

#1 2023

SYNERGIE

FORSCHEN FÜR GESUNDHEIT

ORGAN CROSSTALK

DER MENSCHLICHE KÖRPER IST EIN KOMPLEXES SYSTEM, DESSEN ORGANE IN STÄNDIGEM AUSSAUSCH MITEINANDER STEHEN. DIESER ORGAN CROSSTALK HAT VIELFÄLTIGE AUSWIRKUNGEN UND SOLLTE ENTSPRECHEND STARK IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE VON ERKRANKUNGEN MITEINFLEESSEN. DIE DEUTSCHEN ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG LEISTEN IN INDIVIDUELLEN FORSCHUNGSPROJEKTEN SOWIE KOOPERATIONEN EINEN ENTSCHEIDENDEN BEITRAG DAZU, DASS ORGAN CROSSTALK GESEHEN UND GEHÖRT WIRD.



INHALT

VORWORT Stark durch Kooperation	2
TITELTHEMA Organ Crosstalk	4
KOMMUNIKATION Mikroumgebung	10
STOFFWECHSEL Abnehmen beginnt im Kopf	16
BALANCE Willkommen auf Planet Darm	22
GEDÄCHTNIS Wenn der Darm vergesslich macht	28
RISIKOFAKTOR Mehr als nur ein Husten	34
WECHSELWIRKUNG Wenn ein Schlaganfall das Herz schädigt	40
HERAUSFORDERUNGEN Post-COVID: Viele Fragen, etwas Hoffnung	46
NEWCOMER Einzigartige Gewebeprobe - neue Ansätze	48
MITTEILUNGEN, TERMINE UND EHRUNGEN	50
IMPRESSUM	52



KOSTENLOS
BESTELLEN:
DZG-MAGAZIN.DE/
ABONNEMENT

2

VORWORT

Stark durch Kooperation

Prof. Dr. Dr. h.c. mult.
Otmar D. Wiestler,
Präsident der Helmholtz-
Gemeinschaft



10

KOMMUNIKATION

Mikroumgebung

Die Mikroumgebung eines Tumors kann die Genesung unterstützen oder sabotieren. Forschende des DKTK suchen nach Medikamenten, welche das beeinflussen.

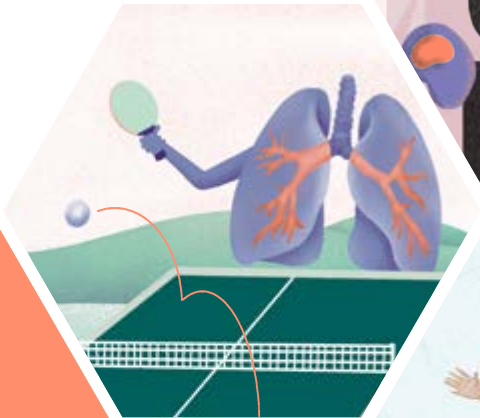


22

BALANCE

Willkommen auf Planet Darm

Am DZIF werden Wege erforscht, wie Dysbalancen im Mikrobiom des Darms ausgeglichen werden können.



4

TITELTHEMA

Organ Crosstalk

Wie hängt
alles zusammen?

16

STOFFWECHSEL

Abnehmen beginnt im Kopf

Untersuchungen des DZD sollen zeigen, wie die Insulinempfindlichkeit im Gehirn wiederhergestellt werden kann.

34

RISIKOFAKTOREN

Mehr als nur ein Husten

Das DZL will die Prävention, Diagnose und Behandlung von COPD verbessern.



40

WECHSELWIRKUNG

Wenn ein Schlaganfall das Herz schädigt

Herz und Hirn beeinflussen sich gegenseitig – Forschende des DZHK wollen diese besondere Beziehung besser verstehen.



48

NEWCOMER

Einzigartige Gewebeprobe – neue Ansätze

Ein Diabetesforscher und eine Tumorimmunologin erforschen die Verbindung zwischen Typ-2-Diabetes und dem Immunsystem.

46

POST-COVID

Post-COVID: Viele Fragen, etwas Hoffnung

DZG-Forschende diskutierten Erkenntnisse über Folgeerkrankungen einer COVID-Infektion.

28

GEDÄCHTNIS

Wenn der Darm vergesslich macht

Die Entdeckung, dass Menschen mit Alzheimer ein verändertes Mikrobiom haben, könnte die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen beeinflussen.



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

EIN KOMPLEXES ZUSAMMENSPIEL:
ORGANE KOMMUNIZIEREN
MITEINANDER UND MIT IHRER
UMGEBUNG IN BISLANG
UNGEAHNTEM AUSMASS.

VORWORT



STARK DURCH KOOPERATION

Liebe Leserin, lieber Leser,

die biomedizinische Forschung eröffnet uns immer wieder faszinierende Blicke in die fein abgestimmten Abläufe im menschlichen Organismus. Unser Wohlbefinden und unsere Gesundheit hängen wesentlich vom reibungslosen Funktionieren unserer Organe ab: Unablässig sind sie in Aktion, reagieren auf mannigfache externe und interne Signale, kommunizieren miteinander und stellen so eine optimale Versorgung des Körpers sicher.

Immer deutlicher zeigen sich aber auch die Schwachstellen dieses Netzwerks: Warum erleiden Betroffene eines Schlaganfalls so häufig auch Schäden an ihrem Herzen? Inwiefern entscheiden Bakterien in unserem Darm mit darüber, ob wir im Laufe unseres Lebens eine Alzheimer-Erkrankung entwickeln? Und wie agieren Krebszellen mit ihrer gesunden Umgebung?

Wenn es um das Entstehen von Krankheiten wie diesen geht, beginnen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gerade erst, das höchst komplexe Zusammenspiel in unserem Inneren zu verstehen: Organe kommunizieren miteinander und mit ihrer Umgebung in bislang ungeahntem Ausmaß. Immer stärker setzt sich dabei die Erkenntnis durch, dass manche Leiden, die sich an einem bestimmten Organ entwickeln, anderswo im Körper ausgelöst oder wesentlich beeinflusst werden können.

Das eröffnet der Gesundheitsforschung ganz neue Möglichkeiten: Neurowissenschaftlerinnen und -wissenschaftler zum Beispiel können heute Ernährungsexpertinnen und -experten entscheidende

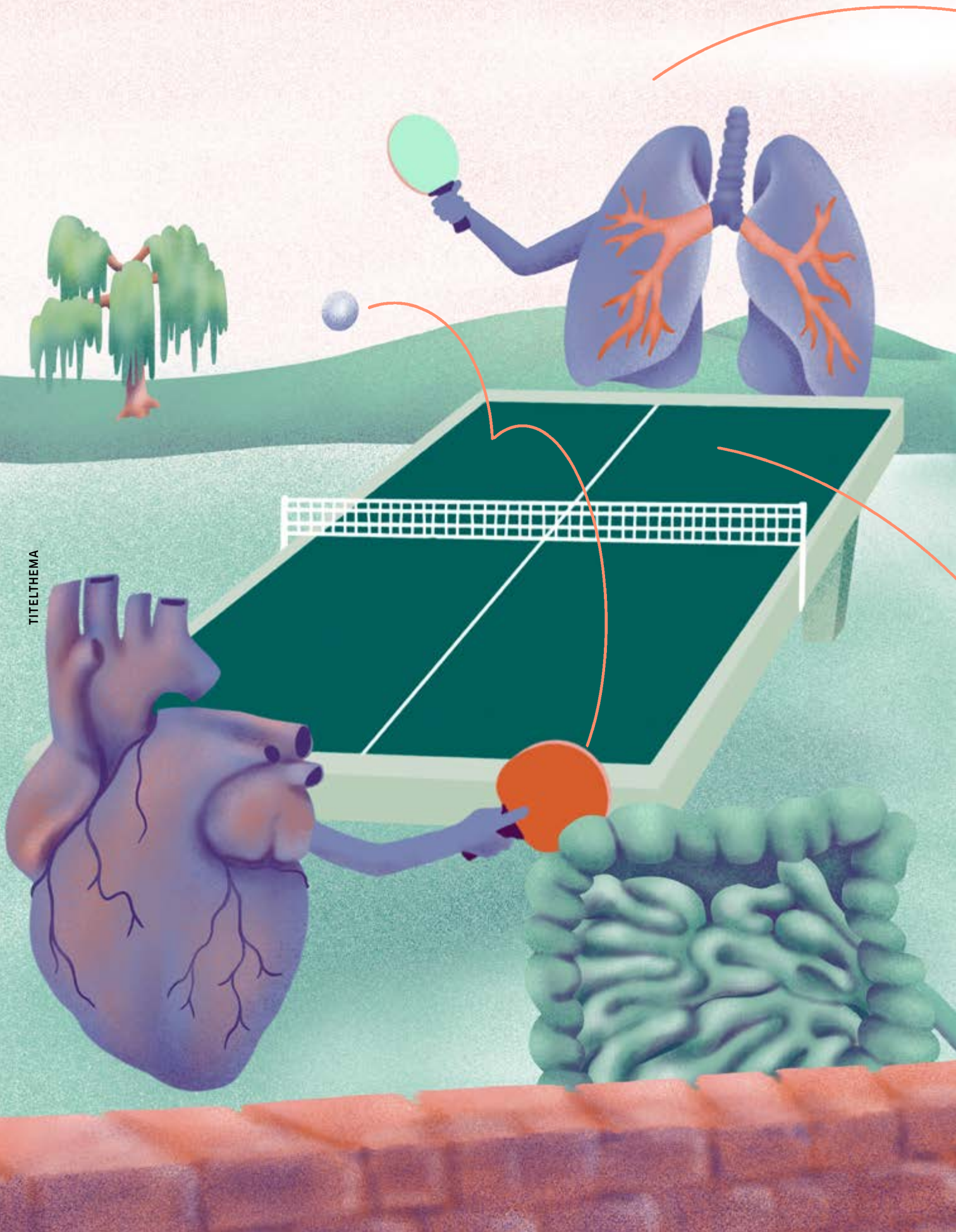
Hinweise geben für das Entstehen von Diabetes und Fettleibigkeit. Von solch aufsehenerregenden Erkenntnissen berichtet diese Ausgabe von SYNERGIE.

Noch stehen die Untersuchungen zum Organ Crosstalk am Anfang. Doch sie unterstreichen schon jetzt, wie gewinnbringend Forschung ist, die die Grenzen einzelner Disziplinen überschreitet: Großen Fragen begegnet auch die biomedizinische Wissenschaft am besten mit fachübergreifenden Kooperationen.

Diesem Gedanken folgt nicht nur die Helmholtz-Gemeinschaft mit ihren interdisziplinär arbeitenden Forschungszentren. Er ist auch wesentlicher Baustein der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, in denen wir uns engagieren: In diesem Netzwerk arbeiten die führenden universitären und außeruniversitären Spezialistinnen und Spezialisten unterschiedlicher medizinischer Institutionen und Fachgebiete zusammen – und sorgen so dafür, dass neue Erkenntnisse der Wissenschaft so schnell wie möglich den Patientinnen und Patienten zugutekommen. Dieses innovative Modell hat für die translationale Gesundheitsforschung in Deutschland eine neue Grundlage geschaffen.

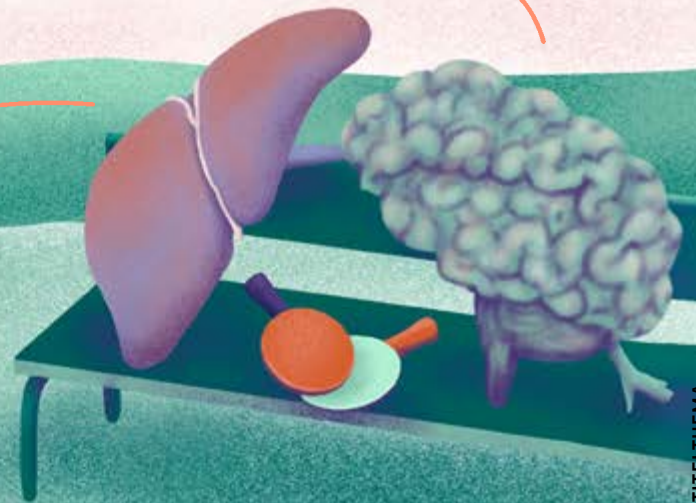
Ich wünsche Ihnen viel Freude bei der Lektüre dieser spannenden Ausgabe.

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Otmar D. Wiestler
Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft



TITELTHEMA

PING-PONG IM KÖRPER

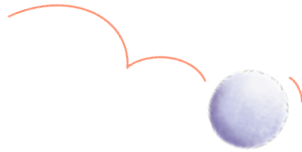


TITELTHEMA

WIE ARBEITEN ORGANE IM KÖRPER ZUSAMMEN, WIE KOMMUNIZIEREN SIE MITEINANDER UND WAS BEDEUTET DAS LETZTLICH FÜR DIE BEHANDLUNG VON KRANKHEITEN? EIN GESPRÄCH MIT DEN DZG-FORSCHERN ANDREAS BIRKENFELD UND EICKE LATZ ÜBER ORGAN CROSSTALK.



B Prof. Andreas Birkenfeld
 L Prof. Eicke Latz
 Redaktion Juliane Gringer



W

enn Sie auf die Organe des menschlichen Körpers schauen: Inwieweit arbeiten diese autark oder wie sehr „sprechen“ sie miteinander – und wie kommt es zu dieser Interaktion?

- B In der Klinik sehen wir tagtäglich, dass letztendlich kein Organ unabhängig ist. Sie produzieren quasi ein systemisches Milieu, dem alle anderen Organe dann auch ausgesetzt sind.
- L Ein Beispiel dafür, dass alle Organe miteinander verbunden sind, ist auch das Zentrale Nervensystem (ZNS): Es gibt kein Organ, das nicht über Nerven versorgt wird. Eine weitere Verbindung sind Botenstoffe wie Zytokine, die gesendet und erkannt werden. Auch das Immunsystem, dessen Zellen und Botenstoffe von Organ zu Organ schwimmen und sich dort betätigen, kann man als Kommunikationsweg sehen.
- B Neben dem ZNS ist unter anderem die Leber zu nennen, die Fette abgibt, die sogenannten VLDLs, welche in andere Organe gehen und dort zur Energieversorgung genutzt werden. Die Leber bildet auch Glukose – den Zucker, den alle Organe zur Energieerzeugung nutzen. Wenn solche Stoffe bei den anderen Organen ankommen, teilen sie ihnen dadurch auch mit, wie es um den Energiestatus insgesamt steht. So kooperieren also die Organe – sie sprechen miteinander. Das bedeutet: Wenn wir sie einzeln betrachten, müssen wir uns bewusst sein, dass man wahrscheinlich einen Großteil dessen, was die Organe steuert, nicht in Betracht zieht. Wenn man wirklich verstehen will, wie Physiologie funktioniert und sich Pathophysiologie – also krankhafte Veränderungen im Körper – bildet, muss man das Organsystem in Gänze betrachten.



Wie gehen Sie als Forschende mit diesen Erkenntnissen um und was bedeuten sie für die Behandlung von Patientinnen und Patienten?

- L Als Forschende studieren wir diese Kommunikationswege natürlich in Teilsystemen, aber auch in Modellen wie beispielsweise an Tieren. Da kann man das System herausfordern, indem man etwa eine bestimmte Diät gibt und schaut, wie sich die Arterien, die Leber oder auch das ZNS verändern. Und solche Einflussfaktoren wirken oft nicht nur auf ein Organ, sondern direkt oder indirekt auf mehrere.
- B Bei der Behandlung von Erkrankungen schauen wir mittlerweile auch sehr genau auf die pleiotrope Wirkung von Medikamenten: Wirken sie nur da, wo wir das ursprünglich angenommen haben, oder gibt es Folgen für andere Organe? Diabetes ist ein gutes Beispiel für Organ Crosstalk: Im Kern ist er eine Erkrankung der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse. Trotzdem wissen wir, dass fast jedes andere Organ mitbetroffen sein kann, etwa die Gefäße, das Herz, die Leber und die Niere. Es gibt Medikamente, die das abbilden, wie beispielsweise SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Rezeptoragonisten, die positive Wirkungen auf Herz und Niere haben. Über die Entwicklung solcher Medikamente können unsere wissenschaftlichen Erkenntnisse dazu beitragen, dass wir viele Erkrankungen besser behandeln können. Was ich noch anmerken möchte: Wir betrachten das ZNS häufig so, dass es die Peripherie steuert. Aber die Peripherie beeinflusst genauso das ZNS. Wir wissen, dass zum Beispiel die Insulinresistenz, die beim Typ-2-Diabetes vorliegt, zu neurodegenerativen Erkrankungen führen kann.

PROF. ANDREAS BIRKENFELD

Ärztlicher Direktor der Klinik für Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie und des Helmholtz Instituts für Diabetesforschung an der Universität Tübingen, einem Partnerstandort des DZD



PROF. EIKE LATZ

Direktor des 2010 gegründeten Instituts für Angeborene Immunität an der Universität Bonn und Forschungsgruppenleiter am DZNE



Ist das Zusammenspiel der Organe dann nicht so komplex, dass es fast nicht zu begreifen ist? Und wie versuchen Sie, diese Komplexität trotzdem zu bewältigen?

- L Es ist extrem komplex, weil alleine die Interaktion zwischen den Zellen schon sehr umfangreich ist, und zwischen den Zellen, die in Organen organisiert sind, natürlich noch stärker. Mit der Immunologie arbeite ich in einem cross-disziplinären Feld, denn sie betrifft so gut wie alle Organe. Da muss man sich natürlich dann mit den Kolleginnen und Kollegen kurzschließen, zusammenarbeiten und den Einfluss der verschiedenen Mechanismen der Immunaktivierung in den Modellen der Organsysteme studieren. Das wiederum bedarf moderner Methoden wie der Multiomics-Analytik, mit der eine dezidierte Untersuchung von Molekülen durchgeführt werden kann, sowie der Bioinformatik,

#

INTERDISZIPLINÄRES ARBEITEN IST UNERLÄSSLICH, UM DIE KOMPLEXITÄT VON ORGAN CROSSTALK ZU BEWÄLTIGEN.

TITELTHEMA

bei der Vorgänge oder Bestandteile des Körpers virtuell nachgestellt werden können. Mit der wachsenden Schnelligkeit der Computer und gerade auch mit den auf künstlicher Intelligenz basierenden Technologien kann man sehr komplexe Zusammenhänge zunehmend besser abbilden.

- B Ja, das sehe ich auch so. Interdisziplinäres Arbeiten ist in jedem Fall unerlässlich, um die Komplexität von Organ Crosstalk zu bewältigen. Wir arbeiten schon stark interdisziplinär, aber das darf noch viel mehr werden. Die DZG sind ein gutes Beispiel, wie Kooperation gelingen kann: Wir arbeiten innerhalb der Zentren mehr und mehr zusammen und schauen beispielsweise gerade mit dem DZNE und dem DZHK, ob wir unsere Kohorten gemeinsam nutzen können. Für uns wäre das interessant, um die Folgeerkrankungen des Diabetes besser zu verstehen.

Wie viel Initiative geht von den Forschenden selbst aus?

- L Viel. Die Initiative geht meistens von Individuen aus, denen eine Wissenslücke auffällt oder die Modelle aus anderen Disziplinen brauchen, um etwas besser zu verstehen.

Ein wichtiges Ziel der DZG ist die Translation in die Praxis. Wenn ich jetzt als Patientin oder Patient eine Diabetes-Diagnose bekomme, wie sehr erlebe ich dann, dass die Kommunikation der Organe bei dieser Erkrankung berücksichtigt wird?

- B Wir haben gerade in den vergangenen zehn Jahren sehr viel über die Erkrankung Diabetes und ihre Auswirkungen gelernt und das kommt zunehmend in der Praxis an. Ein schönes Beispiel ist eine neue Therapieform, bei der man zwei Hormone des Magen-Darm-Trakts miteinander kombiniert: GIP und GLP-1. Die Idee und das Know-how dazu stammen von den Münchner Partnern des DZD, dem Helmholtz Zentrum München. Das Medikament ist jetzt für die Diabetesbehandlung zugelassen und sehr vielversprechend.

Was müssen aber die einzelne Medizinerin, der einzelne Mediziner auch für sich persönlich begreifen, um es im Gespräch mit den Patientinnen und Patienten abbilden zu können?

- L Ich denke, die einzelnen Disziplinen haben schon sehr holistische Ansätze. Bei einem gut ausgebildeten Internisten etwa bekommt man wirklich eine gute Beratung und Behandlung für viele Erkrankungen.
- B Auch wenn wir einzelne Fachgebiete in der Medizin haben, versuchen wir natürlich, andere Punkte mit einzubeziehen. Und wenn es mal nicht geht oder wirklich zu komplex wird, gibt es die Kolleginnen und Kollegen, die in der Klinik ja nur wenige Türen weiter zu finden sind. Für das DZD kann ich sagen, dass wir Kooperationsprojekte haben und Ausschreibungen für Kollaborationen innerhalb der DZG. Auch das funktioniert schon sehr gut.

Wenn Sie beide auf Ihre Karriere schauen: Wo gab es vielleicht Punkte, an denen Sie spannende Überschneidungen entdeckt haben?

- L Ich finde es immer wichtig, zu Konferenzen zu gehen – möglichst auch zu solchen, die nicht nur das eigene Gebiet betreffen. Daran denke ich jetzt, weil ich mal auf einer Konferenz für bildgebende Verfahren war und selbst einen Vortrag gehalten habe. In der Session nach mir hat jemand davon berichtet, wie er in Arterien Kristalle entdeckt hat. Cholesterin-Kristalle – von denen ich nicht mal wusste, dass es sie gibt! Ich habe den Kollegen gebeten, mir alle Unterlagen zu schicken, und nach einer Woche wussten wir, dass es auch in Arterien, im Gehirn

und an vielen weiteren Stellen im Körper Cholesterin-Kristalle gibt und dass sie an Entzündungsprozessen mitwirken. Das hat sich dann so ausgeweitet, dass ein Molekül gefunden wurde, das diese Kristalle auflösen kann – es wird derzeit in einer großen klinischen Studie untersucht

- B Ich kann als Beispiel etwas anführen, mit dem ich quasi meine Karriere begonnen habe: Im Herz werden Hormone, sogenannte Natriuretische Peptide ausgeschüttet – ANP und BNP. Man nutzt sie zur Diagnostik der Herzinsuffizienz. Wir wollten wissen, ob sie auch Wirkungen auf den Stoffwechsel haben. In der Tat konnten wir herausfinden, dass ANP beispielsweise das Fettgewebe so beeinflusst, dass mehr Fettsäuren abgegeben werden. Das Herz versorgt damit also seinen eigenen Energiehaushalt. Wir konnten auch sehen, dass es den Muskel dazu bewegt, die mitochondriale Aktivität zu erhöhen, also in einen Sportmodus schaltet. Man kann also feststellen, dass das Herz ein Hormon ausschüttet, das den Stoffwechsel in anderen Organen so beeinflusst, dass sowohl der Körper darauf eingestellt wird, dass mehr Aktivität erfolgt, als auch, dass sich das Herz selbst darüber mit Energie versorgt. Diese Erkenntnis war sehr überraschend und sie begeistert mich eigentlich bis heute. Wir suchen nach Wegen, ob man das Prinzip therapeutisch nutzbar machen kann über die Rezeptoren, die es dafür gibt. Das ist ein sehr spannendes Feld und genau damit fängt es oft an: Wir stellen uns Fragen dazu, wie das eine mit dem anderen zusammenhängen könnte. Die DZG bieten in der aktuellen Form den idealen Projektionsort, an dem dann die entsprechende Forschung umgesetzt werden kann.





WIE WICHTIG DAS UMFELD EINES TUMORS BEI DER KREBSTHERAPIE IST, WIRD IMMER DEUTLICHER: ES KANN DIE GENESUNG UNTERSTÜTZEN ODER SABOTIEREN. KREBSFORSCHERINNEN UND -FORSCHER SIND DESHALB AUF DER SUCHE NACH MEDIKAMENTEN, DIE AUCH DIE TUMORMIKROUMGEBUNG BEEINFLUSSEN.

Bauchspeicheldrüsentumore wachsen oft schnell und sind meist tödlich – nur acht Prozent der Erkrankten leben länger als fünf Jahre. Darmkrebs hingegen breitet sich eher langsam aus, über viele Jahre hinweg. Wird dieser Krebs jedoch spät entdeckt, ist auch er mit einer schlechten Prognose verknüpft – fünf Jahre nach der Diagnose leben laut Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums in Stadium IV nur noch acht bis zehn von 100 Patientinnen und Patienten. Krebs ist nicht gleich Krebs: Bis heute ist es eine der häufigsten Erkrankungen, bei der viele Fragezeichen bleiben: Warum sind manche Krebsarten so aggressiv? Wie kann sich der Tumor überhaupt so schnell und unter dem Radar des Immunsystems entwickeln? Warum schlägt die Behandlung bei einem Patienten an und bei einem anderen nicht?

Inzwischen wird immer klarer, dass ein Tumor kein Einzelkämpfer ist. Er ist selten eine abgekapselte Geschwulst, die man lediglich entfernen muss, so wie man dies früher annahm. Im Gegenteil: Die gesunden Zellen um den Tumor herum, die sogenannte Tumormikroumgebung (tumor microenvironment, kurz: TME), sowie die Interaktion mit dem Immunsystem und dem Blutkreislauf spielen ebenso eine große Rolle bei der Erkrankung.



#

DER TUMOR KOMMUNIZIERT MIT SEINEM UMFELD, ALLE ZELLEN KOMMUNIZIEREN MITEINANDER.



TUMORZELLE

Tumorzellen sind die zelluläre Grundlage eines Tumors. Sie teilen sich ohne Rücksicht auf das umgebende Gewebe.



NK-ZELLE

Natürliche Killerzellen gehören zu den Lymphozyten und können abnormale Zellen erkennen und abtöten.



ZYTOKINE

Zytokine sind Proteine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren.



EZM

Die extrazelluläre Matrix, die geflechtartig die Zellen umgibt, stellt den Kontakt zwischen ihnen her.

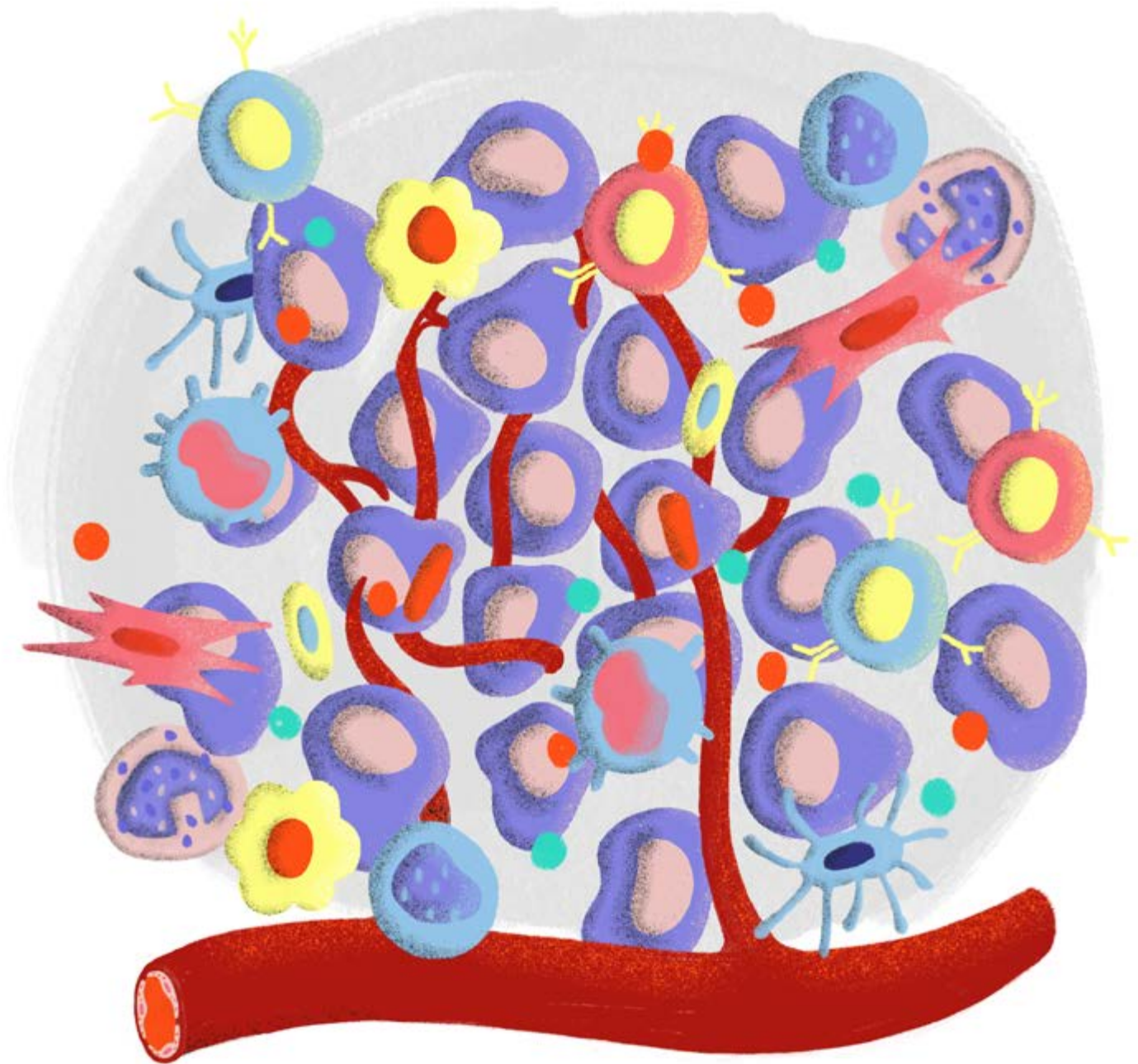
TUMOREN INTERAGIEREN MIT IHRER UMGEBUNG

Wenn sich aus einer gesunden Zelle eine Krebszelle entwickelt, dann liegt das meist an Schäden am Erbgut der Zellen oder Fehlern beim Ablesen der Erbinformation. „Manchmal entstehen diese Schäden zufällig, aber auch der persönliche Lebensstil, Umweltfaktoren und die erbliche Veranlagung können eine Rolle spielen“, sagt Prof. Dr. Florian Greten, Professor für Tumorbiologie im Fachbereich Medizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Direktor des Georg-Speyer-Hauses (GSH), Sprecher des LOEWE-Zentrums Frankfurt Cancer Institute (FCI) und Wissenschaftler im DKTK.

Warum aber ein Mensch an Krebs erkrankt und der andere nicht, lässt sich meist nicht mit Sicherheit feststellen. Lebensstilfaktoren, Umwelteinflüsse oder erbliche Faktoren können das Krebsrisiko erhöhen. Auch das Lebensalter spielt eine Rolle – am häufigsten erkranken ältere Menschen. Für alle bösartigen Tumoren gilt: Die Zellen vermehren sich unkontrolliert und wachsen in das gesunde Gewebe hinein. Sie teilen sich, obwohl sie das nicht sollten, sie sterben nicht ab, obwohl sie das sollten, und sie verlassen ihren angestammten Platz. So entsteht ein bösartiger Tumor, der das umliegende Gewebe zerstört und sich auch in andere Körperregionen ausbreiten kann.

„Der Tumor kommuniziert mit seinem Umfeld, erteilt ihm Befehle, alle Zellen interagieren miteinander“, erklärt Prof. Dr. Dr. Melanie Bötties, Direktorin des Instituts für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin des Uniklinikums Freiburg und der Freiburger Universität. „Und er will raus – so hat er die Fähigkeit, in das umgebende Bindegewebe einzubrechen und sich an anderer Stelle erneut anzusiedeln.“ Die DKTK-Wissenschaftlerin forscht seit vielen Jahren zum Thema Tumormikroumgebung.

Diese besteht neben den Tumorzellen aus einer ganzen Reihe an Zellen, zum Beispiel Fibroblasten, neuroendokrinen Zellen, Adipozyten, einwandernden Immun- und Entzündungszellen, aus Blut- und Lymphgefäßen sowie der extrazellulären Matrix (siehe Infografik). „Das sind zum Beispiel Zellen, die Blut- und Lymphgefäße bilden, um den Tumor zu versorgen, Zellen, die das Tumorgewebe stützen, und Immunzellen, die in den Tumor einwandern“, sagt Melanie Bötties. Krebs-assoziierte Fibroblasten sind oft in hoher Zahl vorhanden, sie treiben das Wachstum des Tumors voran. Das Perfide daran: Die Krebszellen beeinflussen das Gewebe und das Immunsystem so, dass es die Krebszellen nicht mehr eindämmen kann.



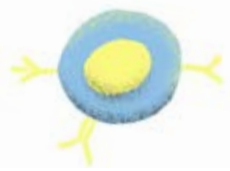
KOMMUNIKATION

TUMORMIKROUMGEBUNG

Das Umfeld eines Tumors verbessert die Heilungschancen – oder verschlechtert sie. Die gesunden Zellen, die um ihn herum angeordnet sind, nennt man auch Tumormikroumgebung (tumor microenvironment, kurz: TME). Sie interagiert mit dem Immunsystem und dem Blutkreislauf und spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Krebserkrankungen.

**T-ZELLE**

T-Lymphozyten oder T-Zellen erkennen und zerstören primär von Viren befallene und geschädigte Körper- sowie Tumorzellen.

**B-ZELLE**

B-Lymphozyten oder B-Zellen sind zuständig für die Bildung von Antikörpern gegen fremde Strukturen im Körper.

**TAM**

Tumor-assoziierte Makrophagen, die in Tumoren am häufigsten vorkommenden Leukozyten, sind vermutlich tumorfördernd.

**ENDOTHELZELLEN**

Endothelzellen kleiden die Blutgefäße aus. Sie sind beteiligt an der Generierung neuer Gefäße, dem Transfer von Immunzellen und der Metastasierung von Tumorzellen.

UNTERSCHIEDLICHE AUFGABEN FÜR DIE TUMORHELFER

„Gerade bei Bauchspeicheldrüsenkrebs ist die Mikroumgebung sehr vielfältig und komplex, daher hat man sie bisher in der Therapie kaum beachtet“, erklärt Melanie Börries. Doch sie und ihr Team konnten zusammen mit kanadischen Kolleginnen und Kollegen entschlüsseln, dass die Zellen Einheiten bilden und sich organisieren. Durch detaillierte Gewebeuntersuchungen, klinische Daten zum Krankheitsverlauf und Tumormodelle erkannten die Forschenden wiederkehrende Muster. Dazu veröffentlichten sie eine Studie im renommierten Fachjournal CELL.

Bei Bauchspeicheldrüsenkrebs setzt sich die Tumormikroumgebung aus verschiedenen Arten von Zellverbänden zusammen. Die Teams aus Kanada sowie das von Börries konnten drei dieser Sub-Mikroumgebungen identifizieren. „Manche Typen können die Tumorzellen bei der Vermehrung unterstützen, andere schützen die Tumorzellen aber auch vor der Chemotherapie“, sagt Melanie Börries. „Für die Überlebensprognose des Krebskranken ist entscheidend, welche Sub-Gruppe in der Überzahl ist.“ Ist bei einer Patientin oder einem Patienten nur eine Sub-Gruppe aktiv, hat sie oder er eine bessere Prognose. Finden die Forschenden eine Kombination der Sub-Gruppen in der Tumormikroumgebung, sind die Aussichten schlechter.

Auch für die Behandlung ist die Zusammensetzung der Tumormikroumgebung ausschlaggebend. „So können wir theoretisch vorhersagen, ob der Patient oder die Patientin besser oder schlechter auf die Therapie ansprechen wird“, sagt Börries. Langsam wird zudem klar, dass sogar manche Krebsmedikamente das Tumorwachstum ungewollt unterstützen – sie wirken „paradox“. Dieses konnte Börries Team bei einer anderen Tumorentität, dem Hautkrebs, zeigen. „Wir haben lange gerätselt, warum der Tumor trotz Krebsmedikament weiterwuchs. Heute weiß man: Die Tumormikroumgebung unterstützt aufgrund der paradoxen Wirkung des Medikaments das Wachstum des Tumors.“ Auch das sind herausragende Forschungserkenntnisse, die für das Überleben der Erkrankten entscheidend sein können.

In Zukunft wird man somit die Krebstherapie gezielt auf die Zellen der Tumormikroumgebung abstimmen können. Derzeit suchen Melanie Börries und ihr Team nach Molekülen, die einen Hinweis geben, welche Tumormikroumgebung bei der einzelnen Patientin oder dem einzelnen Patienten aktiv ist. „Es wird effektivere Wege geben, um die Tumoren selbst zu bekämpfen – indem man ihre Versorgungswege und Interaktion mit der Umgebung kappt“, sagt die Systemmedizinerin. Doch im Moment sind die Studien dazu erst der Grundlagenforschung zuzurechnen – es gibt noch viele offene Fragen.

IN ZUKUNFT WIRD MAN DIE KREBSTHERAPIE GEZIELT AUF DIE ZELLEN DER TUMORMIKRO- UMGEBUNG ABSTIMMEN KÖNNEN.



DC

Dendritische Zellen sind darauf spezialisiert, Antigene einzufangen und den B- und T-Zellen zur Erkennung zu präsentieren.



CHEMOKINE

Chemokine sind Signalproteine, die Immunzellen zum Tumor locken können, damit diese das entartete Gewebe angreifen.



CAF

Krebs-assoziierte Fibroblasten (CAF) unterstützen die Bildung von Krebszellen und Metastasen.



MDSC

Myeloide Suppressorzellen sind myeloische unreife Blutzellen. Sie regulieren Immunreaktionen und können T-Zell-vermittelte Immunantworten unterdrücken.

UNTERSTÜTZUNG FÜR IMMUNZELLEN BEI DARMKREBS

Auch Professor Florian Greten und sein Team am Georg-Speyer-Haus und an der Goethe-Universität in Frankfurt haben wichtige Erkenntnisse gewonnen. Sie konnten einen neuen Ansatz in der Darmkrebsforschung entwickeln. Immunzellen, die eigentlich den Tumor bekämpfen sollen, werden durch die Tumormikroumgebung unterdrückt: „So kann der Tumor unkontrolliert wachsen“, erklärt Greten. Nun hat das Team aber ein Stoffwechselprodukt aus dem Granatapfel identifiziert – Urolithin A. Es verbessert die Funktion von Immunzellen im Kampf gegen den Krebs nachhaltig. „Die T-Zellen, die den Tumor bekämpfen, werden durch Urolithin A zu T-Gedächtniszellen – diese können sich häufig teilen und versorgen so das Immunsystem mit jungen, mächtigen T-Zellen“, sagt Greten.

Alte Zellen werden durch neue ersetzt. Urolithin A könnte in Zukunft Krebsmedikamente unterstützen. „Das ist so spannend, weil bei unseren Forschungen nicht die Tumorzelle, sondern das Immunsystem im Vordergrund steht – die natürliche Abwehr gegen Krebs“, sagt Greten. Bisher gibt es kaum wirksame Therapien gegen Darmkrebs, doch das könnte sich nun ändern.

Beide Forschende sind überzeugt, dass Krebs ganzheitlicher gesehen werden muss: „Es ist eine Erkrankung des gesamten Menschen und nicht nur einzelner, isolierter Bereiche“, so Melanie Börries. Die unterschiedlichen medizinischen Fachbereiche müssen interdisziplinär zusammenarbeiten, um den Krebs möglichst dauerhaft bekämpfen zu können. Dahin ist es sicher noch ein längerer Weg, aber weitere große Meilensteine sind geschafft. ◊ Text: Kathrin Schwarze-Reiter

STOFFWECHSEL



ABNEHMEN BEGINNT IM KOPF

DAS GEHIRN BESTIMMT, OB DER STOFFWECHSEL IN ANDEREN ORGANEN DES KÖRPERS FUNKTIONIERT. REAGIERT ES NICHT EMPFINDLICH GENUG AUF INSULIN, NEHMEN LEBER-, FETT- UND MUSKELGEWEBE ZU WENIG GLUKOSE AUS DEM BLUT AUF. DZD-STUDIEN UNTERSUCHEN NEUE THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN, UM DIE INSULINEMPFINDLICHKEIT IM GEHIRN WIEDERHERZUSTELLEN.



#

WENN DAS GEHIRN EMPFINDLICH AUF INSULIN REAGIERT, KÖNNEN SPORT UND GESUNDE ERNÄHRUNG DAS GEWICHT STÄRKER REDUZIEREN.

Resistenz klingt nach einer guten Sache. Denn nach der gängigen Definition versteht man darunter die Widerstandsfähigkeit gegen schädliche Umwelteinflüsse wie Krankheitserreger oder Klimaextreme. Im menschlichen Körper aber kann sich die Resistenz gegen Insulin richten – und das lebenswichtige Hormon daran hindern, seine Aufgaben zu erfüllen. Die Insulin-Resistenz führt zu massiven Stoffwechselstörungen, die eine Fettleibigkeit verstärken und in Diabetes münden können. Denn ohne Vermittlung durch Insulin gelangen die mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate nicht mehr ins Muskel- und Fettgewebe, wo sie als Energiespender benötigt werden. Dort fungiert das Hormon als eine Art Türschloss für Zuckermoleküle: Nur wenn es an passgenaue Insulinrezeptoren andockt, öffnen die Zellen ihre Pforten für Glukose. Eine einzelne Muskelzelle besitzt mehrere hunderttausend Ankerstellen für das Hormon. Wie kann es dazu kommen, dass sie dennoch ihren Pförtner-Job nicht mehr richtig machen?

WARUM HABEN NERVENZELLEN INSULINREZEPTOREN?

„Darauf gibt es noch keine befriedigende Antwort. Doch es deutet immer mehr darauf hin, dass das Gehirn dabei eine wichtige Rolle spielt“, sagt Prof. Dr. Stephanie Kullmann. Die Neurowissenschaftlerin arbeitet am Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen von Helmholtz Munich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (IDM) und an der Abteilung für Diabetologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Tübingen. Mit ihrer Forschung knüpft sie an Erkenntnisse aus ihrer Fachdisziplin, die schon in den 1970er-Jahren gewonnen wurden: Damals hat man entdeckt, dass es auch im zentralen Nervensystem Insulinrezeptoren gibt. Seither wird darüber gerätselt, welche Funktion sie dort erfüllen. „Unser Gehirn verbraucht enorme Mengen Glukose. Doch anders als die peripheren Organe wie Leber und Muskeln benötigt es kein Insulin, um weniger Glucose freizusetzen bzw. mehr Glucose aufzunehmen; es besitzt einen unabhängigen Transportmechanismus“, erklärt Kullmann. „Also stellt sich die Frage, warum Nervenzellen überhaupt Insulinrezeptoren haben.“

Das beschäftigt auch Prof. Jens Brüning, heute Direktor des MPI für Stoffwechselforschung in Köln, einem Assoziierten Partner des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung DZD. Mit Versuchen an Mäusen, deren Insulinrezeptoren im Gehirn gezielt inaktiviert worden waren, gelang dem Molekularbiologen und Mediziner eine bahnbrechende Entdeckung: Diese eigentlich gesunden Mäuse entwickelten Adipositas und weitere Stoffwechselstörungen – obwohl ihre Insulinrezeptoren im restlichen Körper intakt waren. Damit war der Beweis dafür erbracht, dass das Gehirn die zentrale Kontrolle über den peripheren Insulinstoffwechsel hat. Und dass Störungen dieses Stoffwechsels im Kopf beginnen.

INSULIN WIRKT IM GEHIRN UNTERSCHIEDLICH STARK

Heute wissen wir, dass die Wirkung des Insulins im Gehirn verschiedener Menschen unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Bei manchen sind die Nervenzellen sehr sensibel gegenüber dem Hormon, andere reagieren nur schwach darauf oder sind vollends resistent dagegen. Das hat weitreichende Folgen für die Gesundheit der Betroffenen, wie Stephanie Kullmann in einer 2020 abgeschlossenen Langzeitstudie zeigen konnte: Demnach bestimmt der Grad der Insulinresistenz im Kopf, ob und wie stark übergewichtige Menschen von einer Änderung ihres Lebensstils profitieren. Personen, deren Gehirn empfindlich auf das Hormon reagiert, können durch Sport und gesunde Ernährung ihr Gewicht stärker reduzieren als Personen mit geringerer Insulinempfindlichkeit. Eine höhere Insulinsensitivität wirkt sich zudem langfristig günstiger auf das Gewicht und die Verteilung des Körperfetts aus: Auch neun Jahre nach einer 24-monatigen Lebensstilintervention hatten die untersuchten Männer und Frauen nur wenig neue Fettmasse angesetzt. Menschen mit erhöhter Insulinresistenz im Gehirn verloren dagegen nur in den ersten neun Monaten des Programms leicht an Gewicht; danach nahmen sie wieder zu und lagerten wieder mehr Bauchfett an. Und das, obwohl alle Beteiligten dasselbe Studienprogramm absolviert hatten.



Ist es also Schicksal, wie empfänglich das Gehirn einer Person auf den Botenstoff Insulin ist? Oder lässt sich die Resistenz beeinflussen und womöglich sogar rückgängig machen? Zwei aktuelle Studien von Stephanie Kullmann und ihren KollegInnen vom IDM liefern erste Antworten auf diese entscheidende Frage. An der ersten nahmen 40 Menschen teil, die bereits an einer Vorstufe des Typ-2-Diabetes erkrankt waren: 20 von ihnen nahmen acht Wochen lang den bereits als Diabetes-Medikament zugelassenen Wirkstoff Empagliflozin ein; weitere 20 Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Kontrollgruppe bekamen dagegen ein Scheinmedikament, ein sogenanntes Placebo. In der zweiten Studie unterzogen sich 21 übergewichtige und fettleibige Erwachsene acht Wochen lang einem medizinisch betreuten Ausdauertraining. Vor und nach den Behandlungen wurde die Insulinempfindlichkeit bestimmt. Dazu bekamen alle über ein Nasenspray Insulin verabreicht, sodass es ohne Umwege über den peripheren Stoffwechsel direkt ins Gehirn gelangte. Um die Wirkung des Hormons sichtbar zu machen, wurden 30 Minuten später mittels einer funktionellen Magnetresonanztomographie Bilder vom Gehirn der Teilnehmenden angefertigt.

#

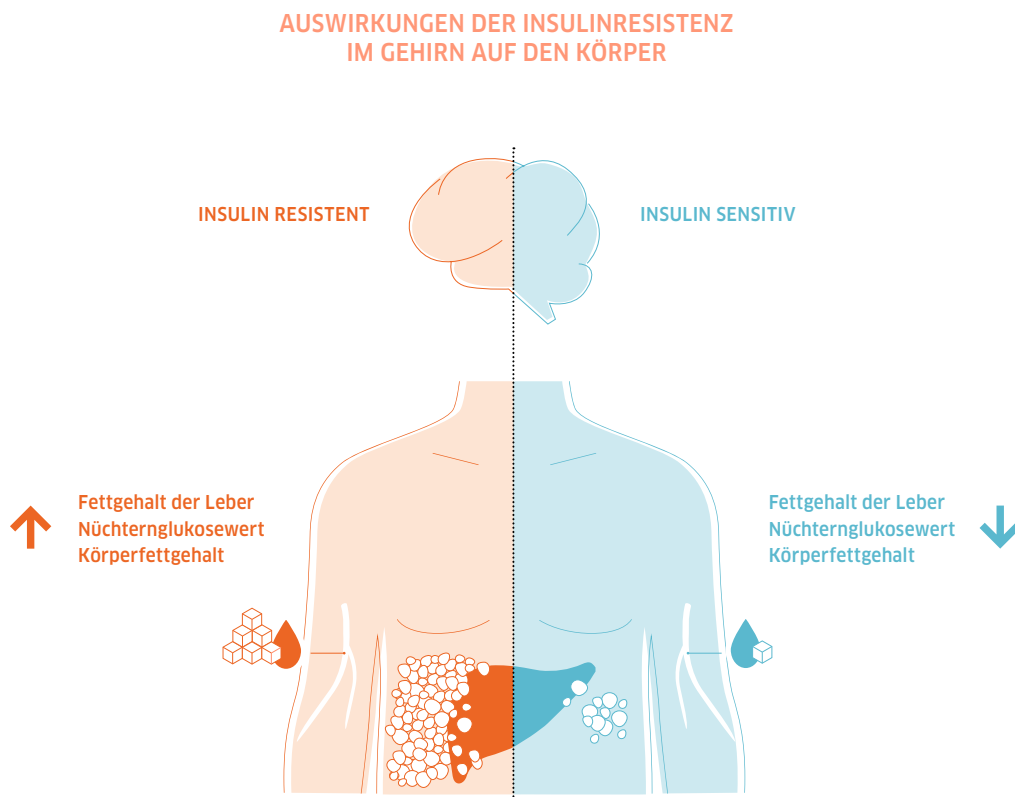
FÜR MENSCHEN, DIE KAUM VON MEHR BEWEGUNG PROFITIEREN, KÖNNTEN MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN IN BETRACHT KOMMEN.

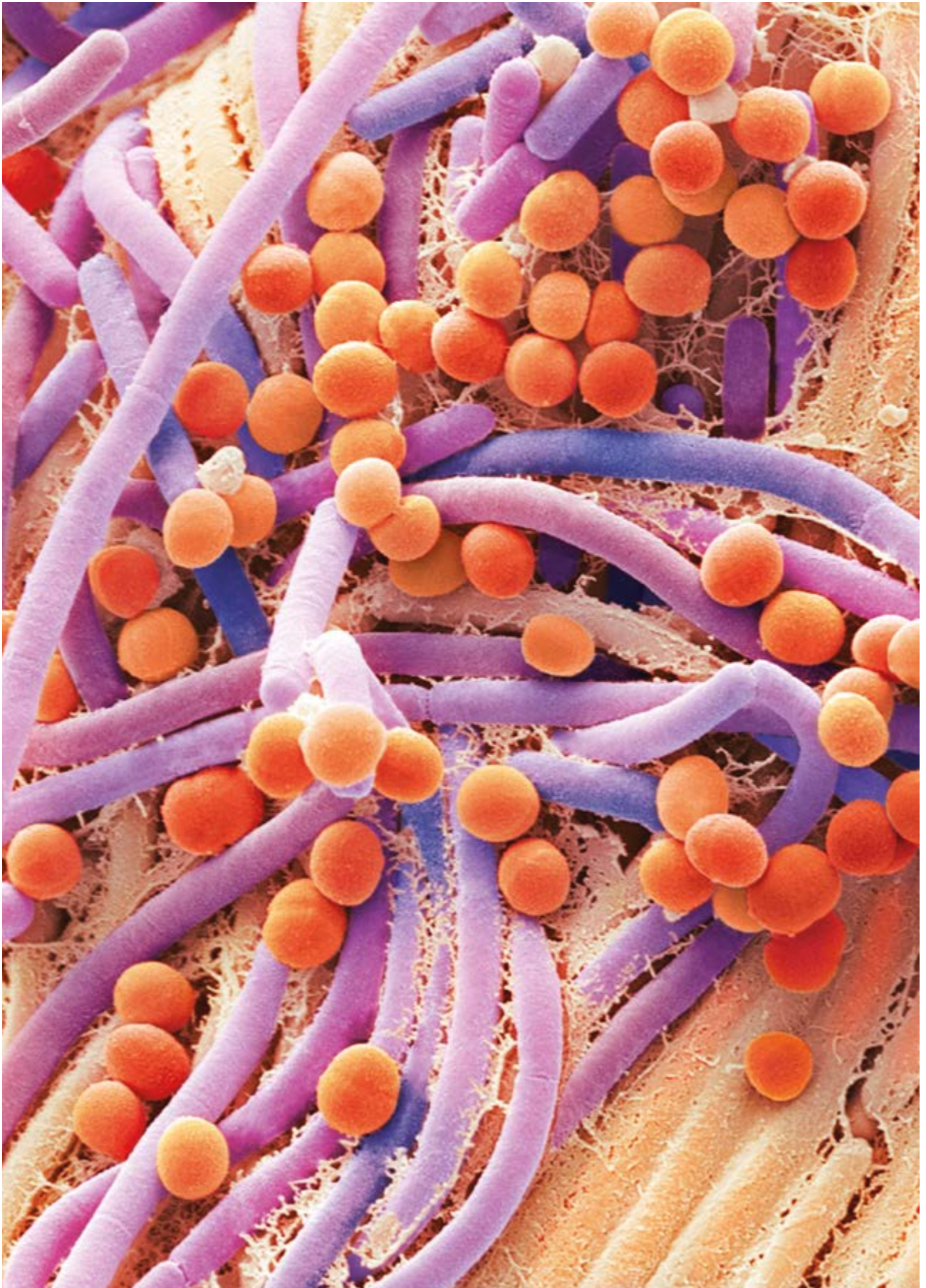
SUCHE NACH PRÄZISEN BEHANDLUNGSFORMEN

Die Auswertung der Aufnahmen zeigte ganz klar: Sowohl die Gabe von Empagliflozin als auch regelmäßiger Sport hatten einen messbaren Einfluss auf die Insulinresistenz im Gehirn. Das Trainingsprogramm hatte dazu geführt, dass das Hormon seinen Einfluss wieder ähnlich gut ausüben konnte wie bei normalgewichtigen Personen. „Insulin wirkt sehr stark in dem Netzwerk in unserem Gehirn, das mit Belohnung arbeitet und bestimmt, wie wir Entscheidungen treffen. Und dieses Netzwerk reagiert auf Sport. Wenn also Personen ihre Fitness gesteigert und in ihren Muskeln die Zellatmung verbessert haben, wurde diese Gehirnregion durch Vermittlung von Insulin angeregt“, erklärt Stephanie Kullmann. Damit konnte die DZD-Forscherin belegen, dass sich eine Insulinresistenz beeinflussen und möglicherweise umkehren lässt – wenn auch nicht bei allen Menschen im selben Ausmaß. „Bewegung hatte bei allen 21 Testpersonen eine positive Wirkung. Allerdings sprachen einige von ihnen

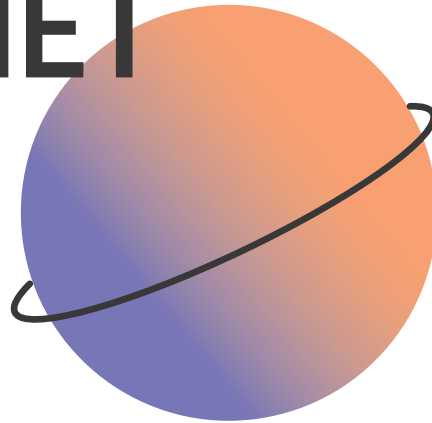
besonders gut auf das Ausdauertraining an. Sie haben sichtlich abgenommen und ihr Bauchfett verringert. Bei diesen Personen hat sich auch die Insulinresistenz im Gehirn am stärksten zurückgebildet. Andere haben deutlich weniger stark abgenommen. Bei ihnen sehen wir entsprechend geringere positive Veränderungen im Gehirn – obwohl sie sich genauso sehr angestrengt hatten“, so das Fazit der Neurowissenschaftlerin.

Für fettleibige Menschen, die kaum von mehr Bewegung profitieren, könnten medikamentöse Therapien in Betracht kommen. Denn chemische Substanzen greifen an anderen Stellen im Gehirn an als körperliche Aktivitäten. So verbessert etwa Empagliflozin die Insulinwirkung im Hypothalamus – einer Hirnregion, die sehr sensibel auf Schwankungen des Blutzuckerspiegels reagiert und unser Gefühl für Hunger und Sättigung steuert. „Wir stehen noch ganz am Anfang, wenn es darum geht, diese komplexen Zusammenhänge zu verstehen“, betont Stephanie Kullmann: „Doch unsere Studien zeigen schon jetzt, dass nicht alle Menschen in gleicher Weise auf Medikamente und Lebensstiländerungen ansprechen. Deshalb wollen wir nun nach Möglichkeiten suchen, wie wir diejenigen Personen identifizieren können, die entweder mehr von Bewegung oder stärker von Medikamenten profitieren. Denn erst dann können wir nach den Therapieformen suchen, die für die Betroffenen jeweils am meisten Erfolg versprechen.“ *Text: Monika Offenberger*





WILLKOMMEN AUF PLANET DARM



MAN STELLE SICH EINEN KLEINEN, VERBORGENEN PLANETEN VOR, DER VON MEHR ALS 1.000 NATIONEN BEWOHNT WIRD. AN DIE 100 BILLIONEN ORGANISMEN LEBEN HIER ZUSAMMEN – DICHT GEDRÄNGT, DOCH IN FRIEDLICHER KOEXISTENZ. SIE ALLE HABEN EINEN JOB, ES GIBT REICHLICH NAHRUNG UND DAS KLIMA IST ANGENEHM FEUCHT-TROPISCH.

„MULTIKULTI“ IN UNSEREM DARM:
HIER TUMMELN SICH MIKROORGA-
NISMEN GANZ UNTERSCHIEDLICHER
ARTEN UND FORMEN.

EINFLÜSSE AUF VIELE ANDERE ERKRANKUNGEN

Welche Krankheiten entstehen, wenn Multikulti aus der Balance gerät? „Wenn die Aufrechterhaltung der Gesundheit so stark vom Mikrobiom abhängt, muss es dann nicht eine Vielzahl von Krankheiten geben, die dadurch entstehen oder zumindest in ihrem Verlauf beeinflusst werden?“, fragt die Forscherin zurück. Über die Darm-Hirn-Achse gäbe es zum Beispiel Einflüsse auf Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, eventuell auch auf Depressionen. „Viele Kolleginnen und Kollegen beschäftigen sich mit Zusammenhängen mit Autoimmunerkrankungen sowie der Entstehung und Therapieresistenz von Krebs“, erläutert Vehreschild. „Am bekanntesten und bisher am besten untersucht ist das Zusammenspiel jedoch bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie Infektionen mit *Clostridioides difficile*.“



BALANCE

och manchmal läuft etwas aus dem Ruder – zum Beispiel, weil Lebensmittel für eine wichtige Gruppe nicht geliefert, Minderheiten dafür doppelt und dreifach bedient werden. Während die eine Gruppe nun verhungert und deshalb wichtige Aufgaben in Verarbeitung, Produktion – sowohl für den eigenen Bedarf als auch für den Export zu benachbarten Planeten – sowie Abfallverwertung liegen bleiben, futtern die anderen sich dick und rund. Sie vermehren sich über die Maßen, besiedeln freigewordene Territorien und erfüllen ihr Arbeitspensum über das Soll hinaus. Das schwächt die interplanetare Kommunikation und die engen Wirtschaftsbeziehungen empfindlich und innerhalb kurzer Zeit kann die gesamte Galaxis in Aufruhr geraten...

Ähnlich verhält es sich mit dem menschlichen Darmmikrobiom, in dem es von Pilzen, Viren, Archaeen, Phagen und vor allem Bakterien nur so wimmelt – letztere machen etwa 99 Prozent der Darmbewohner aus. Auslöser für einen Aufruhr, sprich: eine Krankheit, können unter anderem einseitige Ernährung, Stress oder Infektionen mit pathogenen Keimen sein. Stimmt etwas nicht mit dem „Multikulti“ im Darm, äußert sich das oft an anderer Stelle, denn das Mikrobiom reguliert zahlreiche Organe. „Für die wichtigsten – Darm, Leber, Lungen, Nieren, Harnwege, Herz-Kreislauf, Immunsystem und Haut – können wir die Einflüsse bereits belegen. Aber es könnte überall beteiligt sein“, sagt Professorin Maria Vehreschild, Leiterin der Mikrobiomforschung an der Uniklinik Köln.

BALANCE WIEDERHERSTELLEN

Diese Erkrankungen zu therapieren, indem man die Balance der gestörten Darm-Community durch „gezielte Einwanderung“ eines gesunden Mikrobioms wiederherstellt, ist naheliegend. In Köln werden Patientinnen und Patienten mit hartnäckigen *C. difficile*-Infektionen deshalb mit Stuhltransplantaten behandelt. Dazu wird der Stuhl junger, gesunder Spender vorab intensiv auf Pathogene untersucht, dann in Kochsalzlösung verdünnt und mehrfach filtriert, bis die Restlösung fast nur noch die Mikroben und deren Stoffwechselprodukte enthält. Dann wird diese Lösung zentrifugiert, in kleine Kapseln verpackt und bei minus 80 Grad Celsius eingefroren. Während einer Therapieeinheit werden über ein bis zwei Tage hinweg insgesamt 30 Kapseln eingenommen. Nebenwirkungen gäbe es kaum, wenn man bei der Herstellung ein hohes Sicherheitsniveau anlegt, sagt Maria Vehreschild, die diese Behandlung im Auftrag des DZIF weiterentwickelt.

Stuhlanalysen vor und nach der Therapie belegen, dass die Mikroorganismen sich tatsächlich in freien Nischen der schwer geschädigten Darmschleimhaut der Patientinnen und Patienten ansiedeln. Langfristig möchte Vehreschild jedoch weg von der Stuhlspende. Denn wenn erst einmal verstanden ist, welche Mikrobiota da tatsächlich wirken, könnte man diese auch direkt im Labor kultivieren und sie als therapeutisches Probiotikum einsetzen.



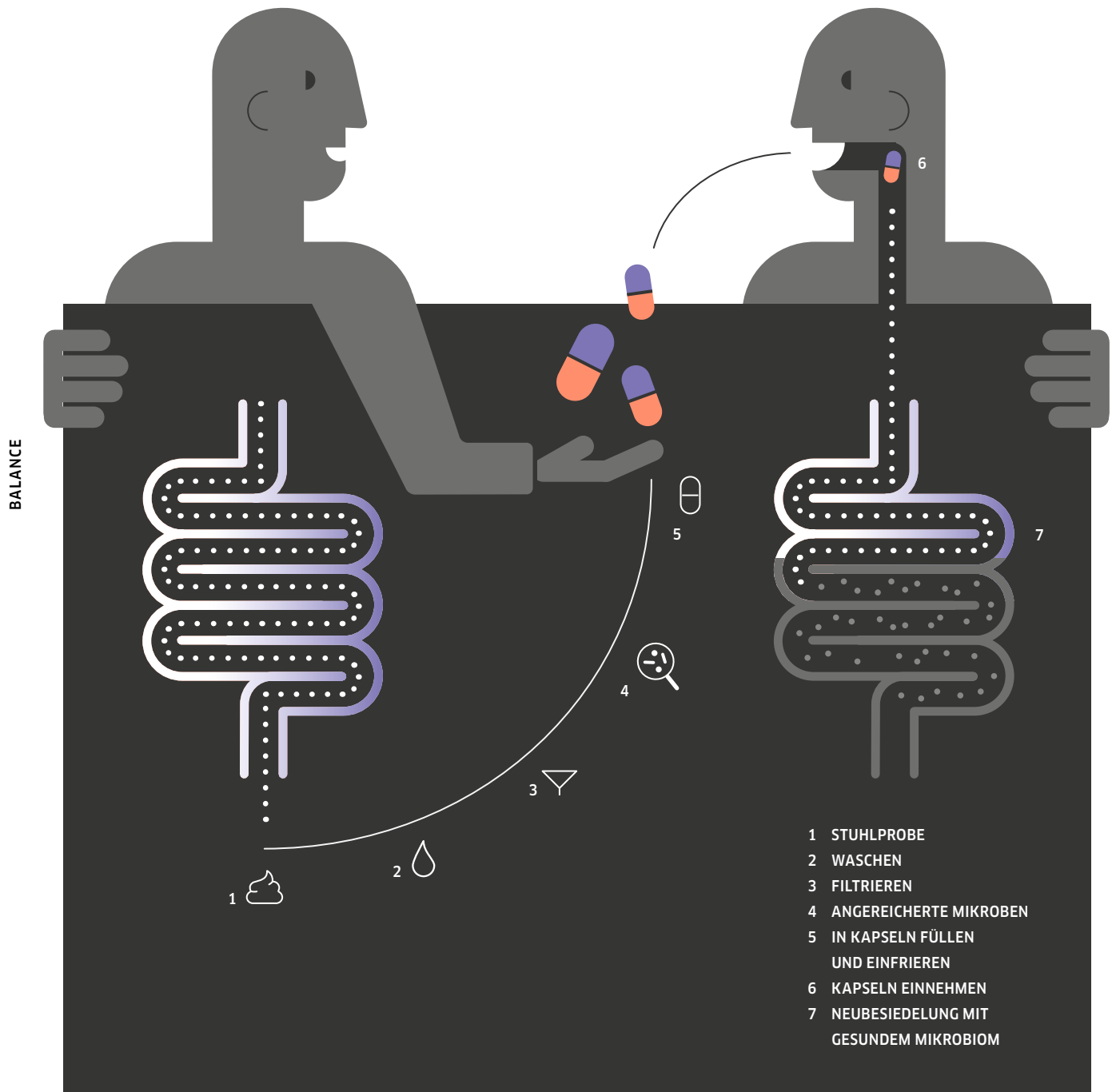
CROSSTALK ZWISCHEN
MIKROBEN UND DARMWAND.

**IM MENSCHLICHEN
DARMMIKROBIOM
WIMMELT ES NUR SO VON
PILZEN, VIREN, ARCHAEEN,
PHAGEN UND VOR ALLEM
BAKTERIEN.**

GESUNDES MIKROBIOM SCHÜTZT SICH SELBST

„Funktioniert das Mikrobiom gut, kann es sich selbst vor pathogenen Keimen schützen. Doch leider weiß man bis heute nicht genau, was ein gesundes Mikrobiom eigentlich ausmacht. Es ist von Mensch zu Mensch verschieden zusammengesetzt“, erklärt Professorin Bärbel Stecher vom Max-von-Pettenkofer Institut der LMU München. Sicher sei nur, dass es deutliche Unterschiede zwischen dem Mikrobiom von Gesunden und Kranken gibt. Um die Interaktionen der einzelnen Mikroorganismen analysieren zu können, implantiert die Forscherin keimfrei aufgezogenen Mäusen eine „Modell-Community“ aus zwölf Bakterienstämmen. Dabei verfolgt sie auch, wie sich die Gemeinschaft über die Zeit genetisch verändert.

STUHLTRANSPLANTATION



BEI SCHWEREN DURCHFALLERKRANKUNGEN MIT CLOSTRIDIODES DIFFICILE WIRD DIE ÜBERTRAGUNG VON GESUNDEM MIKROBIOM NACH DIESEM SCHEMA BEREITS MIT ERFOLG ANGEWENDET.

Stecher hat herausgefunden, dass das bekannte Darmbakterium *Escherichia coli* bei gesunden Mäusen Nischen besetzt, die auch von Pathogenen wie *Salmonellen* bevorzugt werden. „Um ins Darmgewebe eindringen, sich dort vermehren und Darmentzündungen auslösen zu können, müssen *Salmonellen* hohe Dichten erreichen“, erklärt die Wissenschaftlerin. „Dazu brauchen sie Nährstoffe wie Zucker, aber auch Sauerstoff. Und das alles nimmt ihnen *E. coli* weg!“ Auch in einem anderen Fall konkurrieren „Gut“ und „Böse“ um die gleichen Ressourcen: Sind genügend *E. coli* im Darm, haben es Antibiotika-resistente Keime wie *Klebsiellen* schwer, dort Fuß zu fassen. In diesen Kampf muss nicht mit „schweren Geschützen“ eingegriffen werden – er lässt sich auch sanft unterstützen. „Ich würde versuchen, das harmloseste Bakterium dort therapeutisch anzusiedeln. Das könnte *E. coli* sein, um dessen Population zu vergrößern. In einem anderen Fall auch ein harmloser *Klebsiella*-Stamm.“

KOMPLEXE INTERAKTIONEN DER „BEWOHNER“

Unser Mikrobiom ist ständig im Wandel: durch Veränderung der Ernährungsgewohnheiten und den Transfer von Mikroorganismen via Körperkontakt mit anderen Menschen. Die Interaktionen zwischen gesundheitsfördernden und schädlichen „Bewohnern“, die, wenn sie die Oberhand gewinnen, Toxine ausschütten oder gar Krebs auslösen können, sind sehr komplex. „Das zu verstehen ist schon bei zwölf Spezies schwierig genug“, betont Stecher. Auch *in vitro* beobachten die Forschenden das Miteinander und analysieren die Metaboliten und Bakteriozine, die einzelne Organismen ausscheiden, um sich gegenseitig zu fördern – oder niederzumachen. „Vermutlich ist das der Hauptfaktor, über den sich eine komplexe Gemeinschaft gegenseitig beeinflusst.“

Professor Guntram Graßl von der Medizinischen Hochschule Hannover kann unter dem Mikroskop an menschlichen Darm-Organoiden live verfolgen, wie „die Guten“ – Kommensalen genannt – gegen „die Bösen“ – die Pathogenen – aufmarschieren. Er züchtet „Minidärme“ aus Darmepithelstammzellen, die aus Biopsie-Material von Patienten gewonnen werden. Innerhalb von wenigen Tagen wachsen daraus kugelförmige Gebilde von nur einem Millimeter Größe, die 4.000 bis 10.000 Zellen umfassen. Die „Minidärme“ werden mit pathogenen Bakterien mittels Injektion infiziert und die verschiedenen Zelltypen können mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert werden. „Die Infektion

aktiviert eine Immunantwort und wir sehen, welche Zytokinmuster – also Muster bestimmter Botenstoffe des Immunsystems – dabei ausgelöst werden.“ *C. difficile* schüttet Toxine aus, welche die Organoiden binnen kurzer Zeit zerstören können. „Wir suchen schützende Kommensalen, die genau das verhindern können“, erklärt Graßl. Drei Bakteriengruppen, die das vermögen, konnte sein Team bereits identifizieren. Auch für *Salmonellen* wurde ein potenter Gegenspieler gefunden.

Versuche, durch prophylaktische Einnahme von „guten“ Bakterien die Gesundheit zu fördern und Krankheiten vorzubeugen, sind derzeit sehr en vogue. Während frei verkäufliche Probiotika keine Schlagkraft gegen schwere Infektionen haben, könnten in den nächsten Jahren Medikamente auf den Markt kommen, die mit einem fein austarierten Bakteriencocktail gefährlichen Pathogenen buchstäblich den Boden entziehen. Das wäre eine sanfte, aber hocheffiziente Methode, mit der Leben und Arbeitsabläufe auf dem „verborgenen Planeten“ wieder in Balance kommen.

○ Text: Catarina Pietschmann

**IN DEN NÄCHSTEN
 JAHREN KÖNNTEN
 MEDIKAMENTE AUF DEN
 MARKT KOMMEN, DIE MIT
 EINEM FEIN AUSTARIERTEN
 BAKTERIENCOCKTAIL
 GEFÄHRLICHEN PATHOGE-
 NEN BUCHSTÄBLICH
 DEN BODEN ENTZIEHEN.**



WENN DER DARM VERGESSLICH MACHT

**DAS MIKROBIOM DES DARMS VERÄNDERT SICH
BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT ALZHEIMER –
EINE ENTDECKUNG, DIE FÜR DIE BEHANDLUNG VON
NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN WEITREI-
CHENDE FOLGEN HABEN KÖNNTE.**



A

Am Anfang schüttelten viele seiner Kolleginnen und Kollegen bloß den Kopf, als Christoph Laske ihnen eine neue Überlegung vortrug: Was wäre, fragte der renommierte Demenzforscher, wenn der Darm einen direkten Einfluss auf die Entwicklung von Alzheimer hätte? „Noch vor zehn Jahren war fast niemandem bewusst, welche bedeutsame Rolle das Mikrobiom des Darms für die Gesundheit des gesamten Körpers hat“, sagt Laske. Er richtete seine Forschung genau auf diesen Ansatz aus, denn er ist überzeugt: Wenn man die Gesundheit des Darms verbessert, kann man damit gezielt gegen Alzheimer ankämpfen.

Christoph Laske ist schon seit Jahrzehnten in der Demenzforschung aktiv: In Tübingen arbeitet er am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), zugleich leitet er an der Universität die Sektion für Demenzforschung und die spezialisierte Gedächtnisklinik. Für Alzheimer-Experten wie ihn steht seit Jahren ein bestimmtes Protein im Mittelpunkt der Forschung: Amyloid-Beta. Im Gehirn von Patientinnen und Patienten verklumpt es regelrecht: Plaques heißen diese charakteristischen Ablagerungen und noch hat die Wissenschaft bis auf Anti-Amyloid-Antikörper keine Mittel gefunden, um sie aufzulösen oder sogar rechtzeitig zu verhindern.

AMYLOID-BETA

Dieses Protein lagert sich in den Gehirnen von Menschen mit Alzheimer ab. Es gilt als wichtiger Akteur im Krankheitsprozess und daher als Ansatzpunkt für Therapien.



MIKROBIOM IM DARM IST ANDERS ZUSAMMENGESETZT

„Vor ein paar Jahren bin ich auf eine Studie gestoßen, die mich gleich elektrisiert hat“, erinnert sich Christoph Laske. Darin wurden diese Amyloid-Plaques im Gehirn von Mäusen untersucht, deren Genom so verändert wurde, dass sie die Alzheimer-Pathologie im Gehirn entwickeln. Die Forschenden hatten festgestellt, dass die Tiere, wenn sie unter sterilen Bedingungen aufwuchsen und deshalb kein Mikrobiom im Darm hatten, weniger der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn entwickelten. „Ich habe mich gefragt, ob das beim Menschen genauso zutrifft und mir war klar: Dazu müssen wir eine Studie machen“, sagt Laske. Mit seinem Team machte er sich umgehend ans Werk: „AlzBiom-Studie“ nannte er das Projekt, das 2017 gestartet ist. Alle Teilnehmer werden seitdem regelmäßig untersucht: Ihre Gedächtnisleistungen werden überprüft, zusätzlich geben sie Stuhlproben ab. „Die Studie läuft zwar noch, aber die ersten Daten liegen schon vor“, sagt Laske – und wie es aussieht, lag er mit seinem ursprünglichen Verdacht richtig: Die Alzheimer-Patienten haben eine andere Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm als die gesunden Probanden.

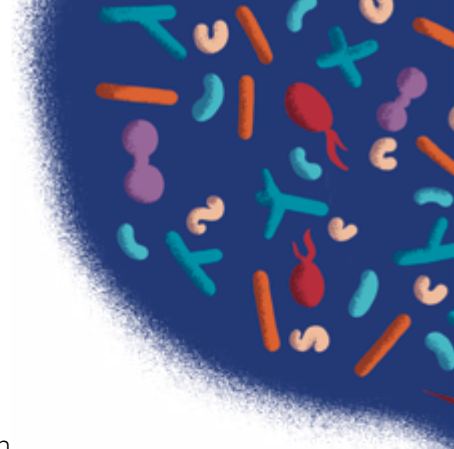
Damit ist der Darm in den Fokus der Gehirnforschung gerückt. Gehirn und Darm haben auch viele Gemeinsamkeiten: Im Darm ist beispielsweise das sogenannte enterische Nervensystem beheimatet, das mehr als viermal so viele Nervenzellen enthält wie das Rückenmark. „Man nennt es auch das zweite Gehirn“, sagt Laske und erläutert, dass die Verbindung nicht nur aus diesem Spitznamen besteht: Der Vagusnerv verbindet Kopf und Bauch, eine regelrechte Autobahn zum Austausch von Informationen; und es gibt verschiedene Botenstoffe, die den Kontakt halten.

ALZBIOM-STUDIE

Insgesamt 300 ältere Menschen wurden untersucht: 100 von ihnen gesund, 100 mit einer leichten kognitiven Störung und 100 mit beginnender Alzheimer-Demenz.

#

**NOCH VOR ZEHN JAHREN WAR
FAST NIEMANDEM BEWUSST, WELCHE
BEDEUTSAME ROLLE DAS MIKROBIOM
DES DARMS FÜR DIE GESUNDHEIT DES
GESAMTEN KÖRPERS HAT.**



ENTZÜNDLICH-IMMUNOLOGISCHE PROZESSE IM HINTERGRUND

Christoph Laske hat sich von seiner Hirnforschung aus inzwischen auch noch zum Experten für den Darm entwickelt. Abermillionen von Mikroorganismen gibt es allein im Mikrobiom des Darms zu untersuchen, etliche Zellen und Stoffwechselprozesse. Aber was hat das alles mit der Demenz zu tun? Christoph Laske holt für seine Antwort etwas weiter aus. Wenn sich Erkrankungen wie Alzheimer entwickeln, laufen im Hintergrund entzündlich-immunologische Prozesse ab – solche Mechanismen sind es, die auch zu den Amyloid-Ablagerungen führen. Und das Immunsystem wiederum hat seine Kommandozentrale im Darm: Das Mikrobiom mit seinen vielen Mikroorganismen sorgt dafür, dass der Körper Krankheitserreger abwehren kann. Rund 70 Prozent der immunologisch aktiven Zellen im menschlichen Organismus befinden sich in der Darmschleimhaut – allein schon deshalb, weil zusammen mit der Nahrung auch Erreger in den Körper gelangen, auf die das Abwehrsystem rasch reagieren muss. Stoffwechselprodukte, die von Darmbakterien produziert werden, wie etwa die kurzkettigen Fettsäuren, beeinflussen direkt die Immunzellen des Gehirns. Diese sogenannten Mikrogliazellen können ebenfalls zum Abbau von Amyloid-Ablagerungen beitragen. So schließt sich wieder der Kreis zu Alzheimer.

MIKROGLIAZELLEN

Diese Zellen sorgen für die Gesundheit des Gehirns: Über mobile Fortsätze können sie dessen Zustand fortwährend überwachen. Sobald sie eine „Gefahr“ wahrnehmen, reagieren sie. Damit verteidigen sie das Gehirn gegen Krankheitserreger.

Die Frage, über die sich Laske und sein Team jetzt den Kopf zerbrechen, hängt unmittelbar damit zusammen: Wirken sich die Veränderungen im Gehirn von Menschen mit Alzheimer auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms aus? Oder ist es umgekehrt: Der Darm steht am Anfang des Prozesses, und weil dort etwas nicht stimmt, bilden sich im Gehirn die Amyloid-Ablagerungen mit ihren weitreichenden Folgen? Diese simple Frage eröffnet die Chance auf eine Behandlungsmöglichkeit für Alzheimer: Wenn man gezielt die Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm verändert – lassen sich dann damit nicht die pathologischen Prozesse im Gehirn stoppen? Müsste also ein Alzheimer-Medikament gar nicht im Gehirn ansetzen, sondern vielmehr bei der Darmgesundheit?

MIKROBIOM ALS FRÜHWARNSENSOR

Eins steht bereits jetzt fest: Das Mikrobiom kann als Frühwarnsensor eingesetzt werden. Das Tückische bei Demenzerkrankungen wie Alzheimer ist, dass sie sich über Jahre und oft Jahrzehnte entwickeln, ohne dass die Patienten auch nur die kleinste Änderung spüren. Und wenn sie dann viel später wegen erster Auffälligkeiten zum Arzt gehen, hat die Krankheit im Gehirn schon irreversible Schäden angerichtet, die so schwerwiegend sind, dass es für eine wirkungsvolle Behandlung oft zu spät ist. Forscher haben inzwischen in Tierexperimenten herausgefunden, dass sich die Zusammensetzung des Darmmikrobioms bereits vor der Ablagerung von Amyloid-Plaques im Gehirn verändert. Wenn man den Darm untersucht, so die Hoffnung, lassen sich dadurch neurodegenerative Erkrankungen wie etwa Alzheimer so frühzeitig entdecken, dass man noch gegensteuern kann. Erste Versuche der Tübinger



**BEI DEPRESSIONEN,
ANGSTSTÖRUNGEN, AUTISMUS
UND PSYCHOSEN HAT DIE
FORSCHUNG SCHON EINEN
ZUSAMMENHANG ZUM DARM-
MIKROBIOM FESTGESTELLT.**

DZNE-Forschungsgruppe von Christoph Laske sehen vielversprechend aus: Wenn sie sowohl die Bakterien im Darm als auch die damit assoziierten Stoffwechselprozesse unter die Lupe nehmen, können sie bereits mit einer Treffergenauigkeit von mehr als 80 Prozent feststellen, ob die untersuchte Person an Alzheimer erkrankt ist oder nicht.

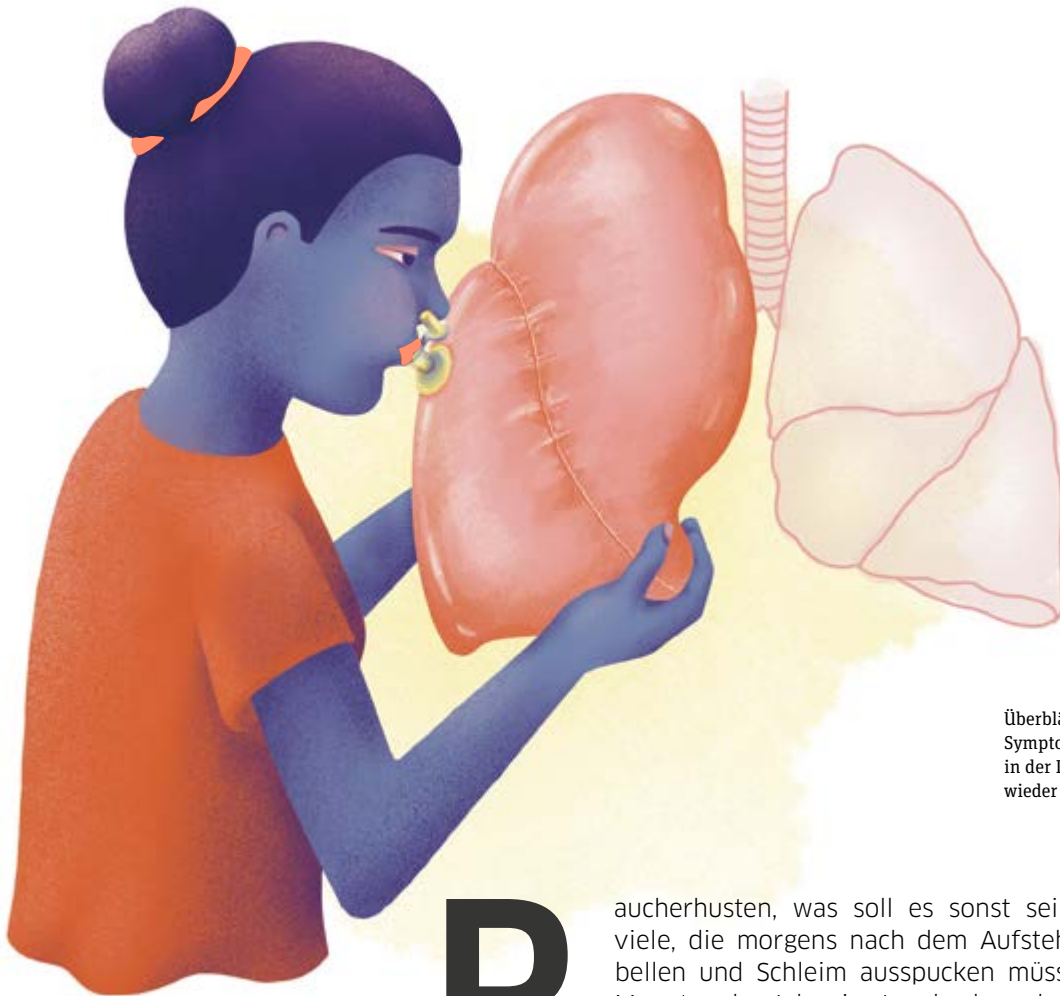
Noch spannender wird die Entdeckung, wie eng Darm und Hirn verbunden sind, wenn man auch andere Erkrankungen als die Demenz mit einbezieht: Bei Depressionen, Angststörungen, Autismus und Psychosen hat die Forschung schon einen Zusammenhang zum Darmmikrobiom festgestellt. Und beim DZNE laufen mehrere Forschungsprojekte, in denen eine Verbindung des Darms zu weiteren neurodegenerativen Erkrankungen im Mittelpunkt steht. Dass beispielsweise Parkinson ebenfalls mit dem Darm korreliert, darauf gibt es erste Hinweise. Welche Mechanismen aber ablaufen und wie die Medizin künftig vielleicht sogar eingreifen könnte – da stehen die Forschenden noch am Anfang ihrer Suche. „Immerhin haben wir jetzt eins festgestellt“, sagt Christoph Laske: „Als Hirnforscher finden wir die Antworten auf viele unserer Fragen möglicherweise nicht im Kopf, sondern im Darm.“ ◊ *Text: Kilian Kirchgeßner*

RISIKOFAKTOREN



MEHR ALS NUR EIN HUSTEN

HINTER DEM KÜRZEL COPD VERBIRGT SICH EIN BIS HEUTE UNHEILBARES LEIDEN: DIE CHRONISCH OBSTRUKTIVE LUNGENERKRANKUNG WIRD IM JAHR 2030 VORAUSSICHTLICH DIE DRITTHÄUFIGSTE TODESURSACHE WELTWEIT SEIN. NOCH WIRD SIE ZU SELTEN ODER OFTMALS ZU SPÄT ERKANNT - DAS WILL DAS DEUTSCHE ZENTRUM FÜR LUNGENFORSCHUNG (DZL) ÄNDERN.



Überblähung ist ein typisches Symptom. Luft sammelt sich in der Lunge, kann aber nicht wieder ausgeatmet werden.

R

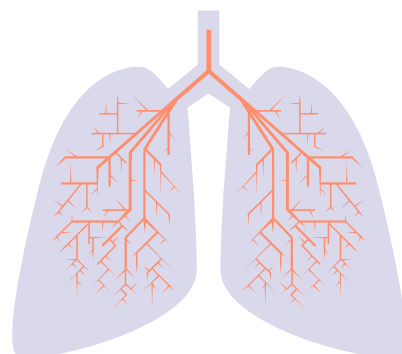
aucherhusten, was soll es sonst sein, denken sich viele, die morgens nach dem Aufstehen krampfhaft bellend und Schleim ausspucken müssen. Es können Monate oder Jahre ins Land gehen, dann zieht sich ihr Husten schon hartnäckig durch den Tag und eigentlich selbstverständliche Tätigkeiten wie Treppensteigen werden vom Ringen um Luft begleitet. Atemnot und eine angstvolle Enge in der Brust schleichen sich schließlich auch beim Sitzen auf dem Sofa ein. „Wer mit so schwerwiegenden Symptomen zum Arzt kommt, hat in der Regel schon die Hälfte seines Lungenvolumens verloren“, sagt Dr. Kathrin Kahnert. Sie ist Lungenfachärztin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und eine der Koordinatorinnen der Beobachtungsstudie COSYCONET, in der das DZL nach neuen Ansätzen zur Prävention, Diagnostik und Behandlung der COPD fahndet. An dieser Studie nahmen seit Herbst 2010 bundesweit 2.741 Patientinnen und Patienten aller Schweregrade teil. Ihr Krankheitsverlauf wurde an 31 Studienzentren das ganze Jahrzehnt hindurch regelmäßig untersucht. Der Schwerpunkt lag darauf, den Zusammenhang mit anderen Krankheiten zu entschlüsseln, also die COPD als Erkrankung des gesamten Körpersystems besser zu verstehen.

ENTZÜNDLICHE VORGÄNGE KÖNNTEN AUCH COPD-BEGLEITERKRANKUNGEN WIE BLUTARMUT, DEPRESSIONEN, DIABETES, LUNGEN- HOCHDRUCK, LUNGENKREBS UND OSTEOPOROSE AUSLÖSEN ODER VERSCHLIMMERN.

EINE ENTZÜNDUNG DES GANZEN KÖRPERS?

Eine COPD schleicht sich als fortschreitende Entzündung aus den Bronchien immer tiefer in die Verästelungen der Atemwege hinein, die aneinandergereiht mehr als 2.000 Kilometer lang wären. Sie verengen sich dadurch dauerhaft, das Ausatmen fällt immer schwerer, die Luft ist in der Lunge wie gefesselt. Eine zweite Form der COPD, das Lungenemphysem, zerstört die hauchdünnen Trennwände zwischen den Lungenbläschen, an denen der Austausch zwischen Kohlendioxid und Sauerstoff stattfindet. So schrumpft die Atemfläche dramatisch. In beiden Fällen wirkt sich die Obstruktion der Atmung negativ auf andere Organe aus. Vor allem natürlich auf das Herz, das im Takt des Pulses sauerstoffarmes Blut in die Lunge hineinpumpt, um von ihr mit sauerstoffreichem versorgt zu werden. Zum Krankheitsbild von COPD-Patientinnen und -Patienten können aber auch der Abbau von Muskelmasse und Auszehrung zählen, was für entzündliche Vorgänge im gesamten Körper spricht. Solche Vorgänge könnten auch typische COPD-Begleiterkrankungen wie Blutarmut, Depressionen, Diabetes, Lungenhochdruck, Lungenkrebs und Osteoporose auslösen oder

verschlimmern. Für die Forschung leitet sich daraus die Frage ab: Ist die COPD primär durch eine Entzündung in der Lunge gekennzeichnet, die in den Rest der Blutbahn überschwappt – oder ist ihr Charakteristikum eine systemische Entzündung, von der auch die Lunge betroffen ist? „Das können wir bisher nicht seriös beantworten“, sagt Kathrin Kahnert. „Wir haben keinen eindeutigen Biomarker für die Lunge, an dem wir ablesen können, wo die Entzündung zuerst war.“



2.000 KM VERÄSTELUNGEN

RAUCHEN IST NICHT DER EINZIGE RISIKOFAKTOR

Tatsache ist, dass Rauchen die Entzündung triggern kann, die einer COPD zugrunde liegt. Es ist aber beileibe nicht der einzige Risikofaktor. Die Luftverschmutzung spielt für die Krankheitsentstehung eine zunehmend wichtige Rolle – nicht nur durch Auto- und Industrieabgase, sondern auch durch Kochen am offenen Feuer in Innenräumen, wie es in vielen Entwicklungsländern gang und gäbe ist. Neben genetischen Veranlagungen, die für eine COPD prädisponieren, wird die Krankheit manchmal auch vom medizinischen Fortschritt verursacht. Denn die höheren Überlebenschancen von viel zu früh geborenen Babys bedeuten, dass mehr Menschen das Erwachsenenalter mit zu kleinen oder geschädigten Lungen erreichen. Schließlich begünstigen Infektionskrankheiten wie Tuberkulose oder HIV die Entstehung einer COPD. Wie sich in der COSYCONET-Studie gezeigt habe, sei eine COPD teilweise auch mit dem Sozialstatus verknüpft, gerade bei Menschen, die nicht rauchen, sagt Kahner. „Wer weniger Geld hat, eine geringere Bildung aufweist, in schlechteren Verhältnissen wohnt, sich schlechter ernährt, mehr Schadstoffen ausgesetzt ist, den trifft diese Krankheit häufiger.“

RISIKOFAKTOREN

COPD-RISIKOFAKTOREN



GENETISCHE PRÄDISPOSITION



LUFTVERSCHMUTZUNG



FRÜHGEBURT- LICHKEIT



INFektions- KRANKHEITEN



SOZIALER STATUS



RAUCHEN

**WER BEISPIELSWEISE
 WENIGER GELD HAT,
 EINE GERINGERE BILDUNG
 AUFWEIST ODER MEHR
 SCHADSTOFFEN AUS-
 GESETZT IST, DEN TRIFFT
 COPD HÄUFIGER.**

NOCH KEIN DURCHBRUCH IN DER ARZNEIMITTELFORSCHUNG

Die Vorstellung, COPD sei eine Erkrankung, die nur Raucherinnen und Raucher trifft, die damit selbst daran schuld seien, müsse endlich durchbrochen werden, sagt die Lungenfachärztin. Das könnte die Entwicklung effektiver Therapien beschleunigen. Aktuell besteht der Behandlungsstandard aus zwei Substanzen, welche die Atemwege erweitern, sowie einem Cortisonpräparat. Oft werden sie als Dreifachtherapie verabreicht. Damit lassen sich immerhin das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen, die Symptome lindern und die wiederkehrenden Anfälle von akuter Atemnot und starkem Husten abschwächen. Im Gegensatz zu anderen Atemwegserkrankungen wie beispielsweise Asthma und Lungenhochdruck hat es bei der Behandlung der COPD aber seit 50 Jahren keine wirklichen Durchbrüche in der Arzneimittelforschung gegeben. „Die klinische Situation hat sich aber dadurch verbessert, dass wir heute genau wissen, wem wir wann welches Medikament geben müssen“, sagt Dr. Henrik Watz vom Pneumologischen Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf. „Außerdem sind die Inhalatoren deutlich effektiver geworden.“ Entzündungshemmer, welche bei Indikationen wie Rheuma Erfolg hatten, seien bei der COPD jedoch gescheitert. Inzwischen setze man große Hoffnung auf einen Antikörper gegen den Botenstoff Interleukin-33, dessen Entwicklung sich in der letzten Phase der klinischen Prüfung befinde.



Schwere COPD verursacht auch nachts erhebliche Atmungsstörungen. Helfen kann hier nichtinvasive Beatmung.

EIN GANZHEITLICHER BLICK ERÖFFNET NEUE PERSPEKTIVEN

Unabhängig von diesen Fortschritten der Pharmaforschung haben die Erkenntnisse aus COSYCONET neue therapeutische Perspektiven eröffnet. So zeigte sich, dass bei vielen Menschen mit Diabetes, die an der Studie teilnahmen, sowohl die Fähigkeit der Lunge, das Blut mit Sauerstoff zu versorgen, langsamer absank als auch Osteoporose seltener als Begleiterkrankung auftrat. „Wir fanden heraus, dass das am Diabetes-Medikament Metformin liegt“, sagt Kathrin Kahnert. „Diabetiker mit COPD profitieren von dessen protektiver Wirkung doppelt.“ Auch habe man nachweisen können, dass sich atemwegserweiternde Substanzen positiv aufs Herz auswirken, indem sie die Füllung des linken Vorhofs verbessern. „COSYCONET war von Anfang an darauf konzipiert, mit differenziertester Lungendiagnostik wirklich in die Tiefe zu gehen“, sagt Kahnert. In ihrem Detailgrad übertrifft COSYCONET internationale Studien, die mehr Patientinnen und Patienten einschlossen. Exzellent war besonders die Erhebung ihrer Komorbiditäten. Sie erfolgte in strukturierten Interviews, zu denen alle Medikamente mitgebracht werden mussten. So ließ sich das Wechselspiel zwischen den verschiedenen Organen, das sich bei einer COPD ausprägt, multidimensional

analysieren. Beflügelt von hochrangigen Publikationen, die aus der Studie resultierten, wurde im Oktober 2019 COSYCONET 2 gestartet. „Weil eine COPD tendenziell zu spät diagnostiziert wird, wollen wir den Schwerpunkt dabei auf die frühen Stadien legen, in denen noch keine schwerwiegende Schädigung der Lunge vorliegt“, erklärt Kahnert. „So hoffen wir, besser zu identifizieren, wo wir therapeutisch einschreiten können.“

Wie wichtig das wäre, weiß auch die Gesundheitspolitik. Die COPD ist die häufigste Erkrankung der Atemwege. „Dennoch kam sie noch vor 20 Jahren in ärztlichen Fortbildungsveranstaltungen nicht vor“, erinnert sich Henrik Watz. Durch die Gründung des Deutschen Zentrums für Lungenforschung habe die Politik dann der Gefahr von Atemwegserkrankungen Rechnung getragen und damit viel in Bewegung gebracht. Noch aber ist einiges zu tun. „Wir brauchen einen ganzheitlicheren Ansatz für die COPD“, sagt Kathrin Kahnert. „Es ist eine Krankheit, von der mehrere Organe und auch junge Menschen betroffen sind. Es lohnt sich, in der ärztlichen Praxis genau hinzuschauen.“

○ Text: Joachim Pietzsch



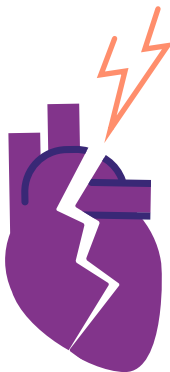
WENN EIN SCHLAGANFALL DAS HERZ SCHÄDIGT

IST DAS HERZ KRANK, LEIDET DAS GEHIRN –
UND UMGEKEHRT. FORSCHERINNEN UND FORSCHER
DES DEUTSCHEN ZENTRUMS FÜR HERZ-KREIS-
LAUF-FORSCHUNG (DZHK) WOLLEN ENTSCHLÜSSELN,
WIE DIE BEIDEN ORGANE EINANDER BEEINFLUSSEN.

A

Als zentrales Organ des Blutkreislaufs steht das Herz in engem Austausch mit Lunge, Blutgefäßen und Nieren. Auch zwischen Herz und Gehirn scheint es eine enge Verbindung zu geben: Ist man zum Beispiel aufgeregt, schlägt das Herz schneller und der Blutdruck steigt. Bisher wurden die beiden lebenswichtigen Organe meist getrennt voneinander betrachtet. Dabei wirken sich die Erkrankungen des einen Organs auf die Gesundheit des anderen aus – mit teils lebensbedrohlichen Folgen. So ist eine häufige Komplikation von Vorhofflimmern der Schlaganfall. Dieser kann auftreten, wenn durch Vorhofflimmern entstandene Blutgerinnsel aus dem flimmernden Herzvorhof ins Gehirn geschwemmt werden und dort wichtige Gefäße verstopfen.

WECHSELWIRKUNG



Der umgekehrte Fall ist weniger erforscht: Wie beeinflussen Schlaganfälle und andere Hirnerkrankungen das Herz? „Wir beobachten bei unseren Schlaganfallpatienten häufig eine Mitbeteiligung des Herzens“, sagt der Neurologe Jan Scheitz, Leiter der Arbeitsgruppe Integrative Kardio-Onkologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. In den ersten Tagen nach einem Schlaganfall sei der Troponin-Wert im Blut bei 50 bis 55 Prozent der Betroffenen leicht erhöht, was auf eine Herzmuskelschädigung hindeutet. Bei 15 Prozent sei dieser Marker sogar so hoch wie bei einem Herzinfarkt. „Das hat uns vor die Frage gestellt, wie diese extreme Herzbeteiligung zustande kommt“, erzählt Scheitz.

**IN DEN MONATEN
 NACH EINEM SCHLAGAN-
 FALL IST DAS RISIKO
 UM 20 PROZENT ERHÖHT,
 AUCH EINEN HERZINFARKT,
 EINE HERZSCHWÄCHE
 ODER HERZRHYTHMUSSTÖ-
 RUNGEN ZU BEKOMMEN.**

BEI STRESS IM HIRN BRICHT DAS HERZ

Schon länger ist bekannt, dass in den Monaten nach einem Schlaganfall das Risiko für einen Herzinfarkt, eine Herzschwäche oder Herzrhythmusstörungen steigt. Scheitz und sein Team vermuteten nun, dass Hirnerkrankungen auch eine spezielle Form des akuten Herzversagens auslösen könnten: das Takotsubo-Syndrom. Dabei zieht sich die Muskulatur der linken Herzkammer vorübergehend nur noch eingeschränkt zusammen. Die Beschwerden ähneln denen eines Herzinfarkts, sind aber nicht durch verstopfte Herzkranzgefäße bedingt. Klassischerweise sind ältere Frauen betroffen, die starken emotionalen Stress erlebt haben, beispielsweise weil sie einen Partner verloren haben – weshalb die Erkrankung auch Broken-Heart-Syndrom genannt wird.





SCHWERPUNKT HERZ UND GEHIRN AM DZHK-STANDORT GÖTTINGEN

An der Universitätsmedizin Göttingen konzentriert man sich künftig verstärkt auf die Verbindung zwischen Herz und Gehirn: Im Jahr 2023 soll das Heart & Brain Center Göttingen (HCBG) in Betrieb genommen werden. Zudem läuft das neue Graduiertenkolleg „Herz und Gehirn. Integrative Forschung über Organgrenzen hinweg“ mit 30 Promovierenden aus Medizin und Grundlagenforschung für zunächst fünf Jahre an. Die Forschenden wollen untersuchen, wie kognitive Störungen durch eine Herzschwäche entstehen, sagt der DZHK-Wissenschaftler Gerd Hasenfuß, Leiter des HCBG und Direktor der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Göttinger Universitätsklinik. Außerdem widmen sie sich den genetischen und funktionellen Auslösern des Takotsubo-Syndroms: „Dazu programmieren wir Bindegewebszellen der Patienten zu pluripotenten Stammzellen um“, erklärt Hasenfuß. Aus diesen werden wiederum Nerven- und Herzzellen, die sich in einem organartigen Gewebemodell verbinden, dem Organoid. „Die interaktive Forschung soll dazu führen, die Grenzen der bisherigen organspezifischen Forschung zu überwinden.“

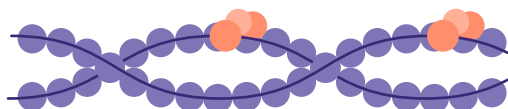
Um seine Vermutung zu überprüfen, suchte Scheitz zunächst gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen vom Universitätsspital Zürich im internationalen Takotsubo-Register nach Personen, deren Takotsubo-Erkrankung mit einer Hirnerkrankung in Zusammenhang stehen könnte. Die Analyse von 2.400 Datensätzen ergab, dass auffällig viele Broken-Heart-Syndrome innerhalb von ein bis zwei Tagen nach einem Schlaganfall, einer Hirnblutung oder einem epileptischen Anfall auftraten. Rund sieben Prozent aller Takotsubo-Erkrankungen geht demnach ein neurologisches Ereignis voraus. Bei diesen Fällen war der Anteil der Männer mit rund 20 Prozent fast doppelt so hoch wie bei Takotsubo-Erkrankungen ohne vorangegangene neurologische Erkrankung. „Meist betrifft das Broken-Heart-Syndrom Frauen über 50, doch hier waren es mehr

Männer und jüngere Patienten als üblich“, so Scheitz. Den Forschenden fiel außerdem auf, dass die Schlaganfälle dann häufiger zu Herzproblemen führten, wenn eine Hirnregion namens Inselrinde geschädigt wurde. „Das ist ein Bereich im Gehirn, der ankommende Informationen aus dem Herzen wahrnimmt und in einer Art Feedbackschleife Stressreaktionen steuert“, erklärt er. „Bei normalem psychischen Stress oder Angst steigert er die Herzfrequenz und den Blutdruck.“ Wird die Inselrinde verletzt, kommt dieser Regelkreis durcheinander, wodurch das Herz in Mitleidenschaft gerät. Die Verbindung zum Herzen konnten Heidelberger Forschende des DZHK auch im Tiermodell finden. Erzeugten sie künstlich einen Schlaganfall, hatten auch herzgesunde Tiere Herzmuskelprobleme wie bei einem Takotsubo-Syndrom.

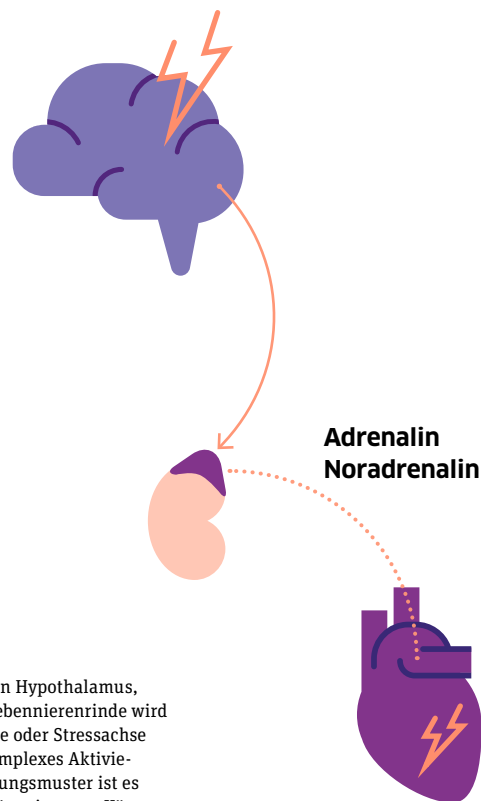
DAS „STROKE-HEART-SYNDROM“

Wie genau das Takotsubo-Syndrom durch einen Schlaganfall entsteht, ist bisher nicht gänzlich verstanden. Scheitz und sein Team vermuten mehrere Wege: Zum einen reagiert der Körper auf einen Schlaganfall mit einer Entzündungsreaktion, die den Blutfluss in den kleinsten Blutgefäßen im Herzen stören kann. „Zum anderen kommt es zu einer gesteigerten Aktivierung der Stressachse, der Sympathikus-Achse. Dadurch prasseln vermehrt Adrenalin und Noradrenalin auf das Herz ein“, erklärt Scheitz. Der Sympathikus ist ein Teil des autonomen oder vegetativen Nervensystems, das unwillkürliche Körperfunktionen wie Atmung, Blutdruck oder Herzschlag beeinflusst. „Womöglich löst das autonome Nervensystem bei einem Schlaganfall eine so starke Stressantwort aus, dass sogar Jüngere und Männer vom Takotsubo-Syndrom betroffen sind, die normalerweise nicht so oft erkranken.“ Scheitz spricht daher von einem „Stroke-Heart-Syndrom“.

Daraus ergibt sich die Frage, wie man in die auslösenden Mechanismen eingreifen kann. Tierexperimente deuten darauf hin, dass Herzmedikamente aus der Reihe der Beta-Blocker wirksam sein könnten. Sie bremsen den Einfluss der Katecholamine auf das Herz. „In klinischen Untersuchungen sind wir aber noch nicht ganz so weit“, sagt Scheitz. Die Berliner Forschenden arbeiten auch mit dem DZHK-Standort in Heidelberg zusammen, um die Grundlagen der Krankheitsentstehung besser verstehen zu können und „irgendwann spezifische Therapien in der Hand zu haben“.



Herzenzym Troponin



STRESSACHSE

Die Verbindung von Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde wird auch als HPA-Achse oder Stressachse bezeichnet. Als komplexes Aktivierungs- und Hemmungsmuster ist es die Grundlage dafür, wie unser Körper sich an Stress anpassen kann.

WAS TUN BEI HOHEN TROPONIN-WERTEN IM BLUT?

Hohe Troponin-Werte nach einem Schlaganfall sind keine Seltenheit. Sie sagen aber nichts über die Ursachen. Neben dem Takotsubo-Syndrom kann es sich auch um Herzklappenprobleme, eine Herzschwäche oder verengte Herzkranzgefäße handeln. Letztere müssen umgehend mit einem Katheter geweitet werden. Auf rund ein Viertel der Schlaganfallpatienten mit erhöhten Troponin-Werten könnte dies zutreffen. Die genaue Diagnose zu stellen, ist bei dieser Patientengruppe jedoch schwierig. „Es gibt bisher noch keine richtige Marschroute für den Fall, dass der Wert nach einem Schlaganfall hoch ist“, sagt der Kardiologe Stefan Baumann, Leiter der Arbeitsgruppe Heart and Brain am Universitätsklinikum Mannheim.

In der PRAISE-Studie wollen Forschende des DZHK einen klinischen Algorithmus finden, der die Vorhersage eines akuten Koronarsyndroms beziehungsweise eines Herzinfarktes bei Schlaganfallpatienten ermöglicht. Baumann hat als kardiologischer Studienleiter für den Standort Mannheim teilgenommen. Geleitet wird das Projekt von Wissenschaftlern der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Es ist die erste Kooperation des DZHK und des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).

An 24 Kliniken in Deutschland haben Ärztinnen und Ärzte deshalb die Herzkranzgefäße von Schlaganfallpatienten mit erhöhten Herzenzymen in einer Herzkatheteruntersuchung überprüft. Das Verfahren ermöglicht den Fachleuten, zu enge oder verschlossene Gefäße direkt mit einem Stent zu öffnen. Allerdings birgt es gerade bei Menschen nach einem Schlaganfall die Gefahr einer lebensgefährlichen Nachblutung, da währenddessen teilweise blutverdünnende Medikamente verabreicht werden.

#

**WIR SIND AUF EINE
GUTE ZUSAMMENARBEIT
ZWISCHEN KARDIOLOGEN
UND NEUROLOGEN AN-
GEWIESEN, DAMIT WIR DIE
PATIENTINNEN UND
PATIENTEN IN ZUKUNFT
BESSER VERSORGEN KÖNNEN.**



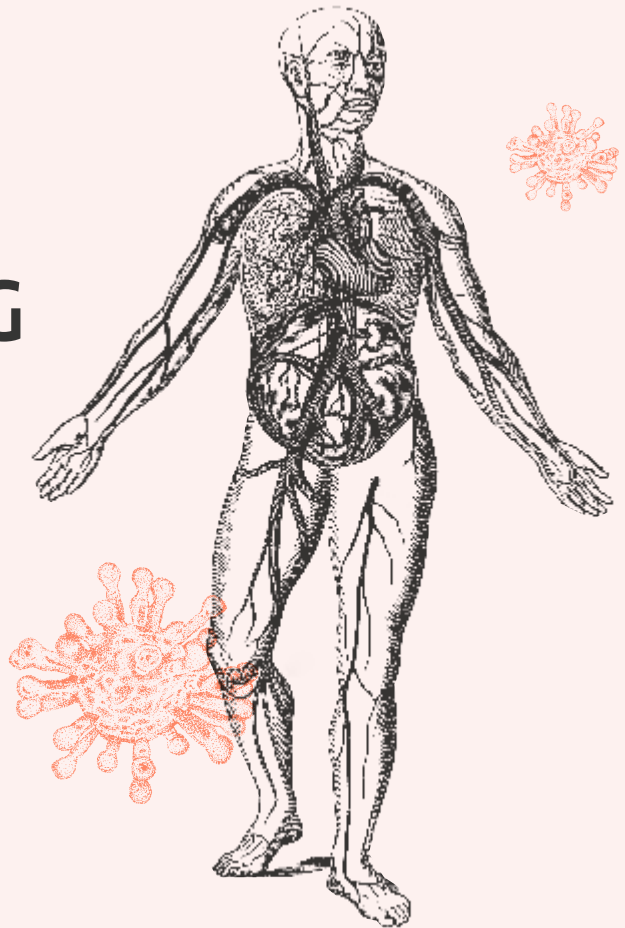
WECHSELWIRKUNG

Um diejenigen herauszufiltern, die von der Untersuchung wahrscheinlich nicht profitieren, hat Baumanns Arbeitsgruppe eine spezifische Vorgehensweise entwickelt, die risikoärmere Untersuchungen wie eine Bildgebung des Herzens vorschaltet. An der Uniklinik Mannheim kommt sie bereits zum Einsatz.

Laut Baumann sollen die Ergebnisse des nationalen Forschungsprojekts im Jahr 2023 publiziert werden. Ob es eine Folgestudie gibt, steht noch zur Diskussion. „Meiner Ansicht nach ist das dringend notwendig“, sagt Stefan Baumann. „Wir haben die Patienten alle kathetert und nicht untersucht, ob sie vielleicht gar keinen Herzkatheter für ihre Behandlung gebraucht hätten.“ Auch Jan Scheitz spricht sich für ein anschließendes organübergreifendes Projekt aus: „Wir sind auf eine gute Zusammenarbeit zwischen Kardiologie und Neurologie angewiesen, damit wir die Patientinnen und Patienten in Zukunft besser versorgen können.“

○ Text: Esther Megbel

POST-COVID: VIELE FRAGEN, ETWAS HOFFNUNG



HERAUSFORDERUNGEN

FOLGEERKRANKUNGEN EINER COVID-INFEKTION BELASTEN BETROFFENE, FORDERN DIE PATIENTENVERSORGUNG UND AUCH DIE WISSENSCHAFT. FÜNF DZG TRAFEN SICH DAZU AUF EINEM EINTÄGIGEN SYMPOSIUM IN FRANKFURT AM MAIN.

Wo sonst Fußballfans jubeln, zeigten Ende Oktober 2022 Forschende der DZG den Stand der Wissenschaft zum Thema „Post-COVID“ auf: Vor der Kulisse des Frankfurter Waldstadions sprachen sie über offene Forschungsfragen zu Folgeerkrankungen von Corona – und machten Betroffenen auch ein wenig Hoffnung. Organisiert hatte die Veranstaltung das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung unter Federführung von Professor Andreas Zeiher vom Universitätsklinikum Frankfurt. Im anschließenden Bürgerdialog konnten Betroffene und Angehörige Fragen zum Thema Long-COVID und Sport an DZG-Expertinnen und -Experten richten.

Bei COVID-Folgeerkrankungen spricht man in den ersten drei Monaten nach Infektion von Long-COVID und jenseits dieser Zeitspanne von Post-COVID. Wie viele Menschen sind betroffen? Professorin Susanne Herold von der Universität Gießen (DZL und DZIF) sprach von sechs bis zehn Prozent der akut infizierten Patientinnen und Patienten, die über die Elimination des Virus hinaus Beschwerden haben. Jede beziehungsweise jeder sechste bis siebte von ihnen hat nach zwölf Monaten immer noch Symptome – also etwa jede beziehungsweise jeder 100. Infizierte.





Wie genau es zu Long- und Post-COVID kommt, kann die Forschung noch nicht eindeutig beantworten, wohl aber Hypothesen liefern. Denkbar ist etwa, dass an bisher unklarer Stelle im Körper Viren verbleiben, die eine chronische Infektion unterhalten oder eine Immunreaktion auslösen. Belege dafür gibt es bisher nicht. Eine andere Hypothese besagt, dass Herpesvirusinfektionen durch COVID reaktiviert werden. Eine Rolle spielen könnten auch Blutgerinnsel: Laut Professor Steffen Massberg von der LMU München sei sehr früh erkannt worden, dass eine akute COVID-Infektion die Thromboseneigung erhöhe. Die Bindung von Blutplättchen an bestimmte Immunzellen könnte hier einen Einfluss haben. Das Phänomen ist bei schweren COVID-Verläufen ausgeprägter und korreliert mit dem Auftreten von Post-COVID.

VERÄNDERUNGEN AM HERZEN GEFUNDEN

Relativ klar ist mittlerweile, dass SARS-CoV-2 fast nie eine klassische, virale Herzmuskelentzündung verursacht. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass auch milde COVID-Infektionen bei einzelnen Personen zu Veränderungen am Herzen führen können. Darüber berichtete Professor Eike Nagel, Universität Frankfurt, am Beispiel von Herz-MRT. Wie klinisch relevant diese Veränderungen sind, ist noch unklar. Nagel plant eine Studie, um zu klären, ob eine COVID-Therapie die in der Bildgebung gefundenen Veränderungen verhindern kann.

Und es gibt weitere Hypothesen: Haben Veränderungen der Darmflora, die auch nach anderen Infektionen auftreten, eine Relevanz für Post-COVID? Löst SARS-CoV-2 Immunreaktionen gegen körpereigenes Gewebe aus? Letzteres wird für die schwerste Post-COVID-Verlaufsform, das Chronische Fatigue-Syndrom ME/CFS, diskutiert. Bei ganz bestimmten Autoantikörpern gebe es eine Korrelation mit der Symptomschwere, sagte Professorin Dr. Carmen Scheibenbogen, Charité Berlin. Man müsse aber nach speziellen Mustern Ausschau halten.

Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Adipositas erhöhen das Risiko für eine schwer verlaufende COVID-19-Erkrankung. Umgekehrt werden bei COVID-19-Patienten auch erhöhte Blutzuckerwerte, Entgleisungen des Stoffwechsels, Diabetes und schwere metabolische Komplikationen eines vorbestehenden Diabetes beobachtet. Wie Post-COVID-Syndrom, Stoffwechsel und Diabetes zusammenhängen, stellte DZD-Forscher Prof. Stefan Bornstein vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden vor.

ERSTE THERAPIEN IN KLINISCHEN STUDIEN

Aus Patientensicht entscheidend ist die Frage nach Therapien. Aktuell läuft im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) eine randomisierte Studie, innerhalb der versucht wird, Autoantikörper mithilfe der Immunadsorption aus dem Blut zu entfernen. Sie richte sich laut Professor Harald Prüss, Charité Berlin, an Post-COVID-Patienten mit Fatigue. 66 Frauen und Männer sollen randomisiert untersucht werden: „Es ist wirklich wichtig, bei solchen Studien den Placeboeffekt zu kontrollieren. Wir hoffen, dass wir bis Ende 2023 alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen haben.“

Evaluiert wird auch ein breites Spektrum an unterschiedlichen Medikamenten, darunter solche, die das Immunsystem bremsen, antiallergische Medikamente sowie Medikamente, die an Herz und Lunge ansetzen. Auch Rehabilitation und Psychotherapie dürften bei entsprechend ausgewählten Patientinnen und Patienten einen Stellenwert haben. Insgesamt habe sich zuletzt zwar einiges getan. Dennoch sei es weiterhin schwierig, Post-COVID-Studien durchzuführen, so Scheibenbogen. Die Herausforderungen liegen in Erfolg versprechenden Studiendesigns und auch finanziellen Mitteln: „Es gibt kaum Unternehmen, die ein Interesse an Post-COVID-Studien haben.“

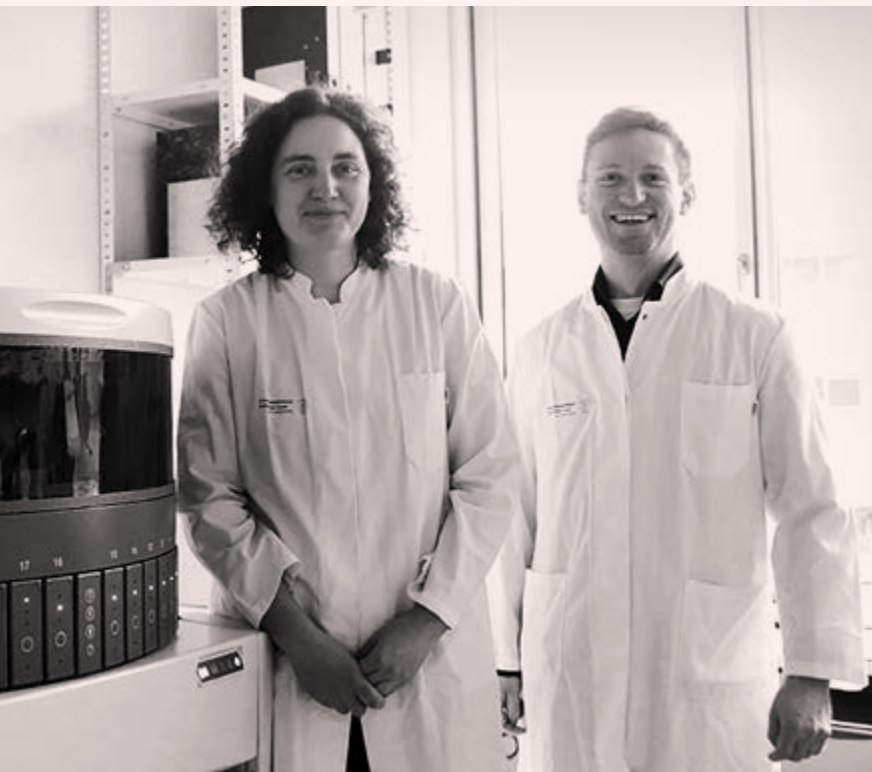
● Basiert auf einem Artikel von Philipp Grätzel für DocCheck.com



BÜRGERDIALOG ZUM THEMA „WIEDER FIT UND SPORTLICH AKTIV NACH COVID-19“ (V.L.N.R):

Prof. Martin Halle (München), Prof. Winfried Banzer (Frankfurt a. M.), Sascha Zoske (Moderator, FAZ), Prof. Anke Steinmetz (Greifswald), Prof. Andreas Zeiher (Frankfurt a. M.)

EINZIGARTIGE GEWEBEPROBEN – NEUE ANSÄTZE



WISSENSCHAFTLICHE WURZELN IN DRESDEN

REBEKKA WEHNER

Rebekka Wehner hat in Dresden Biologie studiert und setzte ihre wissenschaftliche Laufbahn am Institut für Immunologie der Technischen Universität (TU) Dresden fort. Dort hat sie ihre Doktorarbeit zu dendritischen und Natural-Killer-Zellen geschrieben. Seit 2016 koordiniert sie als Teil der Arbeitsgruppe von Prof. Schmitz die Immunmonitoring Unit des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC). Diese begleitet klinische Studien und forscht zur Immunarchitektur von Tumoren, also wie sich Immunzellen in Tumoren räumlich verteilen, um neue Therapieansätze zu entdecken.

YANNI MORGENROTH

Yanni Morgenroth hat seinen Bachelor in Molekularer Biotechnologie an der TU Dresden gemacht. Anschließend wechselte er zur Molekularen Medizin an die Universität Jena, ein international aufgestelltes Studienfach zwischen Biologie, Molekularbiologie und angewandter Klinik. Nach einem Aufenthalt am Uniklinikum Nottingham kam Morgenroth für seine Masterarbeit zurück zur TU Dresden und ist nun über das Doktorandenprogramm DIGS-BB in der Arbeitsgruppe von Michele Solimena tätig.

BEI DEN DZG KOMMEN
DIE RICHTIGEN LEUTE
MIT DEN RICHTIGEN
TECHNOLOGIEN SCHNELL
ZUSAMMEN.

Bei Typ-2-Diabetes werden Körperzellen zunehmend weniger empfänglich für das Hormon Insulin, das den Blutzucker reguliert. Das Insulin wird von den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse hergestellt. Reagieren die Körperzellen nicht ausreichend darauf, fahren die Beta-Zellen die Insulinproduktion zunächst hoch, auf Dauer produzieren sie aber immer weniger. „Es gibt Hinweise, dass pathologische Veränderungen in den pankreatischen Inseln Immunreaktionen, wie etwa Entzündungen, hervorrufen“, sagt Yanni Morgenroth, Nachwuchswissenschaftler im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD). In seiner Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe von Michele Solimena will er Gewebe der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) anfärben und anschließend lichtmikroskopisch analysieren.

DER DIABETESFORSCHER YANNI MORGENROTH UND DIE TUMORIMMUNOLOGIN REBEKKA WEHNER ERFORSCHEN MITHILFE EINER EINZIGARTIGEN SAMMLUNG VON BAUCHSPEICHELDRÜSENGEWEBE, WAS DIABETES TYP 2 MIT DEM IMMUNSYSTEM ZU TUN HAT.

Einzigartige Gewebeproben von lebenden Spendern

Dabei kann er auf außergewöhnliche Proben zurückgreifen: Durch die langjährige enge Zusammenarbeit mit Marius Distler und Jürgen Weitz aus Dresden hat sein Team eine nahezu einzigartige Biobank von Pankreasgeweben und Blutproben aus der LIDOPACO (LIving DONor PANcreas COhort) zusammengestellt, die mehr als 500 metabolisch phänotypisierte, pankreatektomierte lebende Spender umfasst. Im Gegensatz zu enzymatisch isolierten Pankreasinseln von hirtoten Spendern, der derzeit häufigsten Quelle von Gewebe für die Diabetesforschung, werden die Gewebe von pankreatektomierten lebenden Spendern nicht durch Notfallmedikamente beeinträchtigt und bieten daher einen besseren Einblick in den molekularen und physiologischen Zustand der insulinproduzierenden pankreatischen Beta-Zellen.

Rebekka Wehner vom Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) hat das Know-how zu Immunzellen und die Protokolle, um diese standardisiert anzufärben. Bislang wurden diese Protokolle eingesetzt, um Tumore und begleitende Immunprozesse zu charakterisieren und zu erforschen. Gemeinsam untersuchen Wehner und Morgenroth nun die Bauchspeicheldrüsenproben der Dresdner Gewebesammlung im Projekt „Abundance and Morphometry of Endocrine and Immune Cells in Islets of Langerhans derived from Living Donors in Health and Type 2 Diabetes“.

Mithilfe eines Färbeautomaten kann das DZG-übergreifende Team Proben in großem Maßstab standardisiert anfärben. Neben T-Zellen können so auch B-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen dargestellt werden. „Für diese Immunzellen können wir zeigen, ob sie in der Bauchspeicheldrüse vorhanden sind und wo genau sie dort vorkommen. Außerdem können wir bestimmen, ob es entzündungsfördernde oder eher immunsuppressive Zellen sind und ob der Gewebe-

verband noch intakt ist“, so Wehner. Sie hat vor allem fasziniert, welche Rolle Immunzellen bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes spielen, und auch die einzigartige Proben-sammlung motivierte sie dazu, ein Projekt außerhalb ihres sonstigen Tätigkeitsgebiets in der Krebsforschung zu starten.

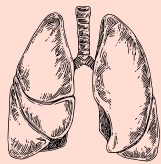
Treffen bei Dresdner Symposium der DZG

Erstes Ziel des gemeinsamen Vorhabens ist es, die Färbe-Pipeline für das Pankreasgewebe robust und solide zu etablieren, um die Beziehung zwischen Immunzellen und Pankreaszellen bei Typ-2-Diabetes weiter entschlüsseln zu können. Doch die dabei entwickelten Färbetechniken sind auch für die Erforschung des Bauchspeicheldrüsenkrebs hochrelevant: Eine Win-win-Situation für beide Arbeitsgruppen. Die in diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse zur Rolle des Immunsystems bei Pankreaserkrankungen wie Diabetes oder Bauchspeicheldrüsenkrebs könnten zukünftig dazu beitragen, neue Diagnose- und Therapieoptionen für Betroffene zu entwickeln.

Morgenroth und Wehner haben sich bei einem gemeinsamen Symposium der Dresdner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung kennengelernt. Dieses findet seit 2019 einmal jährlich statt. Neben der wichtigen lokalen Netzwerkpflege dienen die Treffen vor allem dazu, die Zusammenarbeit zwischen den unterschiedlichen Forschungsdisziplinen zu fördern. „Das Schöne am Dresdner DZG-Symposium ist, dass wir engagierte Kolleginnen und Kollegen sowie moderne Technologien aus den verschiedenen DZG am Campus kennenlernen“, sagt Yanni Morgenroth. „So können neue Projektideen schnell angegangen und umgesetzt werden.“ Wehner und er konnten für ihr gemeinsames Projekt, in das Expertise und Technologien aus der Diabetes- und der Krebsforschung einfließen, bereits eine Anschubfinanzierung einwerben.

MITTEILUNGEN, TERMINE UND EHRUNGEN

MITTEILUNGEN



B-GEDÄCHTNISZELLEN DEUTLICH ERHÖHT

DZL-Forschende haben veränderte Zahlen von B-Zellen im Blut von Asthmatikern gefunden. Die Ergebnisse aus dem ALLIANCE-Register könnten helfen, Entzündungen in den kleinen Atemwegen zukünftig leichter zu diagnostizieren. In diesem Bereich der Lunge gibt es bislang wenig andere Möglichkeiten dafür, da eine Probenahme in den fein verzweigten Atemwegen in der Regel unmöglich ist. Die Ergebnisse könnten dazu beitragen, eine Asthmatherapie zu entwickeln, die sich diesen Zusammenhang zunutze macht.

#DZL

SELBSTTEST ZUR RISIKO-ERFASSUNG ONLINE

In Deutschland leben über acht Millionen Menschen mit Typ-2-Diabetes. Die Dunkelziffer liegt bei mindestens zwei Millionen Betroffenen. Um Menschen mit einem hohen Erkrankungsrisiko frühzeitig identifizieren zu können, haben DZD-Forschende den DIFE – DEUTSCHER-DIABETES-RISIKO-TEST® (DRT) entwickelt. Mit ihm kann man das individuelle 10-Jahres-Risiko für Typ-2-Diabetes sowie für Schlaganfall und Herzinfarkt bestimmen. Mit dem Test können Menschen mit einem erhöhten Risiko frühzeitig aufgeklärt und über Möglichkeiten der Risikosenkung und Lebensstiländerung informiert werden. <https://drs.dife.de/>

#DZD

FOLGESCHÄDEN NACH HERZINFARKT VERRINGERN

Ein DZHK-Team der Universitätsmedizin Mainz hat einen neuen Signalweg des Gerinnungssystems gefunden, der die Narbenbildung nach einem Herzinfarkt steuert. Nach einem Herzinfarkt „entsorgt“ der Körper abgestorbenes Herzgewebe, was mit heftigen Entzündungen und Narbenbildung verbunden ist. Beide Prozesse können auch die Randbereiche des Infarkts betreffen und sogar auf weiter entfernte Regionen des Herzens übergreifen, was zu einer besonders schweren Form der Herzschwäche führt. Das Team hat Möglichkeiten gefunden, den Signalweg zu hemmen, wodurch Herzinfarkte mit weniger Folgeschäden ausheilen könnten.

#DZHK

HERZKLAPPEN AUS EIGENGEWEBE ERSTMALIG IM KLINISCHEN TEST

Kinderkardiologen aus Berlin untersuchen in einer klinischen DZHK-Studie einen weltweit einzigartigen Herzklappenersatz. Dafür entnehmen sie körpereigenes Gewebe aus dem Herzbeutel und formen anhand von 3-D-Daten aus dem MRT oder CT eine neue Klappe. Sieben junge Menschen mit einem angeborenen Lungenklappendefekt erhalten eine solche Eigengewebssklappe. Ziel ist es, sichere Implantate zu erhalten, die möglichst ein Leben lang halten und mitwachsen. Die derzeit verwendeten Herzklappen sind für einen lebenslangen Einsatz nicht optimal, weil sie mit der Zeit verkalken und eine Dauermedikation erfordern.

#DZHK

KÜNSTLICHE INTELLIGENZ ALS DIAGNOSTISCHER BERATER

Um die Frühdiagnose von Mukoviszidose anhand von Magnetresonanztomographie-Bildern zu optimieren, entwickeln Forschende im DZL ein computergestütztes vollautomatisiertes Auswertungssystem, das durch den Einsatz von KI das Ausmaß einer Lungenveränderung erkennt und misst. Eine künstliche Intelligenz (Neuronales Netzwerk – CNN) soll trainiert werden, eine schnelle, benutzerunabhängige Analyse der MRT-Bilder durchzuführen und eine objektive Entscheidungshilfe für weitere Therapien bieten. Die Arbeit wurde mit dem Vertex Innovation Award (VIA) ausgezeichnet.

#DZL



COVID-19: IMPFUNG SCHÜTZT AUCH MENSCHEN MIT BLUTKREBS

Menschen mit Blutkrebskrankungen haben häufig eine Immunschwäche und damit verbunden ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung. DKTK-Forschende aus Freiburg und München charakterisierten in einer Studie die Impfantwort bei diesen Patientinnen und Patienten, um Rückschlüsse auf den Schutz vor schwerer Erkrankung durch SARS-CoV-2 zu ermöglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Impfung eine breite antivirale Immunität einschließlich hochpotenter neutralisierender Antikörper bei Blutkrebskrankungen hervorrufen kann. Die Forschenden empfehlen daher eine Mehrfachimpfung ohne Therapieunterbrechung.

#DKTK

WIRKUNG VON ANTI-AGING-MITTELN FRAGWÜRDIG

In einer neuen Studie haben Forschende vom DZNE, Helmholtz Munich und dem Deutschen Zentrum für Diabetes (DZD) drei Behandlungsansätze unter die Lupe genommen, mit denen sich nach bislang gängiger Meinung der Alterungsprozess verlangsamen lässt. Dabei handelt es sich um das Intervallfasten, das Medikament Rapamycin und die Regulierung von Wachstumshormonen. Bei ihrer Erprobung an Mäusen erwiesen sich diese Behandlungen jedoch als weitgehend wirkungslos, was den vermeintlichen Einfluss auf das Altern angeht. „Es gibt keine innere Uhr des Alterns, die man mit einem einfachen Schalter regulieren könnte – zumindest nicht in Form der hier untersuchten Behandlungen“, bilanziert DZNE-Forscher Dr. Dan Ehninger.

#DZNE

ERFOLGREICHE ENTWICKLUNG VON DIABETES-MEDIKAMENTEN

Mit Tirzepatid wurde in den USA und Europa ein neuartiges Medikament gegen Typ-2-Diabetes zugelassen. Die neue Wirkstoffklasse, zu der Tirzepatid zählt, wird als „GIPR/GLP-1R Ko-Agonist“ bezeichnet. Dieses neue Wirkstoffprinzip wurde erstmalig 2013 von Matthias Tschöb (DZD, Helmholtz Munich) und Richard diMarchi (Indiana University) beschrieben. Das Kombinationskonzept wird im DZD kontinuierlich weiterentwickelt. So wurde nun das small molecule Tesaglitazar mit dem Hormon GLP-1 verbunden, das in Tierversuchen zu einer nachhaltigen Verbesserung des Glukosestoffwechsels führt.

#DZD

SCHLÜSSEL ZUR IMPfung GEGEN CHRONISCHE HEPATITIS B

Mehr als 3 Prozent der Weltbevölkerung leiden an einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), dem Hauptverursacher von Leberzirrhose und Leberkrebs. Therapeutische HBV-Impfstoffe wiesen bisher nur eine begrenzte klinische Wirksamkeit auf. Ein Forschungsteam um die Münchner DZIF-Wissenschaftlerin Ulrike Protzer konnte jetzt an ihrem mit dem DZIF entwickelten Impfstoff TherVacB zeigen: Der Erfolg der therapeutischen HBV-Impfung hängt von einer effizienten Initiierung der Immunantwort mittels eines Protein-„Prime“ ab, bei dem zunächst HBV-Proteine gespritzt werden. Bei der nachfolgenden „Boost“-Impfung werden diese Protein-Antigene dann in anderer Form mithilfe eines viralen Vektors verabreicht. Der Vorteil ist eine breitere, stärkere und länger anhaltende Immunität. TherVacB soll 2023 klinisch getestet werden.

#DZIF

NEUES DEUTSCHES ZENTRUM FÜR PSYCHISCHE GESUNDHEIT

Das Deutsche Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG) nimmt Anfang Mai 2023 seine Arbeit auf. Es ist das siebte DZG, das die translationale Forschung der „Volkskrankheiten“ vorantreiben soll. Neben Jena werden Berlin, Bochum, Halle, Magdeburg, Mannheim, München und Tübingen Standorte des DZPG bilden. Gründungssprecher des DZPG sind Andreas Meyer-Lindenberg (Mannheim) und Andreas Heinz (Berlin). Die Aufgabe des neuen Zentrums besteht darin, neuartige Konzepte für die Prävention, Diagnose und Behandlung psychischer Störungen zu entwickeln und möglichst schnell in die Anwendung zu bringen.

#DZG

EHRUNGEN



LEIBNIZ-Preis
PROF. STEFAN PFISTER

Zwei DZG-Forscher wurden mit dem Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis 2023 der Deutschen Forschungsgemeinschaft geehrt. Prof. Stefan Pfister, unter anderem Abteilungsleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), Direktor des Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KITZ) und Wissenschaftler im DKTK gilt als weltweit führender Spezialist für die genetische und epigenetische Klassifizierung von Tumoren des Kindes- und Jugendalters. Seine Forschung hat entscheidend dazu beigetragen, die Diagnostik und Therapie und damit die Lebenserwartung junger Patientinnen und Patienten zu verbessern.



PROF. FABIAN THEIS

Prof. Fabian Theis ist ein international führender Pionier auf dem Gebiet des maschinellen Lernens in der Biomedizin und der digitalen Gesundheitsforschung. Er ist Leiter des Computational Health Centers bei Helmholtz Munich und Inhaber des Lehrstuhls für mathematische Modellierung biologischer Systeme an der Technischen Universität München (TUM) und Mitglied im DZHK, DZD und DZL.

#DKTK #DZHK #DZD #DZL



RAINWATER-Preis
DR. SUSANNE WEGMANN

Dr. Susanne Wegmann vom DZNE wird mit dem diesjährigen Rainwater-Preis für innovative Nachwuchswissenschaftler ausgezeichnet. Der Preis ist mit 200.000 Euro datiert und wird während der Eurotau 2023-Konferenz am 27. April 2023 in Lille, Frankreich, verliehen. Geehrt wird Dr. Wegmann für ihre innovativen Forschungsmethoden zu der Wirkung von Tau-Proteinen bei neurodegenerativen Erkrankungen. Sie findet Wege, den schwierigen Sprung vom Reagenzglas zum Menschen zu meistern, indem sie biochemische, biophysikalische und zytologische Ergebnisse an menschlichem Hirngewebe Verstorbener validiert.

#DZNE



ERC STARTING GRANT
DR. VICTORIA INGHAM

Für ihre Forschungsarbeiten zur Infektionskrankheit Malaria erhält Dr. Victoria Ingham, DZIF-Wissenschaftlerin am Universitätsklinikum Heidelberg, einen Starting Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) in Höhe von 1,5 Millionen Euro. Ingham untersucht mit ihrer DZIF-Nachwuchsgruppe „Translationale Malariaforschung“ unter anderem die Auswirkungen von Insektiziden auf die Mückenart *Anopheles coluzzii* sowie auf deren Fähigkeit, Malaria Parasiten zu übertragen.

#DZIF



**WISSENSCHAFTSPREIS
2022 DER WEINHEIMER
HECTOR STIFTUNG II**
PROF. CHRISTIAN HAASS

Christian Haass, Professor an der Ludwig-Maximilians-Universität München und Sprecher des DZNE-Standorts München, hat den mit 150.000 Euro dotierten Wissenschaftspreis 2022 der Weinheimer Hector Stiftung II erhalten. Mit dieser Auszeichnung würdigt die Stiftung die bahnbrechende Forschung des Münchner Biochemikers über die molekularen Mechanismen der Alzheimer-Demenz: Haass' Forschung betrifft insbesondere den Eiweißstoff Amyloid-Beta, der sich im Verlauf einer Alzheimer-Erkrankung im Gehirn ablagert.

#DZNE

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 schaffen das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) sowie die Bundesländer 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):
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
Vorstand: Prof. Dr. h. c. 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 1/99, 53127 Bonn
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Pierluigi Nicotera,
Dr. Sabine Helling-Moegen

REDAKTION

Juliane Gringer (wirDesign, verantwortliche
Redakteurin), Alina Zidaric und Dr. Jörn
Bullwinkel (DZL), Christine Vollgraf (DZHK),
Dr. Nadine Ogrissek (DKTK), Dr. Astrid Glaser
(DZD), Dr. Nicola Wittekindt (DZIF), Karola
Neubert (DZIF), Sabine Hoffmann (DZNE)

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Dr. h. c. 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: April 2023

FOTOS UND ILLUSTRATIONEN

Kristina Wedel (Titel, S. 4-6, 9, 34, 36, 39),
Phil Dera (S. 2),
Yi Meng Wu (S. 16-18),
Science Photo Library (S. 22, 24),
iStock (S. 46, 50),
Antonia Resag (S. 48),
Adobe Stock (S. 50)

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.

KONZEPTION UND LAYOUT

wirDesign communication AG

DRUCK

Gutenberg Beuys
Feindruckerei GmbH

PAPIER

Grenita FSC®
Magno 1.08 FSC®

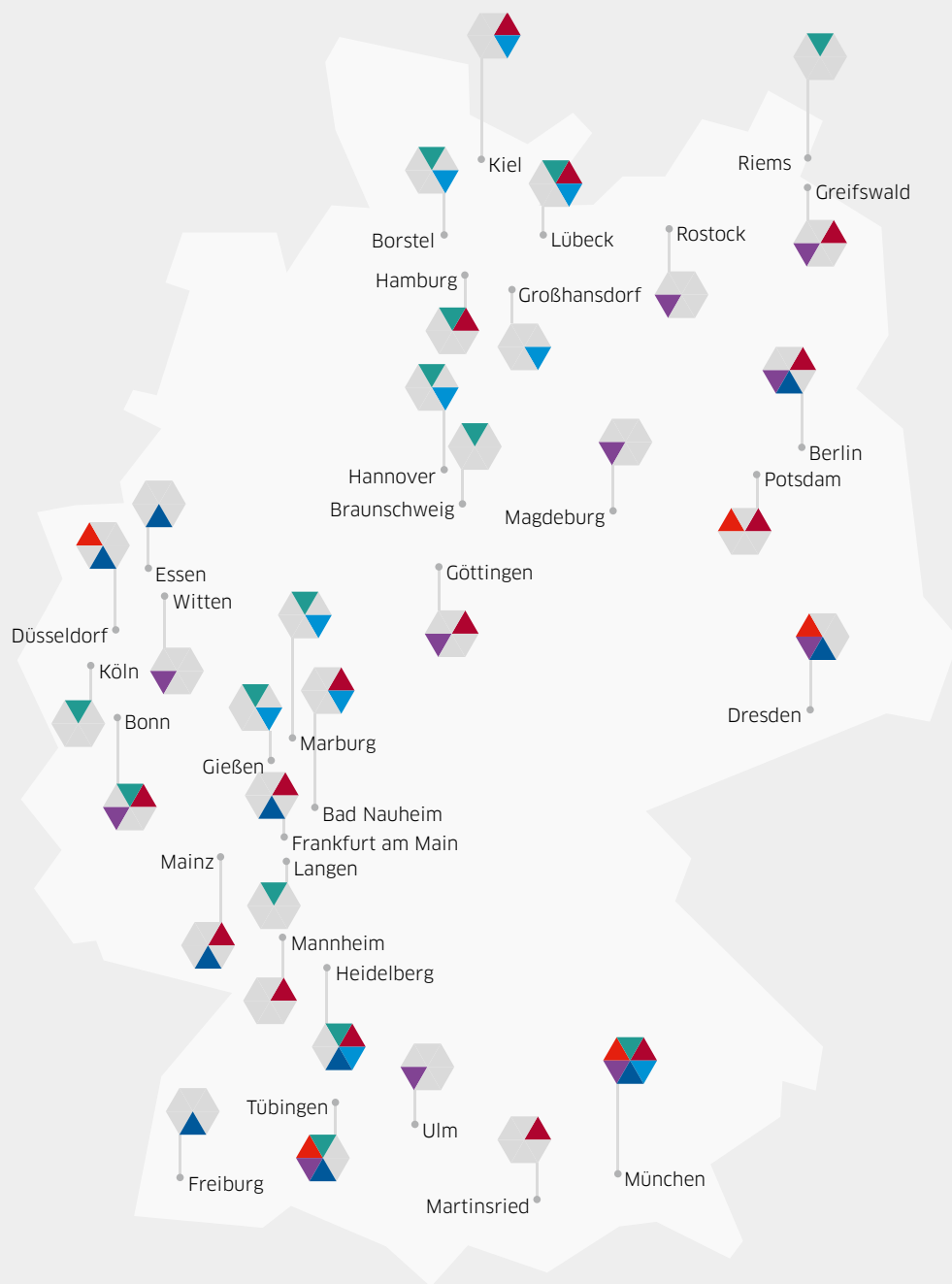
LESERSERVICE

info@dzg-magazin.de

www.dzg-magazin.de



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



- ▼ 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)



EINE VERNETZTE FORSCHUNG
SORGT FÜR DURCHBRÜCHE IM KAMPF
GEGEN VOLKSKRANKHEITEN.

DAS STICHWORT LAUTET:
TRANSLATION.

