklusive studentischer Abschlussarbeiten. Im Idealfall ist dies in den Leitlinien des Instituts festgeschrieben (z. B. http://www.embl.de/services/library/open-access-information/BMC_pre_pay_scheme1/IP-63---EMBL-Publication-Policy.pdf). Wenn nicht, ist es ratsam, den Nutzungsregeln der CF einen entsprechenden Absatz hinzuzufügen, der die Übermittlung der Information über eine erfolgreiche Veröffentlichung von Daten fordert, damit die wissenschaftliche Leistung der CF durchgängig verfolgt werden kann. Einige Softwareplattformen zum CF-Management bieten Nutzerinnen und Nutzern die Möglichkeit, ihre Publikationen direkt in das Buchungssystem einzutragen. In der Praxis können jedoch Monate, wenn nicht Jahre ver-

gehen, bis Daten, die in der CF aufgenommen wurden, in einem Manuskript auftauchen. Folglich kann passieren, dass Studierende oder PIs einfach vergessen, wer ihnen bei der Erzeugung der schönen Bilder geholfen hat. Eine Möglichkeit, um angemessene Anerkennung zu fördern, könnte darin bestehen, für anschließende Projekte einen Preisnachlass zu gewähren. Für Cf-Steuerungsgremien sowie wissenschaftliche Gutachter spielen Impactfaktoren, H-Indices und die Höhe der eingeworbenen Drittmittel eine sehr große Rolle. Es kann demnach nicht unterschätzt werden, wie wichtig die genaue Dokumentation der wissenschaftlichen Produktivität einer CF und ihrer Nutzer für deren Bewertung ist.

(iii) Aktivitäten zur Verbesserung der Sichtbarkeit: Workshops, Seminare und Gerätedemonstrationen, die von der CF organisiert werden, zeugen ebenso von ihrer Leistung und Lebendigkeit wie Posterpräsentationen und Vorträge auf Konferenzen. Letztere stärken die Sichtbarkeit und den Ruf der CF zusätzlich. Sie sind ein geschickter Weg, um neue Entwicklungen in der Bildgebung oder Probenvorbereitung, die das CF-Personal entwickelt hat, sowie Software und Plugins für die Bildanalyse oder sogar Weiterentwicklungen administrativer Werkzeuge zu präsentieren. Das Institut oder die Abteilung nimmt diese Aktivitäten nicht unbedingt wahr. Daher ist es hilfreich und notwendig, sie in Jahresberichten hervorzuheben. Im Gegensatz dazu wird die erfolgreiche Einwerbung von Drittmitteln zur Anschaffung neuer Geräte oder Personalstellen sehr deutlich bemerkt und ist daher ein wichtiger Faktor zur Stärkung der Stellung eines Gerätezentrums innerhalb der Institution.

Die angemessene Würdigung der Leistung einer CF ist unerlässlich, um ihre Existenz sowie die kontinuierlichen Investitionen zu rechtfertigen, die notwendig sind, um die CF auf dem neuesten Stand der Technik zu halten. Eine gründliche Evaluation ist demnach eine wichtige Säule der Nachhaltigkeitsstrategie. Standardisierte Evaluationen und Befragungen, die die oben erwähnten Gesichtspunkte berücksichtigen, könnten als Ausgangspunkt für einen objektiven Vergleich zwischen CFs dienen. Darauf aufbauend kann ein Qualitätszertifikat entwickelt werden, das langfristig das gegenwärtige Prozedere ersetzt, in dem CFs gewöhnlich nur nach ihrem wissenschaftlichen Output bewertet werden. Regelmäßige Qualitätskontrollen dieser Art könnten dann in Entscheidungen über Mittelbewilligungen für die sehr teure Ausstattung einfließen.

Sicherung größtmöglicher Expertise in Gerätezentren

Kontinuierliche Weiterbildung von CF-Personal Sehr gut ausgebildetes Personal ist eine Voraussetzung für eine qualitativ hochwertige CF. Die interdisziplinäre Ausrichtung solcher Einrichtungen verlangt nach Menschen, die in verschiedenen Gebieten ausgebildet sind, nicht nur in Mikroskopie und Bildanalyse. Wie bereits erwähnt, brauchen Angestellte in CFs auch Hintergrundwissen in Physik, Biologie, und Chemie, um Nutzerinnen und Nutzer verschiedener Disziplinen bei der Planung ihrer Projekte, der Probenvorbereitung, Bedienung der Mikroskope sowie Datenanalyse und -interpretation

tion beraten zu können. Darüber hinaus werden technische Fertigkeiten benötigt, um die Wartung und Reparatur der Geräte in Zusammenarbeit mit den Technikern der Herstellerfirmen leisten zu können.

Gegenwärtig erfolgt das Training des CF-Personals hauptsächlich berufsbegleitend. Eingestellt werden technische Assistentinnen und Assistenten, Master oder Promovierte. Häufig verfügen diese Neueinsteiger bereits über fundierte wissenschaftliche und technische Fähigkeiten. Wissenslücken können durch die Teilnahme an Kursen gefüllt werden, die z. B. von EMBO (www.embo.org), der Royal Microscopy Society (RMS; www.rms.org.uk) oder GerBI

(<http://www.germanbioimaging.org/wiki/index.php/Calendar:Courses>) organisiert werden.

Auch gut ausgebildetes CF-Personal muss sich ständig up-to-date halten, gerade im sehr dynamischen Bereich der optischen Mikroskopie. Es ist äußerst wichtig, dass Angestellte von CFs einerseits regelmäßig Mikroskopie-Konferenzen besuchen, um in der Lage zu sein, die Nutzerinnen und Nutzer bei Experimenten auf dem neuesten Stand der Technik zu unterstützen. Andererseits trägt auch der Besuch von CF-Mitarbeiter*innen, wie dem Royal Microscopical Society (RMS) Facility Managers Meeting oder dem Jahrestreffen des GerBI-Netzwerkes zu Interaktion und Diskussion mit Experten bei. Austausch- oder Job-Shading-Programme sind eine dritte Möglichkeit. Das GerBI-Job-Shading-Programm beispielsweise gibt CF-Personal die Möglichkeit, andere Gerätezentren zu besuchen, um sich mit deren Betriebsabläufen oder Lehraktivitäten sowie mit speziellen Imaging- oder Bildverarbeitungstechniken vertraut zu machen (http://www.germanbioimaging.org/wiki/index.php/GerBI_Educational_Programme). Seit das Programm 2013 ins Leben gerufen wurde, haben 26 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus CFs daran teilgenommen und andere Zentren besucht. Neuerdings entstehen Masterprogramme, die verstärkt auf Bioimaging ausgerichtet sind, und in manchen davon werden CF-orientierte Inhalte in die Curricula integriert (Tabelle 4).

Zusätzlich zu rein akademischem Wissen in den Lebenswissenschaften muss CF-Personal auch kompetent in Bezug auf Management und soziale Interaktion sein, um die sehr vielfältigen Aufgaben ausfüllen zu können. Beispiele sind: der Umgang mit einer heterogenen Nutzergemeinschaft, Teammanagement und -führung, Kommunikationsstrategien, Verhandlungsführung mit gewerblichen Vertretern und die Organisation des Betriebes der CF.

Es gibt nur sehr wenige Kurse zu diesen Themen angeboten, die speziell auf die Bedürfnisse von CF-Personal zugeschnitten sind. Beispiele sind der RMS-Kurs „Establishing and Providing Light Microscopy Core Facility Services“ mit eher technischem Fokus und der GerBI-Core-Facility-Management-Kurs (Utz, 2014) (http://www.germanbioimaging.org/wiki/index.php/GerBI-Core_Facility_Management_Course). Letzterer behandelt berufsbezogene Herausforderungen wie die unterschiedlichen Rollen von Facility-Managerinnen und -Manager, Konflikte mit Nutzerinnen und Nutzern, schwierige Verhandlungen mit Zulieferbetrieben oder innerhalb der Organisation sowie Budgetplanung und Gebührenberechnung.

Karrierewege in Gerätezentren CFs eröffnen neue Karriere-möglichkeiten für junge Akademikerinnen und Akademiker. Für gewöhnlich bewerben sich Forschende auf Stellen in CFs nach einem oder zwei Beschäftigungsverhältnissen als normale Postdocs, in deren Verlauf sie für ihre Forschungsprojekte Erfahrungen mit einer Reihe von Bildgebungsverfahren gesammelt haben. Die Gehaltsstufe und das Verantwortungsniveau, die bei der Einstellung zugewiesen werden, können dabei erheblich variieren. In erster Linie liegt das daran, dass sich die Umstände, unter denen Gerätezentren gegründet und betrieben werden, stark unterscheiden. Wie in der Einleitung dargestellt, wird die Leitung einer CF häufig von extern mit einer Wissenschaftlerin oder einem Wissenschaftler besetzt, die oder der Erfahrung hat und auf Augenhöhe mit den PIs der Gruppen agiert, die die CF am stärksten nutzen. Diese stellen in der Regel auch das Steering Committee. Wenn die CF jedoch als Ableger einer oder weniger Gruppen entsteht, die Mikroskope häufig nutzen, verbleibt die finanzielle und personelle Verantwortung sowie die wissenschaftliche Führung oft bei der Leitung einer dieser Gruppen, die als wissenschaftliche Direktorin oder Direktor agiert. Häufig bleiben auch die Geräte im Verantwortungsbereich dieser Person. Ein Steering Committee wird nicht immer ins Leben gerufen. In diesem Fall übernimmt die Leitung des Zentrums wichtige Aufgaben in der technischen Beratung und Assistenz aus. Obwohl diese Person die Leitungsfunktion inne hat, ist sie in der Regel wissenschaftlich weniger erfahren und kann auch „nur“ als technische Fachkraft fungieren.

Welches dieser beiden Szenarien realisiert wird, hängt von vielen Faktoren ab, allen voran der finanziellen Situation und den institutionellen Gegebenheiten. Eine Struktur, die eine starke Einrichtungsleitung vorsieht, kann in Bezug auf Karriereaussichten attraktiv sein, ganz besonders dann, wenn die Möglichkeit besteht, nebenher Forschungsarbeiten durchzuführen. Wissenschaftliche Angestellte könnten über einige Zwischenschritte, die im Voraus im Hinblick auf Stellenbeschreibung und Gehalt klar umschrieben werden sollten, in diese Position aufsteigen. Personalabteilungen stellen möglicherweise die Frage, ob die Mitarbeiter einer CF als wissenschaftliche Angestellte zu betrachten sind, da diese Beschäftigtengruppe unter anderem über Tätigkeiten in der Forschung definiert ist. Diese noch unklare Stellenbeschreibung führt bei CF-Personal zu sehr unterschiedlichen dienstrechtlichen Eingruppierungen, die oft der Verantwortung im Job nicht gerecht werden. Eine weitere Folge des Fehlens von angemessenen und abgestimmten Richtlinien für die Einstellung von CF-Personal ist die Tatsache, dass die große Mehrheit befristet beschäftigt ist. Dies steht in diametralem Gegensatz zum Hauptziel von CFs: der Sicherung von Kontinuität in Bezug auf wissenschaftliche Betreuung und technische Expertise. CFs können dieses Ziel nicht erfüllen, wenn sie Personal-Fluktuationen in gleicher Weise unterliegen, wie es für Forschungsgruppen üblich ist. GerBI hat sich für die Schaffung von „Forschungsinfrastruktur-Professuren“ eingesetzt, um die Notwendigkeit der dauerhaften Beschäftigung von Einrichtungsleiterinnen und -leitern zu betonen (<http://www.germanbioimaging.org/wiki/images/c/ca/IF-Professur-Positionspapier.pdf>, nur in deutscher Sprache). Tatsächlich hat der

TABELLE 4: Liste von Masterstudiengängen weltweit, die einen Fokus auf Bioimaging haben

Universität und Art des Programmes	URL
Boston University: Master of Science in Bioimaging	http://www.bumc.bu.edu/mbi/
ETH Zürich: Master in Biomedical Engineering, Track Bioimaging	http://www.master-biomed.ethz.ch/education/focus/Bioimaging2
Universities Turku and Abo Akademi: Biomedical Imaging	http://www.bioimaging.fi/program/
University of Bordeaux: Master Biologie sante, specialite Bioimagerie	http://www.u-bordeaux.fr/formation/PRMASB_171/master-biologiesante-specialite-bioimagerie
Imperial College London: Master in Bioimaging Sciences	http://www3.imperial.ac.uk/chemicalbiology/mresbioimaging
Paris Institute of Technology: Master BioMedical Engineering, Track BioImaging	http://www.bme-paris.com/en/article/26
University of Iowa: Master Biomedical Engineering, Bioimaging Track	http://www.engineering.uiowa.edu/bme/undergraduate-program/bme-tracks/bioimaging-track-bme
University of California Davis: Master Biomedical Engineering, Biomedical Imaging	http://bme.ucdavis.edu/graduate/research/biomedical-imaging/
University of California Davis: Master Biomedical Engineering, Biophotonics and Bioimaging	http://bme.ucdavis.edu/graduate/student-info/designated-emphasisin-biophotonics/ University of Singapore: CBIS BioImaging Training Programme
University College Dublin: MSc Imaging and Microscopy	http://www.ucd.ie/graduatestudies/coursefinder/taughtprogrammes/msc-imaging-and-microscopy/
University of Amsterdam: MSc Biomedical Sciences, Track Cell Biology and Advanced Microscopy	http://gss.uva.nl/masters-programmes/content18/study-programme/cell-biology-and-advanced-microscopy.html
University of Sydney: Master of Science in Microscopy and Microanalysis	http://sydney.edu.au/handbooks/archive/2012/science/postgraduate/coursework/microscopy_microanalysis.shtml

Wissenschaftsrat Forschungsinfrastrukturen zu einer Säule des akademischen Systems erklärt, die langfristige Karriereperspektiven bieten sollte.

Ein kontrovers diskutiertes Thema ist auch die Frage, ob Gerätezentren eigene Forschungsprojekte durchführen sollten. Die Legitimation und genuine Aufgabe einer CF liegt offenkundig im Service für die Nutzer, daher kann Forschung immer nur eine untergeordnete Rolle spielen. Das Hauptargument gegen unabhängige Forschung, in der die CF-Leitung als PI agiert, besteht darin, dass diese Tätigkeit Ressourcen und Aufmerksamkeit vom eigentlichen Service abzieht und, dass die Qualität der Forschung nur mittelmäßig sein kann, weshalb sich die Investition von Zeit und Ressourcen nicht lohnt. Für die Möglichkeit, sogar für die Forderung, nach einem gewissen Anteil an unabhängiger Forschung spricht die Tatsache, dass diese eine sehr große Rolle bei der Rekrutierung hochmotivierter, junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für die Leitung von CFs spielt. Herausragende Postdocs, die nach einer Stelle im akademischen Bereich suchen, betrachten die Leitung einer CF momentan als die zweit-, wenn nicht drittbeste Option, da sie mit einem Mangel an Unabhängigkeit und Kreativität verbunden ist. Deswegen besteht die Gefahr, dass diese Stellen mit hochqualifizierten und fleißigen, aber nicht besonders innovativen Personen besetzt werden, was im extrem dynamischen Kontext der wissenschaftlichen Technologien sehr kontraproduktiv sein kann. Schlussendlich ist es eine Frage der Ressourcenzuteilung, ob Gerätezentren die Möglichkeit erhalten, unabhängige Forschungsprojekte zu verfolgen. Wenn der Forschungsschwerpunkt auf der Entwicklung oder Verfeine-

rung von Imaging- oder Probenvorbereitungsmethoden liegt, ist dies auch für die Nutzergemeinschaft von Vorteil, womit sich für beide Seiten ein Gewinn ergibt.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass eine klare Beschreibung der Karrierewege und -möglichkeiten in CFs signifikant dazu beitragen wird, hochqualifizierte und -engagierte junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für eine Beschäftigung in diesen Einrichtungen zu motivieren. Dies ist eine essentielle Voraussetzung damit Forschungsinfrastrukturen, langfristig auf dem neuesten Stand bleiben und ihrer Nutzergemeinschaft zuverlässig hochwertigen Service bieten.

DANKSAGUNG

Die Autoren danken R. Nitschke für sehr wertvolle und fruchtbare Diskussionen sowie A. Tieftrunk, I. Baines, M. Stöckl und S. Dietzel für das kritische Lesen des Manuskriptes.

LITERATUR

- Allan C, Burel JM, Moore J, Blackburn C, Linkert M, Loynton S, Macdonald D, Moore WJ, Neves C, Patterson A, Porter M, Tarkowska A, Loranger B, Avondo J, Lagerstedt I, Lianas L, Leo S, Hands K, Hay RT, Patwardhan A, Best C, Kleywegt GJ, Zanetti G, Swedlow JR. 2012. OMERO: flexible, model-driven data management for experimental biology. *Nat Methods* 9(3): 245-53.
- Anderson KI, Sanderson J, Peychl J. 2007. Design and Function of a Light-Microscopy Facility.
- Carpenter AE, Jones TR, Lamprecht MR, Clarke C, Kang IH, Friman O, Guertin DA, Chang JH, Lindquist RA, Moffat J, Golland P, Sabatini DM. 2006. CellProfiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes. *Genome Biol* 7(10): R100.
- Carpenter AE, Kamensky L, Eliceiri KW. 2012. A call for bioimaging software usability. *Nat Methods* 9(7): 666-70.
- Cole RW, Jinadasa T, Brown CM. 2011. Measuring and interpreting point spread functions to determine confocal microscope resolution and ensure quality control. *Nat Protoc* 6(12): 1929-41.
- Cole RW, Thibault M, Bayles CJ, Eason B, Girard AM, Jinadasa T, Opansky C, Schulz K, Brown CM. 2013. International test results for objective lens quality, resolution, spectral accuracy and spectral separation for confocal laser scanning microscopes. *Microsc Microanal* 19(6): 1653-68.
- de Chaumont F, Dallongeville S, Chenouard N, Herve N, Pop S, Provoost T, Meas-Yedid V, Pankajakshan P, Lecomte T, Le Montagner Y, Lagache T, Dufour A, Olivo-Marin JC. 2012. Icy: an open bioimage informatics platform for extended reproducible research. *Nat Methods* 9(7): 690-6.
- DeMaggio S. 2002. Running and Setting Up a Confocal Microscope Core Facility. In: *Cell Biological Applications of Confocal Microscopy*. B. M, editor: Elsevier Science USA. pp 475-485.
- Eliceiri KW, Berthold MR, Goldberg IG, Ibanez L, Manjunath BS, Martone ME, Murphy RF, Peng H, Plant AL, Roysam B, Stuurman N, Swedlow JR, Tomancak P, Carpenter AE. 2012. Biological imaging software tools. *Nat Methods* 9(7): 697-710.
- Gelman L, Rietdorf J. 2010. Routine Assessment of Fluorescence Microscope Performance. *Imaging & Microscopy*.
- Hibbs AR, MacDonald, G., Garsha K. 2006. Practical Confocal Microscopy. In: *Handbook of Biological Confocal Microscopy*. Pawley JB, editor. 3d ed: Springer US. pp 650- 671.
- Hng KI, Dormann D. 2013. ConfocalCheck--a software tool for the automated monitoring of confocal microscope performance. *PLoS One* 8(11): e79879.
- Kamensky L, Jones TR, Fraser A, Bray MA, Logan DJ, Madden KL, Ljosa V, Rueden C, Eliceiri KW, Carpenter AE. 2011. Improved structure, function and compatibility for CellProfiler: modular high-throughput image analysis software. *Bioinformatics* 27(8): 1179-80.
- Kankaanpää P, Paavolainen L, Tiitta S, Karjalainen M, Paivarinne J, Nieminen J, Marjomaki V, Heino J, White DJ. 2012. BioImageXD: an open, general-purpose and high-throughput image-processing platform. *Nat Methods* 9(7): 683-9.
- KlingStubbins. 2010. Sustainable Design of Research Laboratories: Planning, Design, and Operation: John Wiley & Sons, Inc. 352 p.
- Kvilekval K, Fedorov D, Obara B, Singh A, Manjunath BS. 2010. Bisque: a platform for bioimage analysis and management. *Bioinformatics* 26(4): 544-52.
- Mayer L. 1995. Design and Planning of Research and Clinical Laboratory Facilities: John Wiley & Sons, Inc. 536 p.
- Murphy JA. 2002. Designing a microscopy/analytical instrumentation facility: Step by step procedure. *Microscopy Today*.
- Myers G. 2012. Why bioimage informatics matters. *Nat Methods* 9(7): 659-60.
- Pampaloni F, Ansari N, Stelzer EH. 2013. High-resolution deep imaging of live cellular spheroids with light-sheet-based fluorescence microscopy. *Cell Tissue Res* 352(1): 161-77.
- Peng H, Bria A, Zhou Z, Iannello G, Long F. 2014. Extensible visualization and analysis for multidimensional images using Vaa3D. *Nat Protoc* 9(1): 193-208.
- Preibisch S, Saalfeld S, Schindelin J, Tomancak P. 2010. Software for bead-based registration of selective plane illumination microscopy data. *Nat Methods* 7(6): 418-9.
- Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, Preibisch S, Rueden C, Saalfeld S, Schmid B, Tinevez JY, White DJ, Hartenstein V, Eliceiri K, Tomancak P, Cardona A. 2012. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods* 9(7): 676-82.
- Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. 2012. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 9(7): 671-5.
- Stack RF, Bayles CJ, Girard AM, Martin K, Opansky C, Schulz K, Cole RW. 2011. Quality assurance testing for modern optical imaging systems. *Microsc Microanal* 17(4): 598-606.
- Theer P, Mongis C, Knop M. 2014. PSFj: know your fluorescence microscope. *Nat Methods* 11(10): 981-2.
- Trogadis J. 2006. Issues in the Management of a Core Imaging Facility. *Lab Manager Magazine* 1(4): 11-16.
- Utz N, Ferrando-May, E. 2014. GerBI Core Facility Management Course for Imaging Specialists. *Imaging & Microscopy* 3: 12-13.
- Zucker RM, Price O. 2001. Evaluation of confocal microscopy system performance. *Cytometry* 44(4): 273-94.
- Zucker RM, Price OT. 1999. Practical confocal microscopy and the evaluation of system performance. *Methods* 18(4): 447-58.