WWW.DZG-MAGAZIN.DE

#1 2022

# SYNERGIE

FORSCHEN FÜR GESUNDHEIT

# KLINISCHE FORSCHUNG

MAGAZIN DER DZG – DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

SYNERGIE

#2 2022

MAGAZIN DER DZG – DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

BEVOR BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN EINE INNOVATIVE DIAGNOSEMETHODE ANGEWANDT WIRD ODER SIE EIN NEUES MEDIKAMENT EINNEHMEN KÖNNEN, WIRD BEIDES IN DER KLINISCHEN FORSCHUNG IM RAHMEN VON STUDIEN UMFASSEND GEPRÜFT: UNTER KLAR DEFINIERTEN BEDINGUNGEN WERDEN DIE WIRKUNG UND VERTRÄGLICHKEIT GENAUESTENS UNTERSUCHT. KLINISCHE STUDIEN SIND EIN WICHTIGER ARBEITSSCHWERPUNKT DER DZG. SIE WIRKEN AKTIV AM FORTSCHRITT DER MEDIZIN MIT.

DZG

DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

# INHALT


VORWORT 2
Die Innovationstreiber Deutschlands stärken

TITELTHEMA 4
Die Brücke zur klinischen Anwendung

LICHTBLICK 12
Die Abnahme des Atemvolumens stoppen

PRÄZISION 18
Nicht zu viel und nicht zu wenig

ALZHEIMER 24
Dem Gehirn beim Denken zuschauen

GLOBAL 28
Wenn erst einmal der Wurm drin ist

INNOVATION 34
Herzunterstützung aus der Petrischale

MULTIZENTRISCH 40
Wie die Leber ihr Fett wegbekommt

JUBILÄUM 46
Die DZG feiern Geburtstag

PATIENTEN 48
Engagement in eigener Sache

MITTEILUNGEN, TERMINE, EHRUNGEN 50

IMPRESSUM 52



KOSTENLOS BESTELLEN: DZG-MAGAZIN.DE/ ABONNEMENT

2
VORWORT
**Die Innovationstreiber Deutschlands stärken**
Werner Seeger, derzeitiger Sprecher der DZG-Vorstände

12
LICHTBLICK
**Die Abnahme des Atemvolumens stoppen**
Am DZL wird an neuen Medikamenten gegen Lungenfibrosen geforscht.

24
ALZHEIMER
**Dem Gehirn beim Denken zuschauen**
DZNE-Forschende sind den Mechanismen von Alzheimer auf der Spur.

4
TITELTHEMA
**Die Brücke zur klinischen Anwendung**
Klinische Forschung

18
PRÄZISION
**Nicht zu viel und nicht zu wenig**
Wie kann man die Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren so genau wie möglich dosieren?

34
INNOVATION
**Herzunterstützung aus der Petrischale**
Göttinger Forscher nähen bei Patienten mit schwerer Herzschwäche Gewebepflaster auf die Herzwand.

40
MULTIZENTRISCH
**Wie die Leber ihr Fett wegbekommt**
Zwei Wirkstoffe, die sich gegen Diabetes bewährt haben, könnten auch in der Behandlung der Fettleber eingesetzt werden.

48
PATIENTEN
**Engagement in eigener Sache**
Patientinnen und Patienten können und sollen klinische Forschung mitgestalten.

46
JUBILÄUM
**Die DZG feiern Geburtstag**
Vier von sechs DZG begingen ihr 10-Jahres-Jubiläum im Mai 2022 in Berlin.

28
GLOBAL
**Wenn erst einmal der Wurm drin ist**
DZIF-Forschende arbeiten mit Partner-Institutionen in Afrika an neuen Therapien unter anderem gegen die afrikanische Augenwurmkrankheit.


SIE FINDEN UNS ONLINE BEI INSTAGRAM, FACEBOOK ODER UNTER: WWW.DZG-MAGAZIN.DE

# #
# WIR SOLLTEN AUS DER PANDEMIE LERNEN UND UNSERE „REAKTIONSBEREITSCHAFT“ BEI DRINGENDEN KLINISCHEN FRAGEN WESENTLICH VERBESSERN.

# DIE INNOVATIONSTREIBER DEUTSCHLANDS STÄRKEN

**Liebe Leserin, lieber Leser,**

die klinische Forschung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung steht im Mittelpunkt dieser neuen Ausgabe von SYNERGIE. Wir haben das Thema gewählt, weil es unser Ziel ist, neue Wirkstoffe in die Klinik zu bringen, um unsere Patientinnen und Patienten besser behandeln zu können. Eine klinische Studie ist einer der letzten Schritte in diesem Prozess.

Wenn es ein Wirkstoff schafft, den langen Weg aus der Grundlagenforschung über die klinische Forschung bis hin zu einem Medikament zu meistern – und wenn Ärzte und Ärztinnen dieses neue Medikament dann verschreiben können, spricht man von gelungener Translation. Diese Überführung von Forschungsergebnissen in die Klinik ist das Ziel aller DZG.

Leider ist der Weg oft ein steiniger: Ein Großteil aller Wirkstoffkandidaten kommt gar nicht in der klinischen Forschung an, da die Substanzen nicht wie erwartet wirken oder unerwartete Nebenwirkungen haben. Eine große Hürde stellt die klinische Studienphase III dar, in der ein zu testendes Medikament an einer großen Zahl von Patientinnen und Patienten überprüft wird. Die Studien sind sehr teuer und in den allermeisten Fällen nicht von Akteuren der akademischen Forschung zu tragen. Daher führen pharmazeutisch forschende Unternehmen sie durch. Angesichts des insgesamt extrem langen Forschungsprozesses ist es wichtig, nicht nur auf die kurzfristigen Erfolge zu setzen, sondern die Innovationstreiber unseres Landes zu stärken.

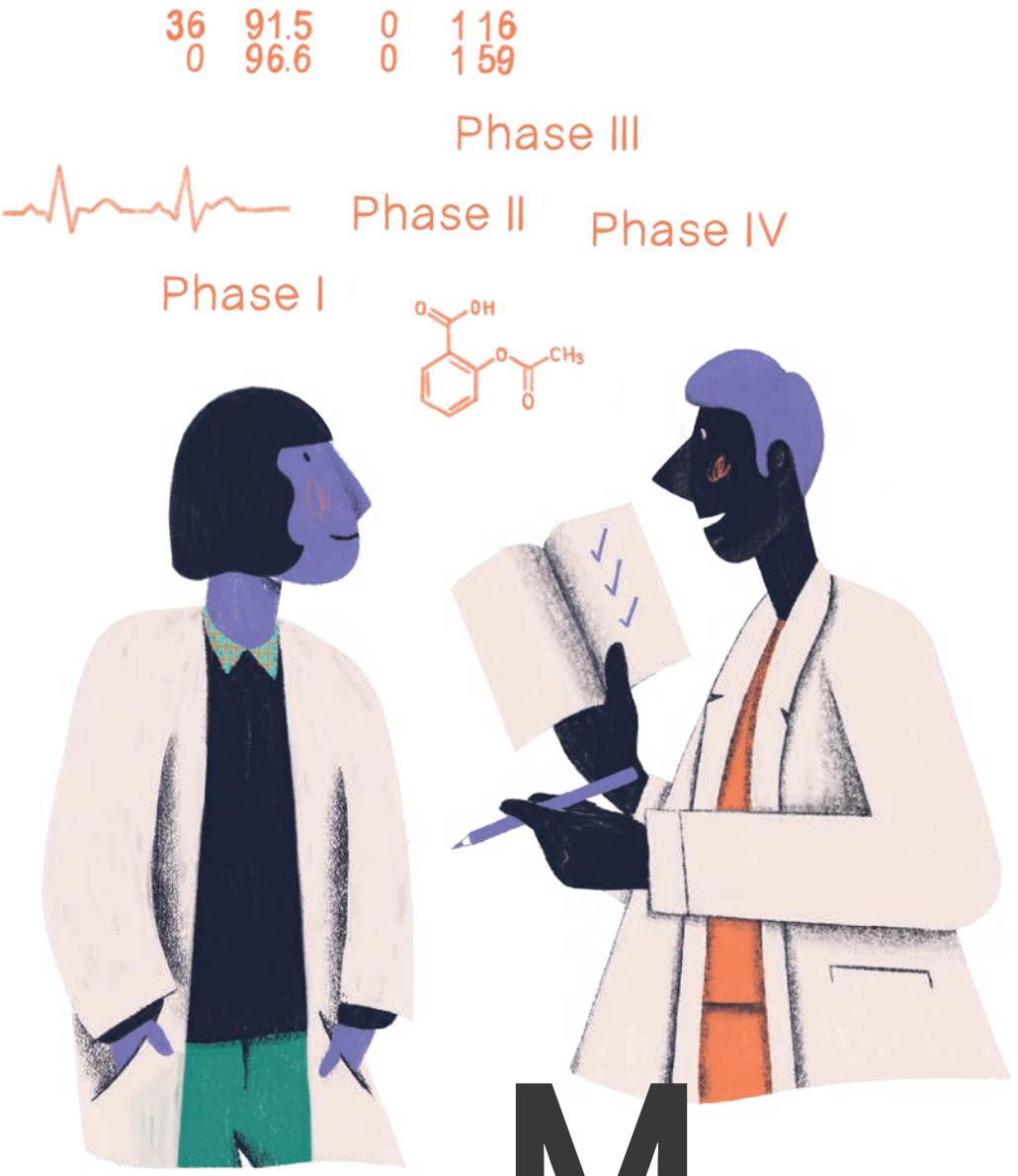
Die Corona-Pandemie hat gezeigt, dass wir diesen Prozess in einer Ausnahmesituation, in der alle an einem Strang ziehen, beschleunigen können, ohne Qualitätsmaßstäbe zu senken. Allerdings sind wir im internationalen Vergleich hinsichtlich der Genehmigungsverfahren, die vor Beginn einer Studie durchlaufen werden müssen, deutlich zu langsam. Wir sollten aus der Pandemie lernen und unsere „Reaktionsbereitschaft“ bei dringenden klinischen Fragen wesentlich verbessern. Die DZG-Arbeitsgruppe „Regulatorische Aspekte klinischer Studien“ arbeitet daran, Chancen aber auch Hemmnisse in diesem Prozess zu identifizieren, um die klinische Forschung sicherer und erfolgreicher zu machen.

Die DZG betreiben seit über zehn Jahren erfolgreiche klinische Forschung und entwickeln Therapien für weit verbreitete Krankheiten. Dies belegt die aktuelle Ausgabe von SYNERGIE eindrucksvoll. Ich wünsche Ihnen spannende Erkenntnisse bei der Lektüre des Hefts oder des Online-Magazins.

**Ihr Prof. Dr. Werner Seeger**
Derzeitiger Sprecher der DZG

KOHORTE, DOPPELBLINDSTUDIE ODER MULTIZENTRISCH: BEGRIFFE WIE DIESE DEFINIEREN KLINISCHE FORSCHUNG. AUF DEN KOMMENDEN SEITEN LERNEN SIE, WAS HINTER SCHLAGWORTEN RUND UM KLINISCHE STUDIEN STECKT UND WIE DIESE THERAPEUTISCHE STRATEGIEN OPTIMIEREN UND NEUE ERKENNTNISSE AUS DER FORSCHUNG IN DIE PRAXIS BRINGEN.

# DIE BRÜCKE ZUR KLINISCHEN ANWENDUNG




#

## IN DER KLINISCHEN FORSCHUNG WIRD UNTER KLAR DEFINIERTEN BEDINGUNGEN UNTERSUCHT, OB MEDIKAMENTE ODER IMPFSTOFFE WIRKEN UND WIE VERTRÄGLICH SIE SIND.

Medizin lebt vom Fortschritt: Erfahrungswissen wird durch neue Erkenntnisse verdichtet. So können Kranke immer besser behandelt werden. Während in der Grundlagenforschung der reine Erkenntnisgewinn zählt, will die präklinische translationsorientierte Forschung das Wissen in Richtung der klinischen Anwendung weiterentwickeln. Zum medizinischen Fortschritt gehört auch, dass neue Therapieverfahren zugelassen werden: Bevor jedoch Patientinnen und Patienten zum Beispiel ein Medikament einnehmen können, wird es umfassend geprüft. In der klinischen Forschung werden unter klar definierten Bedingungen Wirkung und Verträglichkeit von Medikamenten oder auch der Nutzen neuer Diagnosemethoden oder Operationsverfahren untersucht.

*Eine Multicenter-Studie findet in mehreren klinischen Zentren wie zum Beispiel Kliniken statt. Neben Ärztinnen und Ärzten in der Klinik können auch niedergelassene Praxen als Prüfärztinnen und -ärzte einbezogen werden. Es kann für eine Studie wichtig sein, dass eine bestimmte Zahl an Patientinnen und Patienten untersucht wird – vor allem, wenn Ursachen von Krankheiten oder der Einfluss von Lebensstilfaktoren darauf berücksichtigt werden sollen.*

***Digitale Tools finden Patientinnen und Patienten***

*Es fällt nicht immer leicht, ausreichend Probandinnen und Probanden für Studien zu finden – gerade bei seltenen Erkrankungen.*

*Wenn die Rekrutierung von passenden Patientinnen und Patienten durch IT gestützt wird, ermöglicht das eine schnellere und gezieltere Suche. Dabei unterstützen auch Register, in denen die Daten von Patientinnen und Patienten gesammelt werden. Durch gezielte Auswertung dieser Daten sind teilweise auch Erkenntnisse möglich, ohne dass dazu neue Untersuchungen am Menschen nötig sind.*

*Seit 2013 sollen die Ergebnisse klinischer Studien öffentlich registriert werden. Wer sie in einer Fachzeitschrift veröffentlichen will, muss dies sogar oftmals tun. Es gibt mehrere große Register, unter anderem das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS), das EU Clinical Trials Register, EudraVigilance oder die Cochrane Library, Clinical Trials.gov.*

Das passiert in klinischen Studien: Sie können die diagnostischen und therapeutischen Strategien für Patientinnen und Patienten weiterentwickeln und schlagen die Brücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung. Klinische Studien sind ein wichtiger Arbeitsschwerpunkt der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Deren Netzwerk gehören, neben außeruniversitären Forschungseinrichtungen, fast alle Universitätskliniken Deutschlands an: Darüber können sie Studien multizentrisch durchführen, also in Zusammenarbeit mehrerer Standorte. Das macht eine leichtere und mitunter schnellere Rekrutierung von Patientinnen und Patienten oder Probandinnen und Probanden möglich, genau wie mehr Expertise, mehr Erfahrung der Forschenden, mehr gegenseitige Unterstützung und auch eine höhere Qualitätssicherung. „Denn wenn eine klinische Studie in mehreren Zentren durchgeführt wird, ergeben sich direkt Synergie-Effekte“, sagt DKTK-Forscherin Ghazaleh Tabatabai vom Universitätsklinikum Tübingen. Die Professorin leitet dort die Abteilung Neurologie mit interdisziplinärem Schwerpunkt Neuroonkologie und ist Sprecherin der Arbeitsgruppe „Regulatorische Aspekte klinischer Studien“ der DZG. „Letztlich kommt es auf das Ziel der Studie an und auf die Therapiestrategie in der Studie. Danach richten sich Auswahl und Anzahl der Zentren. Es gibt zum Beispiel auch sehr spezielle klinische Studien, für die nur wenige Zentren die nötige Infrastruktur und klinische Expertise haben.“

*Bei einer prospektiven Studie agiert man vorausschauend und erfasst systematisch die Daten, die man für die Beantwortung einer konkreten Forschungsfrage brauchen wird.*

Studien sind Experimente: Dabei wird etwa die Annahme, dass ein bestimmter Wirkstoff gegen eine Erkrankung helfen kann, klinisch erprobt. Das ist zum Beispiel eine interventionelle Studie: Bei Probandinnen und Probanden werden konkrete Maßnahmen durchgeführt und die Effekte dieser Maßnahmen systematisch untersucht – etwa Effekte auf den Verlauf einer Erkrankung. Weiterhin gibt es Beobachtungsstudien. Diese sind nicht-interventioneller Natur: So wird zum Beispiel die Routine-Behandlung einer bestimmten Erkrankung prospektiv, also vorausschauend beobachtet und systematisch dokumentiert. Mit Beobachtungsstudien kann man unter anderem untersuchen, wie sich eine Krankheit nach einer Behandlung weiterentwickelt. Solche Kohortenstudien laufen oft über viele Jahre.

*Eine medizinische Kohorte ist eine Gruppe von Patientinnen und Patienten mit vergleichbaren Symptomen oder anderen Gemeinsamkeiten, die über eine bestimmte Zeitspanne beobachtet werden.*

Klinische Studien sind ein sehr regulierter und auch sehr qualitätsgesicherter Weg, um innovative Ansätze in die Praxis zu bringen. Bevor Medikamente oder Impfstoffe im Rahmen einer klinischen Studie an Menschen verabreicht werden, ist viel Vorarbeit geleistet worden: Das Arzneimittel wurde zuerst an Tieren getestet und daraus abgeleitet, wie sich der Wirkstoff im menschlichen Körper voraussichtlich verhalten wird. Computermodelle können zudem gut simulieren, wie die Wirkung eines Stoffes im Menschen wahrscheinlich ausfallen wird und wie viel davon wie lange verbleibt. Außerdem wird in dieser präklinischen Phase in der Regel getestet, ob das Medizinprodukt wirksamer ist als bereits zugelassene. Erst wenn das alles passiert ist und wenn die Sicherheit bestmöglich geprüft wurde, ist eine klinische Studie am Menschen möglich. Dazu müssen auch eine **Ethikkommission** sowie die zuständige Aufsichtsbehörde – das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und unter gewissen Umständen auch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) – zustimmen. 52 Ethikkommissionen gibt es in Deutschland. Sie fördern eine freie, fortschrittliche Wissenschaft in der Medizin bei gleichzeitigem Schutz der Probandinnen und Probanden. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen, in dem alle diese 52 Kommissionen zusammengeschlossen sind, kooperiert gemeinsam mit dem PEI, dem BfarM und dem BfS mit Expertinnen und Experten aus den DZG in der Arbeitsgruppe „Regulatorische Aspekte klinischer Studien“. Diese AG will ausgewählte Handlungsfelder bearbeiten, die die Abläufe und die **Zusammenarbeit aller Akteure** im Hinblick auf die Planung und Durchführung weiter optimieren.

*Ethikkommissionen beraten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Dabei spielen vor allem ethische und rechtliche Fragen die Hauptrolle. Die Mitglieder kommen demnach aus der Medizin, Rechtswissenschaft und Ethik. Ohne ihre Erlaubnis darf keine klinische Studie an Menschen oder ihren Körpermaterialien mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten stattfinden.*

*Auch wenn Studien kein klares Ergebnis hervorbringen, helfen sie weiter für die jeweilige Fragestellung. Zudem können durch Meta-Analyse Daten aus mehreren Arbeiten zusammengefasst werden – mit dem Ziel genauerer Aussagen.*

## # COMPUTER-MODELLE KÖNNEN DIE WIRKUNG EINES STOFFES IM MENSCHEN SIMULIEREN.

Die erste von vier Phasen einer Studie kann Probanden- oder Patientenstudien umfassen. Probandinnen und Probanden erhalten zum Beispiel einen neuen Wirkstoff – sie tun das oftmals, weil sie dafür eine finanzielle Aufwandsentschädigung bekommen, aber auch um einen gesellschaftlichen Beitrag zu leisten und die Forschung voranzutreiben. Oder es sind Patientinnen und Patienten, für deren Erkrankung eine neue experimentelle Therapie entwickelt wurde, die nun in der Phase-I-Studie erstmals untersucht werden kann. Es gibt auch eine Phase 0. In dieser Phase werden in der Regel im sogenannten Microdosing die Konzentrationen im Blut und im Gewebe untersucht. Dann wird die Dosis entsprechend gesteigert. In einer Phase-I-Studie wird in der Regel eine bestimmte Dosis ermittelt, die für die Phase-II-Studie weiterverwendet wird.

Außerdem wird die Verträglichkeit überprüft. In Phase II wird die klinische Wirksamkeit beobachtet und die Dosis wird gegebenenfalls angepasst. An Phase III, die häufig auch von der forschenden Industrie durchgeführt wird, können je nach Erkrankung und Fallzahlplanung bis zu 10.000 Patientinnen und Patienten beteiligt sein: Diese Studien sind wichtig für die Zulassung eines Arzneimittels oder Medizinprodukts durch die regulatorischen Behörden und dessen Verfügbarkeit auf dem Markt, denn sie zeigen, wie wirksam das Mittel oder Produkt ist, ob es unbedenklich und von guter Qualität ist und ob Nutzen und Risiko in gutem Verhältnis stehen.

*Laut der Initiative „Tierversuche verstehen" ist in Deutschland noch nie eine Patientin oder ein Patient in einer Phase-I-Studie wegen der Einnahme eines Studienmedikaments gestorben und nur in 0,3 Prozent aller Fälle kam es zu schweren Komplikationen.*

Die letzte Phase, Nummer IV, ist schließlich meist eine Langzeitbeobachtung: Nach Zulassung des Wirkstoffs wird erfasst, ob seltene Nebenwirkungen auftreten. Alle Phasen einer klinischen Studie müssen vielfältige Qualitätskriterien erfüllen und dies wird kontinuierlich geprüft.

**# TEILNEHMENDE BEKOMMEN DIE MÖGLICHKEIT EINER THERAPIE-ERWEITERUNG.**

Das Design einer Studie kann unterschiedlich aussehen: So wissen beispielsweise bei einer Doppelblindstudie weder die behandelnden Ärzte beziehungsweise Prüfenden noch die teilnehmenden Personen, ob diese das zu testende Medikament erhalten oder eine Alternative – eine herkömmliche Therapie oder ein wirkstofffreies Placebo. Ob man der Versuchs- oder der Kontrollgruppe angehört, wird nach dem Zufallsprinzip ausgewählt – das nennt man auch Randomisierung. Blind- und Doppelblindstudien sollen Verzerrungseffekte vermeiden, die beispielsweise verursacht werden können, wenn einer der Prüfenden – auch unbewusst – die Probandinnen und Probanden beeinflusst. Unverblindet, auch offen genannt, ist eine Studie, bei der alle über die Art der Behandlung Bescheid wissen. Die randomisiert-kontrollierte Studie ist der beste Weg, um die Effekte einer Behandlung zu untersuchen. Dabei werden die Ergebnisse der Versuchsgruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen, sprich: Die Wirkung wird kontrolliert.

*Placebos sind Scheinmedikamente ohne Wirkstoff. Sie können dennoch eine Wirkung haben, weil die Patientinnen und Patienten nach der Einnahme eine solche Wirkung erwarten und diese genau dadurch auslösen. Alternativ wird die Wirkung auch damit erklärt, dass Arzt oder Ärztin beziehungsweise das Pflegepersonal sich mehr Zeit für eine Behandlung genommen haben: Auch Aufmerksamkeit kann Symptome lindern.*

Für die Patientinnen und Patienten, die an gut konzipierten Studien teilnehmen, ist laut Ghazaleh Tabatabai wichtig zu wissen, dass für sie durch die Studienteilnahme keine Nachteile entstehen: „Wenn es eine Randomisierung gibt, bekommen die Teilnehmenden die aktuelle, leitliniengerechte Standardtherapie, die sie außerhalb der Studie auch bekommen würden – und durch die Studie erhalten sie potenziell Zugang zu einem neuen Medikament oder Verfahren. Sie bekommen also im Rahmen gut konzipierter Studien die Möglichkeit einer Therapieerweiterung und vor allem die Chance, sehr frühzeitig etwas Neues nutzen zu können." Gute Informationen und auch umfassende Aufklärung sind essenziell: „Im ärztlichen Aufklärungsgespräch werden alle Aspekte der Studie sorgfältig und in Ruhe mit Patientinnen und Patienten besprochen, hierbei auch die möglichen Risiken und Nebenwirkungen."

Das Ergebnis einer Studie wird sowohl daran gemessen, ob die darin erhobenen Daten aussagekräftig sind, als auch an ihrer medizinischen Bedeutung. So ist beispielsweise der Unterschied in der Wirkung eines Medikaments in zwei Gruppen statistisch signifikant, wenn dieser Unterschied mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Zufall ist. Klinisch relevant ist er, wenn er eine medizinische Bedeutung hat, sprich: Wenn Ärzte und Kliniker ihn als relevant einschätzen, bewerten oder festlegen. Auf dieser Basis wird entschieden, wie groß die Stichprobe zum Nachweis des Effekts sein sollte.

*Die Gruppe von Menschen, die an einem Testverfahren in der Medizin teilnimmt, nennt man auch Stichprobe. Sie soll ermöglichen, dass die Ergebnisse der Untersuchungen an ihnen generalisiert werden können. Sprich: Aus einer repräsentativen Stichprobe kann man beispielsweise Rückschlüsse auf die Wirkung eines Medikaments bei vielen oder allen Menschen ziehen.*

Klinische Studien ermöglichen evidenzbasierte Medizin. Evidenz meint in der Medizin nachgewiesene Wirksamkeit und dass Ärztinnen und Ärzte bewusst und wohlüberlegt auf die besten Informationen zurückgreifen sollen, mit denen sie über die individuelle Behandlung einer Patientin oder eines Patienten entscheiden können. Dieses Handeln im Sinne der Patientinnen und Patienten wird durch Studien, Daten und Erfahrungen möglich: Klinische Erfahrung, das Können und die Urteilskraft der Ärztinnen und Ärzte, wird mit den Ergebnissen systematischer, aktueller Forschung verknüpft, aber auch mit den individuellen Präferenzen der Patientinnen und Patienten, ihren Werten und Wünschen. Die Wirkung wird im Nachhinein – retrospektiv – immer wieder überprüft. Sie zieht stetig Rückschlüsse, um in Zukunft noch bessere Entscheidungen treffen zu können.

***Fatale Verzerrung: Der Bias***
*Wenn eine Stichprobe falsch ausgewählt wird, kann das fatale Auswirkungen haben: Dieser systematische Fehler kann fehlerhafte Ergebnisse einer Studie produzieren. Solch einen Fehler in der Datenerhebung nennt man auch Bias.*

Wie ein kranker Mensch diagnostiziert und behandelt wird, darüber bestimmen Leitlinien mit: Diese Empfehlungen der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sollen Ärztinnen und Ärzten dabei helfen, eine Entscheidung über die jeweilige Therapie zu treffen. Die Leitlinien sind rechtlich zwar nicht bindend, dienen jedoch als eine akzeptierte wichtige Richtschnur für eine Vergleichbarkeit der Therapiestrategien im Geltungsbereich der Leitlinien. Die Grundlage der Leitlinien sind wissenschaftliche Erkenntnisse und Evidenz, wie sie in klinischen Studien gewonnen wurden und sich in der Praxis bewährt haben. Ein Abweichen von den Leitlinien sollte stets im interdisziplinären Konsens erfolgen. Das garantiert die Sicherheit für Patientinnen und Patienten sowie Ärztinnen und Ärzten. Ergebnisse von klinischen Studien können zu einer Änderung der Leitlinien führen, man nennt diese klinischen Studien daher auch „practice-changing“, weil sie durch ihre Ergebnisse die Behandlungsstrategie in der Versorgung ändern.

All das ist nicht möglich ohne entsprechende Finanzierung. Diese kann aus mehreren Quellen stammen, in der Regel aus öffentlichen Geldern, der pharmazeutischen Industrie oder von Stiftungen. Die Mittel sind dennoch selbstverständlich begrenzt. Laut Tabatabai wäre es wichtig, mehr Finanztöpfe zu schaffen, wenn

## VIER PHASEN KLINISCHER STUDIEN

**Bei klinischen Studien bauen in der Regel vier Phasen aufeinander auf, um die größtmögliche Sicherheit und Zuverlässigkeit für Patientinnen und Patienten zu ermöglichen. Alle Phasen unterliegen strengen Qualitätskriterien und es wird fortlaufend geprüft, ob diese alle eingehalten werden.**

### PHASE I

RUND 2–100 TEILNEHMENDE
Probandinnen und Probanden erhalten zum Beispiel einen neuen Wirkstoff, von dem eine Dosis ermittelt wird, die in Phase II geprüft wird.

### PHASE II

RUND 100–500 TEILNEHMENDE
Die klinische Wirksamkeit wird beobachtet und die Dosis gegebenenfalls angepasst.

### PHASE III

MEIST ÜBER 1000 TEILNEHMENDE
Eine größere Zahl an Probandinnen und Probanden zeigt, wie wirksam ein Medikament ist, ob es unbedenklich und von guter Qualität ist und ob Nutzen und Risiko in gutem Verhältnis stehen.

ZULASSUNG

### PHASE IV

KLINISCHE ANWENDUNG
Meist eine Langzeitbeobachtung: Nach Zulassung des Wirkstoffs wird unter anderem weiter erfasst, ob seltene Nebenwirkungen auftreten.

man klinische Studien weiter „ermächtigen“ will. „Eine Studien-Idee, die eine Medizinerin oder ein Mediziner hat, ist ja erst mal wirklich nur eine Idee. Allein in die Planung des hierfür passenden Studienkonzepts müssen viele Akteure einbezogen werden, von Biostatistik über Projektmanagement bis zu Pharmakovigilanz und Monitoring, und das setzt sich für die Durchführung und die wissenschaftlichen Begleitanalysen fort – all das braucht sehr viele Ressourcen“, so Tabatabai. Die Investition in medizinische Forschung sei immer eine sehr wertvolle, ist die Expertin überzeugt: „Diese Gelder sind hervorragend angelegt – weil sie in die Zukunft investieren.“

**#**

**DIE INVESTITION IN MEDIZINISCHE FORSCHUNG IST IMMER EINE SEHR WERTVOLLE.**

# DIE ABNAHME DES ATEMVOLUMENS STOPPEN

MANCHE LUNGENFIBROSEN FÜHREN SCHNELLER ZUM TOD ALS DIE MEISTEN KREBSARTEN. AUCH WENN IHRE HÄUFIGKEIT ZUNIMMT, SIND ES SELTENE KRANKHEITEN. DAS MACHT DIE KLINISCHE ERFORSCHUNG NEUER MEDIKAMENTE ZU EINER BESONDEREN HERAUSFORDERUNG – AUCH FÜR PROFESSOR ANDREAS GÜNTHER AM DEUTSCHEN ZENTRUM FÜR LUNGENFORSCHUNG (DZL).

LICHTBLICK

**#**

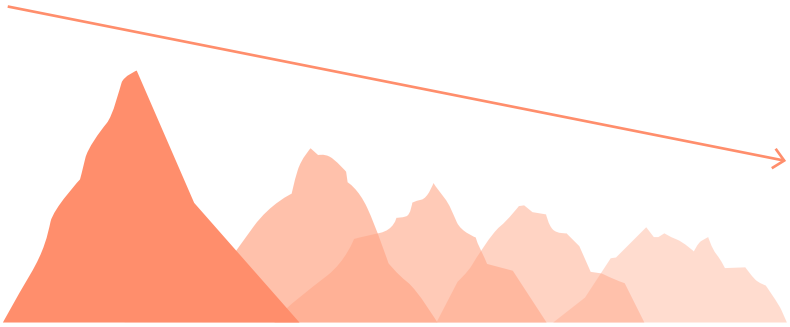
**DIE URSACHEN FÜR DIE ERKRANKUNG SIND IN ETWA DER HÄLFTE DER FÄLLE UNBEKANNT.**

„Mach dich nicht verrückt", riet der Hausarzt seinem Bekannten. Der musste beim Bergsteigen, das ihn auch als über 60-Jährigen noch auf Viertausender führte, immer häufiger um Luft ringen. „Deine Lunge funktioniert gut, das hat der Facharzt bestätigt." Der Patient bestand trotzdem auf einer Überweisung zum Chirurgen, um der Sache durch eine Lungenbiopsie auf den Grund gehen zu lassen. Und leider zeigte die Gewebeprobe das typische Muster einer idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF). Das hauchdünne Bindegewebe in den äußersten Verzweigungen des Lungenbaums erschien stellenweise wie mit dem Stift nachgezogen und zu Honigwaben verformt. Dort, wo ihm frischer Sauerstoff zuströmt und es sich stützend um Lungenbläschen und Blutgefäße schlingt.

Idiopathisch heißt: Ursache unbekannt. Das ist bei der Hälfte aller Lungenfibrosen der Fall. Vor allem ältere Männer erkranken daran. Ihre Lunge vernarbt und verhärtet, sie spüren einen zunehmend heftigen Widerstand beim Luftholen, die Kapazität ihrer Lunge nimmt kontinuierlich ab. „Wer sportlich aktiv ist, bemerkt das früher als Menschen, die sich so wenig bewegen, dass ihnen die Abnahme ihrer Lungenreserven nicht auffällt", sagt Professor Günther. Die Lungenfunktion des Bergsteigers zum Beispiel sei nach der Diagnose zehn Jahre lang nur allmählich abgefallen. Erst nach einer schweren Atemwegsinfektion habe sie sich rapide verschlechtert. „Für viele Patientinnen und Patienten ist eine solche Infektion aber erst das Schlüsselereignis, das sie zum Doktor treibt." Nicht selten kämen sie dann nach Luft hechelnd und von einem quälenden Reizhusten geplagt mit einer schon mehr als halbierten Lungenkapazität in die Ambulanz. „Diese Patientinnen und Patienten haben nach der Diagnose einer IPF nicht mehr lange zu leben", sagt Günther. „Ihre Prognose ist schlechter als bei den meisten Krebserkrankungen."

## KONTRAPRODUKTIVE ENTZÜNDUNGSHEMMER

Dabei haben sich die Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessert seit Andreas Günther vor 20 Jahren zum Leiter des Schwerpunktbereichs „Fibrosierende Lungenerkrankungen" an der Universität Gießen ernannt wurde. Er gestaltet die Forschung auf diesem Gebiet seitdem maßgeblich mit. Die klinische Forschung spielt dabei in mehrfacher Hinsicht eine Hauptrolle. Weil man annahm, dass die IPF als Folge einer chronischen Entzündung der Lungenbläschen entsteht, wurde sie einst mit einer Triple-Therapie aus einem Kortisonpräparat, einem zweiten Immunsuppressivum und N-Acetylcystein behandelt. Das endete schlagartig, als 2012 in den USA das Zwischenergebnis einer klinischen Studie publiziert wurde, wonach es in der Patientengruppe, die mit diesen drei Medikamenten behandelt worden war, viel mehr Todesfälle gegeben hatte als in der Gruppe, die wirkstofffreie Scheinpräparate, so genannte Placebos, erhalten hatte. „Heute wissen wir, dass bei der IPF die Entzündung nicht das grundlegende Problem ist", erklärt Professor Günther. „Vermutlich stehen das vorschnelle Altern und Absterben von Typ-II-Alveolarzellen im Vordergrund." Diese inneren Deckzellen der Lungenbläschen produzieren mit dem Surfactant-Schleim nicht nur permanent das „Spüli der Lunge", welches das Atmen bei normalen Druckverhältnissen überhaupt erst möglich macht, sie bilden auch ein Stammzell-Reservoir für die Regeneration des Alveolarraumes. Auf ihren Untergang und das nachfolgende Reparaturversagen reagieren benachbarte Bindegewebszellen mit übermäßigem Wachstum. Diesem Mechanismus scheint manchmal eine erbliche Veranlagung zugrunde zu liegen, oft aber auch Risikofaktoren wie Tabakrauch oder schädliche Umweltpartikel.



Ein gesunder Mensch kann nach einer sehr tiefen Einatmung etwa drei bis viereinhalb Liter Luft ausatmen. Diese so genannte forcierte Vitalkapazität nimmt bei Fibrose-Patientinnen und -Patienten stark ab: Sie verlieren pro Jahr rund 100 bis 150 Milliliter dieses Volumens.

#

## DIE MÖGLICHKEITEN ZUR BEHANDLUNG HABEN SICH BEREITS DEUTLICH VERBESSERT.

## VERDOPPLUNG DER ÜBERLEBENSZEIT

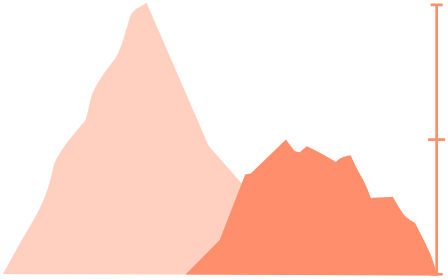
Zur Erleichterung vieler Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten wurden zwischen 2011 und 2015 auf der Basis großer klinischer Studien zunächst in Europa und dann in den USA zwei Medikamente zugelassen, die speziell zur Behandlung der IPF entwickelt worden waren. Beide hemmen eine Reihe molekularer Botenstoffe, die dem Bindegewebe der Lunge befehlen zu wachsen. Beide können das Fortschreiten der Vernarbung zwar nicht stoppen, aber verlangsamen. Die Maßzahl dafür ist die forcierte Vitalkapazität (FVC). Sie gibt an, wieviel Liter Luft ein Mensch nach einer sehr tiefen Einatmung mit voller Kraft ausatmen kann. Beim gesunden Erwachsenen sind das je nach Alter, Größe und Geschlecht drei bis viereinhalb Liter. „IPF-Patienten verlieren 100 bis 150 Milliliter dieses Volumens pro Jahr“, sagt Günther. „Die beiden antifibrotischen Medikamente Pirfenidon und Nintedanib sind etwa gleich wirksam. Sie verringern diesen Verlust um 50 Prozent.“ Das klinge in absoluten Zahlen nach einem nur kleinen Luftgewinn, bedeute aber: „IPF-Patienten, die mit einem dieser Medikamente behandelt werden, leben doppelt so lang.“

## EIN UNERWARTETER LICHTBLICK

Ausgehend von dieser Erfahrung entwickelten Professor Andreas Günther und Professor Joachim Behr (LMU München) vom Deutschen Zentrum für Lungenforschung die Idee, die Wirksamkeit von Pirfenidon auch bei Patienten mit Fibrosen zu prüfen, die zum Beispiel im Gefolge von Autoimmunkrankheiten, allergischen Reaktionen oder Asbestexposition auftreten. Sie werden zum Teil durch eine Entzündung ausgelöst. Das unterscheidet sie von der IPF, der sie aber in ihrem klinischen Verlauf ähnlich sind. Patienten mit solchen Fibrosen, deren Lungenvernarbung trotz der Gabe von Kortison immer weiter fortschritt, wurden in der vom DZL organisierten RELIEF-Studie nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt, die zusätzlich zur Standardtherapie entweder Pirfenidon oder ein Placebo erhielten. Laut Studienprotokoll hätten ab April 2016 in 17 deutschen Lungenkliniken 374 Patienten in die RELIEF-Studie aufgenommen werden müssen, um statistisch belastbare Aussagen treffen zu können – ein anspruchsvolles Ziel für seltene Krankheiten. Tatsächlich hatte man zweieinhalb Jahre später erst 127 Menschen rekrutiert. „Weil es zu lange gedauert hätte, die Studie formal zu Ende

#

**IPF-PATIENTEN, DIE MIT EINEM DIESER MEDIKAMENTE BEHANDELT WERDEN, LEBEN DOPPELT SO LANG.**



zu führen und weil daher kein signifikantes Ergebnis mehr erwartet werden konnte, wurde die Studie abgebrochen", sagt Professor Günther. Die sorgfältige statistische Auswertung der Zwischenergebnisse ergab dann aber doch, dass Pirfenidon die Abnahme der FVC signifikant verlangsamt hatte – ein Befund, der medizinisch so wichtig ist, dass ihn die renommierte Fachzeitschrift „The Lancet" publizierte. Zeitgleich wurden auch Studien mit dem anderen Wirkstoff Nintedanib bei Patienten mit zunehmenden Lungenfibrosen unterschiedlicher Ursache durch die Pharmaindustrie durchgeführt. Deren Ergebnisse zeigten ebenfalls eine signifikante Verlangsamung des Verlaufes und haben bereits zur Zulassung von Nintedanib bei diesen Formen geführt. „Wenn Patientinnen und Patienten mit diesen seltenen Fibrosen auf die Behandlung mit zum Beispiel immunsuppressiven Medikamenten nicht ansprechen", so Günther, „haben wir also nun mit dem hierfür zugelassenen Nintedanib beziehungsweise dem noch nicht zugelassenen Pirfenidon Mittel für die Behandlung dieser Formen fibrosierender Lungenerkrankungen an der Hand."

## KLINISCHE STUDIEN STIMMEN ZUVERSICHTLICH

Für Mediziner wie Andreas Günther, die das mit Lungenfibrosen verbundene Leid täglich erleben, sind die Folgen einer klinischen Studie wie RELIEF nicht hoch genug einzuschätzen. Denn sie verschaffen vielen Patientinnen und Patienten, die von Tag zu Tag weniger wissen, woher sie die Kraft zum Atmen überhaupt noch nehmen sollen, zumindest vorübergehend mehr Luft. „Fibrosen stellen ein sehr kompromittierendes Krankheitsbild dar", sagt Günther. „Sie bringen den betroffenen Patienten großes Leid und Siechtum." Als letzte Rettung verbleibt zwar theoretisch eine Lungentransplantation. Praktisch kommt sie jedoch meist nur für einen kleinen Kreis der betroffenen Patientinnen und Patienten überhaupt in Frage. Umso wichtiger ist es, Medikamente zu entdecken und klinisch zu erforschen, die so präzise wie möglich an den molekularen Ursachen ansetzen. Die tief in Signalkaskaden innerhalb der Bindegewebszellen der Lunge eingreifen oder – näher am Ursprung der Krankheit – Befehlsketten unterbrechen, die zum Absterben der Alveolarzellen führen. Auf diesen Gebieten ist derzeit laut Günther zum Glück „viel Dampf unter dem Deckel", nicht nur in der akademischen Forschung. Auch die Pharmaindustrie zeige großes Interesse, zahlreiche klinische Studien seien im Gange. „Wir erwarten deren Ergebnisse mit Zuversicht", sagt Professor Günther. „Schon in einigen Jahren kann es uns vielleicht gelingen, den fortschreitenden Verfall der Lungenfunktion bei der IPF und den ihr ähnlichen Fibrosen komplett zu stoppen." *Text: Joachim Pietzsch*

#

**SCHON IN EINIGEN JAHREN KÖNNTE DER FORTSCHREITENDE VERFALL DER LUNGENFUNKTION GESTOPPT WERDEN.**

# NICHT ZU VIEL UND NICHT ZU WENIG

**DIE RADIOONKOLOGIEGRUPPE (ROG) VOM DEUTSCHEN KONSORTIUM FÜR TRANSLATIONALE KREBSFORSCHUNG (DKTK) ERFORSCHT, WIE MAN DIE STRAHLENTHERAPIE VON KOPF-HALS-TUMOREN ANHAND VON BIOMARKERN FÜR DIE EINZELNEN PATIENTEN SO GENAU WIE MÖGLICH ANPASSEN KANN. ANNETT LINGE IST SEIT ANFANG AN DABEI UND ERKLÄRT, WIE DIE KLINISCHE FORSCHUNG EINEN ENTSCHEIDENDEN UNTERSCHIED FÜR DIE LEBENSQUALITÄT DER PATIENTINNEN UND PATIENTEN BRINGT.**



#
FÜR IHN WAR EINE DER WICHTIGSTEN FRAGEN, OB ER SEINEN BERUF WEITERHIN AUSÜBEN KÖNNE.

„Jede Patientin und jeder Patient ist gleich wichtig“, sagt die Privatdozentin Annett Linge, Clinician Scientist am Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden und im DKTK, „und muss individuell betreut werden.“ Trotzdem denkt sie an einzelne Schicksale immer wieder zurück. Zum Beispiel an einen Mann Ende 40, der als Bildhauer arbeitete und die Diagnose Oropharynxkarzinom bekam – Krebs im Mundrachenraum. Er stand mitten im Leben, die Krebsdiagnose stellte für ihn wie für viele anderen Patientinnen und Patienten alles auf den Kopf. Die Behandlung ging Schlag auf Schlag: operative Entfernung des Tumors, Bestrahlung, später Physiotherapie.

Für ihn war eine der wichtigsten Fragen, ob er seinen Beruf weiterhin ausüben könne. Der Kopf-Hals-Bereich ist sehr sensibel, dort laufen viele Nervenstränge zusammen. Durch die Bestrahlung können Rückenmark, umliegende Nervenstränge und Speicheldrüsen geschädigt werden. Wird der Bildhauer dann zwar den Krebs besiegt haben, aber seine Arme nicht mehr heben und nicht mehr lange mit seinen Werkzeugen arbeiten können? Andererseits: Fällt die Dosis der Bestrahlung zu ge-

#

DIE DOSIS SOLL DABEI IM UMLIEGENDEN GEWEBE MÖGLICHST GERING AUSFALLEN, DAMIT DIESES WENIG GESCHÄDIGT WIRD UND KEINE SCHWERWIEGENDEN NEBENWIRKUNGEN ENTSTEHEN.

ring aus, könnten resistente Krebszellen, sogenannte Krebsstammzellen, überleben und es könnte ein Rezidiv entstehen. Eine echte Gratwanderung – die jedoch einen großen Unterschied für das Leben des einzelnen Patienten oder der einzelnen Patientin macht.

Seit zehn Jahren forscht die DKTK-Radioonkologie-Gruppe (ROG) an der Optimierung der Strahlentherapie für Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (head and neck squamous cell carcinoma: HNSCC) unter Berücksichtigung ihrer individuellen Tumoreigenschaften. Nur jene Patientinnen und Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Krebsstadium werden aufgenommen. Zu den Kopf-Hals-Tumoren zählen Mundhöhlenkarzinome, Oropharynxkarzinome im Mund-Rachenraum sowie Hypopharynxkarzinome. Letztere sind bösartige Tumore, die in der Schleimhaut des unteren Schlundbereichs entstehen, daher spricht man auch von Schlundrachenkrebs.

### SCHRITT FÜR SCHRITT ZUR OPTIMALEN BESTRAHLUNG

Seit 2012 läuft in Zusammenarbeit mit den sieben anderen DKTK-Standorten das Projekt „Strahlenbiologisches Profiling für die biochemisch stratifizierte Radiochemotherapie von HNSCC“. Annett Linge ist seit Anfang an dabei. 2014 starteten zwei prospektive Studienarme, um die früher identifizierten Biomarker zu validieren, mit denen man die Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Tumore vorhersagen und die Strahlentherapie entsprechend anpassen kann. Der nächste Schritt ist eine Interventionsstudie, um die neue Biomarker-Signatur mit dem aktuellen Standard zu vergleichen und beispielsweise die Strahlendosis individueller anzupassen. Jede Patientin und jeder Patient soll so einen noch persönlicheren Bestrahlungsplan bekommen als heute schon üblich: Die Dosis soll dabei im umliegenden Gewebe möglichst gering ausfallen, damit dieses wenig geschädigt wird und keine schwerwiegenden Nebenwirkungen entstehen – und im Tumor so hoch, dass auch die Krebsstammzellen effektiv abgetötet werden und kein Rückfall droht.

Biomarker sind Parameter biologischer Prozesse, anhand derer Spezialisten vorhersagen können, ob jemand potentiell an Krebs erkranken wird oder ob dieser nach einer erfolgreichen Operation oder Bestrahlung wiederkehren wird. In der ersten retrospektiven Studienphase identifizierte das Team der DKTK ROG bestimmte Biomarker. Entscheidend sind zum Beispiel die Größe und Lage des Tumors, die Anzahl der Krebsstammzellen, die Sauerstoffversorgung des Tumors und die Immunantwort des Patienten: „Sehen wir in der molekularen Analyse, dass der Tumor hypoxisch ist, also schlecht mit Sauerstoff versorgt wird, wissen wir, dass er resistenter ist als andere Tumore – dann müssten wir die Strahlendosis erhöhen“, erklärt Linge.

**#**

**FÜR DIE PATIENTEN MACHT ES EINEN RIESIGEN UNTERSCHIED.**

### DIE FORSCHUNG HAT DIE BEHANDLUNG DER PATIENTEN BEREITS VERBESSERT

Auch der HPV-Status ist ein wichtiges Kriterium: Dieser Virustyp – das häufig vorkommende humane Papillomavirus (HPV) – ist neben Alkohol und Rauchen ein Risikofaktor für Krebsarten im Mund- und Rachenraum, insbesondere für Oropharynxkarzinome. Tumore, die davon beeinflusst werden, sprechen aber auch extrem gut auf die Bestrahlung an: „Wissen wir, dass die Tumore auf eine HP-Virusinfektion zurückzuführen sind, können wir die Strahlendosis senken – im ersten Schritt der Interventionsstudie machen wir das für HPV-positive Oropharynxkarzinome um etwa zehn Prozent“, erklärt Linge. „Das hört sich erstmal nicht viel an. Für die Patienten macht es aber einen riesigen Unterschied: Sie sind etwa drei Tage früher mit der Therapie fertig.“ Und gerade die letzten Tage der Bestrahlung sind meist die heftigste Zeit, in der die Patienten kaum etwas essen können und starke Nebenwirkungen spüren. Wird die Therapie also verkürzt und der Krebs kann trotzdem in Schach gehalten werden, bedeutet das für die Betroffenen einen großen Gewinn an Lebensqualität. In der Vergangenheit wurde diese Patienten-Gruppe oft übertherapiert – mit entsprechend hohen Nebenwirkungen und Langzeitschäden. Für Menschen, bei denen der Krebs aufgrund von strahlenresistenteren Tumoren zurückkehrt, entwickelt das Team ebenfalls individuell angepasste Bestrahlungspläne.

Die Biomarkerstudien sind ein Leuchtturmprojekt in Sachen nationaler Zusammenarbeit, denn nur durch sie wurden genug Patientinnen und Patienten für die Forschung gefunden. Alle DKTK-Standorte ergänzen sich mit ihren Kompetenzen: Dresden bereitet Biomaterial wie zum Beispiel RNA und DNA aus den Tumorproben der jeweiligen Patienten standardisiert auf und schickt sie an die anderen Forschungszentren, sodass alle dasselbe Ausgangsmaterial vorliegen haben und die Ergebnisse perfekt vergleichbar sind. Außerdem kümmern sich die Dresdner Experten z.B. um die Bestimmung des HPV-Status, die Identifizierung der Krebsstammzellmarker, die Hypoxie und das Volumen der Tumore. Frankfurt hat sich auf die Immunmarker spezialisiert, Essen schaut sich „Single Nucleotide Polymorphisms" (kurz: SNPs) an, die Aussagen über die Veranlagung für Erkrankungen wie Krebs enthalten. Heidelberg hat sich auf Methylomanalysen, München und Freiburg auf microRNA-Analysen spezialisiert. In Tübingen erfolgt die Analyse des Tumormikromilieus und Berlin beschäftigt sich mit der Tumormutationslast.

### ZEHN JAHRE MIT LEIDENSCHAFT FÜR DIE KREBSFORSCHUNG

Annett Linge ist in Dresden von Anfang an dabei. Nach ihrer studienbegleitenden Doktorarbeit in der Anatomie und einem dreijährigen Forschungsaufenthalt in Dublin ist sie in die Biomarkerforschung für die Stratifizierung von Patientinnen und Patienten für die individualisierte Strahlentherapie im DKTK eingestiegen. „Eine unglaublich spannende Aufgabe, die mich jeden Tag begeistert", sagt Linge. Parallel schloss sie ihre Weiterbildung zur Fachärztin für Strahlentherapie ab, ihre Habilitation schrieb sie bereits zur biomarkergestützten Strahlentherapie. Ihrer Familie und ihren Freunden muss sie schon etwas ausführlicher erklären, was genau sie da jeden Tag macht – so komplex ist das Thema. „Doch alle sind fasziniert, wenn ich berichte, wie viel von unserer Forschung bereits umgesetzt wird und den Patienten, zunächst im Rahmen klinischer Studien, zugutekommt."

Schon heute wird in der Radioonkologie der HPV-Status untersucht und zum Beispiel im Rahmen der ersten Interventionsstudie der DKTK-ROG (DELPHI-Studie) daraus die Therapie abgeleitet. In Zukunft könnte die Bestrahlung von strahlenresistenteren Tumoren für ausgewählte Patientinnen und Patienten beispielsweise zielgerichtet dosiseskaliert oder mit einer Immuntherapie kombiniert werden, um noch bessere Ergebnisse zu erzielen. Bei der Dosiseskalation wird eine höhere Gesamtdosis appliziert als bei dem konventionellen Therapieplan. „Wir wollen neue Therapiewege gehen, um die Behandlung – soweit erforderlich – zu intensivieren und den Tumor besser unter Kontrolle zu bekommen." Auch könnte die Kontrolle nach der Erkrankung aufgrund von Biomarkern individuell angepasst werden – engmaschiger bei einem wahrscheinlichen Rezidiv und etwas lockerer bei einem unwahrscheinlichen Rückfall. Das minimiert die Risiken, die zum Beispiel mit einer erneuten Strahlenbelastung durch eine CT-Untersuchung verbunden sind.

## # EINE UNGLAUBLICH SPANNENDE AUFGABE, DIE MICH JEDEN TAG BEGEISTERT.

Annett Linge betreut heute die klinische Seite des Projekts und steht dabei auch in engem Kontakt zu Patientinnen und Patienten vor, während und nach der Therapie. Hier begegnete ihr auch der an Krebs erkrankte Bildhauer. Im Tumorboard, einer Expertenrunde aus behandelnden Chirurgen, Onkologen, Radiologen und Radioonkologen, wurde entschieden, dass der Mann für die auf dem HPV-Status basierte Biomarker-Studie zur Dosis-Deeskalation in Frage kommen würde. Bei der Operation wurde der Tumor aus dem Mund-Rachenraum entfernt, der HPV-Status in der zentralen Pathologie in Dresden detailliert untersucht. Dem Patienten wurde Blut entnommen, um daran eventuell in Zukunft Untersuchungen durchführen zu können. Der HPV-Nachweis im Tumorgewebe bestätigte sich, sodass der Patient eine dosisreduzierte Strahlentherapie erhalten konnte. Bald danach begann er mit Physiotherapie. Nach einigen Monaten konnte er in seinen Beruf zurückkehren und heute wieder in seiner Werkstatt neue Skulpturen erschaffen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit – das kann das Biomarker-Team ebenfalls sagen – ist er geheilt und der Krebs wird nicht zurückkehren. ⬡ *Text: Kathrin Schwarze-Reiter*

#

**ALLE SIND FASZINIERT, WENN ICH BERICHTE, WIE VIEL VON UNSERER FORSCHUNG BEREITS UMGESETZT WIRD UND DEN PATIENTEN, ZUNÄCHST IM RAHMEN VON KLINISCHEN STUDIEN, ZUGUTE KOMMT.**

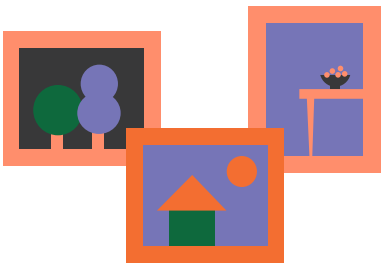
ANNETT LINGE

# DEM GEHIRN BEIM DENKEN ZUSCHAUEN

**MIT EINER EINZIGARTIGEN GROSS-STUDIE KOMMEN FORSCHENDE AM DEUTSCHEN ZENTRUM FÜR NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN (DZNE) DEN MECHANISMEN VON ALZHEIMER AUF DIE SPUR. JÜNGSTE ERKENNTNISSE: SIE HABEN HERAUSGEFUNDEN, DASS ZWEI ALTBEKANNTE PROTEINE DABEI EINE SCHLÜSSELROLLE SPIELEN – ABER NUR, WENN SIE GEMEINSAM AUFTRETEN.**



Die Bilder laufen in einer schier endlosen Folge über den Monitor: Ein Baum im Sonnenschein. Ein altmodisches Wohnzimmer. Ein gepflegter Garten. Ein Esstisch. Eine weitläufige Wiese. 80 Fotografien in acht Minuten, sechs Sekunden pro Bild, und jedes Mal müssen die Probanden per Knopfdruck angeben, ob das Foto eine Außenaufnahme ist oder einen Innenraum zeigt. „Die ganze Zeit über beobachten wir im Hirnscanner, was währenddessen im Kopf vor sich geht", sagt Emrah Düzel. Für den Neurologie-Professor und sein Team war diese Aufgabe der Schlüssel zu einer wichtigen Entdeckung im Bereich der Alzheimer-Forschung.



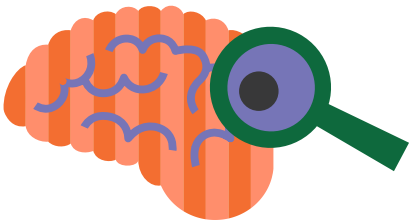
„Uns war von vornherein klar: Wenn wir weiter in die Rätsel von Alzheimer vordringen wollen, reichen die üblichen Methoden und Tests nicht aus", sagt Düzel, der in Magdeburg am DZNE forscht und zugleich das Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung leitet. Er setzte unter anderem auf Aufnahmen mit funktioneller Magnetresonanztomografie (MRT): Die Probanden liegen dabei in einem Kernspintomografen – und der beobachtet, was genau in welcher Gehirnregion vor sich geht, während die Probanden Aufgaben lösen wie jene mit der Bilderkennung.

### „STATISTISCHE POWER"

Für die Forschenden ist bei ihrer Arbeit noch ein weiterer Aspekt entscheidend, den Emrah Düzel griffig als „statistische Power" bezeichnet: Es müssen möglichst viele Probanden untersucht werden und die Gruppe dieser Testpersonen muss sorgfältig zusammengestellt sein. Am DZNE gibt es dafür die besten Voraussetzungen: DELCODE heißt eine klinische Studie, an der rund 1.000 Erwachsene beteiligt sind. Sie kommen aus dem gesamten Bundesgebiet und werden seit 2014 jedes Jahr untersucht. Zehn Studienzentren quer durch Deutschland erheben die Daten und damit diese miteinander vergleichbar sind, müssen die Untersuchungen und Tests bis

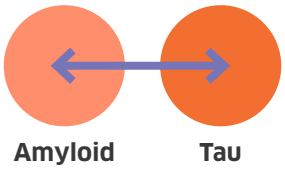
# WENN ERSTE DEMENZ-ANZEICHEN AUFTRETEN, IST DAS GEHIRN SCHON ERHEBLICH GESCHÄDIGT.

ins kleinste Detail aufeinander abgestimmt sein – das bedeutet einen gewaltigen Aufwand, der weltweit noch nie so betrieben wurde. Das DZNE profitiert dabei von seinen zahlreichen Standorten im Land. „Für uns ist das Entscheidende: Wir bekommen eine viel größere Zahl von Probanden zusammen als das in einem einzigen Zentrum möglich wäre“, sagt Emrah Düzel. Erfasst ist eine große Bandbreite unterschiedlicher Patientinnen und Patienten: von jenen, die bei sich selbst erste Gedächtnisschwierigkeiten feststellen, ohne dass diese sich schon objektiv messen lassen, bis hin zu jenen mit fortgeschrittenen Alzheimer-Symptomen. „Wir wissen: Wenn erste Demenz-Anzeichen auftreten, ist das Gehirn schon erheblich geschädigt“, sagt Düzel. Die Erkrankung entwickelt sich im Gehirn über Jahre und sogar Jahrzehnte hinweg, ohne dass betroffene Personen davon auch nur etwas ahnen.



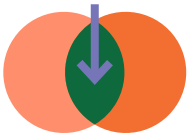
## SUCHE NACH FRÜHEN INDIZIEN

An diesem Punkt liegt eine der großen Herausforderungen für die Alzheimer-Forscher: Gibt es irgendwelche Indizien, die frühzeitig darauf hinweisen, dass sich die Krankheit im Hintergrund still und heimlich entwickelt? Um Hinweise auf solche frühen Indikatoren zu finden, bezieht die DELCODE-Studie ganz bewusst auch Personen in einem Frühstadium der Erkrankung ein und begleitet sie über viele Jahre hinweg, sodass auch kleine Veränderungen messbar sind. Jedes Jahr lösen die Probandinnen und Probanden die Aufgaben im funktionellen MRT und jedes Jahr wird ihr Liquor analysiert – eine Flüssigkeit, die auch als Nervenwasser bezeichnet wird.




Emrah Düzel hat sich innerhalb der Studie auf einen besonders rätselhaften Aspekt von Alzheimer konzentriert. Forschende beobachten schon lange, dass sich bestimmte Proteine im Gehirn von Patientinnen und Patienten ansammeln – sie bilden Protein-Klumpen, über deren Rolle bei der Entstehung von Alzheimer es die unterschiedlichsten Theorien gibt. Amyloid heißt eines dieser Proteine, Tau ein anderes. „Dass Ablagerungen von Tau-Proteinen im sogenannten Hippocampus und in benachbarten Hirnbereichen das Erinnerungsvermögen beeinträchtigen, ist schon lange bekannt“, sagt Düzel. Beim Amyloid hingegen hat man bislang keinen Zusammenhang mit der Gedächtnisleistung gefunden. Unter Fachleuten ist deshalb umstritten, ob es sinnvoll ist, Amyloid-Klumpen – sogenannte Plaques – medizinisch zu bekämpfen, wenn sie in einer frühen Demenz-Phase entdeckt werden.

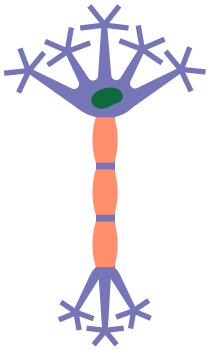
„Ich wollte untersuchen, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen Amyloid und Tau“, sagt Emrah Düzel: „Wie wirken sie auf die Hirnfunktion? In welcher Hirnregion entsteht dieser Effekt? Genau dafür brauchen wir die Studie und die detaillierten Untersuchungen.“



### HOHE BELASTUNG DURCH ZWEI PROTEINE

Als sich Emrah Düzel mit seinem Team über die gewaltigen Datenmengen beugte, schälte sich bald ein bemerkenswertes Bild heraus: Die Gedächtnisleistung der Probanden ließ nach, je höher die Tau-Konzentration in ihrem Gehirn war – aber nur dann, wenn gleichzeitig die Amyloid-Belastung hoch war. „Man kann also sagen, dass eine hohe Belastung durch beide Proteine die wahrscheinliche Ursache für eine beeinträchtige Gedächtnisleistung ist“, bilanziert Düzel. Er betrachtete die Daten aus den verschiedensten Perspektiven: Was ist mit den Probandinnen und Probanden, die zwar eine hohe Tau-Konzentration haben, aber keine auffälligen Amyloid-Werte? Oder mit jenen, die hohe Amyloid-Werte haben, aber eine niedrige Tau-Konzentration? Wie er es auch drehte und wendete, das Ergebnis war jedes Mal das gleiche: Wenn beide Proteine gemeinsam in hoher Menge auftreten, ist die Auswirkung auf das Gedächtnis am verheerendsten.

Für Alzheimer-Therapien folgt daraus ein klarer Schluss: Arzneien, die Amyloid eindämmen, können im Kampf gegen die Demenz helfen. Ein Rückhalt für die Forschung nach entsprechenden Wirkstoffen. Für Emrah Düzel geht die Arbeit daher erst richtig los. Denn mit jedem gelösten Rätsel öffnet sich der Blick auf etliche weitere ungeklärte Fragen. „Für uns ist zum Beispiel völlig unklar, wie Tau für sich genommen wirkt“, sagt Düzel. Er hält die fünf Finger seiner Hand in die Höhe, sie sollen Nervenzellen symbolisieren: „In einem gesunden Gehirn läuft der Signal-Austausch

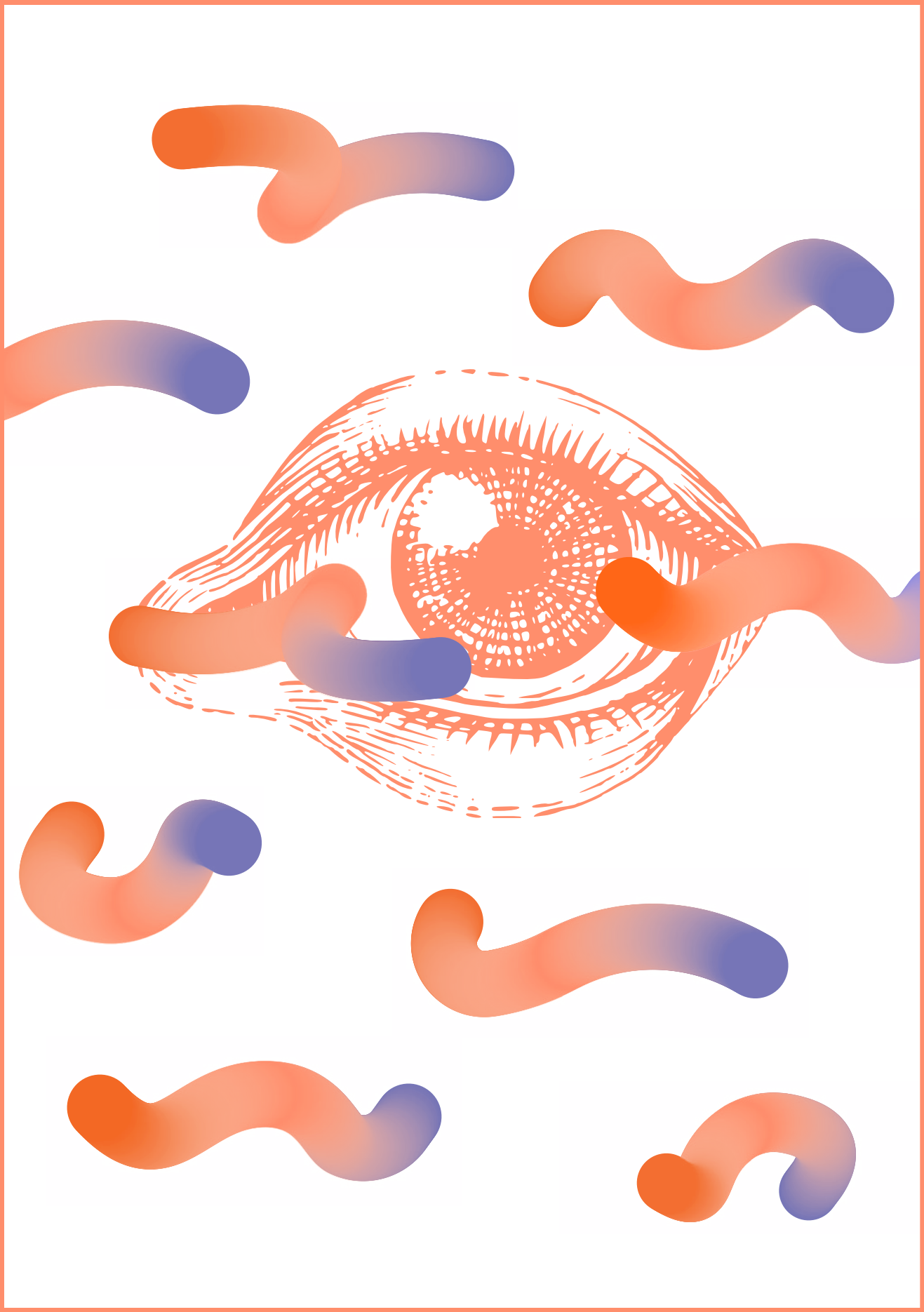


über alle diese Nervenzellen. Was aber passiert, wenn Tau diese Verbindungen beeinträchtigt?“ Düzel deckt seine andere Hand über drei der fünf Finger. Klar: Die Gedächtnisleistung lässt nach. Verändert Tau aber die Nervenzellen, sodass der Schaden irreparabel ist? Oder blockiert es den Austausch lediglich, sodass die volle Funktion wiederhergestellt ist, wenn man das Tau beseitigt? „Das ist ein sehr wichtiger Aspekt, den wir klären müssen“, sagt Emrah Düzel. Mit ihrer klinischen Forschung nehmen er und sein Team gleich die nächste Herausforderung in den Blick.

*Text: Kilian Kirchgeßner*

**#**

**ARZNEIEN, DIE AMYLOID EINDÄMMEN, KÖNNEN IM KAMPF GEGEN DIE DEMENZ HELFEN.**



# WENN ERST EINMAL DER WURM DRIN IST

**IN ZUSAMMENARBEIT MIT PARTNER-INSTITUTIONEN IN AFRIKA ENTWICKELN WISSENSCHAFTLERINNEN UND WISSENSCHAFTLER DES DEUTSCHEN ZENTRUMS FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG (DZIF) NEUE THERAPIEN FÜR KRANKHEITEN, DIE DURCH PARASITÄRE WÜRMER AUSGELÖST WERDEN – UNTER IHNEN DIE AFRIKANISCHE AUGENWURMKRANKHEIT.**



Loa loa – das klingt nach einer Südseeinsel mit endlos weißen Stränden oder einem hawaiianischen Vulkan. Leider nicht: Loa loa ist ein fieser, parasitärer Fadenwurm, der im tropischen West- und Zentralafrika vorkommt und dessen Larven von der afrikanischen Pferdebremse Chrysops auf den Mensch übertragen werden. Ausgewachsene Exemplare – die Männchen werden rund 35, die Weibchen 70 Millimeter lang – verbleiben dann bis zu 15 Jahre im Körper. Dabei erzeugen sie immer wieder millionenfachen Nachwuchs in Form von winzigen Larven, so genannten Mikrofilarien. „Sie sind im Blut am besten zwischen 10 und 15 Uhr nachzuweisen, weil die Bremsen dann besonders häufig stechen. Die Larven haben sich darauf eingestellt und schwärmen zu dieser Zeit in die peripheren Blutgefäße aus“, sagt Professor Michael Ramharter, Leiter der Abteilung für Klinische Forschung des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin sowie der Sektion Tropenmedizin am Uni-Klinikum Hamburg-Eppendorf und Koordinator des Forschungsbereichs „Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten“ am Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). Professor Achim Hörauf, DZIF-Filarienexperte und Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Pa-

rasitologie an der Universität Bonn, ergänzt: „In der Bremse durchlaufen die Mikrofilarien zwei weitere Larvenstadien. Durch erneuten Stich gelangen dann wieder ein paar in einen Menschen, in dessen Gewebe sie sich zu adulten Würmern entwickeln."

Auf der Suche nach einem angenehmen Plätzchen wandern die Würmer durch Unterhautfettgewebe und Faszien. Das alarmiert das Immunsystem und führt zu wiederkehrenden Entzündungen an Armen und Beinen – den Kalabar-Schwellungen. Weit unangenehmer ist aber die Augenwanderung, die bis zu zwei Tage dauern und sehr schmerzhaft sein kann. Loa loa, auch „afrikanischer Augenwurm" genannt, ist dann in der Augenbindehaut tatsächlich sichtbar. „Fotos davon zeige ich gern nach dem Mittagessen in der Vorlesung. Dann sind die Studierenden schnell wieder voll da", sagt Hörauf schmunzelnd. Doch Spaß beiseite: Loiasis, die von Loa loa ausgelöste Infektion, von der in endemischen Gebieten bis zu 70 bis 80 Prozent der Bevölkerung betroffen sind, ist eine derart vernachlässigte Tropenkrankheit, dass sie es nicht mal auf die WHO-Liste der Neglected Tropical Diseases (NTD) geschafft hat.

## LANGJÄHRIGE KRANKHEITSBESCHWERDEN

Denguefieber, Lepra, Onchozerkose – die Flussblindheit – und lymphatische Filariasis, die so genannte Elefantiasis, sowie Tollwut oder Krätze – sie alle stehen auf der Liste, haben oft kurzfristig schlimmere Folgen, können gar tödlich sein. Aber eine durch Professor Ramharter initiierte und gemeinsam mit dem Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL) in Gabun durchgeführte Querschnittsstudie zeigte erstmals, dass die Krankheitslast bei Loiasis nicht geringer ist – nur eben subtiler. Da die Würmer über viele Jahre im Körper bleiben, leiden die Infizierten über einen langen Zeitraum unter diversen Beschwerden: Juckreiz, Gelenkschmerzen, generelle Müdigkeit, Kopf- und Augenschmerzen sowie vorübergehende Schwäche der Extremitäten. Wie eine französische Studie zeigte, sterben Patientinnen und Patienten mit hoher Mikrofilarienlast auch früher als Nicht-Infizierte.

Während jährlich Milliarden Dollar in die Erforschung und Bekämpfung der „Top 3" – Malaria, HIV und Tuberkulose – fließen, sieht es bei den NTD sehr mau aus. Kein Wunder, denn allein die 68 Millionen Menschen, die an Elephantiasis leiden, bei der durch Lymphstau Körperteile unheilbar abnorm anschwellen, und jene 21 Millionen mit Flussblindheit leben fast ausschließlich in den entlegensten Gebieten Afrikas und Südostasiens. Das sind Regionen, in denen die Pharmaindustrie keine hohen Gewinne erzielen kann. „Und so kommt es, dass in den letzten 30 Jahren weniger als 0,1 Prozent der neuentwickelten Medikamente gegen Tropenkrankheiten helfen", sagt Achim Hörauf.

**#**

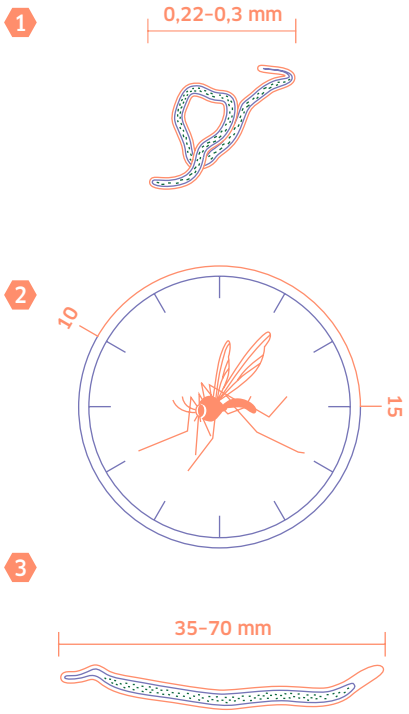
**LOA LOA, AUCH „AFRIKANISCHER AUGENWURM" GENANNT, IST DANN IN DER AUGENBINDEHAUT TATSÄCHLICH SICHTBAR.**

Wenn man sich vorstellt, dass in Berlin oder Paris viele Menschen mit Würmern im Auge herumlaufen würden, wäre das Engagement gegen diese Erkrankung sicher größer. Michael Ramharter erklärt: „Das kommt selbst bei Reiserückkehrern nur sehr selten vor. Aber wenn, dann geht es meistens sofort in die Notaufnahme, etliche Ärzte rennen hektisch um den Patienten herum und machen eine Not-OP."

## PLAN ZUR AUSROTTUNG DER FLUSSBLINDHEIT DURCHKREUZT

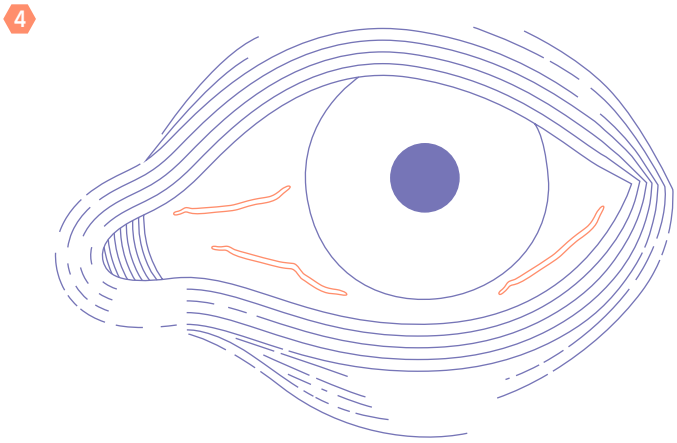
Die WHO schätzt, dass derzeit rund 13 Millionen Menschen mit Loa loa infiziert sind. Trotzdem wuchs das Interesse an diesem Wurm erst, als bei Kontrollprogrammen gegen Flussblindheit – Massenbehandlungen von 200 bis 300 Millionen Menschen mit dem Antiparasitikum Ivermectin – einige plötzlich schwer erkrankten und es sogar Todesfälle gab. „Die Betroffenen waren schwer mit Loa loa koinfiziert und die Therapie führte zu heftigen Hirnentzündungen", erläutert Michael Ramharter. Damit war klar: Loa loa wird den Plan zur Ausrottung der Flussblindheit durchkreuzen.

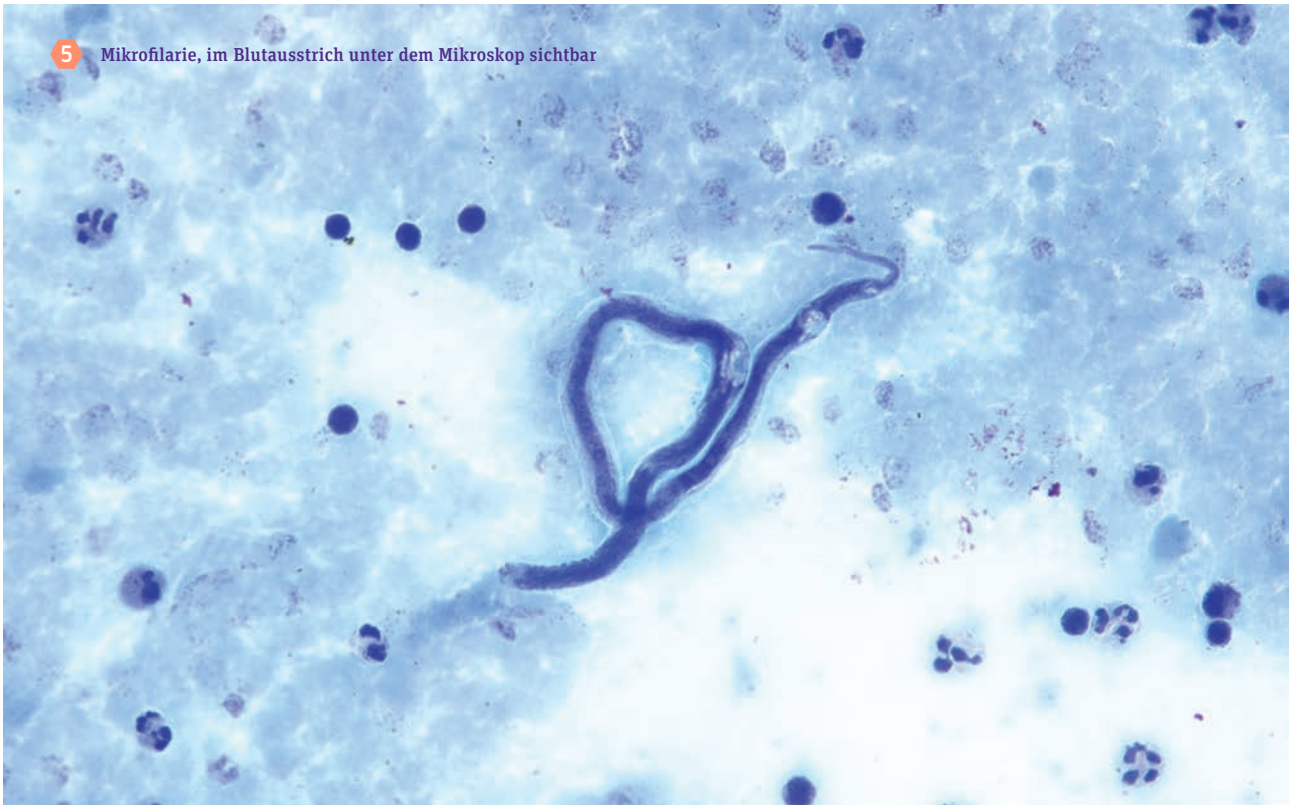
Gemeinsam mit afrikanischen Partnerinstitutionen des DZIF in Gabun, Ghana, Burkina Faso, Tansania und der Demokratischen Republik Kongo arbeiten DZIF-Forscher an den Standorten Bonn, Hamburg, Tübingen, München und Heidelberg an besserer Dia-




## Lebenszyklus des afrikanischen Augenwurms

Die von den weiblichen Loa-loa-Würmern produzierten Mikrofilarien [1 und 5], sind vor allem zwischen 10 und 15 Uhr in den Blutgefäßen unter der Haut ihres menschlichen Wirtes zu finden. Dort werden sie von stechenden Bremsen [2] aufgenommen, die sie nach Durchlaufen weiterer Larvenstadien wieder auf Menschen übertragen. Der herangereifte adulte Wurm [3] wandert dann viele Jahre unter der Haut durch den Körper und kann dabei in der Bindehaut des Auges sichtbar werden [4].



5 Mikrofilarie, im Blutausstrich unter dem Mikroskop sichtbar

gnostik und neuen Wirkstoffen gegen diverse tropische Parasiten. Die winzigen Wurmlarven mit einem Antiparasitikum abzutöten ist möglich, löst aber nicht das eigentliche Problem. „Denn die adulten Würmer schütteln Ivermectin sozusagen ab und produzieren immer wieder neue Larven", sagt Hörauf. Vor einigen Jahren entdeckte sein Team zusammen mit afrikanischen Kollegen, dass diverse Filarien-Arten in Symbiose mit Wolbachia-Bakterien leben, die für sie essentielle Substanzen produzieren. „Behandelt man die Patientinnen und Patienten vier Wochen lang mit dem Antibiotikum Doxycyclin, sterben diese Endosymbionten ab. Die Würmer werden erst unfruchtbar und verenden dann ebenfalls."

2009 hatte Hörauf mit Corallopyronin A ein neues Antibiotikum in Bakterien entdeckt, das gegen viele Filarienarten wirksam ist. Gefördert vom DZIF soll der Wirkstoff ab 2024 in klinischen Studien getestet werden. Doch Loa loa können weder Doxycyclin noch Corallopyronin A etwas anhaben. Denn dieser Fadenwurm war so raffiniert, sich schon vor Jahrmillionen die entsprechenden hilfreichen Gene der Bakterien zu Nutze zu machen und in sein eigenes Genom einzubauen.

## ANTIPARASITIKA IM TROPENTEST

Achim Hörauf und Michael Ramharter forschen seit mehr als 20 Jahren an vernachlässigten Tropenkrankheiten. Am CERMEL in Gabun – wo Albert Schweitzer 1913 sein Hospital gründete und der Tübinger Tropenmediziner Professor Peter Kremsner gemeinsam mit afrikanischen Kollegen seit 1992 eines der führenden Zentren für klinische Forschung in der zentralafrikanischen Region aufbaute – werden sie nun gemeinsam zwei klinische Studien durchführen. Finanziert von der Deutschen Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit sollen Therapien mit Ivermectin und dem neueren Breitband-Antiwurmmittel Albendazol verglichen werden. In der zweiten Studie, die vom DZIF finanziert wird, muss Ivermectin gegen einen potenteren Nachfolger antreten. „Moxidectin hat eine viel längere Halbwertszeit und wirkt somit länger als Ivermectin gegen die späteren Larvenstadien", erklärt Achim Hörauf. „Nur dem adulten Wurm ist es leider wieder egal." Aber immerhin, ein guter Schritt voran. Das Ziel: eine Einzeldosis einmal pro Jahr oder sogar nur alle zwei Jahre, um die Übertragung des afrikanischen Augenwurms zu stoppen. Wie bei anderen NTD-Projekten des DZIF ist auch bei diesen Studien das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg involviert.

Ethisch und regulatorisch unterscheiden sich klinische Studien in Ländern des Südens, sofern sie dort durch Zulassungsbehörden stringent reguliert werden, nicht von Studien in Europa – in der praktischen Umsetzung jedoch schon. Randomisierte, placebokontrollierte Studien sind ein Konzept der westlichen Medizin. „Es braucht Zeit, das zu erklären und Verständnis dafür zu vermitteln, dass jemand durch Zufall auch nur ein Placebo erhalten kann." In Afrika werden bevorzugt Ärztinnen und Ärzte sowie Krankenpflegerinnen und Krankenpfleger aus der entsprechenden Region dafür gewonnen. „Außerdem rekrutieren wir Leute aus den Dörfern, die wir ausbilden", erklärt Michael Ramharter. „Ihre Aufgabe ist es, die Probandinnen und Probanden jeden Tag aufzusuchen, um zu sehen, wie es ihnen geht und ob sie die Tabletten auch einnehmen."

Moxidectin ist bereits gegen die Flussblindheit zugelassen. Sollte die Studie erfolgreich sein, wäre eine Zulassungserweiterung gegen Loiasis also recht schnell möglich. Ob die Infizierten die Therapie auch annehmen, steht auf einem anderen Blatt. Loiasis ist einer der häufigsten Gründe, warum Menschen in den endemischen Gebieten das Gesundheitssystem in Anspruch nehmen. Bisher konnte man ihnen dort zumeist keine Lösung anbieten, weshalb viele auf traditionelle Phytotherapie vertrauen. Ob sie sich zurückgewinnen lassen, um in Massenprogrammen behandelt zu werden, wird sich zeigen. ⬡ *Text: Catarina Pietschmann*

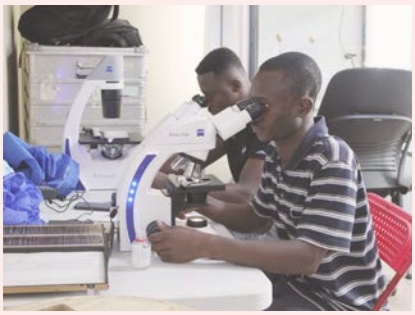
**#**

**LOIASIS IST EINER DER HÄUFIGSTEN GRÜNDE, WARUM MENSCHEN IN DEN ENDEMISCHEN GEBIETEN DAS GESUNDHEITSSYSTEM IN ANSPRUCH NEHMEN.**

# AFRIKANISCHE PARTNER-INSTITUTIONEN DES DEUTSCHEN ZENTRUMS FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG

**In langjährigen Kooperationen mit vier Partner-Institutionen in Afrika erforschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am DZIF neue Diagnostika, Therapien und Impfstoffe zu Malaria, Tuberkulose, HIV/AIDS und Infektionen mit parasitischen Würmern und Bakterien. Zu den Einrichtungen in Afrika gehören Kliniken und Forschungszentren in Kumasi (Ghana), Lambaréné (Gabun), Nouna (Burkina Faso) und Mbeya (Tansania).**

## KCCR



Auch in die kleinen Krankenhäuser auf dem Land in der Nähe der Infektionsgebiete wird die nötige Laborausstattung transportiert (hier: zur Untersuchung und Dokumentation von Gewebeproben).

**Am Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR) in Ghana konzentriert sich die Forschung auf Malaria, Wurmerkrankungen wie Flussblindheit und Elefantiasis, Tuberkulose, Salmonellose, Schlangenbisse und Buruli Ulcer sowie tropische Viruserkrankungen mit Pandemiepotenzial. In Zusammenarbeit mit dem Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin führt das KCCR epidemiologische und klinische Studien durch.**

## CERMEL

Untersuchung von Patienten im Rahmen einer Tuberkulose-Studie am CERMEL.

**Am Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL) in Gabun steht die Untersuchung von parasitischen Krankheiten wie Malaria, Schistosomiasis (auch bekannt als Bilharziose), intestinalen Infektionen mit parasitischen Würmern, Tuberkulose und bakteriellen Infektionen im Fokus. In Zusammenarbeit mit dem DZIF und der Universität Tübingen wurde in den vergangenen 30 Jahren eine Vielzahl an klinischen Studien der Phasen I–III für die Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe durchgeführt.**

## CRSN

**Das Centre de Recherche en Santé de Nouna (CRSN) in Burkina Faso wurde Anfang der 1990er-Jahre als Kooperationsprojekt zwischen der Universität Heidelberg und dem Gesundheitsministerium von Burkina Faso gegründet. Im Fokus gemeinsamer Projekte mit dem DZIF stehen die Erforschung und Behandlung von Malaria, HIV/AIDS und bakterieller Meningitis.**

Rekrutierung von Studienteilnehmern: Mitglieder einer Gemeinde im Nouna-Gesundheits- und Demografieüberwachungsgebiet werden über die Zielsetzung und Probensammlung im Rahmen einer Studie zu Antibiotikaresistenz informiert.

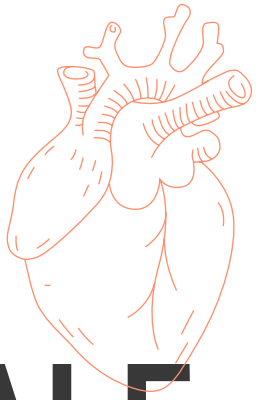
## MMRC

**Das Mbeya Medical Research Center (MMRC) in Tansania forscht zu HIV/AIDS, Tuberkulose sowie zu Malaria und anderen Tropenkrankheiten. Gemeinsam mit dem DZIF führt das MMRC unter anderem klinische Studien zu Tuberkulose-Impfstoffen und -Medikamenten durch.**

In einer Klinik in Tansania werden im Rahmen klinischer Studien neue Malaria-Medikamente und -kombinationen für Schwangere und Kinder – die Hauptleidtragenden der Malaria im tropischen Afrika – untersucht.

# 800 MILLIONEN ZELLEN AUF EINEN STREICH: GÖTTINGER FORSCHER NÄHEN BEI PATIENTEN MIT SCHWERER HERZSCHWÄCHE GEWEBEPFLASTER AUF DIE HERZWAND, DAMIT DIE PUMPE WIEDER BESSER PUMPT. DAS STAMMZELLBASIERTE VERFAHREN WIRD IN DER BIOVAT-HF-STUDIE ERSTMALS BEI MENSCHEN EINGESETZT.

# HERZUNTER-STÜTZUNG AUS DER PETRISCHALE





Wenn Pharmakologen forschen, dann buddeln sie sich durch Datenbanken voller Substanzen, die als Arzneimittel in Frage kommen. Sie brüten über möglichen Mechanismen neuer Medikamente, bevor diese dann in klinischen Studien getestet werden. Bei Professor Wolfram Zimmermann von der Universität Göttingen ist das anders. Er ist Pharmakologe, und er leitet aktuell eine klinische Studie. Dafür geht er operieren – sechsmal bereits, und noch drei weitere Male bis Ende 2022.

Natürlich operiert er nicht selbst. Während sich im OP-Saal ein Herzchirurg bei einem Patienten mit schwerer Herzschwäche minimalinvasiv zwischen zwei Rippen hindurch in den Herzbeutel vortastet, hantiert Zimmermann am Nachbartisch mit zwei biokompatiblen Membranen, jede knapp 10 mal 5 Zentimeter groß. Auf diese Membranen näht er mit einem weiteren Chirurgen kleine Gewebefetzen, mehrere Lagen übereinander. Darin enthalten sind Herzmuskelzellen und Bindegewebszellen, die in den Wochen vor dem Eingriff aus menschlichen Stammzellen herangezüchtet wurden. Durch den Zwischenrippenraum hindurch werden die Konstrukte kunstvoll auf der Herzvorderwand platziert und dort – Membran nach außen, Gewebeschicht nach innen – mit Nähten befestigt. Das Herz schlägt derweil weiter. Die Patienten sind narkotisiert, brauchen aber keine Herz-Lungen-Maschine.

## HOFFNUNG FÜR PATIENTEN MIT SCHWERSTER HERZSCHWÄCHE

Was an den DZHK-Standorten Göttingen und Lübeck unter dem Namen BioVAT-HF-DZHK20-Studie stattfindet, ist weltweit einmalig: „Es ist eine von wenigen klinischen Studien, bei denen in großem Umfang Zellen transplantiert werden, die aus menschlichen Stammzellen herangezüchtet wurden", so Zimmermann. Als Ausgangsmaterial nutzen die Göttinger so genannte iPS, induzierte pluripotente Stammzellen. Das sind Stammzellen, die aus Geweben erwachsener Menschen oder auch aus Nabelschnurgewebe herangezüchtet werden. Dass das möglich ist, hatte der japanische Forscher Shinya Yamanaka 2006 in Experimenten gezeigt, die ihm den Medizin-Nobelpreis einbrachten. Einmal hergestellt, können iPS zu fast jeder beliebigen menschlichen Zelle ausdifferenziert werden.

Genau das passiert in Göttingen: Die Wissenschaftler nutzen die iPS-Zellen, um daraus menschliche Herzmuskel- und Bindegewebszellen herzustellen. Aus diesen wiederum „basteln" sie eine Art Gewebe-Patch, der dann für die Transplantation genutzt wird. Diese „Pflaster" sind derzeit vor allem für schwerkranke Menschen vorgesehen: Patientinnen und Patienten, bei denen das Herz nicht mehr gut pumpt und die eine Herztransplantation oder eine mechanische Herzpumpe benötigen. Solche ausgeprägten Formen der Herzschwäche können nach großen Herzinfarkten entstehen, aber auch die Folge von entzündlichen oder genetischen Herzmuskelerkrankungen sein. „Diese Menschen haben einen sehr hohen Behandlungsbedarf", betont Zimmermann. „Jeder Fünfte stirbt innerhalb eines Jahres."

## EIN VIERTEL DES HERZENS WIRD ERSETZT

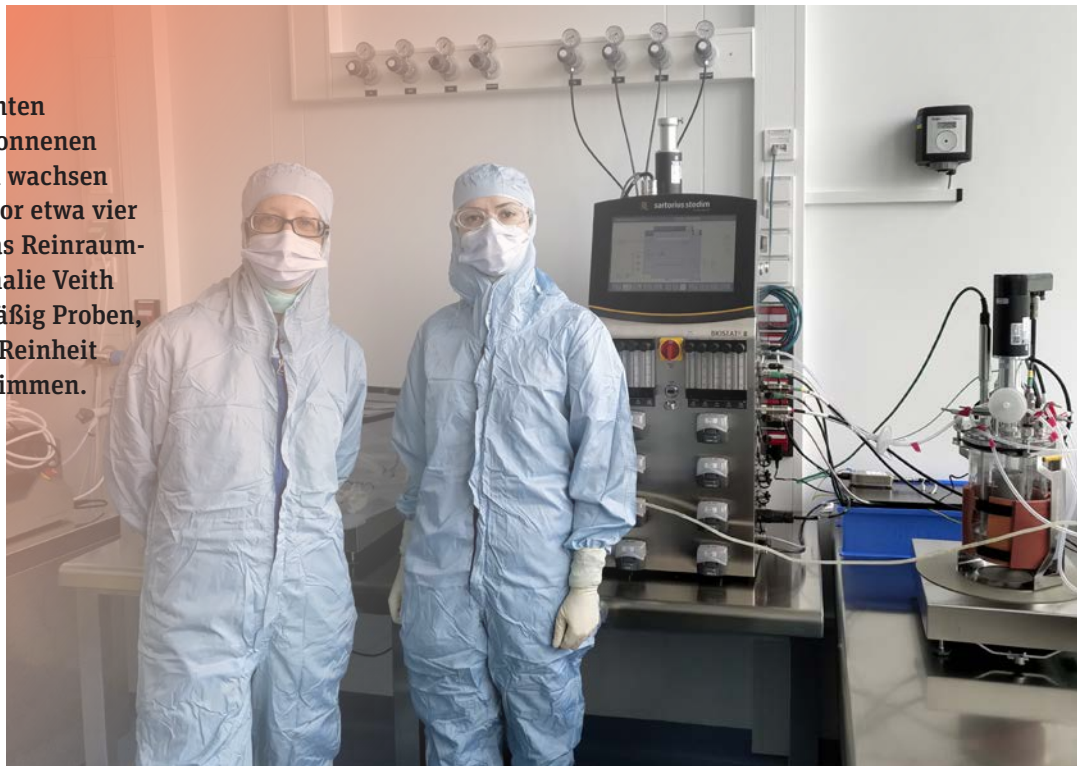
Für medizinische Therapien, bei denen lebende Gewebe oder genetisches Material auf Patienten übertragen werden, haben Zulassungsbehörden wie das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) einen eigenen Namen, nämlich Advanced Therapy Medicinal Product, kurz ATMP. Bei den klinischen Studien ist das PEI eng eingebunden – anders als bei Arzneimittelstudien. Was die DZHK-Studie so besonders macht ist, dass Zellen in großem Umfang übertragen werden: „Wir werden bis Jahresende vermutlich mehr iPS-basierte Zellen transplantiert haben als alle anderen iPS-Projekte weltweit zusammen", so Zimmermann.

Derzeit nähern sich die Göttinger ihrer Zieldosis schrittweise an. Jedes Gewebestück, das auf dem Patch befestigt wird, enthält 40 Millionen Zellen. Am Ende soll jeder Patch mit zehn Gewebestücken ausgestattet werden, und es werden zwei Patches bei jedem Patienten aufgenäht. Pro Therapie werden dann also 800 Millionen Zellen übertragen: „Ein menschliches Herz besteht aus etwa 4 Milliarden Zellen. Die Annahme war, dass bei schwerer Herzschwäche etwa ein Viertel davon verloren geht."

Die 800 Millionen Zellen in den Patches beteiligen sich an der normalen Kontraktion des Herzens. Das wurde im Vorfeld an Tiermodellen gezeigt, teils ebenfalls mit DZHK-Förderung: „Die Patches haben die Auswurfleistung des Herzens im Tiermodell um etwa zehn Prozentpunkte verbessert", so Zimmermann. Ein gesundes Herz hat eine Auswurfleistung von über 60 Prozent. Patienten mit schwerer Herzschwäche liegen bei 30 Prozent und weniger. Steigt dieser Wert durch die Patches auf 40 oder 50 Prozent, dann kann das den Unterschied machen zwischen einem funktionierenden Alltag und ständiger Luftnot bei kleinster Belastung. „Man darf sich aber nicht vorstellen, dass die Patientinnen und Patienten sich sofort besser fühlen. Die Patches müssen zunächst einmal überleben und sie werden dann langsam an die Blutversorgung angeschlossen. Therapeutische Effekte erwarten wir innerhalb von ein bis drei Monaten."

**#**

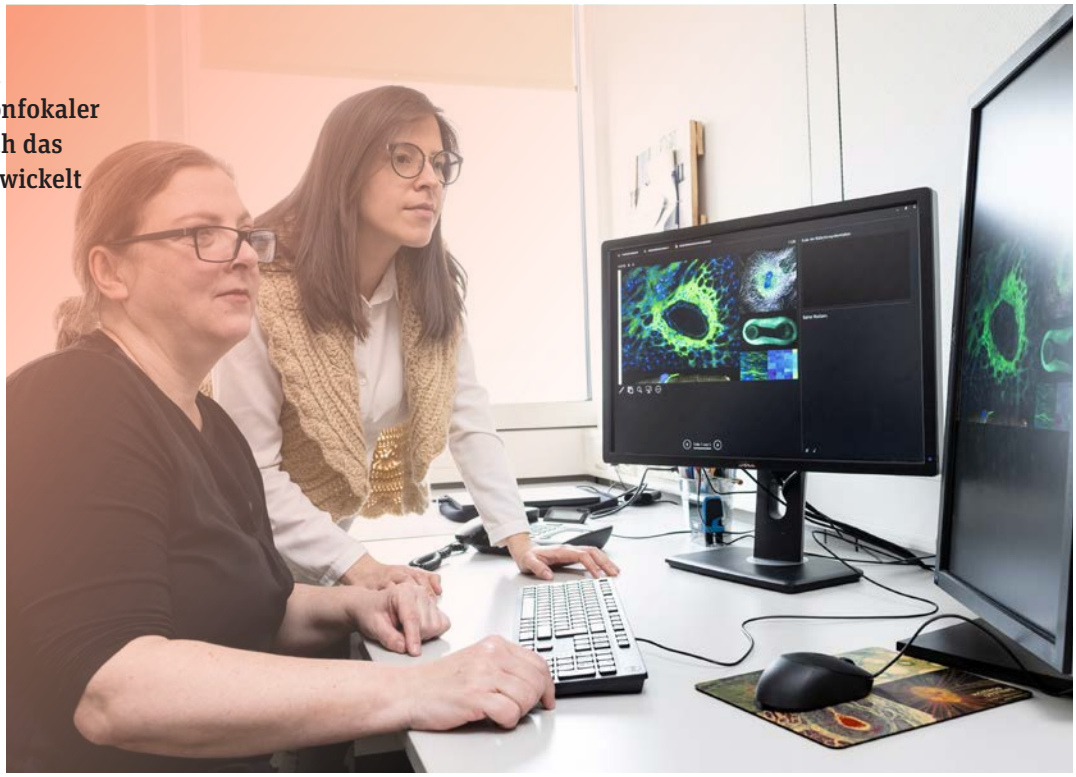
**ES IST EINE VON WENIGEN STUDIEN, BEI DENEN ZELLEN TRANSPLANTIERT WERDEN, DIE AUS MENSCHLICHEN STAMMZELLEN HERANGEZÜCHTET WURDEN.**



Die aus pluripotenten Stammzellen gewonnenen Herzmuskelzellen wachsen in einem Bioreaktor etwa vier Wochen heran. Das Reinraum-Team um Dr. Nathalie Veith entnimmt regelmäßig Proben, um die Reife und Reinheit der Zellen zu bestimmen.

Einige der Zellen werden zu kleinen ringförmigen Geweben geformt. Der Wissenschaftler kann so die Muskelkraft des ausgereiften Gewebes messen.

Das Team hat einen Laborroboter entwickelt, der die Gewebeschichten präzise modelliert.



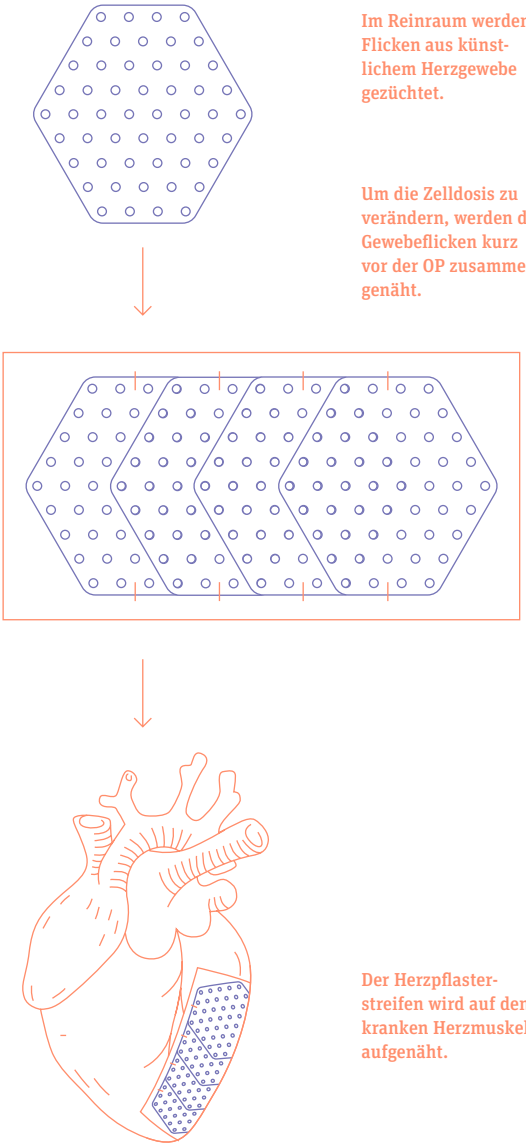
Die Forscherinnen überprüfen mit konfokaler Bildgebung, ob sich das Gewebe richtig entwickelt hat.

## WER IST DER TAKTGEBER FÜR DIE BIOLOGISCHE ZUSATZPUMPE?

Dass das beim Menschen so funktioniert wie beim Tier, dafür spricht schon jetzt einiges. Spannend wird es ab 2023, wenn die zweite Phase der BioVAT-HF-Studie mit weiteren 35 Patientinnen und Patienten startet. Bei den neun Teilnehmenden im Jahr 2022 geht es primär um die Sicherheit: „Eine Befürchtung war, dass Herzrhythmusstörungen auftreten könnten. Das haben wir bis jetzt aber nicht gesehen – anders als bei Studien, bei denen Stammzellen in den Herzmuskel injiziert werden“, so Zimmermann. Ein Grund könnte sein, dass die Herzpflaster kaum mit dem körpereigenen Herzmuskelgewebe und dem dortigen elektrischen Leitungssystem interagieren. Sie sind eher eine Art biologische Zusatzpumpe, die dem Herz von außen aufsitzt. Nur: Warum kontrahieren die gepatchten Zellen synchron mit dem normalen Herzen, und nicht einfach irgendwie? Zimmermann tippt auf einen mechanischen Effekt: Vielleicht wirkt das schlagende Herz wie ein Taktgeber, so ähnlich wie der lebensrettende Schlag eines Notfallmediziners auf den Brustkorb eines Patienten mit Herzstillstand.

Die Göttinger Herzpflastertherapie steht und fällt damit, dass die transplantierten Zellen langfristig erhalten bleiben. Bei anderen Stammzelltherapien werden die Zellen durch das Immunsystem des Empfängers wieder eliminiert. Damit das nicht passiert, erhalten die BioVAT-HF-Patientinnen und -Patienten dauerhaft Medikamente, die das Immunsystem unterdrücken und eine Abstoßung verhindern. Hier gibt es noch Forschungsbedarf: „Ein Hauptthema für uns ist die Messung der Abstoßung. Vielleicht reicht weniger Immunsuppression aus“, so Zimmermann. Ein anderer Ausweg aus dem Abstoßungsdilemma wäre es, Zellen zu nutzen, auf die das Immunsystem gar nicht erst anspricht. Auch solche Zellen lassen sich aus iPS-Zellen herstellen. Die DZHK-Forscher planen damit eine weitere klinische Studie, IndiVAT-HF genannt. Aktuell geht es freilich erst einmal darum, die Gewebe-Patches in der BioVAT-HF-Studie zu vergrößern, damit der Aufwand für die Chirurgen geringer wird. Denn am Ende will Zimmermann forschender Pharmakologe bleiben und nicht dauerhaft auf den Einsatz im Operationssaal umsatteln. ⬡ *Text: Philipp Grätzel von Grätz*

### SO ENTSTEHT DAS HERZPFLASTER:



MULTIZENTRISCH

# WIE DIE LEBER IHR FETT WEGBEKOMMT

MULTIZENTRISCH

**WER EINEN TYP-2-DIABETES HAT, LEIDET HÄUFIG AUCH UNTER EINER FETTLEBER. DURCH ABNEHMEN ALLEIN GELINGT ES MEIST NICHT, DAS ORGAN ZU ENTLASTEN. EINE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE GAB ES BISLANG AUCH NICHT – DAS KÖNNTE SICH JETZT ÄNDERN: ZWEI WIRKSTOFFE, DIE SICH ZUR BEHANDLUNG VON DIABETES BEWÄHRT HABEN, HELFEN AUCH GEGEN FETTLEBER.**

Ein Übel kommt selten allein: Typ-2-Diabetes geht in der Regel mit einer Reihe weiterer körperlicher Beschwerden einher. Bei drei von vier Betroffenen lagern sich vermehrt Fette in der Leber ein – und das belastet den Organismus zusätzlich: „Menschen mit Diabetes und einer Fettleber haben ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen und für diabetische Nervenerkrankungen gegenüber jenen, die an Diabetes leiden, aber keine Fettleber haben“, sagt Professor Dr. Michael Roden, Direktor des Deutschen Diabetes-Zentrums in Düsseldorf und Vorstand des DZD. Weil es bislang keine zugelassenen Medikamente gegen eine Fettleber gibt, können Betroffene die folgenschwere Organveränderung in der Regel nur durch ihren Lebenswandel beeinflussen. „Wer drei bis fünf Prozent seines Körpergewichts abnimmt, kann die Leberverfettung deutlich reduzieren“, betont der Wissenschaftler. „Doch vielen Menschen fällt es schwer, konsequent und dauerhaft das Gewicht zu reduzieren. Deshalb wollen wir ihnen auch medikamentöse Therapieoptionen anbieten.“

Dabei verfolgt Rodens Team einen praxisnahen Ansatz: „Wir konzentrieren uns aktuell auf Substanzen, die bereits als Medikamente zur Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen sind“, erklärt Dr. Sabine Kahl, die in der Arbeitsgruppe die klinischen Studien leitet. Die Wahl fiel auf den Wirkstoff Empagliflozin. Er blockiert ein Transporteiweiß in der Niere und hemmt dadurch die Rückgewinnung von Glukose aus dem Harn ins Blut. Der Körper scheidet mit dem Urin vermehrt Zucker – und somit auch mehr Kalorien – aus und senkt den Blutzuckerspiegel. „Wir haben uns gefragt: Kann das Medikament auch die Fettleber zurückdrängen“, so Kahl. „Und falls ja: Bei welchen Diabetespatientinnen und -patienten und in welchen Stadien ihrer Erkrankung erreichen wir eine Verbesserung? Dazu gab es bislang nur wenige Erkenntnisse.“

Inzwischen gibt es sie. Denn die Ärztin suchte gemeinsam mit Forschenden des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) in Berlin, Dresden, Düsseldorf, Heidelberg und Tübingen nach Freiwilligen für eine Medikamentenstudie mit Empagliflozin. Sie sollten einen gut eingestellten Typ-2-Diabetes haben, jedoch keine Insulintherapie durchlaufen. Die Testpersonen erklärten sich bereit, 24 Wochen lang täglich die ihnen zugewiesenen Medikamente einzunehmen sowie vor, während und nach Abschluss der Studie ihren Leberfettgehalt und wichtige Blutparameter messen zu lassen. Es zeigte sich, dass vier von fünf der teilnehmenden Männer und Frauen zu Studienbeginn bereits eine Fettleber entwickelt hatten – obwohl sie weniger als sieben Jahre lang an Diabetes litten.

Die insgesamt 84 Probandinnen und Probanden bekamen nach dem Zufallsprinzip entweder Empagliflozin oder ein Scheinmedikament, ein so genanntes Placebo, verabreicht. Am Ende wurden die Leber- und Blutwerte sowie das Körpergewicht der beiden Gruppen verglichen. Dabei zeigten sich beträchtliche Unterschiede: Die mit Empagliflozin behandelten Frauen und Männer hatten im Mittel 2,5 Kilogramm mehr abgenommen als jene aus der Placebo-Gruppe. „Diesen Effekt hatten wir erwartet, denn dafür ist der Wirkstoff ja bekannt“, erklärt Sabine Kahl. Erfreulicherweise beeinflusste das Medikament auch die Fettleber: Der Fettgehalt verringerte sich absolut um 1,8 Prozent und lag damit etwa ein Drittel unter dem Ausgangswert.



## GROSSE MULTICENTERSTUDIEN

**Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung hat mehrere klinische Multicenterstudien aufgelegt, die noch präzisere Präventions- und Therapiemaßnahmen ermöglichen sollen. Ziel ist vor allem die passende Behandlung für die richtige Patientengruppe zur richtigen Zeit.**

**Die Größe der Studien mit entsprechend vielen Teilnehmenden wird möglich, weil das DZD deutschlandweit zusammenarbeitet. Inhaltlich widmet es sich den Themen Typ-1- und Typ-2- sowie Schwangerschaftsdiabetes, Folgeerkrankungen sowie der Behandlung von Fettleber bei Diabetes beziehungsweise Insulinresistenz im Gehirn.**

**Erste Ergebnisse zeigen unter anderem, dass es unterschiedliche Subtypen des Prädiabetes und Diabetes gibt – mit unterschiedlich hohem Risiko, einen Diabetes beziehungsweise schwere Folgeerkrankungen zu entwickeln. In neuen Studien arbeitet das DZD nun mit für die einzelnen Untergruppen abgestimmten Interventionen und Therapien, um das Entstehen der Stoffwechselerkrankung und ihrer Komplikationen zu verhindern oder zu verzögern.**

Damit noch nicht genug des Guten: Das Medikament führte auch zu einem Anstieg des Fettgewebshormons Adiponektin und senkte die Harnsäurespiegel im Blut der Diabetespatientinnen und -patienten. „Harnsäure kann Entzündungsreaktionen hervorrufen, unter anderem im Fettgewebe. Empagliflozin führt dazu, dass mehr Harnsäure über den Urin ausgeschieden wird. Das kann Entzündungen im Fettgewebe vermindern, was wiederum die Freisetzung von Adiponektin fördert. Wir wissen, dass das Hormon den Fettstoffwechsel in der Leber anregt und somit zur Reduktion des Leberfetts beitragen kann“, erklärt Sabine Kahl den möglichen Zusammenhang beider Befunde. Die verschiedenen Prozesse, die von Empagliflozin angestoßen werden, ergänzen sich in ihrer positiven Wirkung, betont die Ärztin: „Der Gewichtsverlust ist vermutlich maßgeblich für den Abbau des Leberfetts. Davon unabhängig wird mehr Adiponektin produziert und kurbelt seinerseits den Fettabbau in der Leber an.“

Die Ergebnisse der mit Unterstützung von Boehringer Ingelheim durchgeführten Studie belegen, dass sich eine Fettleber bei Menschen mit Typ-2-Diabetes medikamentös behandeln und zurückdrängen lässt. Doch gilt das auch, wenn die Leber stärker geschädigt ist? Tatsächlich steigt bei Diabetes und Fettleber auch das Risiko für eine Leberfibrose. Diese entsteht, wenn sich eine Fettleber entzündet und die betroffenen Bereiche in Bindegewebe umgewandelt werden. „Es gibt bisher kaum Studien darüber, ob Empagliflozin oder andere Antidiabetika auf die Fibrose der Leber Einfluss haben. Deshalb wollen wir das jetzt an Diabetes-Patienten untersuchen, die bereits an einer Fettleberentzündung leiden“, sagt Sabine Kahl. Neben Empagliflozin soll ein weiteres, bereits für die Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassenes Medikament untersucht werden. Es heißt Semaglutid und entfaltet seine Wirkung nach einem

**#**

**ES GIBT BISHER KAUM STUDIEN DARÜBER, OB ANTIDIABETIKA AUF DIE FIBROSE DER LEBER EINFLUSS HABEN.**

**#**

**DIE VISION: IN ZUKUNFT SOLLEN AUCH PERSONEN MIT TYP-2-DIABETES, DIE AN EINER FETTLEBER ODER LEBERFIBROSE LEIDEN, EINE WIRKUNGSVOLLE THERAPIE BEKOMMEN KÖNNEN.**

grundsätzlich anderen Mechanismus als Empagliflozin: Es ahmt ein körpereigenes Darmhormon nach, das nach dem Essen produziert wird und ein Sättigungsgefühl erzeugt. Zudem steigert es blutzuckerabhängig die Insulinproduktion der Bauchspeicheldrüse. „Durch die Anwendung von Semaglutid hat man weniger Hunger und ist schneller satt. Das führt dazu, dass man weniger Kalorien aufnimmt und infolgedessen abnimmt. Zudem ist die Blutzuckereinstellung verbessert. Uns interessiert, ob sich durch diese Prozesse auch eine Leberentzündung bessern oder zurückbilden kann“, erläutert Sabine Kahl.

Die geplante Studie soll 48 Wochen dauern, also doppelt so lange wie die vorherige. Und es sollen insgesamt 192 Testpersonen daran teilnehmen, die – wieder nach dem Zufallsprinzip – in drei Gruppen aufgeteilt werden: Eine Gruppe erhält Empagliflozin, um dessen Wirkung auf die Leber abschätzen zu können. Eine zweite Gruppe erhält Empagliflozin und Semaglutid, um eine mögliche Wirkungssteigerung durch Kombination beider Medikamente zu untersuchen. Eine dritte erhält ein Scheinmedikament und dient als Kontrollgruppe. Seit März 2021 läuft an 40 Kliniken in ganz Deutschland die Suche nach Freiwilligen, die an der Studie teilnehmen wollen. Die Studie wird mit Unterstützung durch Boehringer Ingelheim und NovoNordisk durchgeführt.

Parallel dazu werden an Mäusen die zellulären Mechanismen von Empagliflozin, Semaglutid und weiteren Diabetes-Medikamenten untersucht. Die aufwändigen Forschungsarbeiten sollen letztlich den Menschen zugutekommen, betont Sabine Kahl: „Meine Vision ist, dass wir in Zukunft auch Personen mit Typ-2-Diabetes, die an einer Fettleber oder Leberfibrose leiden, eine wirkungsvolle Therapie ihrer Erkrankung anbieten können – genauso wie sich heute schon verschiedene Stoffwechselstörungen oder Bluthochdruck medikamentös sehr gut behandeln lassen.“

*Text: Monika Offenberger*

# # DIE DZG FEIERN GEBURTSTAG

## ZUM JUBILÄUM VON VIER DEUTSCHEN ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG WURDEN GLÜCKWÜNSCHE ÜBERBRACHT UND OFFEN ÜBER STÄRKEN UND WEITERE POTENZIALE DISKUTIERT.

JUBILÄUM

„Die DZG haben Konkurrenten zu Partnern gemacht, ohne den Wettbewerb aus den Augen zu verlieren“, sagte Bundesforschungsministerin Bettina Stark-Watzinger am 19. Mai in einer Videobotschaft nach Berlin. Dort feierten vier von sechs der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung ihren 10. Geburtstag: Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL), das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) und das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK). Die weiteren zwei Zentren hatten dieses Jubiläum schon 2019 zelebriert: das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) und das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Stark-Watzinger erklärte, dass die DZG es geschafft hätten, die Expertise universitärer und außeruniversitärer Forschungseinrichtungen zu bündeln und so für Tempo in der Gesundheitsforschung zu sorgen.

DZG sind Tempomacher in der Gesundheitsforschung

Gäste aus Politik und Wissenschaft gratulierten

### FESTAKT IN BERLIN

Beim zweistündigen Festakt im Berliner Radialsystem waren viele prominente Gäste vor Ort dabei oder schalteten sich digital zu, unter anderem die hessische Wissenschaftsministerin Angela Dorn, der Berliner Gesundheitsstaatssekretär Dr. Thomas Götz, die ehemalige Bundesforschungsministerin Dr. h.c. Annette Schavan, Prof. Christian Drosten sowie BioNTech-Mitbegründerin und -Medizinvorständin Prof. Özlem Türeci.

Neben dem Bund als größtem Geldgeber der DZG sind auch 13 Bundesländer wichtige Partner. „Nur mit den Erkenntnissen aus der Wissenschaft sind die Herausforderungen unse-

rer Zeit zu meistern“, erklärte die hessische Wissenschaftsministern Angela Dorn. Die Corona-Pandemie habe gezeigt, wie wichtig es sei, Forschungsergebnisse schnell und interdisziplinär in die klinische Praxis zu bringen. „Das gilt auch für die sogenannten Volkskrankheiten, die viel Leid mit sich bringen und eine enorme gesundheitsökonomische Bedeutung haben.“

## WICHTIG: GUTE FINANZIERUNGSGRUNDLAGE UND GUTE NETZWERKE

Auf die Bedeutung einer guten Finanzierungsgrundlage und starker Netzwerke ging der Berliner Gesundheitsstaatssekretär Dr. Thomas Götz ein: „Die Stärke der DZG ist die Vernetzung aller Aktivitäten auf einem Indikationsgebiet.“ Er benannte auch die Herausforderungen für die Zentren und ihre Zuwendungsgeber in Bund und Ländern: Neben einer langfristigen finanziellen und institutionellen Planungssicherheit sei es wünschenswert, den administrativen Aufwand zu verringern. „Hierzu sollten alsbald weiter Ideen gesammelt und intensiv diskutiert werden. Die Länder stehen dafür mit ihren zuständigen Fachressorts bereit.“

Dr. h.c. Annette Schavan, unter deren Leitung das BMBF die Gründung der sechs Zentren zwischen 2009 und 2012 initiiert hatte, betonte auch die Bedeutung von Vernetzung: „Europäische Allianzen sind wichtig, zumal die Problemlage bei den Volkskrankheiten in den Ländern Europas vergleichbar ist. Erste Allianzen sind entstanden. Europa sollte den Ehrgeiz haben, der Kontinent mit der besten Förderung von Talenten in der Forschung zu sein.“

Wie Förderung und Vernetzung in der Praxis aussehen kann, davon berichtete DKTK-Nachwuchswissenschaftlerin Dr. Theresa Suckert aus Dresden. In einer Talkrunde mit drei weiteren Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern sagte sie: „Clinician Scientists, Medizinphysiker,

Özlem Türeci von BioNTech sprach über erfolgreiche Translation.

Rund 200 Gäste feierten am Spreeufer

Biologen und Physiker arbeiten in meinem Institut eng zusammen, um eine bestimmte präklinische oder klinische Frage zu beantworten.“ Die Münchner DZL-Nachwuchswissenschaftlerin und Bioinformatikerin Meshal Ansari lobte die Möglichkeiten für junge Forscher, ihre Arbeiten auf Konferenzen und in Workshops innerhalb der Zentren zu präsentieren und im Austausch den Horizont zu erweitern. Translation werde aus ihrer Sicht jedoch leider noch zu häufig durch die zu langsam voranschreitende Digitalisierung in Deutschland ausgebremst.

## DROSTEN WÜNSCHT SICH AUS DER POLITIK KONTINUITÄT

Die Translationslücke sei die eigentliche Herausforderung in vielen Feldern der Lebenswissenschaften, sagte Prof. Dr. Christian Drosten im Interview. Der Virologe von der Berliner Charité ist Wissenschaftler im DZIF. Diese Lücke zu schließen koste viel Geld und brauche einen langen Atem. Er wünschte sich aus der Politik Kontinuität und betonte, dass die Kommunikation zwischen Wissenschaft und Politik zu einem dauerhaften Prozess werden müsse.

https://deutschezentren.de/10-jahre-dzg/

# # ENGAGEMENT IN EIGENER SACHE

**PATIENTINNEN UND PATIENTEN KÖNNEN WICHTIGE IMPULSE FÜR DIE FORSCHUNG GEBEN. DIE DZG BIETEN VIELFÄLTIGE MÖGLICHKEITEN, SICH EINZUBRINGEN. DAVON PROFITIEREN DIE WISSENSCHAFT UND MENSCHEN MIT ERKRANKUNGEN.**

Seit 21 Jahren weiß Karin Seyffarth, dass sie Typ-1-Diabetes hat. Die Autoimmunkrankheit zerstört die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse und ist leider bislang nicht heilbar. Karin Seyffarth nahm schon während ihres Studiums an zwei Diabetesstudien teil. Die 38-jährige Marketing- und Pressereferentin war überrascht, wie unterschiedlich das Wissen der Teilnehmenden über die Krankheit war. Vor allem aber: wie viele Fragen Ärztinnen und Ärzte an die Patientinnen und Patienten hatten. Als sie Mutter wurde, überlegte sie nicht lange und meldete ihre beiden Töchter zur Früherkennung beim halbjährigen Diabetes-Screening sowie der Pre-POINTearly-Studie beim DZD-Partner Helmholtz Munich an.

## IMMUNTOLERANZ AUFBAUEN

Bei dieser Studie wird Kindern mit familiärem und genetischem Risiko für Typ-1-Diabetes im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren täglich eine kleine Menge Insulin-Pulver mit der Nahrung verabreicht, damit sie eine Immuntoleranz gegenüber dem körpereigenen Insulin aufbauen.

„Das einzige, womit ich meinen Töchtern mit ihrem Diabetesrisiko helfen kann, ist die Forschung voranzutreiben“, erklärt Seyffarth. Sie ist überzeugt, dass „die Forschung besser vorankommt, wenn wir Patientinnen und Patienten selbst mithelfen“. Deshalb engagiert sie sich auch in der neuen DZG-Arbeitsgruppe Patient:innenbeteiligung. Dort arbeiten Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter aller sechs DZG gemeinsam mit 12 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern an neuen Modellen, um die Interessen von Menschen mit Erkrankungen stärker in die Forschung einzubinden. Bei jeder Untersuchung, jedem medizinischen Eingriff fallen heute jede Menge Daten und Informationen an, mit deren Hilfe man Volkskrankheiten besser erforschen kann – etwa zu Blutdruck, Größe und Gewicht, in Form von Ultraschallaufnahmen oder Röntgenbildern. Um den Schatz zum Wohl der Patientinnen und Patienten effizient zu nutzen, müssen Daten über die Grenzen von Institutionen und Disziplinen hinweg ausgetauscht, harmonisiert und über sichere Infrastrukturen miteinander vernetzt werden. Doch wie sehen die Betroffenen

das? Was sollte beim Umgang mit den sensiblen Informationen berücksichtigt werden? Wie kann man auf das Thema Datenspende aufmerksam machen? Hier wollen die Patientenvertreter ihre Erfahrungen und ihr Wissen einbringen.

## PATIENTENBEIRAT FÜR FORSCHUNG EINGERICHTET

Die AG ist eine von vielen Möglichkeiten, die die DZG interessierten Menschen bieten, sich in der Forschung zu engagieren. Um die Perspektive der Betroffenen noch enger einzubinden, hat das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), Kernzentrum des DKTK, bereits 2018 als erste Einrichtung in Deutschland einen Patientenbeirat für Forschung eingerichtet. Die Patientinnen und Patienten bringen neue Aspekte ein, wie zum Beispiel das Thema Lebensqualität. Krebsforschung soll nicht nur untersuchen, wie man einen Tumor wirkungsvoll bekämpft, sondern auch Nebenwirkungen von Therapien erfassen und das Befinden der Behandelten verbessern. Im vergangenen Jahr hat das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung einen Beirat für Bürger und Patienten gegründet. Dessen Expertise fließt zum Beispiel in den Aufbau einer neuen Multicenter-Studie ein.

Auch das Deutsche Zentrum für Lungenforschung nutzt schon lange die Erfahrungen von Patientinnen und Patienten: Seit 2016 ist Pippa Powell, die Direktorin der European Lung Foundation (ELF), Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des DZL. Sie bringt die Expertise der ELF ein, einem Verbund europäischer Patientenorganisationen auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen. Ziel ist es, Patientinnen und Patienten so weiterzubilden und zu ermächtigen, dass sie ihre eigenen Belange bei medizinischem Personal, Politik, Forschung und Medien zu Gehör bringen können.

## TENDENZ GEHT ZUM FRÜHEN EINBEZIEHEN

Die Tendenz geht inzwischen dahin, Patientinnen und Patienten schon ganz früh in die Forschung miteinzubeziehen. Zum Beispiel über die Beteiligungsplattform Fragdiepatienten.de des DKFZ, auf der Forschende via Umfragen Meinungen und Anregungen von Betroffenen zu geplanten Projekten einholen. Die DZG haben aber auch schon erste Citizen-Science-Aktivitäten gestartet. Hier werden Projekte unter Mithilfe von oder komplett durch interessierte Laien durchgeführt. Ein Beispiel für diese patientengetriebene Forschung ist die Weiterentwicklung von Diabetes-Managementsystemen, welche die Insulinabgabe automatisch an den Glukosewert anpassen, sogenannte Closed-Loop-Systeme. Hier arbeiten Menschen mit Diabetes an Algorithmen für die Verabreichung des Medikamentes mit, die durch Künstliche Intelligenz verbessert werden. Die Forschenden beraten und unterstützen sie dabei. Forschende und Ärzteschaft haben erkannt, dass beide Seiten profitieren, wenn sich Patientinnen und Patienten engagieren. Einblicke in die Perspektive der Betroffenen und ihre Anregungen können bei der Entwicklung effektiverer Therapieformen helfen. Es ist also eine „Win-Win-Win-Situation“.

**#**

**DAS EINZIGE, WOMIT ICH MEINEN TÖCHTERN MIT IHREM DIABETES-RISIKO HELFEN KANN, IST, DIE FORSCHUNG VORANZUTREIBEN.**

https://deutschezentren.de/arbeitsgruppen/patientenbeteiligung/

# MITTEILUNGEN, TERMINE UND EHRUNGEN



## MITTEILUNGEN

### IF DESIGN AWARD 2022 FÜR SYNERGIE

SYNERGIE ist mit einem iF DESIGN AWARD 2022 im Bereich Kommunikation ausgezeichnet worden: Die Jury würdigt insbesondere das „markante Design“ des Magazins. Nach der Berliner Type in Silber 2021 ist dies bereits der zweite Designpreis, der dem Heft innerhalb von nur einem Jahr verliehen wurde. Dem Team des iF DESIGN AWARD 2022 gefiel auch, dass SYNERGIE Forschung einer breiten Öffentlichkeit nahebringt und die Stärke abbildet, die in der Zusammenarbeit der Zentren liegt. Die prägnante Gestaltung schaffe Aufmerksamkeit, welche die Marke DZG stärkt und auf die einzelnen Forschungszentren ausstrahlt.
#DZG

### NEUE BIOMARKER FÜR DIABETES UND HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

Der Fettstoffwechsel spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Mit Hilfe einer modernen analytischen Methode (Lipidomik) haben DZD-Forschende jetzt die Lipide identifiziert, die statistisch mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes assoziiert sind. Diese Lipide enthalten hauptsächlich gesättigte Fettsäuren, insbesondere Palmitinsäure. Die identifizierten Lipide könnten als Biomarker für ein erhöhtes Risiko dienen. Die gute Nachricht: Diäten mit einem erhöhten Anteil ungesättigter Fettsäuren verringern den Anteil der Risiko-Lipide und steigern gleichzeitig risikoarme Lipide.
#DZD

### IMMUNTHERAPIE BEI KREBS: KEIN ERHÖHTES RISIKO DURCH COVID-19-IMPFUNG

Krebspatientinnen und -patienten gelten nach Einschätzung des Robert Koch-Instituts als Risikogruppe für schwere Verläufe einer COVID-19-Erkrankung. Deshalb wird ihnen empfohlen, sich mit einer Impfung zu schützen. Ein Heidelberger Team zeigte in einer klinischen Studie, dass die Corona-Impfung für Menschen mit Krebs während einer Behandlung mit so genannten „Immun-Checkpoint-Inhibitoren“ – oft verkürzt als „Immuntherapie“ bezeichnet – mit keinen besonderen Risiken verbunden ist. Dieses Ergebnis unterstützt die derzeitige Impfempfehlung.
#DKTK

### EUROPÄISCHE PARTNERSCHAFT ZUR ATAXIE-FORSCHUNG

Ein europäisches Konsortium unter Federführung des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) erforscht in Zusammenarbeit mit dem französischen Unternehmen Servier Laboratories die „Spinozerebelläre Ataxie Typ 3“ (SCA3). Das Projekt soll den Weg für künftige Arzneimittelstudien ebnen. SCA3 ist die häufigste Form in einer Reihe genetisch bedingter neurodegenerativer Erkrankungen, bei denen das Zusammenspiel zwischen verschiedenen Muskeln gestört ist. Dies äußert sich in Gangunsicherheit und einer Neigung zu Stürzen.
#DZNE

### LUFT UND WENIGER SCHLEIM BEI MUKOVISZIDOSE

Bei Mukoviszidose verstopft zäher Schleim die Atemwege. DZL-Forschende fanden heraus, dass Patienten von einer neuartigen Wirkstoffkombination noch mehr profitieren als bisher bekannt. Es verbessern sich nicht nur Lebensqualität und allgemeine Lungenfunktion. Vielmehr fanden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler heraus, dass die Atemwege weniger mit Schleim verstopfen und ihre feinsten Verästelungen besser belüftet sind. Langzeituntersuchungen sollen nun zeigen, ob auch die durch Entzündungen hervorgerufenen Verdickungen der Bronchien zurückgehen.
#DZL

### NEUER DKTK-JUNIORGRUPPENLEITER IN DRESDEN
DR. JOVAN MIRCETIC

Dr. Jovan Mircetic ist Experte für synthetische Biologie und genomisches Engineering. Gemeinsam mit klinischen Kolleginnen und Kollegen erforscht er mittels molekularbiologischer Technologien Tumorresistenzen gegenüber Standardtherapien am Tumor-Organoidmodell. Diesen translationalen Forschungsansatz setzt er seit April 2022 am DKTK-Partnerstandort Dresden als neuer Juniorgruppenleiter fort. Dort plant er außerdem Untersuchungen an resistenten Zelllinien und in Organoid-basierten Tiermodellen.
#DKTK

### CORONA-INFEKTION DER MUTTER BEEINTRÄCHTIGT DIE LUNGENENTWICKLUNG UNGEBORENER KINDER

Wie sich eine Corona-Infektion schwangerer Frauen auf deren ungeborene Kinder auswirkt, untersuchten DZL-Forschende. Mittels Magnetresonanztomographien fanden die Wissenschaftlerinnen heraus, dass das Lungenvolumen der Ungeborenen verringert ist. Besonders groß war der Effekt, wenn die Infektion im letzten Drittel der Schwangerschaft auftrat. Erfreulicherweise ging es den Neugeborenen aber direkt nach der Geburt gut. Inwiefern das verringerte Lungenvolumen längerfristige Auswirkungen hat, sollen Folgeuntersuchungen klären.
#DZL

## BLUTGEFÄSSE KOMMUNIZIEREN MIT DEM GEHIRN

Lagern sich in Arterien Plaques ab (Atherosklerose), entzünden sich die Blutgefäße. Rezeptoren an den Außenwänden der Gefäße registrieren das und senden Signale ans Gehirn. Dieses sendet ein Stresssignal zurück, was die Entzündung negativ beeinflusst – die Atherosklerose verschlechtert sich. Diesen Prozess haben DZHK-Forscherinnen und -Forscher vom Standort München erstmalig in der Zeitschrift „Nature“ beschrieben. Wurde bei Mäusen die elektrische Verbindung der kranken Arterien zum Gehirn gekappt, war Atherosklerose weniger ausgeprägt als bei den Kontrollen.
#DZHK

## VOLKSKRANKHEITEN UND COVID-19

Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes und Bluthochdruck erhöhen bei jungen Menschen und Menschen im mittleren Lebensalter das Risiko, an COVID-19 zu sterben. Das zeigt eine aktuelle Studie des DZD und DZIF. Menschen im Alter von 18 bis 55 Jahren mit allen drei Vorerkrankungen haben ein ähnlich erhöhtes Sterberisiko, wie ältere Menschen (56 bis 75 Jahre), die nicht fettleibig sind und einen gesunden Stoffwechsel haben. Es ist daher wichtig, die medizinische Überwachung und Therapie von jüngeren COVID-19-Patienten zu intensivieren, wenn sie übergewichtig sind, Diabetes oder einen erhöhten Blutdruck haben.
#DZD

## NUR DREI PROZENT DER POTENZIELLEN BAKTERIELLEN ARZNEIMITTELQUELLEN BEKANNT

Mikrobielle Naturstoffe bilden die Grundlage für Antibiotika. Ein Forschungsteam des DZIF und der Universität Tübingen unter der Leitung von Prof. Nadine Ziemert konnte jetzt zeigen, dass bisher nur drei Prozent des genetischen Potenzials für die Produktion dieser bakteriellen Stoffwechselprodukte entdeckt wurden. Dazu führten sie eine umfangreiche bioinformatische Analyse von rund 170.000 bakteriellen Genomen durch. Die Forschenden identifizierten zudem mehrere Bakteriengattungen, die als Produzenten diverser Naturstoffe dazu beitragen könnten, den Engpass in der Arzneimittelentwicklung zu überwinden.
#DZIF

## IMPFUNG GEGEN ALS

Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) forscht gemeinsam mit dem niederländischen Unternehmen Intravacc an einem Impfstoff gegen die häufigste genetisch bedingte Variante der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) – diese wird durch eine Mutation im sogenannten C9orf72-Gen verursacht. Die Europäische Union stellt dafür 2,5 Millionen Euro zur Verfügung (EIC Transition Grant). Ziel des Projekts ist es, einen am DZNE identifizierten Wirkstoff so weiterzuentwickeln, dass er am Menschen getestet werden kann. ALS führt zu fortschreitenden Lähmungen und meist innerhalb weniger Jahre nach der Diagnose zum Tod.
#DZNE

# EHRUNGEN

## ERNST JUNG-PREIS FÜR MEDIZIN 2022 FÜR DZIF-VIROLOGEN
PROF. RALF BARTENSCHLAGER

Prof. Ralf Bartenschlager, Virologe und Wissenschaftler des DZIF, erhält den Ernst Jung-Preis für Medizin 2022 für seine Forschung zu RNA-Viren, insbesondere Hepatitis C- sowie Coronaviren wie SARS-CoV-2. Seine Untersuchungen waren wegweisend in der antiviralen Medikamentenentwicklung, so zum Beispiel in der Entwicklung des ersten Medikaments gegen Hepatitis C im Jahr 2014. Inzwischen führt diese Therapie bei 95 Prozent der Betroffenen zu einer vollständigen Heilung der Infektion. Die von der Jung-Stiftung für Wissenschaft und Forschung verliehene und mit 300.000 Euro dotierte Auszeichnung teilt sich Prof. Bartenschlager mit der Frankfurter Biochemikerin Prof. Ingrid Fleming.
#DZIF

## OTTO-WARBURG-MEDAILLE
STEFANIE DIMMELER

DZHK-Vorstandssprecherin Prof. Stefanie Dimmeler erhält für ihre bahnbrechenden Arbeiten zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Otto-Warburg-Medaille der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM). „Mit ihren Erkenntnissen konnte Prof. Dimmeler grundlegend zum Verständnis von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen und Therapieansätze entwickeln, die auf eine Verbesserung der kardiovaskulären Regeneration nach einem Herzinfarkt abzielen“, so die GBM-Präsidentin Blanche Schwappach-Pignataro. Die Otto-Warburg-Medaille wird seit 1963 vergeben und gilt als höchste deutsche Auszeichnung im Bereich der Biochemie und Molekularbiologie.
#DZHK

# AN DIESEN STANDORTEN FORSCHEN DIE DZG GEMEINSAM FÜR DIE ZUKUNFT.

Wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung ist es, die besonders häufigen Krankheiten – die Volkskrankheiten – wirksamer bekämpfen zu können. Mit dem Aufbau der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung als langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen mit Universitäten und Universitätskliniken schafft das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) dafür die Voraussetzungen. Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung arbeiten eng zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu nutzen.

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



# IMPRESSUM

„SYNERGIE – Forschen für Gesundheit“ berichtet über aktuelle Projekte aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung. Das Magazin erscheint zweimal jährlich und richtet sich an ein breites wissenschaftsinteressiertes Publikum. Der Bezug ist kostenlos.

**HERAUSGEBER**
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
www.deutschezentren.de:

Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
Vorstand: Prof. Dr. Michael Baumann, Ursula Weyrich

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V. (DZD)
Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Martin Hrabě de Angelis, Prof. Dr. Dr. h.c. Michael Roden, Prof. Dr. Dr. Michele Solimena

Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. (DZHK) Potsdamer Str. 58, 10785 Berlin
Vorstand: Prof. Dr. Stefanie Dimmeler, Prof. Dr. Steffen Massberg, Prof. Dr. Thomas Sommer

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e.V. (DZIF)
Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig
Vorstand: Prof. Dr. Dirk Busch, Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich, Prof. Dr. Maura Dandri, Prof. Dr. Dirk Heinz, Prof. Dr. Andreas Peschel

Deutsches Zentrum für Lungenforschung e.V. (DZL)
Aulweg 130, 35392 Gießen
Vorstand: Prof. Dr. Werner Seeger, Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor, Prof. Dr. Klaus F. Rabe, Prof. Dr. Erika v. Mutius, Prof. Dr. Tobias Welte

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)
Venusberg-Campus 1, Gebäude 99, 53127 Bonn
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Pierluigi Nicotera, Dr. Sabine Helling-Moegen

**REDAKTION**
Juliane Gringer (wirDesign, verantwortliche Redakteurin), Dr. Christian Kalberlah und Dr. Jörn Bullwinkel (DZL), Christine Vollgraf (DZHK), Dr. Nadine Ogrissek (DKTK), Birgit Niesing (DZD), Dr. Nicola Wittekindt (DZIF), Dr. Marcus Neitzert (DZNE)

**Wissenschaftlicher Beirat**
Prof. Dr. Michael Baumann (DKTK), Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Martin Hrabě de Angelis (DZD), Prof. Dr. Stefanie Dimmeler (DZHK), Prof. Dr. Dirk Busch (DZIF), Prof. Dr. Werner Seeger (DZL), Prof. Dr. Dr. Pierluigi Nicotera (DZNE)

**REDAKTIONSSCHLUSS:** September 2022

**FOTOS**
Jesse Wiebe (S. 2), unsplash (S. 13, 15/16), iStock (S. 28), Franck Ekoka Mbassi/ Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (S. 31), Jubin Osei-Mensah/KCCR (S. 33), Ayola Akim Adegnika/CERMEL (S. 33), CSRN (S. 33), DZIF (S. 33), UMG/Swen Pförtner (S. 34–38), DZHK (S. 46), Pedro Becerra (S. 46/47)

**KONZEPTION UND LAYOUT**
wirDesign communication AG

**DRUCK**
Gutenberg Beuys
Feindruckerei GmbH

**PAPIER**
Grenita FSC®
Magno 1.08 FSC®

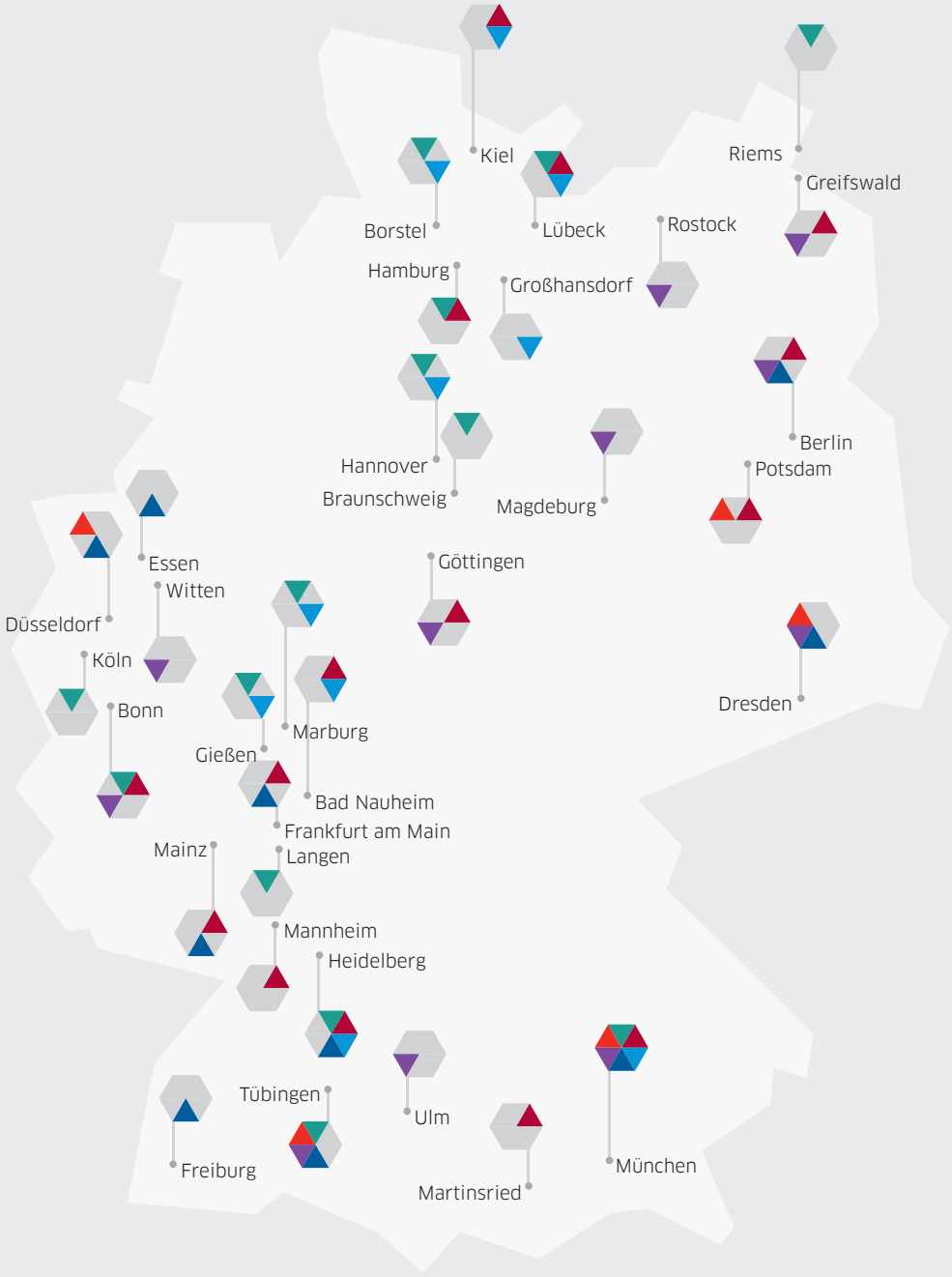
**LESERSERVICE**
info@dzg-magazin.de

www.dzg-magazin.de

In dieser Publikation werden – aus Gründen der besseren Lesbarkeit und des Platzmangels – im Plural nicht immer die weiblichen Formen gesondert genannt. Selbstverständlich beziehen sich Personenbezeichnungen im Plural immer auf weibliche und auf männliche Personen.

**KOSTENLOS BESTELLEN: DZG-MAGAZIN.DE/ ABONNEMENT**

www.deutschezentren.de




- Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)
- Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK)
- Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
- Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
- Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
- Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

EINE VERNETZTE FORSCHUNG SORGT FÜR DURCHBRÜCHE IM KAMPF GEGEN VOLKSKRANKHEITEN.

DAS STICHWORT LAUTET: TRANSLATION.