

# BLUT

MAGAZIN DER DZG - DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

#2 2023

## SYNERGIE

FORSCHEN FÜR GESUNDHEIT

Leukozyten-  
leicht erhöht  
Vitamin D-  
im Normbereich





#2  
2023

BLUT ÜBERNIMMT IM MENSCHLICHEN KÖRPER VIELE WICHTIGE FUNKTIONEN: VON DER VERSORGUNG MIT SAUERSTOFF BIS ZUM AUSGLEICH DER KÖRPERTEMPERATUR. ES IST MEDIUM FÜR MEDIKAMENTE UND GIBT WICHTIGE EINBLICKE IN DEN KÖRPER, MACHT DIE DIAGNOSTIK VON KRANKHEITEN MÖGLICH SOWIE DIE ÜBERWACHUNG UND OPTIMIERUNG VON THERAPIEN. DIE DZG ARBEITEN AN VIELFÄLTIGEN FRAGESTELLUNGEN, BEI DENEN BLUT HILFT, DIE ANTWORTEN ZU FINDEN.



DEUTSCHE ZENTREN DER  
GESUNDHEITSFORSCHUNG

# INHALT

---

VORWORT Gemeinsam von der Spitzenforschung in die Translation	2
TITELTHEMA Blut	4
WANDEL Viren im Anflug	10
BIG DATA Verräterische Zellen	16
ALTERN Risikofaktor: CHIP-Mutationen	22
OPTIMIERUNG Dem Tumor auf der Spur	28
AUSTAUSCH Von der extrakorporalen Atmung zur künstlichen Lunge	34
DURCHBRUCH Künstliche Hormone erleichtern das Abnehmen	40
NEUES DZG Mentale Gesundheit im Fokus	46
ZUSAMMENARBEIT Wissen teilen - Innovation fördern	48
MITTEILUNGEN, TERMINE UND EHRUNGEN	50
IMPRESSUM	52



KOSTENLOS  
BESTELLEN:  
[DZG-MAGAZIN.DE/  
ABONNEMENT](https://www.dzg-magazin.de/abonnement)

# 2

## VORWORT

### Gemeinsam von der Spitzenforschung in die Translation

Prof. Dr. Dr. h.c. mult.  
Martin Hrabě de Angelis  
Sprecher der DZG



# 10

## WANDEL

### Viren im Anflug

Stechmücken können gefährliche Krankheitserreger übertragen - durch den Klimawandel vermehrt auch in nördlichen Breiten.



# 22

## ALTERN

### Gefährliche Blutzellen

Die eigenen Blutzellen können Herz und Gefäßen schaden: DZHK-Forschende sind den Veränderungen auf der Spur.



# 4

## TITELTHEMA

### Blut

Blutbilder geben wichtige Einblicke in den Körper.

# 16

## BIG DATA

### Verräterische Zellen

In Zukunft soll eine Blutuntersuchung die Diagnostik von Alzheimer möglich machen. DZG-Forschende suchen mit Big Data nach Mustern.

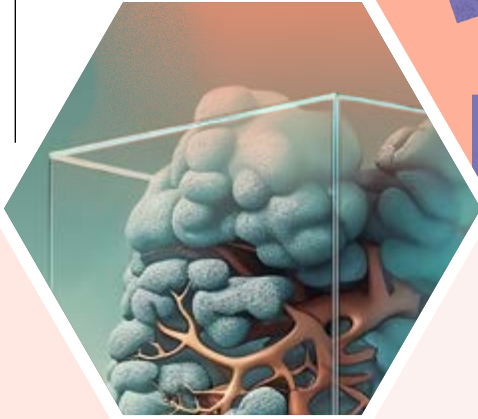


# 34

## AUSTAUSCH

### Von der extrakorporalen Atmung zur künstlichen Lunge

Im DZL wird daran gearbeitet, die Erfolgsaussichten der ECMO zu verbessern – und es soll eine implantierbare Kunstlunge entstehen.



# 28

## OPTIMIERUNG

### Dem Tumor auf der Spur

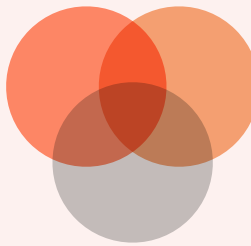
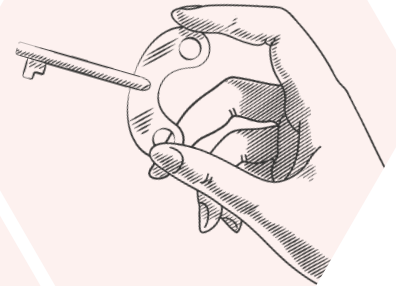
Liquid Biopsies zeigen, wie gut eine Krebstherapie wirkt – so kann man diese frühzeitig anpassen.

# 40

## DURCHBRUCH

### Künstliche Hormone erleichtern das Abnehmen

Eine neue Generation von Medikamenten wird zum „Gamechanger“ bei der Behandlung von Adipositas und Typ-2-Diabetes.



# 48

## ZUSAMMENARBEIT

### Wissen teilen – Innovation fördern

Mit dem neuen Innovation Fund fördern die DZG den wissenschaftlichen Austausch untereinander.

# 46


## NEUES DZG-MITGLIED

### Mentale Gesundheit im Fokus

Das Deutsche Zentrum für Psychische Gesundheit setzt sich für die Prävention, Diagnose und Behandlung psychischer Störungen ein.



SIE FINDEN UNS ONLINE  
BEI INSTAGRAM, FACEBOOK  
ODER UNTER:  
[WWW.DZG-MAGAZIN.DE](http://WWW.DZG-MAGAZIN.DE)



#  
INTERNATIONAL GELTEN DIE DZG  
ALS BEST-PRACTICE-MODELL.  
WELTWEIT ARBEITEN VIELE  
FORSCHUNGSEINRICHTUNGEN  
MIT DEN DZG ZUSAMMEN.

# GEMEINSAM VON DER SPITZENFORSCHUNG IN DIE TRANSLATION

**Liebe Leserin, lieber Leser,**

neue Ansätze gegen die großen Volkserkrankungen entwickeln – daran arbeiten die bestehenden sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung seit mehr als einem Jahrzehnt sehr erfolgreich. Aktuell kommen zwei neue Zentren dazu: Das Deutsche Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG), das sich in dieser Ausgabe vorstellt, und das Deutsche Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ). Das Erfolgsmodell der DZG ist die translationale Forschung: Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus der Grundlagenforschung arbeiten eng mit Ärztinnen und Ärzten aus Kliniken oder Praxen zusammen – mit dem Ziel, medizinische Innovationen möglichst schnell in die Anwendung zu bringen.

Diese Kooperation trägt reichlich Früchte. So gab es bereits entscheidende wissenschaftliche Highlights und Durchbrüche, von denen einige in den vergangenen Ausgaben von SYNERGIE vorgestellt wurden. Dieses Heft steht unter der Überschrift „Blut“ – ein besonderer Saft, der in der Forschung der DZG eine wichtige Rolle spielt. Beispielsweise können Blutuntersuchungen frühzeitig anzeigen, wie gut eine Krebstherapie wirkt, oder dabei helfen, Alzheimer zu diagnostizieren. Für die Entwicklung einer künstlichen Lunge werden die Auswirkungen der verwendeten Endothelzellen auf das Blut untersucht. Sogenannte CHIP-Mutationen im Blut können Herz-Kreislauf-Erkrankungen ankündigen, sodass eine gezielte Therapie erfolgen kann. Blut dient aber auch als Transportmittel: Auf der einen Seite für gefährliche Krankheitserreger, die über Stechmücken in das Blut weitergegeben werden – hier werden intensiv neue Methoden zur Eindämmung der Ausbreitung sowie neue Impfstoffe erforscht. Auf der anderen Seite werden Botenstoffe im Blut transportiert. Durch Nutzung dieses Mechanismus konnte mit den sogenannten Dual- und Polyagonisten ein neues und vielversprechendes Behandlungskonzept entwickelt werden. Ein dualer Agonist hat gerade die Zulassung für die Behandlung von Diabetes und Adipositas erhalten.

Geheimnis des Erfolgs der DZG ist die enge Zusammenarbeit und das Erreichen der kritischen Masse mit verschiedenen Partnern deutschlandweit:

Außeruniversitäre Forschungseinrichtungen, Universitäten und Universitätskliniken arbeiten in den Deutschen Zentren gemeinsam an translationalen Zielen. Auch die enge Verbindung zu medizinischen Fachgesellschaften und Patientenvertreterinnen und -vertreter sowie die langfristige Förderung bei gleichzeitiger Flexibilität sind von entscheidender Bedeutung. Die Kooperation hat zu schlagkräftigen Zentren in der deutschen biomedizinischen Forschung geführt, die von wissenschaftlicher Exzellenz geprägt sind. International gelten die DZG als Best-Practice-Modell. Weltweit arbeiten viele Forschungseinrichtungen mit den DZG zusammen.

Solche Kooperationen führen auch zu Herausforderungen: Gilt es doch, Gesundheitsdaten aus verschiedenen Quellen zusammenzuführen. Zusätzlich sollen Daten weiteren Forschenden zugänglich gemacht werden. In Zeiten der Digitalisierung sind die verantwortungsvolle, krankheitsübergreifende Nutzung von Gesundheitsdaten und der Aufbau einer geeigneten Gesundheitsforschungsdateninfrastruktur von großer Bedeutung. Diesen Themen widmen sich die DZG seit Langem. Um zukunftsorientiert die beste Lösung für Deutschland zu entwickeln, werden die DZG weiterhin ihren Beitrag leisten sowie in enger Zusammenarbeit mit weiteren Organisationen, wie dem Netzwerk Universitätsmedizin (NUM), Lösungen entwickeln und implementieren.

Denn so kann unser oberstes Ziel noch besser erreicht werden: Menschen, die an einer bestimmten Erkrankung leiden oder ein erhöhtes Risiko dafür haben, zu helfen.

Ich wünsche Ihnen interessante Einblicke und spannende Momente mit dem neuen Heft.

**Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Martin Hrabě de Angelis**  
Sprecher der DZG

TITELTHEMA







# BLUT- BILDER

BLUT ÜBERNIMMT VIELE WICHTIGE FUNKTIONEN IM KÖRPER UND KANN EINBLICKE GEBEN, DIE FÜR DIE MEDIZINISCHE DIAGNOSTIK UNENTBEHRLICH GEWORDEN SIND.

# N

üchtern betrachtet ist das Blut, das durch unsere Venen und Arterien fließt, eine Substanz aus Zellen und flüssigen Bestandteilen, die physiologische Funktionen erfüllt. Doch schon Galenos von Pergamon sprach vor rund 1.800 Jahren vom „Sanguis vitae“, dem „Lebenssaft“. Er glaubte damals, dass das Blut vom Herzen aus in unseren Körper strömt und ihm seine Vitalität schenkt – ein Bild, das von der Faszination erzählt, die diese Flüssigkeit seit jeher ausstrahlt.

## 7.200 LITER STRÖMEN TÄGLICH DURCH UNSERE ORGANE

Nun ist heute längst sicher: Die Zellen des Blutes stammen nicht aus dem Herzen, sondern aus dem Knochenmark. Und das Herz spielt eine wichtige Rolle: Es pumpt den „Lebenssaft“ unser gesamtes Leben lang durch den Körper – rund 7.200 Liter strömen täglich durch das Organ. Und während unser Blut unaufhörlich in Bewegung ist, übernimmt es mindestens ein Dutzend wichtiger Funktionen. Es versorgt den menschlichen Körper mit Sauerstoff und gibt in der Lunge Kohlendioxid ab, damit dieses ausgeatmet werden kann. Es transportiert Hormone zu den Zellen, in denen sie gebraucht werden, und bringt Nährstoffe aus der Nahrung, die wir zu uns nehmen, in Gewebe und Organe. Es hilft, Krankheitserreger abzuwehren und gleicht unsere Körpertemperatur aus. Über das Blut werden Abfallprodukte des Stoffwechsels entsorgt und es dient als Puffer, um das Säure-Basen-Gleichgewicht im Körper zu regulieren und aufrechtzuerhalten.

Zu sehen bekommen wir es meist nur, wenn wir uns verletzen: Dann wird die Blutgerinnung aktiv, bei der spezielle Zellen und Proteine die Blutung stoppen. Oder wenn uns Blut abgenommen wird – eine der wichtigsten Methoden zur Diagnostik in der Medizin. Im „Blutbild“ kann man die Anzahl und Art der Zellen in der Flüssigkeit feststellen, es kann helfen, Anämien, Infektionen, Diabetes oder Blutkrankheiten zu erkennen. Unser Blut kann viel über unseren Körper aussagen. Wenn bestimmte Enzymwerte erhöht sind, kann das auf Probleme der Leber oder der Nieren hinweisen. Ungleichgewichte bei Elektrolyten oder Mineralien deuten auf Nierenkrankheiten oder Hormonstörungen hin. Sind Proteine wie Troponin erhöht, kann das Herz-

#

**DIE ZELLEN DES  
BLUTES STAMMEN  
NICHT AUS  
DEM HERZEN,  
SONDERN AUS DEM  
KNOCHENMARK**



probleme anzeigen, erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte vergrößern das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall. Auch Infektionen mit HIV, Hepatitis-Viren, SARS-CoV-2, dem West-Nil-Virus sowie anderen krankheitserregenden Viren, Bakterien und Parasiten sind im Blut nachweisbar, genau wie Proteine, die auf Hirnerkrankungen hinweisen.

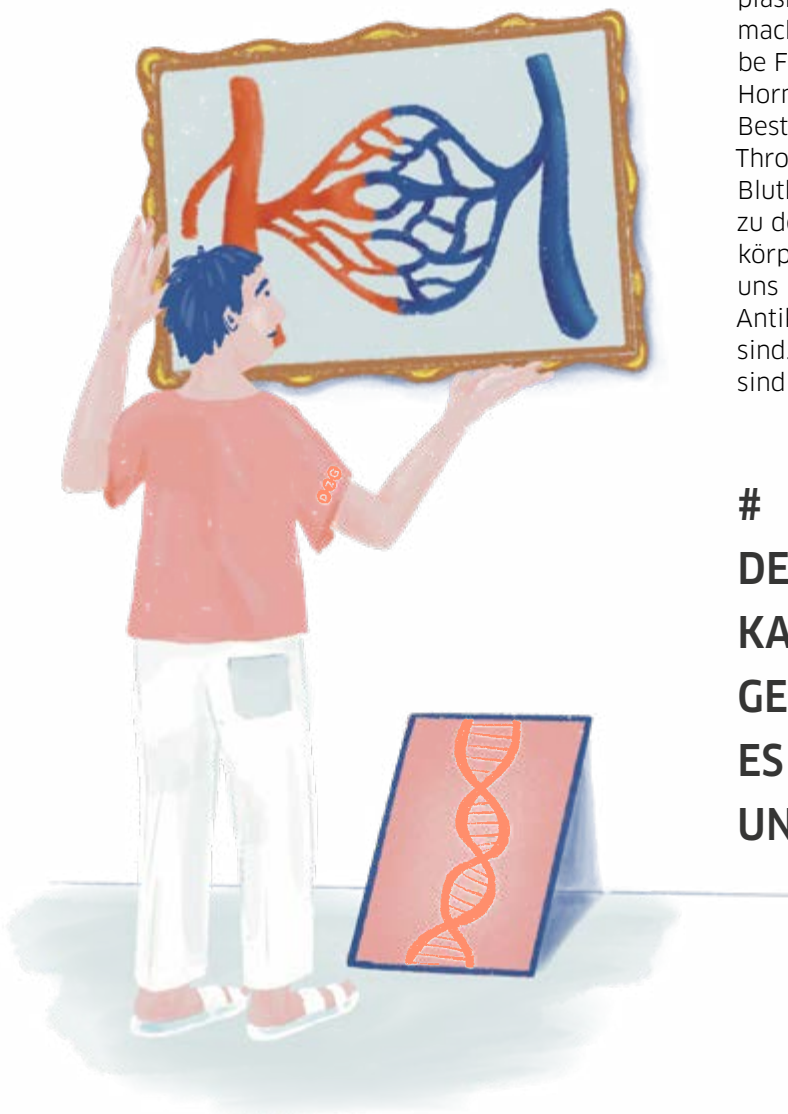
### „BLUTBILD“ KANN ERKRANKUNGEN ANZEIGEN

Autoimmunerkrankungen werden durch den Nachweis entsprechender Antikörper diagnostiziert, wie bei Lupus oder rheumatoider Arthritis. PSA, das Prostata-spezifische Antigen, zeigt Prostatakrebs an, der

Tumormarker CA-125 ist bei Eierstockkrebs erhöht. Mangelt es dem Körper an Vitaminen und anderen Nährstoffen, ist das ebenfalls im Blut erkennbar. Und schließlich sind genetische Tests möglich, etwa bei der Suche nach der BRCA-Mutation, die mit einem erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs in Verbindung steht. Auch das Blut selbst kann erkranken: Dann lautet die Diagnose beispielsweise Gerinnungsstörung, Blutarmut oder Blutkrebs. Der Begriff „Blutbild“ kann also wörtlich genommen werden: Es liefert uns ein Bild unserer Gesundheit, beziehungsweise von – möglichen – Störungen und Erkrankungen.

Zusammengesetzt ist das menschliche Blut aus Blutplasma und festen Bestandteilen. Das Blutplasma macht etwas mehr als die Hälfte aus. Es ist eine gelbe Flüssigkeit, die aus Wasser, Nährstoffen, Proteinen, Hormonen und Abfallprodukten besteht. Die festen Bestandteile, das sind Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Erythrozyten, die sogenannten roten Blutkörperchen, bringen Sauerstoff von den Lungen zu den Zellen im Körper. Leukozyten, die weißen Blutkörperchen, helfen als Teil des Immunsystems dabei, uns vor Infektionen zu schützen – daran sind auch Antikörper beteiligt, die ebenfalls im Blut vorhanden sind. Thrombozyten, die sogenannten Blutplättchen, sind wichtig für die Gerinnung.

#  
**DER BEGRIFF „BLUTBILD“  
 KANN WÖRTLICH  
 GENOMMEN WERDEN:  
 ES LIEFERT UNS EIN BILD  
 UNSERER GESUNDHEIT.**



Im Jahr 1901 entdeckte der österreichische Wissenschaftler Karl Landsteiner vier Blutgruppen: A, B, AB und O. Mit der Entdeckung machte er Bluttransfusionen weitaus sicherer und bekam für seine Arbeit im Jahr 1930 den Nobelpreis für Medizin verliehen. Es gibt weitere Systematisierungen, aber seine ist die bekannteste und am meisten verbreitete. Die vier Gruppen im „ABO“-System werden auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen durch spezifische Antigene bestimmt: Eiweißmoleküle oder Zuckerstrukturen, die als Marker auf den Zellen sitzen und vom Immunsystem erkannt werden können. Blutgruppen sind genetisch festgelegt, werden also von Eltern an ihre Kinder vererbt.

Es finden sich zwei Gruppen von Antigenen auf den roten Blutkörperchen: A-Antigene und B-Antigene. Blutgruppe A bedeutet, dass nur A-Antigene zu finden

sind, bei Gruppe B sind es ausschließlich B und bei AB beide. Blutgruppe O liegt vor, wenn ein Mensch keines dieser Antigene trägt. Sie oder er kann dann fast an alle anderen Personen Blut spenden – die fehlenden Antigene lösen keine Immunreaktion bei der Empfängerin oder dem Empfänger aus. Auf die Kompatibilität zu achten, ist enorm wichtig, denn die bei einer Immunreaktion gebildeten Antikörper können die roten Blutkörperchen des Spenderbluts angreifen und damit schwere Komplikationen auslösen.

Bluttransfusionen werden bei Operationen eingesetzt, aber auch bei Verletzungen oder Erkrankungen des Blutes. Dabei ist wichtig, dass die Flüssigkeit optimal konserviert und getestet wird. Auch in diesen Bereichen hat die Medizin in den vergangenen 100 Jahren riesige Fortschritte gemacht, wodurch das Risiko von Bluttransfusionen drastisch gesenkt werden konnte.

## EXKURS - GESCHICHTE DER BLUTUNTERSUCHUNG

Die heute übliche Analyse von Blut ist erst durch Methoden möglich geworden, von denen viele nicht älter als rund 100 Jahre sind. Dabei reicht die Geschichte der Blutdiagnostik viel weiter zurück: Es wird vermutet, dass bereits im alten Ägypten Blutuntersuchungen vorgenommen wurden. Aufzeichnungen auf Papyrus aus dem 16. Jahrhundert vor Christus weisen darauf hin. Sicher ist: Mehr als 3.000 Jahre später brachte die Erfindung des Mikroskops einen Durchbruch, denn mit ihm konnte man die Zellen des Blutes genau beobachten und das Wissen über die Zusammensetzung der Flüssigkeit wuchs rasant. Die Weiterentwicklungen von Technologie und Biochemie im 20. Jahrhundert haben schließlich zu den Möglichkeiten geführt, welche die moderne Medizin heute nutzen kann. Dazu gehören die Entschlüsselung der DNA oder die Behandlungen von Krankheiten des Blutes, beispielsweise per Stammzelltherapie bei Leukämie.



## EIN WEITERES BLUTGRUPPENSYSTEM: DER RHESUS-FAKTOR

Ein weiteres Blutgruppensystem, das ebenfalls genetisch festgelegt ist, aber andere Antigene auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen berücksichtigt, basiert auf dem sogenannten Rhesus-Faktor. Der spielt unter anderem dann eine Rolle, wenn eine Rhesus-Unverträglichkeit einer schwangeren Frau gegenüber ihrem ungeborenen Kind vorliegt. Der Australier James Christopher Harrison, geboren 1936, wurde als „Man with the golden arm“ bekannt, weil mit seiner Hilfe die Rhesus-Inkompatibilität behandelt werden konnte: Sein Blut enthielt einen dafür wichtigen Antikörper. Mit seinen Blutspenden machte Harrison die Behandlung von 2,4 Millionen Kindern möglich und hat Tausenden von ihnen das Leben gerettet. In mehr als 60 Jahren – bis zur vorgeschriebenen Altersbeschränkung – spendete er insgesamt 1.173 Mal Blut und Plasma.

#

## WAS ES IMMER BRAUCHT, SIND SPENDERINNEN UND SPENDER.

Doch was es immer braucht, sind Spenderinnen und Spender: Laut dem Deutschen Roten Kreuz besteht hierzulande der Bedarf an täglich 15.000 Blutspenden. Der demografische Wandel spielt mit hinein: Dass es mehr ältere Menschen gibt, bedeutet, dass mehr Blut gebraucht wird, während die Bereitschaft junger Menschen zur Spende eher sinkt. Nur 3,5 Prozent der Menschen in Deutschland spenden und die Bereitschaft dazu ist in der Coronapandemie weiter gesunken. Dabei benötigt statistisch betrachtet jede oder jeder dritte Bundesbürgerin oder Bundesbürger einmal im Leben ein Blutprodukt.

Es wird auch deshalb intensiv an der Produktion von künstlichem Blut gearbeitet. Im Jahr 2022 hat ein britisches Forscherteam der Universität Bristol erstmals erfolgreich rote Blutkörperchen auf zwei Menschen übertragen, für die es Stammzellen verwendete, die im Labor aus Blutspenden gezüchtet wurden. Diese könnten unter anderem Patientinnen und Patienten mit Sichelzellenanämie helfen, bei denen sich die roten Blutkörperchen verformen und die deshalb langfristig auf Spenden angewiesen sind. Die produzierten Mengen sind noch gering: Gerade einmal zwei bis drei

Teelöffel waren es in diesem Fall. In Dresden konnte ein Team um den Transfusionsmediziner Torsten Tonn von der Technischen Universität rund einen Fingerhut voll roter Blutkörperchen herstellen. Künstliches Blut könnte nicht nur viel menschliches Spenderblut ersetzen, es könnte auch einfacher zu konservieren und länger haltbar sein – und viele Leben retten.

Forscherinnen und Forscher an den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) beschäftigen sich in zahlreichen Projekten mit unserem Blut. Der Lebenssaft birgt noch viele Geheimnisse – und Entwicklungen in Wissenschaft und Technik haben neue Möglichkeiten aufgetan, um Krankheiten besser zu verstehen, zu erkennen und zu behandeln. Beispiele dafür finden sich in diesem Heft. ◊ Text: Juliane Gringer



# VIREN IM ANFLUG

WANDEL

**BLUTSAUGENDE STECHMÜCKEN  
KÖNNEN GEFÄHRLICHE KRANKHEITSERREGER  
ÜBERTRAGEN – IM ZUGE DES KLIMAWANDELS  
VERMEHRT AUCH IN NÖRDLICHEN BREITEN.  
INTENSIVES MONITORING UND NEUE METHODEN  
ZUR VEKTORKONTROLLE SIND GEFRAGT.**



**WEST-NIL-VIRUS**

Das seit 1937 bekannte West-Nil-Virus kommt sowohl in tropischen als auch in gemäßigten Gebieten vor. Es wird durch Stechmücken übertragen und infiziert hauptsächlich Vögel, aber auch Menschen, Pferde und andere Säugetiere. Die Infektion beim Menschen verläuft in circa 80 Prozent der Fälle symptomlos.

erst das fiese Sirren und dann ein Stich – gefolgt von quälendem Juckreiz, der mitunter tagelang anhält: Mücken können einem den schönsten Sommerabend vermiesen. Doch nicht nur das: Mit steigenden Durchschnittstemperaturen erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit, dass sich in den Plagegeistern sogar hierzulande Parasiten und Viren vermehren und von infizierten Tieren oder Menschen auf andere übertragen werden. Das zoonotische West-Nil-Virus etwa, einst nur in den Tropen beheimatet, gelangte mit Zugvögeln schon bis nach Deutschland. Zwar ist es bisher nur im Raum Berlin-Brandenburg und um Leipzig verbreitet, 2019 aber wurden erstmals auch Menschen infiziert. Übertragen wird der Erreger von diversen kleinen Blutsaugern – darunter leider auch die heimische, gemeine Stechmücke *Culex pipiens*. Immer heißere Sommer haben zudem dazu geführt, dass sich auch die Überträger, sogenannte Vektoren, hier wohl fühlen. Die asiatische Tigermücke *Aedes albopictus* zum Beispiel – wichtiger Vektor des Dengue-, Zika- und Chikungunya-Virus, *Culex quinquefasciatus* oder die Gelbfiebermücke *Aedes aegypti* sind schon da.

**TROJANISCHES PFERD**

Was muss eine Mücke mitbringen, um ein guter Vektor zu sein? Und was passiert, wenn bislang harmlose Mücken zu „trojanischen Pferden“ für exotische Parasiten und Viren werden? Fragen wie diesen geht die DZIF-Forscherin Professor Esther Schnettler am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg mit ihrer AG „Mücken-Virus-Interaktion“ nach. Sie arbeitet mit Kolonien von *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* sowie *Culex quinquefasciatus* und weiteren *Culex*-Arten aus deutschen Wildfängen.

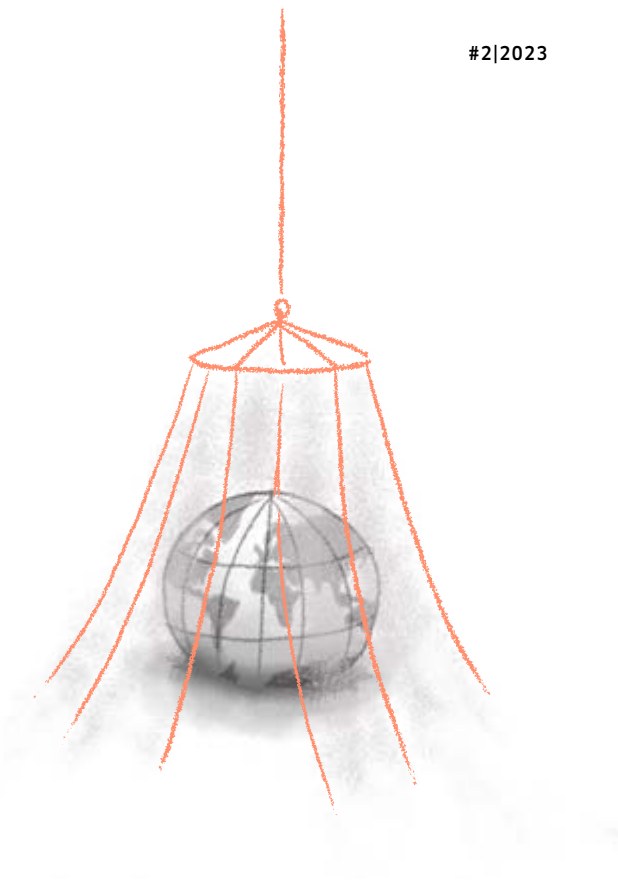
In der Natur werden Mücken meistens zwei bis sechs Wochen alt, können theoretisch aber auch Monate leben. Die Entwicklung vom Ei bis zum ausgewachsenen Insekt dauert, je nach Spezies und Temperatur, etwa 16 Tage. „Um die Vektorkompetenz zu prüfen, übertragen wir die viralen Erreger auf bestimmte

Stechmückenarten. Dazu fischen wir drei bis sieben Tage alte erwachsene Tiere mit einem Ministaubsauger aus dem Käfig und suchen die Weibchen heraus, denn nur sie saugen Blut“, erklärt die Biologin. Im Hochsicherheitslabor bekommen die „Probandinnen“ dann ihre infektiöse Blutmahlzeit. Sind ihre Bäuche vom Blut rot angeschwollen, werden sie für 14 bis 21 Tage in einen Inkubator gesetzt, der – je nach Fragestellung – auf 18, 21, 24 oder 27 Grad Celsius temperiert ist und leckere Zuckerlösung bereithält. „Anschließend untersuchen wir Körper und Speichel, um herauszufinden, wie viele Mücken sich infiziert haben und ob sie auch in der Lage sind, den Erreger über ihren Speichel weiterzugeben.“

### VEKTORKOMPETENZ

Die Vektorkompetenz lässt sich aus dem Verhältnis von Infizierten zu Nicht-Infizierten errechnen. Zusammen mit der Abteilung Arbovirologie und Entomologie fanden sie unter anderem heraus, dass keine einzige mitteleuropäische Culex-Art in der Lage ist, das Zika-Virus zu übertragen. Im Gegensatz dazu war jedoch der Speichel aller Aedes-Arten infektiös. Der von Aedes albopictus, die als blinde Passagiere mit Touristen und dem Frachtverkehr regelmäßig aus Südeuropa einreisen, allerdings erst bei 27 Grad.

Mücken werden vom Kohlendioxid in der Atemluft des Menschen angezogen. Dass manch einer extrem häufig gestochen wird, kann an seinem individuellen Duft liegen – und sich im Laufe des Lebens wieder ändern, da die Hormonzusammensetzung den Körpergeruch beeinflusst. „Abhängig von der Spezies haben Mücken bestimmte Duftvorlieben. Was auch Sinn macht, denn manche Arten ziehen ja Vögel dem Menschen vor“, so Schnettler. Was lässt sich tun, um die Verbreitung von invasiven Mückenarten und ihren infektiösen „Untermietern“ einzuschränken? Ein Monitoring entlang der Fernstraßen vom Süden in den Norden gibt es bereits. Auf Raststätten und Parkplätzen sind Wasserbehälter mit einem mücken-spezifischen Toxin aufgestellt, um die Mücken anzulocken, abzutöten und auszählen zu können. Die Brutstätten der Insekten finden sich in Seen, Pfützen und Regentonnen in Gärten: Diese Orte einer vollständigen Vektorkontrolle zu unterziehen, indem sie mit Insektiziden besprüht werden, ist weder möglich noch erstrebenswert, denn Stechmücken sind wichtiger Bestandteil der Speisepläne von Vögeln und Fledertieren. Die eine Methode wird es also nicht geben, meint Esther Schnettler. „Ein Impfstoff ist klar die beste Wahl, wenn ein Erreger nur auf den Menschen übertragen wird. Sind auch andere Spezies betroffen, wie bei den zoonotischen Viren, wird das sehr kompliziert.“ Wird ein Virus dagegen gleich von mehreren Mückenarten übertragen, ist ein Vakzin schon wieder eine gute Option, denn die Vektorkontrolle ist in diesem Fall schwierig.







2



3

**1** Mückenforschung im Insektarium des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin: Um weibliche von männlichen Mücken zu trennen, werden die Tiere mit Kohlenstoffdioxid-Gas betäubt und anschließend unter dem Binokular sortiert.

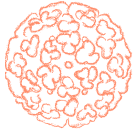
**2** Die Verbreitung von Infektionen mit dem West-Nil-Virus und anderen gefährlichen Viren wird über viele Jahre hinweg beobachtet: geografische Verbreitung gemeldeter West-Nil-Virus-Infektionen im Menschen in den Jahren ■ 2023, ■ 2022, und ■ 2013-2020.

**3** Für Esther Schnettler sind Stechmücken hochinteressante Forschungsobjekte, über die man gerade in Zeiten des Klimawandels möglichst viel wissen sollte.

#

**IM GLOBALEN SÜDEN STELLEN SICH GANZ ANDERE PROBLEME: EIN MALARIA-IMPfstoff IST NOCH NICHT GEFUNDEN UND RESISTENZEN GEGEN INSEKTIZIDE, MIT DENEN MOSKITONETZE BEHANDELT SIND, NEHMEN ZU.**





#### CHIKUNGUNYA-VIRUS

Chikungunya wird von Stechmücken in Afrika, Asien und Amerika auf den Menschen übertragen. Zu den Reservoirwirten des Virus gehören Affen und Nagetiere. Da die Krankheit ähnliche Symptome wie Dengue und Zika verursacht, wird sie oft falsch diagnostiziert. Derzeit gibt es weder einen zugelassenen Impfstoff noch eine spezifische Behandlung für die Erkrankung.



#### DENGUE-VIRUS

Viele der schätzungsweise 100 bis 400 Millionen Infektionen pro Jahr weltweit verlaufen asymptomatisch oder rufen nur leichte Erkrankungen hervor. Das durch die Weibchen der Gelbfiebermücke oder Asiatischen Tigermücke übertragene Virus, das in tropischen und subtropischen Klimazonen verbreitet ist, kann aber auch schwerere Fälle und sogar den Tod verursachen.



#### MALARIA

Die von einzelligen Parasiten der Gattung Plasmodium hervorgerufene Krankheit Malaria wird heutzutage hauptsächlich in den Tropen und Subtropen durch den Stich einer weiblichen Stechmücke der Gattung Anopheles übertragen. Fast die Hälfte der Weltbevölkerung ist von Malaria bedroht. 2021 erkrankten weltweit schätzungsweise 247 Millionen Menschen, 600.000 starben – über 95 Prozent davon in Afrika, ein Großteil Kinder unter fünf Jahren.



#### ZIKA-VIRUS

Das Zika-Virus wird mit dem Guillain-Barré-Syndrom, Neuropathie und Myelitis, mit Früh- und Fehlgeburten sowie Fehlbildungen wie Mikrozephalie bei Neugeborenen in Zusammenhang gebracht. Die meisten Infizierten bleiben aber symptomlos. Ursprünglich aus dem tropischen Afrika stammend, kommt das hauptsächlich durch Aedes-Mücken übertragene Virus heute in der gesamten tropischen Klimazone und aufgrund Verschleppung durch Reisende auch in anderen Klimazonen wie Europa vor.

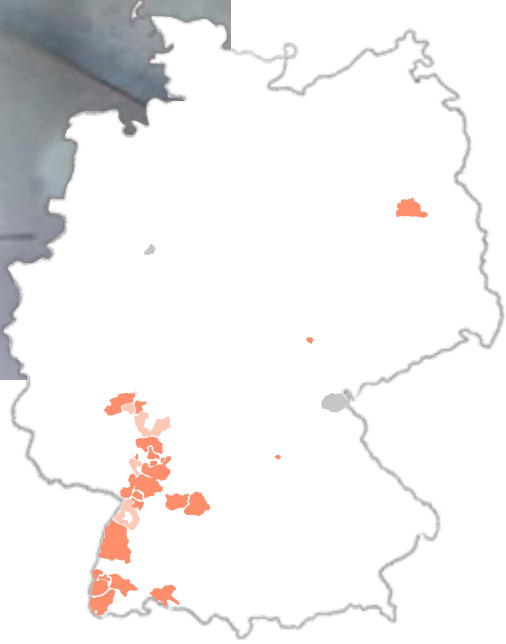
Schnettlers Team sucht Wege, die Mücke nicht zu töten, sondern ihr Immunsystem durch andere Mikroben so aufzustacheln, dass sie die Erreger nicht mehr so effizient übertragen kann. Der Mückenspeichel und das „Probing“ – erste feine Stiche des Insekts, um ein Blutgefäß in der Haut seines Opfers zu finden – scheinen die Erreger noch infektiöser zu machen. „Offenbar werden dadurch Immunzellen angelockt, die von den Viren gekapert werden und ihnen erlauben, sich schneller im Körper zu verteilen.“ Der Gedanke, den Stich sofort gezielt zu behandeln, um das zu verhindern, ist also naheliegend.

### INSEKTIZIDRESISTENZEN

Während man sich in Europa Sorgen über die Ausbreitung von tropischen Mücken und Erregern macht, stellen sich im globalen Süden, wo die Malaria, ausgelöst durch den Mückenparasiten Plasmodium falciparum, ständiger Begleiter der Menschen ist, ganz andere Probleme: Ein effektiver Impfstoff ist noch nicht gefunden und die wichtigsten Überträger der Plasmodien entwickeln zunehmend Resistenzen gegen Pyrethroid-Insektizide, mit denen Moskitonetze behandelt sind. Die Wirkstoffe zielen auf das Nervengewebe und töten die Mücken schnell durch Lähmung – zumindest sollen sie das tun.

Bereits zum zweiten Mal erhielt Dr. Victoria Ingham, Leiterin der Nachwuchsgruppe „Translationale Malaria-Forschung“ am Universitätsklinikum Heidelberg, umfangreiche Forschungsgelder. Diesmal 1,5 Millionen Euro vom Europäischen Forschungsrat, um die Auswirkungen alter und neuer Insektizide auf die Vektorkompetenz Malaria-relevanter Mücken zu untersuchen. Dazu setzt sie sowohl molekularbiologische als auch bioinformatische Methoden ein. Ingham geht davon aus, dass die zunehmende Resistenz auch daher rührt, dass die Mücken bereits während ihres Entwicklungszyklus mehrfach mit Insektiziden in Berührung kommen. „Bei der Analyse Hunderter Transkriptomte resistenter und nicht-resistenter afrikanischer Anopheles-Populationen – also der Gesamtheit aller zu einem bestimmten Zeitpunkt in diesen Populationen exprimierter und in RNA umgeschriebener Gene – entdeckten wir zudem hochregulierte Gene, die offenbar an bisher unbekanntem Resistenzmechanismen beteiligt sind.“ So bilden resistente Anopheles-gambiae-Stämme etwa ein sensorisches Anhängselprotein (SAP2), das an den Beinen der Mücke sitzt und sie schützt. Blockiert man dieses Protein mit kleinen Molekülen, kann man die Mücken wieder sensibler gegen Insektizide machen. In Form einer App will Ingham die relevanten Transkriptom-Daten nun Forscherinnen und Forschern zur Verfügung stellen, um Resistenzen entgegenzuwirken.

Im Hochsicherheitslabor werden Asiatische Tigermücken über eine Blutmahlzeit mit Viren infiziert, um die Vektorkompetenz der Mücken zu testen.



WANDEL

**REALES RISIKO**

Es ist noch nicht lange her, da war auch der Mittelmeerraum Malariagebiet. Dass Italien in den 1970er-Jahren von der WHO für malariafrei erklärt werden konnte, ist größtenteils auf die Trockenlegung von Sümpfen, massives Versprühen des Insektizids DDT und die Verteilung von Medikamenten zurückzuführen. „Ich halte es deshalb für unwahrscheinlich, dass Malaria durch den Klimawandel zurückkehren wird“, sagt Victoria Ingham. „Aber durch die Ausbreitung der Aedes-Mücken werden Viren wie Dengue oder Chikungunya ein sehr reales Risiko.“

○ Text: Catarina Pietschmann

**VORKOMMEN DER ASIATISCHEN TIGERMÜCKE IN DEUTSCHLAND**

- etablierte Populationen
- neue Populationen
- eliminierte Populationen

#

**ES IST UNWAHRSCHEINLICH,  
DASS MALARIA ZURÜCKKEHRT, ABER DURCH  
DIE AUSBREITUNG DER AEDES-MÜCKEN  
WERDEN DENGUE ODER CHIKUNGUNYA EIN  
SEHR REALES RISIKO.**



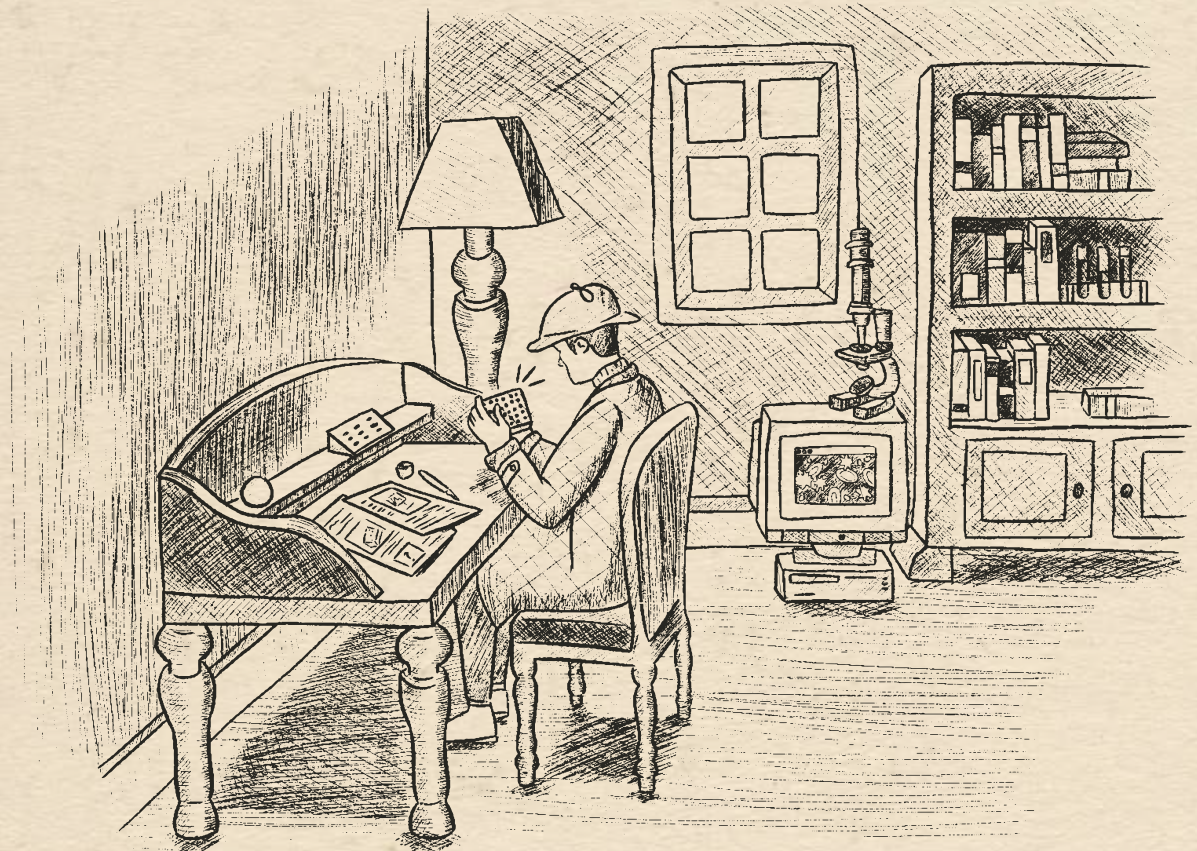
OKT  
23D Z  N ESONDER-  
AUSGABE

DEUTSCHES ZENTRUM FÜR NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN

VERRÄTERISCHE  
ZELLEN

EINE BLUTUNTERSUCHUNG SOLL KÜNFTIG HELFEN,  
ALZHEIMER ZU DIAGNOSTIZIEREN – BISLANG SIND DAFÜR  
AUFWENDIGE TESTS ERFORDERLICH. MIT BIG-DATA-METHODEN  
UND VIEL HANDWERK SUCHEN FORSCHENDE AM DZNE NACH  
AUFFÄLLIGEN MUSTERN IM BLUT VON KRANKEN.

BIG DATA







**D**as Rätsel ist in einer unscheinbaren Box ausgebreitet – einer Kassette mit mehr als 220.000 mikroskopisch kleinen Vertiefungen. In jeder von ihnen liegt ein winziger Bestandteil vom Blut, das zuvor einer Patientin oder einem Patienten abgenommen worden ist. Für Dr. Anna Aschenbrenner und Dr. Marc Beyer ist das der Ausgangspunkt ihrer Arbeit: Die Biomedizinerin und der Arzt suchen nach Indizien, die anzeigen, ob dieser Patient Alzheimer hat – und wenn ja, in welchem Stadium. Sie schauen sich viele Tausend einzelne Zellen an, um dabei mögliche gemeinsame Muster zu entdecken. Denn diese könnten künftig als Grundlage für eine Alzheimer-Diagnose dienen, die auf Blutproben beruht.

#

## IM BLUT PASSIERT INFOLGE DER ERKRANKUNG ETWAS UND WIR WOLLEN GENAU DIESE SPUREN IDENTIFIZIEREN.

„Wir gehen davon aus, dass die Entzündungen im Gehirn, die bei Alzheimer auftreten, mit klaren Spuren in den Immunzellen des Blutes einhergehen“, erklärt Anna Aschenbrenner den Ansatz.


Bis jetzt lässt sich Alzheimer vor allem im Gehirn selbst oder im Nervenwasser nachweisen. Dabei spielen primär Amyloid und Tau eine Rolle: zwei Proteine, die im Gehirn von Patientinnen und Patienten typische Verklumpungen bilden. „Unsere Hypothese ist, dass wir im Blut spezifische Kennzeichen der Erkrankung finden, die nicht zwingend etwas mit Tau und Amyloid zu tun haben“, sagt Marc Beyer. „Im Blut passiert infolge der Erkrankung etwas und wir wollen genau diese Spuren identifizieren.“

### TECHNISCHE HERAUSFORDERUNGEN

Die Suche nach diesen „kollateralen Folgen“ der Erkrankung, wie die beiden Forschenden sie nennen, ist typisch für einen vergleichsweise neuen Ansatz in der Medizinforschung: Die sogenannte Systemmedizin basiert auf der Erkenntnis, dass sich jede Krankheit auf den ganzen Körper auswirkt und man ihre Spuren also beispielsweise im Blut nachweisen kann. Neu ist diese Herangehensweise vor allem deshalb, weil sie gewaltige technische Herausforderungen mit sich bringt: Es geht um Unmengen von Daten, und die lassen sich nur mithilfe von speziellen Algorithmen und Hochleistungsrechnern überblicken. „Die Entwicklung auf diesem Feld verläuft rasant“, sagen Anna Aschenbrenner und Marc Beyer. Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn, an dem sie beide forschen, gehört bundesweit zu den Pionieren im Bereich der Systemmedizin.







# # DIE CHANCEN DES VERFAHRENS SIND WEIT GRÖßER ALS DAS RISIKO ZU SCHEITERN

In ihren Laboren arbeiten die dortigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit einer hochkomplexen Mischung aus Hightech und Handwerk. Am Anfang der Untersuchungen wird beispielsweise mit der Hand pipettiert, spätere Schritte übernehmen Roboter. Bei der Suche nach Alzheimer-Indikatoren im Blut konzentrieren sich die Forschenden auf bestimmte Immunzellen, nämlich die weißen Blutkörperchen. Sie werden separiert, danach werden die winzigen Molekülmengen vervielfältigt und schließlich regelrecht ausgelesen. Spezielle Geräte analysieren präzise, in welcher Zelle welche Gene aktiv sind. Das ergibt einen individuellen Fingerabdruck, der in der Forschung „Transkriptom“ genannt wird. Das ist ein Datensatz, der die Eigenschaften der Zelle präzise abbildet.

#  
**IN IHREN LABOREN  
ARBEITEN SIE MIT EINER  
HOCHKOMPLEXEN  
MISCHUNG AUS HIGHTECH  
UND HANDWERK.**

## TRANSKRIPTOME

Die Besonderheit: Dieses Transkriptom wird für jede Zelle individuell erstellt. Dadurch lässt sich ermitteln, in welchen konkreten Zellen es zu Auffälligkeiten kommt. Für diese Analyse wird künstliche Intelligenz benötigt: Sie durchforstet viele Gigabytes an Daten und fischt exakt jene Informationen heraus, die für die Lösung des Rätsels wichtig sein können. Wenn also im Transkriptom bei allen Kranken bestimmte Muster auftauchen, aber bei gesunden Probandinnen und Probanden nicht, könnten diese als winziges Detail die sprichwörtliche Stecknadel im Heuhaufen sein, nach der die Forschenden suchen.

Wie gut sich aus dem Blut Informationen über Gesundheit und Krankheit herauslesen lassen, haben Fachleute des DZNE in der Vergangenheit schon mehrfach bewiesen. Leukämie konnten sie daran erkennen, welche Gene in Blutzellen aktiv sind, und auch bei COVID-19 gewannen sie dank ihrer Technik wichtige Einblicke in den Krankheitsverlauf – allesamt Erfolge, die in Fachkreisen weltweit für Aufmerksamkeit sorgten.



Im Vergleich zu der Herausforderung, vor der die Forschenden jetzt stehen, waren das aber bloße Fingerübungen. Alzheimer über das Blut nachzuweisen, ist noch mal deutlich komplizierter – zumal Aschenbrenner und Beyer einen völlig anderen Ansatz verfolgen, als beim Nachweis sogenannter Biomarker, mit dem es schon reichlich Erfahrung gibt (siehe Kasten „Andere Spuren“). „Bei Infektionskrankheiten und Leukämie gibt es eine direkte Verbindung zu den weißen Blutkörperchen“, erklärt Marc Beyer. Bei Alzheimer sucht er mit seinen Kolleginnen und Kollegen nach einer indirekten Verbindung: Die Prozesse im Gehirn haben keinen direkten Einfluss auf das Blut und das Immunsystem des Gehirns funktioniert unabhängig vom Immunsystem im restlichen Körper. Alle Spuren im Blut wären also lediglich ein indirekte Abbild, quasi ein Spiegel der Prozesse im Kopf. Manche Skeptiker bezweifeln deshalb, dass eine Diagnose möglich ist, ohne die unmittelbar befallenen Organe zu untersuchen.

Beyer und Aschenbrenner hingegen sind überzeugt, dass die Chancen des Verfahrens weit größer sind als das Risiko zu scheitern – und hoffen allein schon aus ganz pragmatischen Gründen auf einen Durchbruch: „Ans Blut kommen wir gut heran, an das Gehirn nicht“, sagt Beyer. Tatsächlich ist die Medizin bislang auf komplizierte Verfahren angewiesen, um Alzheimer zu diagnostizieren. Idealerweise nehmen sie Bioproben von Patientinnen und Patienten – also beispielsweise Nervenwasser, das aber über eine aufwendige und unangenehme Punktion entnommen werden muss. Ließe sich Alzheimer nachweisen, indem die Genaktivitäten im Blut untersucht werden, wäre das eine gewaltige Vereinfachung.

## ANDERE SPUREN

Forschende des DZNE sind im Blut schon auf verschiedene Anzeichen für Alzheimer gestoßen. Sie fanden beispielsweise heraus, dass die Konzentration eines bestimmten Eiweißstoffes, der abgestorbenen Nervenzellen entstammt, bereits mehr als zehn Jahre vor dem Auftreten von Demenz-Symptomen ansteigt. Ähnliche Auffälligkeiten entdeckten sie bei sogenannten Entzündungsmarkern. Diese Befunde eröffnen Perspektiven für die Frühdiagnose. Und sie könnten auch helfen, neue Medikamente bereits im Frühstadium einer Alzheimer-Erkrankung zu testen.





## DIE RICHTIGEN BLUTPROBEN

Die Fachleute des DZNE, die diese Indikatoren im Blut suchen, müssen dafür eine entscheidende Hürde überwinden: Sie müssen die richtigen Blutproben auswählen, in denen sie nach den verräterischen Kennzeichen suchen. „Das klingt erst einmal trivial“, sagt Anna Aschenbrenner, „ist aber eine der wirklich kritischen Stellen in der Forschung.“ Mit ihren Kolleginnen und Kollegen greift sie auf die DELCODE-Studie zurück, bei der das DZNE federführend ist: Rund 1.000 Probandinnen und Probanden werden darin über Jahre hinweg untersucht, einige mit Demenzzymptomen, andere ohne. Und: Sie alle geben regelmäßig Blutproben ab. Die bilden jetzt die Grundlage für die Suche nach einem Alzheimer-Indikator im Blut.

„Problem Nummer eins ist, dass ältere Menschen oft an einer Reihe weiterer Krankheiten leiden, die sich ihrerseits auch im Blut widerspiegeln. Die müssen wir also aus unseren Daten herausrechnen“, erklärt Marc Beyer. „Und das zweite Problem ist, dass wir die Proben von den exakt richtigen Probandinnen und Probanden auswerten – wir müssen genau wissen, ob sie wirklich an Alzheimer leiden und nicht an einer Zwischen- oder Mischform. Und wir müssen wissen, in welchem Stadium sie sich befinden.“ Nur so kann der Algorithmus tatsächlich übereinstimmende Muster finden.

Noch ist es nicht gelöst, das Rätsel, das auf die mehr als 220.000 Vertiefungen der Kassetten im Labor verteilt ist. Aber mit jeder Untersuchung gehen die Forschenden ihm ein Stückchen weiter auf den Grund – mit Hilfe von Hightech und von Handwerk. *○ Text: Kilian Kirchgeßner*

**#  
MIT JEDER UNTERSUCHUNG  
GEHEN DIE FORSCHENDEN  
DEM RÄTSEL EIN STÜCKCHEN  
WEITER AUF DEN GRUND.**





## INDIVIDUELLER FINGERABDRUCK

Spezielle Geräte analysieren präzise, in welcher Zelle welche Gene aktiv sind. Das ergibt einen individuellen Fingerabdruck, der in der Forschung „TRANSKRIPTOM“ genannt wird – ein Datensatz, der die Eigenschaften der Zelle präzise abbildet. Die Besonderheit ist: Dieses Transkriptom wird für jede Zelle individuell erstellt.



„ANS BLUT KOMMEN  
WIR GUT HERAN, AN DAS  
GEHIRN NICHT.“

## DATEIGRÖSSE

DER GENANALYSE  
(„TRANSKRIPTOM“)  
JE PROBAND:

**500**  
**MEGABYTE**

## ALZHEIMER-INDIKATOR IM BLUT?

WENN IM **TRANSKRIPTOM** BEI ALLEN KRANKEN BESTIMMTE MUSTER AUFTAUCHEN, ABER BEI GESUNDEN PROBANDINNEN UND PROBANDEN NICHT, KÖNNTEN DIESE ALS WINZIGES DETAIL DIE SPRICHWÖRTLICHE STECKNADEL IM HEUHAUFEN SEIN.



ANZAHL DER UNTERSUCHTEN  
ZELLEN JE PROBAND

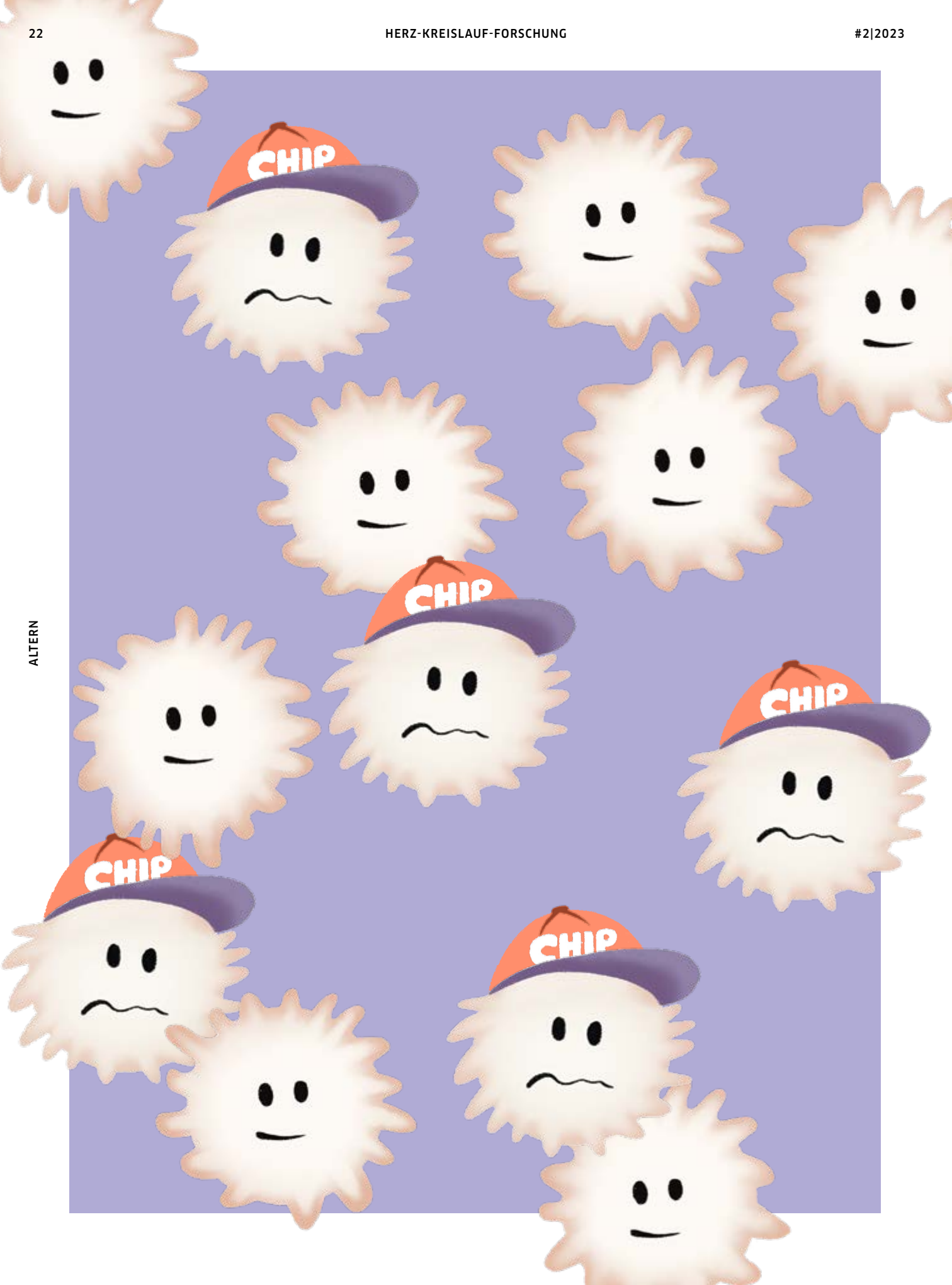
**10.000**

ANZAHL DER UNTERSUCHTEN GENE  
IN JEDER DIESER ZELLEN

**1.000 BIS 2.000**

## ALZHEIMER-DIAGNOSTIK BISHER:

Auf ein Arztgespräch folgen eine körperliche Untersuchung und Tests der geistigen Leistungsfähigkeit wie der Mini-Mental-Status-Test (MMST). Auch können bildgebende Verfahren wie MRT und eine Liquoruntersuchung zum Einsatz kommen, eine Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit.



ALTERN



# GEFÄHRLICHE BLUTZELLEN

**BLUTZELLEN MIT CHIP-MUTATIONEN KÖNNEN HERZ UND GEFÄSSE SCHÄDIGEN. SIE ERHÖHEN DAS RISIKO FÜR HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN STÄRKER ALS RAUCHEN, ÜBERGEWICHT UND BLUTHOCHDRUCK.**



# D

ass Blutzellen genetisch verändert sein können, ohne offensichtlich krank zu machen – auf dieses Phänomen stießen zunächst Hämatologen, die Spezialisten für Blutkrankheiten. Eine Gruppe um Benjamin L. Ebert aus Boston ging 2014 der Frage nach, ob sich bereits im Blut gesunder Menschen Vorstufen von Leukämien finden lassen. Eine Leukämie entsteht, wenn Blutzustammzellen im Knochenmark eine ungünstige Kombination von Mutationen tragen. Sie bilden dann unreife oder defekte weiße Blutkörperchen, die einen Überlebens- und Wachstumsvorteil haben und den Körper überschwemmen.

Ebert und sein Team suchten in den Blutzellen von 17.000 gesunden Menschen nach Mutationen und verfolgten über Jahre, wer von ihnen an Leukämie erkrankte. Tatsächlich fanden die Forschenden zu Beginn der Studie bei etwa 10 Prozent der älteren Probandinnen und Probanden messbare Mengen von weißen Blutkörperchen mit Mutationen in einzelnen Leukämie-Genen. Unerwarteterweise erhöhten diese Gene das Erkrankungsrisiko aber nur geringfügig: Weniger als ein Prozent dieser Personen bekam später eine Leukämie. Zu wenig, um die Veränderungen als Biomarker für die Früherkennung nutzen zu können.

## MUTATIONEN MIT POTENZIAL

Auffällig war, dass die Menschen mit den Genveränderungen im Blut trotzdem früher starben – vor allem an Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzklappenerkrankungen. Das rief sofort die Herz-Kreislauf-Forscher auf den Plan: „Wir waren wie elektrisiert: Hier schien sich ein messbarer Risikofaktor herauszukristallisieren, der einen stärkeren Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse hatte als klassische Faktoren wie Rauchen oder Bluthochdruck“, sagt Professor Andreas Zeiher vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung. Der Zusammenhang zwischen den Mutationen und der schlechten Prognose war eindeutig – warum er bestand, war zunächst ein Rätsel.

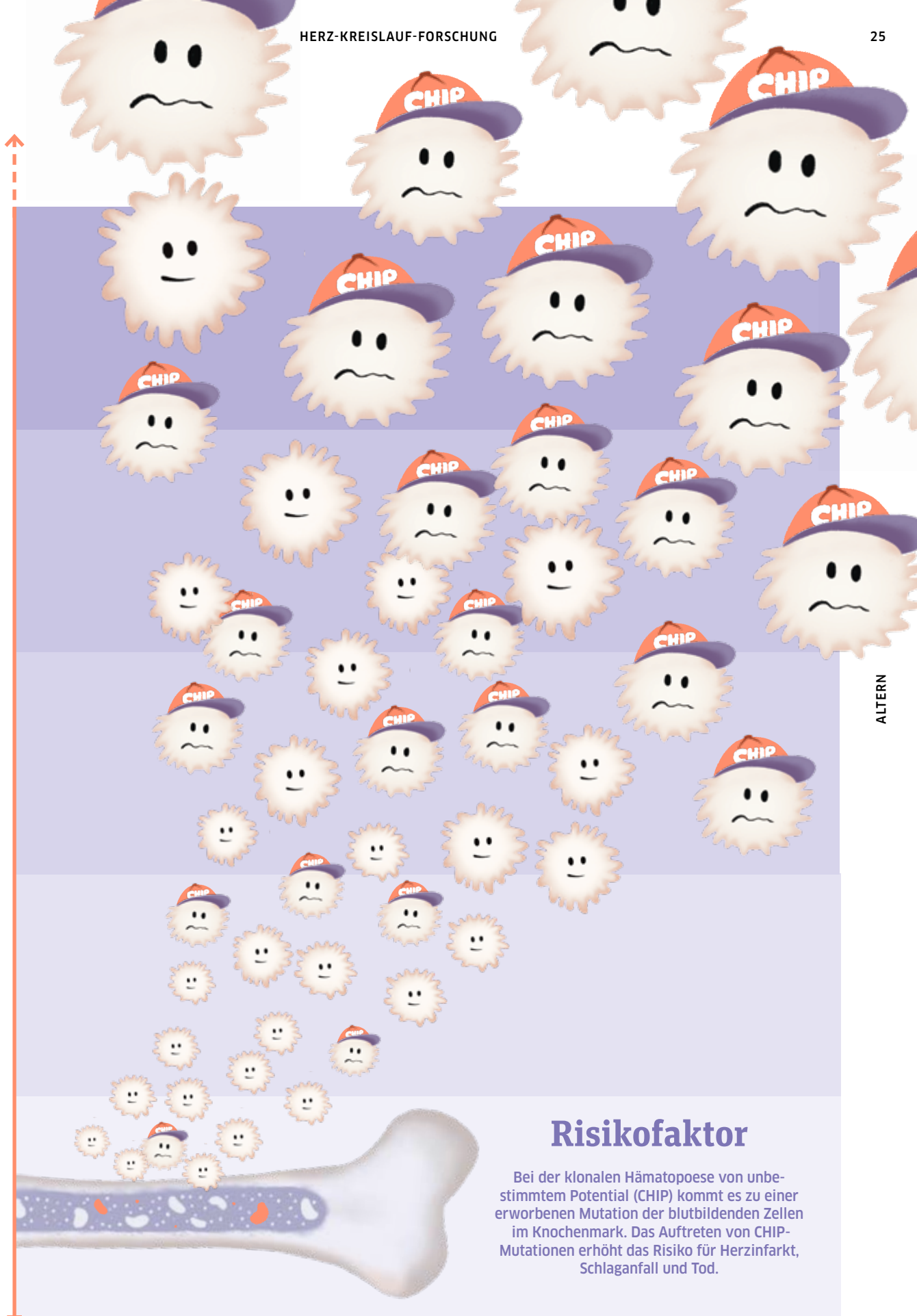
# #

## DIE MUTATIONEN WERDEN IM LAUFE DES LEBENS ERWORBEN UND NEHMEN MIT DEM ALTER ZU.

Inzwischen hatten die Hämatologinnen und Hämatologen den von ihnen gefundenen Mutationen einen Namen gegeben, der sich später als nicht besonders treffend erweisen sollte. Da die Genveränderungen für die hämatologischen Erkrankungen wenig entscheidend zu sein schienen, nannten die Hämatologinnen und Hämatologen sie „klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial“, im Englischen „clonal hematopoiesis of indeterminate potential“ – abgekürzt CHIP. Der Name hat sich durchgesetzt, obwohl man heute weiß, dass sie durchaus das Potenzial haben, Herz, Gefäße und andere Organe zu schädigen.

Schnell kamen weitere Erkenntnisse hinzu: CHIP ist streng altersabhängig, bei Menschen unter 40 Jahren ist es kaum nachweisbar, von den über 80-Jährigen hat es jeder Zweite. Auch die Menge der CHIP-Zellen beeinflusst die Prognose: Bereits bei wenigen Prozent weißer Blutzellen mit CHIP treten schädliche Herz-Kreislauf-Effekte auf; je mehr solcher Zellen im Blut schwimmen, desto ungünstiger. Und von den ursprünglich 57 Genen haben sich mit DNMT3A, TET2 und ASXL1 drei herauskristallisiert, die besonders häufig betroffen sind. Auch andere altersabhängige Erkrankungen wie Diabetes, COPD oder Nierenerkrankungen sind mit CHIP assoziiert.





### Risikofaktor

Bei der klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP) kommt es zu einer erworbenen Mutation der blutbildenden Zellen im Knochenmark. Das Auftreten von CHIP-Mutationen erhöht das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod.

ALTER

ALTERN



ALTERN

## SO ENTSTEHEN CHIP-MUTATIONEN

Alle Zellen des Blutes gehen aus Stammzellen des Knochenmarks hervor. Die Stammzellen teilen sich und bilden zunächst Vorläuferzellen, die sich weiter teilen und differenzieren. Die ausgereiften Blutzellen – die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), verschiedene weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und die Blutplättchen (Thrombozyten) – werden ins Blut abgegeben. Trägt eine Stammzelle eine Mutation, gibt sie diese an alle weißen Blutzellen weiter, die von ihr abstammen.

Stammzellen mit erworbenen CHIP-Mutationen scheinen sich schneller und häufiger zu teilen und die daraus entstehenden Blutzellen haben einen Überlebensvorteil. Sie sammeln sich über viele Teilungszyklen in messbaren Mengen im Blut an und werden „Klone“ genannt, weil sie genetisch identisch sind. Derzeit liegt der wissenschaftliche Fokus vor allem auf den weißen Blutkörperchen, die nachweislich mehr Entzündungen vermitteln als rote.

## CHIP-MUTATIONEN BEGÜNSTIGEN ENTZÜNDUNGEN

Doch was machen die zunächst harmlos erscheinenden CHIP-Blutzellen im Körper? Schon lange ist bekannt, dass viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit entzündlichen Prozessen einhergehen. Weiße Blutkörperchen, die zum Immunsystem gehören, wie Monozyten und Makrophagen tummeln sich beispielsweise nach einem Infarkt im abgestorbenen Herzgewebe und sind an der Gefäßverkalkung, der Atherosklerose, beteiligt.

Eine DZHK-Forschungsgruppe aus München konnte erstmals in Herzkranzgefäßen von Verstorbenen nachweisen, dass CHIP-mutierte weiße Blutzellen in die Gefäßablagerungen – die Plaques – eindringen und lokal die koronare Herzerkrankung (KHK) befördern. Die entzündlichen Prozesse in den Plaques locken weitere Immunzellen an und lassen Plaques eher aufbrechen, die Hauptursache von Herzinfarkt und Schlaganfall. „Wir konnten zeigen, dass Makrophagen mit CHIP-Mutationen die Entzündung verstärken und die Schwere des Verlaufes der KHK beeinflussen“, sagt Moritz von Scheidt vom Deutschen Herzzentrum München. Zeit für die Forschung konnte sich der junge Mediziner im Rahmen des Clinician Scientist Programms des DZHK nehmen.

Dass CHIP-Mutationen Entzündungen triggern, darauf deuten auch Teilergebnisse einer der bedeutendsten Herz-Kreislauf-Studien der letzten Jahre hin. Die CANTOS-Studie hatte 2017 gezeigt, dass ein entzündungshemmender Antikörper bei Risikopatientinnen und -patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall verringern kann, was als Beweis einer Entzündungsbeteiligung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen gilt. „Eine Subanalyse der CANTOS-Studie hat ergeben, dass bei Personen mit CHIP-Mutationen im TET2-Gen die größte relative Risikoreduktion auftrat, nämlich 62 Prozent. Das ist enorm viel. Diese Gruppe würde also von einer Entzündungshemmung besonders profitieren“, sagt Andreas Zeiher.

CHIP-Zellen scheinen auch an der Bildung von Bindegewebe im Herzmuskel, der so genannten Fibrose, beteiligt zu sein. Dieser krankhafte Prozess tritt auf, wenn der Herzmuskel geschädigt ist, etwa nach einem Infarkt oder durch Überlastung. Forschende am DZHK-Standort Frankfurt untersuchten, wie sich die CHIP-Mutation DNMT3A in weißen Blutkörperchen bei

Personen mit einer neuen Aortenklappe auswirkt. Denn ob sich die Herzleistung nach einem Klappenersatz normalisiert, hängt davon ab, dass möglichst wenig Fibrose auftritt.

Die Forschungsgruppe konnte zeigen, dass Blutzellen mit dieser CHIP-Mutation die Fibrose fördern. Patientinnen und Patienten ohne diese Mutation hatten entsprechend weniger Fibrose nach der Klappen-OP und damit eine bessere Prognose. Auch über den Mechanismus konnten die Forschenden bereits etwas herausfinden: „Die mutierten Blutzellen beeinflussen den EGF-Rezeptor, einen Prozess, den man medikamentös hemmen könnte“, ist Zeiher optimistisch.

### NEUER ANSATZ FÜR PERSONALISIERTE HERZ-KREISLAUF-MEDIZIN

In Deutschland gibt es etwa 5 bis 6 Millionen CHIP-Betroffene. Die DZHK-Forscher sehen in CHIP daher einen neuen Weg zur personalisierten Herz-Kreislauf-Medizin. Die Mutationen lassen sich mittlerweile kostengünstig nachweisen, da nicht mehr das gesamte Genom sequenziert wird, sondern gezielt nach den wichtigsten Genveränderungen gesucht wird.

„Auf diese Weise können wir feststellen, wer zum Beispiel besonders von einer Entzündungshemmung profitieren würde“, sagt von Scheidt. Denn so effektiv entzündungshemmende Therapien Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorbeugen können – behandelt werden sollten nur diejenigen, bei denen auch eine Entzündung vorliegt. Schließlich haben solche Therapien Nebenwirkungen, zum Beispiel eine erhöhte Infektanfälligkeit. Die DZHK-Forscher planen deshalb eine DZHK-weite klinische Studie, in der Patientinnen und Patienten mit bestimmten CHIP-Mutationen Entzündungshemmer erhalten, die bereits für andere Erkrankungen zugelassen sind.

Damit das Wissen über CHIP schnell zu den Patientinnen und Patienten gelangt, bauen die DZHK-Standorte CHIP-Kliniken mit unterschiedlichen Schwerpunkten auf, in Frankfurt Herzschwäche, in München ischämische Herzkrankheit. In München entsteht das „Deutsche CHIP-Register“, in dem bereits Blutproben und Daten von mehr als 2.000 Patientinnen und Patienten mit CHIP gespeichert sind. Wer sich für sein Risiko im Blut interessiert, kann sich dort schon jetzt untersuchen lassen. CHIP-Mutationen haben seit kurzem auch einen eigenen ICD-10-Code „U62.00“. Eine zugelassene Therapie gibt es bisher nicht. Die DZHK-Forscher wollen die Biologie und die klinischen Auswirkungen der CHIP-Mutationen besser verstehen, um CHIP-Patientinnen und -Patienten künftig geeignete therapeutische Maßnahmen anbieten zu können. Dabei werden sie auch eng mit den Hämatologen zusammenarbeiten.

◇ Text: Christine Vollgraf

# CHIP

CHIP-Mutationen haben seit  
Kurzem auch den eigenen

## ICD-10-Code U62.00

Der ICD-Code (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) ist ein System zur Klassifikation von Diagnosen in der medizinischen Versorgung.

In München entsteht das  
„Deutsche CHIP-Register“.  
Es sind bereits Blutproben  
und Daten von mehr als

## 2.000 Patienten mit CHIP erfasst



## 5 bis 6 Millionen

CHIP-Betroffene  
gibt es in Deutschland.



# DEM TUMOR AUF DER SPUR

OPTIMIERUNG





**PROFESSOR HOLGER SÜLTMANN VOM DEUTSCHEN KREBSFORSCHUNGSZENTRUM (DKFZ) UND DEUTSCHEN KONSORTIUM FÜR TRANSLATIONALE KREBSFORSCHUNG (DKTK) ERFORSCHT BLUTTESTS, DIE ZUR ÜBERWACHUNG VON KREBSTHERAPIEN EINGESETZT WERDEN KÖNNEN. DIESE LIQUID BIOPSIES ZEIGEN ANHAND VON DNA-FRAGMENTEN AN, WIE GUT DIE KREBSTHERAPIE WIRKT, UND GEBEN DIE CHANCE, DIE FRÜHZEITIG ANZUPASSEN.**



Im menschlichen Körper sterben täglich viele Millionen Zellen ab. Enzyme bauen Zellmembran sowie Zellskelett ab und die körpereigene Recyclingmaschinerie zerlegt alles in kleine Stücke, die mit dem Blut abtransportiert werden. Auch das Erbgut aus dem Zellkern gelangt dabei ins Blut – ein Glücksfall für Krebsforschende! Denn diese DNA verrät ihnen, wie es um einen Tumor steht. Ist er besiegt oder kehrt er zurück? Hat er metastasiert oder neue Mutationen entwickelt? Sie können die Therapie besser anpassen und die Überlebenschancen der Patientinnen und Patienten können steigen.

Die Methode, DNA in Blutproben zu lesen, wird Liquid Biopsy genannt. Sie wird derzeit nicht zur primären Diagnose einer Krebserkrankung genutzt. Dafür sind weiterhin Gewebeproben und bildgebende Verfahren notwendig, weil sie anzeigen, wo der Tumor sich befindet und wie groß er ist. Aber um zu sehen, ob eine Therapie anschlägt oder verändert werden muss – dafür eignet sich die Methode hervorragend.

#  
**IM BLUT SCHWIMMEN  
 KEINE VOLLSTÄNDIGEN  
 GENE, SONDERN MEIST NUR  
 KLEINE DNA-SCHNIPSEL  
 EINES TUMORS.**



MILLILITER BLUT  
 REICHEN FÜR EINE LIQUID  
 BIOPSY AUS

**KLEINSTE MENGEN REICHEN AUS**

Vor rund zehn Jahren beginnen Forschende auf der ganzen Welt, sich intensiv für DNA im Blut zu interessieren. Einer von ihnen ist Professor Holger Sültmann, Biochemiker am DKTK in Heidelberg und Abteilungsleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum. Die Technologien zur Sequenzierung von DNA begannen sich schon damals immer mehr zu verbessern. Wo früher große Mengen Ausgangsmaterial gebraucht wurden, reichen heute winzige Proben: Aus vier Millilitern Blut, also dem Inhalt einer kleinen Spritze, lassen sich etwa zwei bis zwanzig Nanogramm DNA isolieren. Der Großteil davon stammt nicht aus Krebszellen, sondern aus normalen Körperzellen. Die Krebs-DNA macht nur wenige Prozent der gesamten DNA aus.

Um damit arbeiten zu können, muss zunächst das gesamte gefundene Erbgut im Reagenzglas vervielfältigt werden. Anschließend wird jedes einzelne Nukleotid, jeder Baustein der DNA, wiederholt zwischen 1.000- und 5.000-mal abgelesen. Diese hohe Lesezahl hilft dabei, seltene Mutationen zu finden. Ist die DNA abgelesen, geht es ans Puzzeln: Im Blut schwimmen



keine vollständigen Gene, sondern meist nur kleine DNA-Schnipsel mit einer Länge von ungefähr 150 Nukleotiden. Ein Computer vergleicht diese mit einem Referenzgenom. Anschließend geht es an die Analyse.

#### **ANALYSE VON MUTATIONEN UND KOPIENZAHLEN**

Im besten Fall findet Sültmann gar keine Tumor-DNA mehr. „Dann ist die Prognose für die Patientin oder den Patienten oftmals gut“, sagt er. Ist noch Tumor-DNA vorhanden, analysiert er über 100 krebsrelevante Gene. Wenn dort neue Mutationen vorliegen, bedeutet das häufig, dass einzelne Tumorzellen der Therapie entwischt sind und sich weiter teilen.

Ein großer Vorteil des Bluttests liegt darin, dass er weniger invasiv ist als die herkömmlichen Biopsien, für die Ärzte und Ärztinnen ein Stück des Tumorgewebes herauschneiden, damit es im Labor untersucht werden kann. Je nach Lage des Tumors kann dafür eine Operation notwendig sein. Und weil mit einer Biopsie nur ein kleiner Teil des Tumorgewebes untersucht wird, ist es unmöglich, alle seine Mutationen zu erfassen. „Gerade die Heterogenität von Tumoren lässt sich mit Bluttests besser charakterisieren als mit Gewebibiopsien“, erklärt Sültmann.



**KREBSRELEVANTE GENE KÖNNEN  
DERZEIT MITTELS LIQUID BIOPSY  
ÜBERPRÜFT WERDEN**

Neben den Mutationen interessieren Sültmann auch die Veränderungen in der Kopienzahl der DNA. „Man kann relativ einfach herausfinden, ob bestimmte Bereiche der DNA verdoppelt oder gelöscht worden sind“, erklärt Sültmann die Methode. In einer Studie an Lungenkrebspatientinnen und -patienten, die in enger Zusammenarbeit mit Partnern des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) erfolgte, konnte er zeigen, dass in 40 Prozent aller Blutproben keine bekannten Krebsmutationen zu finden waren. Doch



#

## DIE LIQUID BIOPSY ENTDECKT VERÄNDERUNGEN IM TUMOR, BEVOR DIESE SICHTBAR WERDEN: TAGE ODER SOGAR WOCHEN, BEVOR IM CT- ODER MRT-SCAN AUFFÄLLT, DASS DER TUMOR SICH VERÄNDERT.

OPTIMIERUNG



Würden wir versuchen, einmal geschredderte Papierstreifen zu einem korrekten Ganzen zusammenzufügen, wir würden schlicht verzweifeln. Im Vergleich dazu übernimmt der Computer das Puzzeln der DNA-Schnipsel zu Genen.

die Liquid Biopsy zeigte deutliche Veränderungen in der Kopienzahl: Einige Gene waren stillgelegt oder vermehrt aktiv. Auch das ist ein Zeichen dafür, dass der Tumor in der Progression ist. Häufig hat er sogar bereits Metastasen gebildet.

### LIQUID BIOPSY SPART ZEIT

Der zweite Vorteil der Liquid Biopsy: Sie entdeckt Veränderungen im Tumor, bevor diese sichtbar werden. Das heißt konkret: Tage oder sogar Wochen, bevor im Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Scan auffällt, dass der Tumor sich unter der Therapie verändert, lässt sich bereits im Blut nachweisen, dass er neue Mutationen anhäuft. Jeder Tag zählt: Ausgerüstet mit diesen Informationen könnten Ärzte eine Therapie schneller anpassen.

„Wir haben bei vielen Patientinnen und Patienten mit Bronchialkarzinom gesehen, dass die Liquid Biopsy schneller eine Aussage darüber erlaubt, ob die Therapie wirkt oder nicht“, so Holger Sültmann. Was jetzt noch fehlt, ist eine klinische Studie mit mehr Probandinnen und Probanden, um die Ergebnisse zu validieren. Dann könnte die Liquid Biopsy bei dieser Krebsart zum Standardtest in der klinischen Versorgung werden. Tatsächlich sind in den USA bereits Bluttests für Lungenkrebs und Brustkrebs zugelassen. „Europa hängt da noch hinterher, aber ich bin mir sicher, dass wir auch hierzulande in den nächsten Jahren viele solcher Tests für die Überwachung von Therapien sehen werden“, sagt Sültmann.

Damit zukünftig mehr Patientinnen und Patienten von einer individualisierten Therapie profitieren können, haben sich im Jahr 2021 Liquid-Biopsy-Expertinnen und -Experten an allen DKTK-Standorten zu einem DKTK-geförderten Konsortium zusammengeschlossen: EXLIQUID. Das Konsortium baut eine Sammlung von Blutproben von Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren auf. Diese Biobank soll dabei helfen, Muster zu erkennen und in der Folge noch bessere Therapieempfehlungen auszusprechen.

In Zukunft könnte die Liquid Biopsy sogar als sensibler Frühtest im Rahmen der Krebsfrüherkennung eingesetzt werden, der Tumore bereits entdeckt, wenn sie noch sehr klein sind. Dann könnten die Tumore mit größerer Wahrscheinlichkeit operativ entfernt werden – und ihre Heilungschancen wären deutlich höher.

○ Text: Claudia Doyle



## NACHGEFRAGT: TUMORDIAGNOSTIK BEI KLEINKINDERN



### HEDWIG DEUBZER

ist forschende Medizinerin (Clinician Scientist) mit Fokus auf Liquid Biopsy für die Diagnostik von Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Sie arbeitet an der Charité am DKTK-Partnerstandort Berlin.

D PD Dr. Hedwig Deubzer  
R Redaktion | Claudia Doyle

R **Frau Deubzer, Sie behandeln vor allem aggressive embryonale Tumore bei Kleinkindern. Wie ist da der Stand der Forschung?**

D In Deutschland erkranken jährlich durchschnittlich 150 Säuglinge und Kleinkinder an einer Neuroblastom-Erkrankung. Bei allen Fortschritten sind sogenannte Hochrisiko-Neuroblastome besonders bösartig und damit schwierig zu behandeln. Die Überlebenschancen bei einer Erst-erkrankung liegen bei 50 Prozent, kehrt der Tumor nach der Therapie zurück, sind es nur noch 20 Prozent. Wichtig ist, ein Rezidiv so schnell wie möglich zu erkennen und die Therapie entsprechend anzupassen.

R **Wie hilft Ihnen die Liquid Biopsy?**

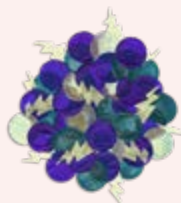
D Unsere Arbeiten deuten ganz klar darauf hin, dass wir mit der Liquid Biopsy ungefähr drei Monate eher erkennen können, ob ein Neuroblastom besiegt ist oder ob es zurückkehrt, als es bisher mit dem klinischen Gold-Standard möglich ist.

R **Können Sie die Therapie dann gezielt anpassen?**

D Teilweise ja! Wenn wir zum Beispiel Veränderungen in sogenannten Krebstreiber-Genen, wie dem ALK-Gen, finden, dann können wir gezielt ALK-Inhibitoren einsetzen. Die Liquid Biopsy hilft uns viel besser dabei, die Erkrankung zu charakterisieren, als eine herkömmliche Biopsie, die nur einen Teil des Tumors abbildet.

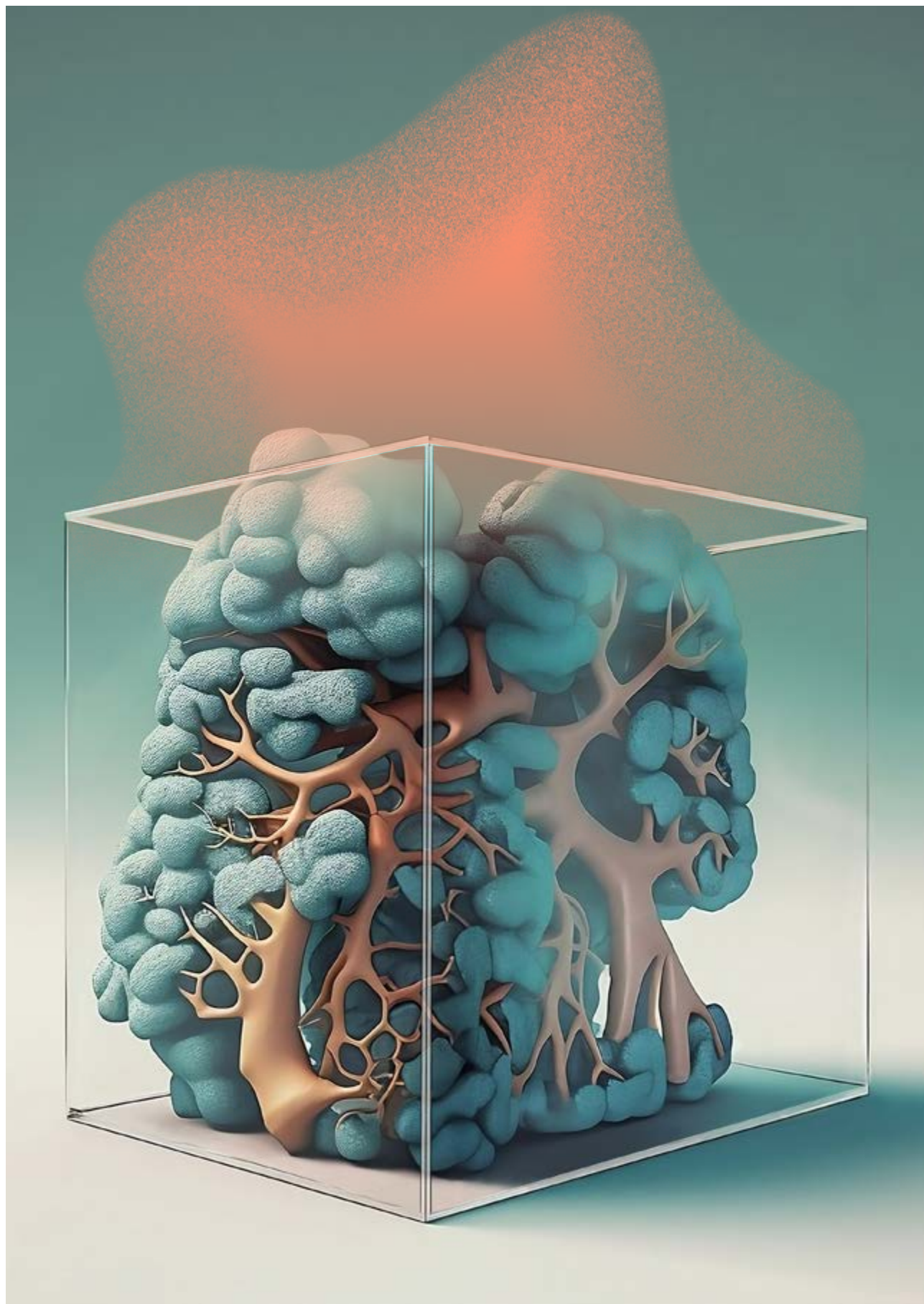
0-5

JAHRE ALT SIND DIE MEISTEN KINDER, WENN BEI IHNEN EIN NEUROBLASTOM DIAGNOSTIZIERT WIRD



50

PROZENT DER KINDER MIT EINER NEUROBLASTOM-ERKRANKUNG LEIDEN AN EINEM HOCHRISIKO-NEUROBLASTOM



# VON DER EXTRAKORPORALEN ATMUNG ZUR KÜNSTLICHEN LUNGE

13.853

Patientinnen und Patienten wurden während der  
Corona-Pandemie weltweit mit einer ECMO behandelt  
(Stand: 5.9.2022)

VON DER ABKÜRZUNG ECMO HABEN DIE MEISTEN MENSCHEN  
ERSTMALS WÄHREND DER COVID-19-PANDEMIE GEHÖRT.  
SIE STEHT FÜR EINE EXTRAKORPORALE VERSORGUNG DES  
BLUTES MIT SAUERSTOFF. IM DEUTSCHEN ZENTRUM FÜR  
LUNGENFORSCHUNG (DZL) WIRD DARAN GEARBEITET, IHRE  
ERFOLGSAUSSICHTEN ZU VERBESSERN – UND NACH IHREM VOR-  
BILD EINE IMPLANTIERBARE KUNSTLUNGE ZU ENTWICKELN.



# # WAS IM OXYGENATOR GESCHIEHT, ÄHNELT ALSO DER ATMUNG IN EINER GESUNDEN LUNGE.

## KUNSTSTOFF UND BLUT VERTRAGEN SICH NICHT

Diese Rettung kam aus einem würfelförmigen Kunststoffkasten, der eine Kantenlänge von etwa zehn Zentimetern hat: dem Oxygenator – Herzstück jeder ECMO. Eine Pumpe treibt pro Minute vier bis sechs Liter des Blutes der Patientin oder des Patienten durch ihn hindurch. Aus einem Schlauch in der großen Oberschenkelvene kommt sauerstoffarmes Blut heraus – und sauerstoffreiches fließt durch die große Halsvene zurück. Im Oxygenator wird das Blut an dünnen Hohlfasern vorbeigepresst, durch die Luft strömt. Die Wand der Fasern besteht aus einer Membran, durch die das Blut der Patientinnen und Patienten Kohlendioxid abgibt und Sauerstoff aufnimmt. Damit kein Plasma in den Luftraum übertreten kann, ist die blutzugewandte Seite der Faser mit einem Kunststoff beschichtet. Was im Oxygenator geschieht, ähnelt also der Atmung in einer gesunden Lunge. Mit dem Unterschied, dass der Gasaustausch beim Erwachsenen in 300 Millionen Lungenbläschen bei normalem Druck und natürlicher Luft auf der Fläche eines halben Tennisplatzes stattfindet, im Oxygenator aber bei oft sehr hohem Druck und mit reinem Sauerstoff auf nur rund zwei Quadratmetern.

Schwerer noch wiegt, dass die Kapillaren der Lunge natürlich nicht mit Kunststoff ausgekleidet sind, sondern mit Endothelzellen, die neben vielen anderen Aufgaben dafür sorgen, dass das Blut nicht gerinnt und verklumpt. Bei einer ECMO ist es dagegen nur eine Frage der Zeit, bis der Kontakt mit dem Kunststoff das Blut gerinnen und den Oxygenator verstopfen lässt. Dann muss er ausgetauscht werden. Die Beschichtung des Kunststoffs mit Gerinnungshemmern soll diese nicht ungefährliche Prozedur möglichst lange hinauszögern. Das wiederum birgt die Gefahr schwerer Blutungen in sich. Weil eine Coronainfektion mit einer Entzündung der Gefäße einhergeht, ist diese Gefahr für COVID-19-Patientinnen und -Patienten besonders hoch. Ihr Risiko, an der ECMO eine Gehirnblutung zu erleiden, ist sechsmal so hoch wie bei Grippepatientinnen und -patienten, hat Seeliger als Erstautor einer retrospektiven Studie ermittelt: „90 Prozent der Patientinnen und Patienten, die eine Gehirnblutung entwickeln, sind letztlich verstorben.“

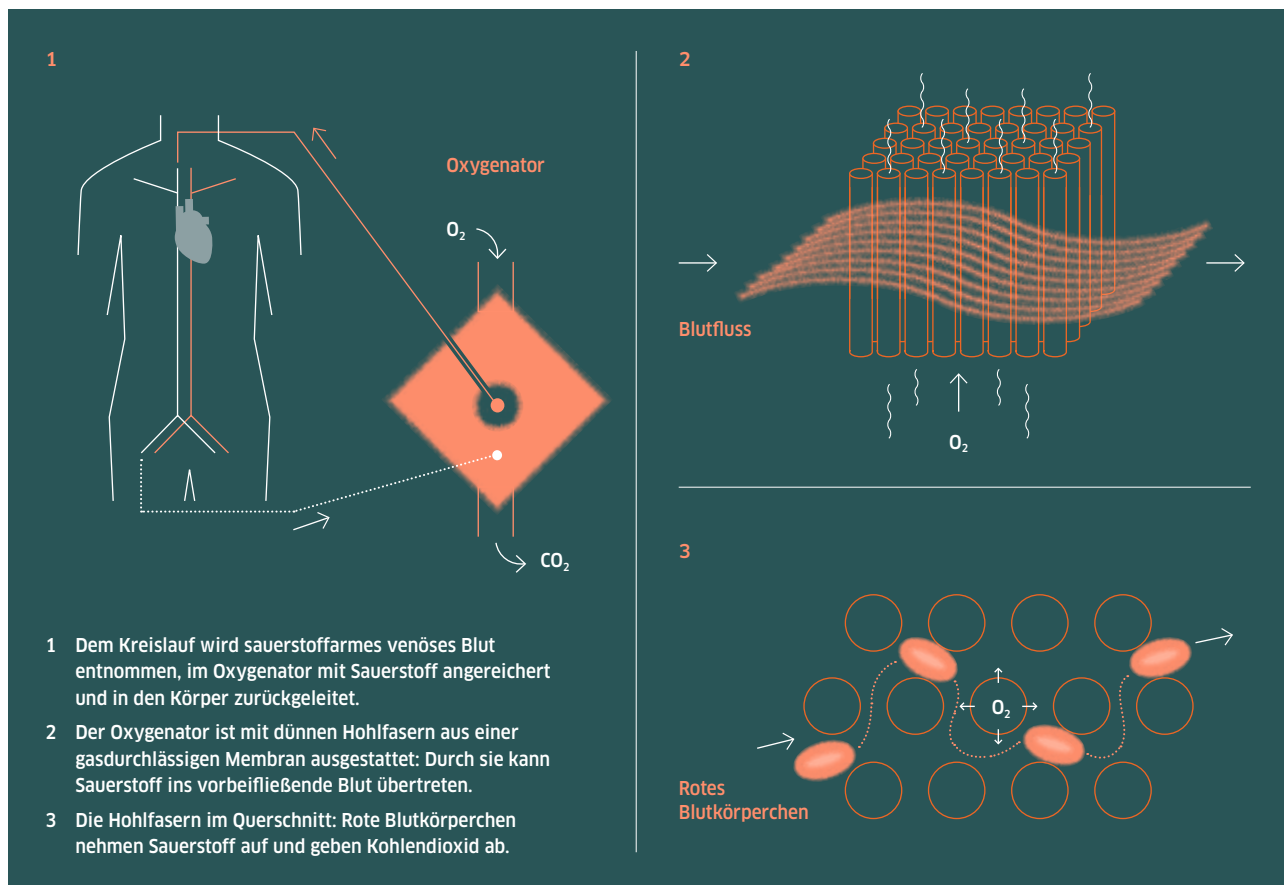
AUSTAUSCH

# A

Als Dr. Benjamin Seeliger im Winter 2017/18 seine Arbeit als Assistenzarzt auf der internistischen Intensivstation der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) aufnahm, lief gerade eine ungewöhnlich starke Grippewelle durch Deutschland. Sie kostete mehr als 25.000 Menschen das Leben. Alle 14 Betten der Station waren damals mit Patientinnen und Patienten belegt, die auf eine extrakorporale Membranoxygenierung angewiesen waren, kurz „ECMO“ genannt. Ihr Blut wurde dabei außerhalb ihres Körpers von Kohlendioxid befreit und mit Sauerstoff versorgt, weil ihre Lunge dazu nicht mehr in der Lage war.

Das Team der internistischen Intensivstation, zu dem Seeliger gehört, hat seitdem mehrere Hundert Menschen mit akutem Lungenversagen mithilfe einer ECMO behandelt – die meisten von ihnen während der Coronapandemie. Für viele von ihnen war es die Rettung vor dem Tod. Besonders eindrücklich sind Seeliger die vielen jungen Frauen im Gedächtnis geblieben, die noch nicht geimpft werden konnten oder aufgrund einer Schwangerschaft zurückhaltend waren, und deren Leben während der Delta-Welle im Sommer 2021 von dem Lungenersatz außerhalb ihres Körpers abhing. „Manche von ihnen haben ihr Kind verloren, sind selbst aber durch die ECMO definitiv gerettet worden.“

## WIE BRINGT DIE ECMO SAUERSTOFF INS BLUT?

UNQUALIFIZIERTER EINSATZ  
KANN GEFÄHRLICH SEIN

Nicht jeder Mensch, dessen Lunge versagt, kann also durch eine extrakorporale Beatmung gerettet werden – ganz im Gegenteil, wie Benjamin Seeliger betont. Zumal die Lunge mancher COVID-19-Patientinnen und -Patienten so massiv geschädigt ist, dass sie monatelang an der Kunstlunge hängen. Das erhöht das Risiko, an einer Sepsis zu versterben, die durch Krankenhauskeime ausgelöst wird. Oder es kann zum Ausfall anderer lebenswichtiger Organe führen. Besonders für ältere Menschen mit Vorerkrankungen ist die ECMO deshalb ein hochriskantes Verfahren. „Sie in Bauchlage zu wenden, ihre Muskulatur medikamentös zu entspannen und die Lunge schonend zu beatmen, sind Maßnahmen, die das Überleben solcher Risikopatientinnen und -patienten oft wahrscheinlicher machen als der sofortige Anschluss an eine ECMO.“ Nur in einem zertifizierten

Rund

8000

ECMO-Plätze stehen in Deutschland zur Verfügung – aber beim Einsatz der extrakorporalen Beatmung ist Vorsicht geboten



#  
ZIEL WAR ES, EINEN  
DICHTEN, GESCHLOSSENEN  
ZELLRASEN ANZULEGEN,  
DER FLUSSRESISTENT IST.



Zentrum mit ausreichender Routine und Expertise dürfen solche Patientinnen und Patienten bei akutem Sauerstoffmangel frühzeitig an eine ECMO angeschlossen werden. Davon gibt es in Deutschland aber nicht einmal zwei Dutzend. Während der Coronapandemie hätten jedoch viele Kliniken mit wenig Erfahrung allzu häufig Gebrauch von der ECMO gemacht, ohne das „Einmaleins der Therapieleitlinien“ angemessen zu berücksichtigen. Außerdem sei die ECMO auch bei sehr alten, schwer vorerkrankten Menschen eingesetzt worden, die keine realistische Chance auf Erholung vom Intensivaufenthalt hatten. Die Folge davon: Zwischen März 2020 und Mai 2021 verstarben in deutschen Krankenhäusern 68 Prozent der COVID-19-Patientinnen und -Patienten, die mit einer ECMO behandelt wurden. Das ist eine im europäischen Vergleich erschreckend hohe Krankenhaussterblichkeit. Europaweit lag sie bei 52 Prozent.

### EIN ENDOTHEL FÜR DIE MASCHINE

Ärztinnen und Ärzte des Deutschen Zentrums für Lungenforschung sind intensiv daran beteiligt, die Kriterien dafür zu schärfen, wann eine ECMO Erfolg versprechend ist, damit künftig mehr Menschen dieses hochinvasive Verfahren überleben. Eine vielversprechende Strategie, um die mit einer ECMO-Behandlung verbundenen Risiken zu senken, ist die Weiterentwicklung des Oxygenators zu einer implantierbaren künstlichen Lunge. Diese Strategie verfolgen Dr. Bettina Wiegmann und ihr Forschungsteam an der MHH mit viel Beharrlichkeit.

Im Kern geht es Wiegmann darum, die Hohlfasern und das Innengehäuse des Oxygenators mit einer durchgängigen Schicht lebender Endothelzellen zu überziehen: „Zuerst haben wir gezeigt, dass eine Besiedlung des Kunststoffes möglich ist, obwohl er wasserabweisend ist.“ Nachdem dies durch Einfügen geeigneter Zwischenschichten auf Kunststofffolien gelungen war, galt es, dieses Modell aus der Fläche in den Raum zu übertragen. Ziel war es, einen dichten, geschlossenen Zellrasen anzulegen, der flussresistent ist. „Es nützt ja nichts, wenn die Zellen abschwimmen, sobald Blut an ihnen vorbeigepumpt wird“, so Wiegmann. Die Zellschicht darf aber auch nicht so dick sein, dass sie den Gasaustausch behindert. Gleichzeitig muss das in den Oxygenator versetzte Endothel dort dieselben Bau- und Botenstoffe bilden und abgeben wie im Körper, damit es sich stabil auf dem Kunststoff verankert und sowohl eine Gerinnung des Blutes als auch eine Aktivierung des Immunsystems verhindert.

# 20

ECMO-Anwendungen pro Jahr sollte eine Intensivstation mindestens nachweisen, um als qualifiziertes Zentrum zu gelten.

### NABELSCHNURZELLEN FÜR DAS BIOHYBRIDORGAN

Schritt für Schritt haben Bettina Wiegmann und ihr Team im vergangenen Jahrzehnt diese und weitere Probleme gelöst und daraus einen im Laborversuch praktikablen Gesamtansatz für eine Biohybridlunge geschaffen. Sie wissen, dass sie rein rechnerisch ungefähr 160.000 Endothelzellen brauchen, um einen Quadratzentimeter Kunststoff zu beschichten. Das entspricht in etwa zwei Milliarden Zellen für eine Kunstlunge. „Aus den Patientinnen und Patienten selbst könnten wir so viele Zellen nicht in ausreichender Qualität gewinnen, doch Nabelschnurblut ist hierfür eine mögliche Quelle“, sagt Bettina Wiegmann. „Diese körperfremden Endothelzellen verändern wir dann gentechnisch derart, dass sie vom Immunsystem nicht als fremd erkannt werden.“

Sie wissen, um welche Achsen sich eine Kunstlunge während der Herstellung wie lange drehen muss, um überall gleichmäßig endothelialisiert zu werden. Und sie wissen, welches Nährmedium die fertigen Kunstlungen brauchen, während sie auf ihren Einsatz warten – sei es für eine ECMO oder als Alternative zur Transplantation einer echten Lunge. Die Herausforderung besteht nun darin, dieses Wissen in einen Prototyp zu überführen, der zunächst in Tierversuchen und dann im klinischen Einsatz erprobt werden kann: „Wenn uns nicht zu viele regulatorische Hürden in den Weg gestellt werden, bin ich sehr zuversichtlich, dass wir in etwa zehn Jahren die ersten Biohybridlungen einsetzen können.“ ○ Text: Joachim Pietzsch

DURCHBRUCH



# KÜNSTLICHE HORMONE ERLEICHTERN DAS ABNEHMEN

## EINE NEUE GENERATION VON MEDIKAMENTEN REDUZIERT KÖRPERGEWICHT UND WIRD DAMIT ZUM „GAMECHANGER“ BEI DER BEHANDLUNG VON ADIPOSITAS UND TYP-2-DIABETES. DIE WIRKSTOFFE KOMBINIEREN DIE EFFEKTE VON KÖRPEREIGENEN DARMHORMONEN UND GREIFEN IM GEHIRN REGULIEREND IN STOFFWECHSELPROZESSE EIN.

# H

ungrig oder satt? Die Antwort auf diese Frage hängt von mehreren Umständen ab, unter anderem davon, wie lange die letzte Mahlzeit zurückliegt, wie viel wir uns seither bewegt haben und wie unser Körper generell mit Nährstoffen umgeht. Vermittelt wird das Sättigungsgefühl auch von Darmhormonen, die unablässig unseren Stoffwechsel beobachten und sich übers Blut mit dem Gehirn darüber austauschen, was als Nächstes zu tun ist. Ist dieser Austausch fehlerhaft, nehmen die betroffenen Personen an Gewicht zu und haben ein erhöhtes Risiko für die Stoffwechselerkrankung Diabetes Typ 2. Stark mehrgewichtigen Menschen mit einem Body-Mass-Index über 35 half bislang oft nur eine operative Magenverkleinerung. Mit einer neuen Klasse von Medikamenten lassen sich nun ähnlich starke Gewichtsreduktionen erreichen: Die Polyagonisten binden vermehrt an die Rezeptoren für GLP-1 und GIP im Gehirn und verstärken somit das Sättigungsempfinden. Die Ergebnisse sind so überzeugend, dass nun ein erster Vertreter dieser neuen Substanzklasse in den USA und Europa für die Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen wurde.

Die Grundlage zur Entwicklung von Polyagonisten hat der Münchner Neuroendokrinologe und wissenschaftliche Geschäftsführer am Helmholtz Munich Professor Matthias Tschöp gelegt, gemeinsam mit dem amerikanischen Pharmakologen Professor Richard DiMarchi. Die Zusammenarbeit der beiden Wissenschaftler begann 1999 in der Postdoc-Zeit von Matthias Tschöp bei einem Pharmaunternehmen in den USA: „Damals war mit Leptin gerade das erste Hormon entdeckt worden, das den Appetit und das Körpergewicht reguliert. Wir haben dann den Gegenspieler dazu gefunden, das Hunger-Hormon Ghrelin, und erkannt, dass die Ursachen für Adipositas und Typ-2-Diabetes auch im Gehirn liegen können. Uns wurde klar: Wenn wir effektive Medikamente gegen diese Stoffwechselstörungen entwickeln wollen, müssen wir damit das Zentralnervensystem ansteuern – und zwar indirekt, über das Blut als Transportmittel.“

Die gesuchten Substanzen sollen die Funktionen der natürlichen Signalstoffe möglichst ähnlich nachahmen, aber länger und stärker wirken. „Dazu brauchten



#

## WENN WIR EFFEKTIVE MEDIKAMENTE GEGEN DIESE STOFFWECHSELSTÖRUNGEN ENTWICKELN WOLLEN, MÜSSEN WIR DAMIT DAS ZENTRALNERVENSYSTEM ANSTEUERN – UND ZWAR INDIREKT, ÜBER DAS BLUT ALS TRANSPORTMITTEL.

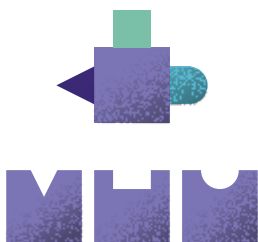
### ZWEIFACH-AGONIST

Agonisten sind Substanzen, die an Rezeptoren im Körper binden und eine biologische Reaktion auslösen, indem sie deren Aktivität stimulieren oder verstärken. Matthias Tschöp und sein Team haben einen Zweifach-Agonisten geschaffen: ein künstliches Molekül, das die Eigenschaften von Glukagon und GLP-1 vereinen kann.



### DREIFACH-AGONIST

Wenn drei Komponenten kombiniert werden, spricht man von einem Dreifach-Agonisten. Hier sind es Glukagon, GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1) und GIP (Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid).

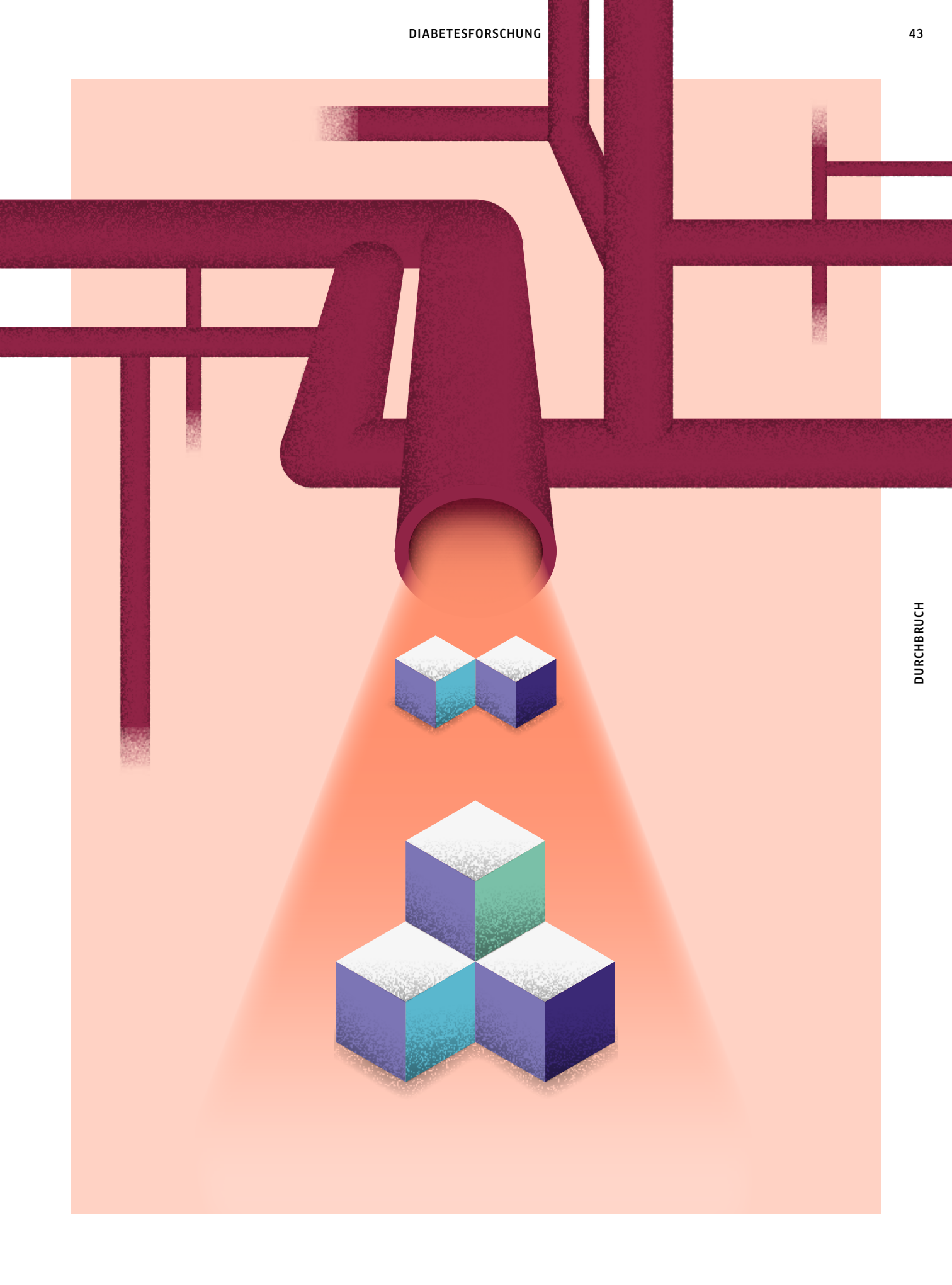


wir eine Kombination von mehreren Signalen, denn eines alleine reicht nicht, um ein so komplexes System wie den Fett- und Energiestoffwechsel zu beeinflussen“, betont Matthias Tschöp. Zu den aussichtsreichsten Kandidaten zählten Darmhormone, die Botschaften zwischen dem Verdauungssystem und dem Gehirn übermitteln und so maßgeblich das Hungergefühl sowie den Auf- oder Abbau von Körperfett bestimmen. Die Wahl fiel auf Glukagon, GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1) und GIP (Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid). „Das sind drei ähnliche Hormone, die sich gut für eine Verschmelzung eignen. Das Glukagon ist zwar dafür bekannt, dass es den Blutzucker kurzfristig nach oben treibt, was wir ja eben nicht wollen. Aber es hilft langfristig, Kalorien zu verbrennen und kann – vor allem in Kombination mit GLP-1 oder GIP – viele weitere Aktivitäten anstoßen, die den Fettstoffwechsel positiv beeinflussen“, erklärt der Wissenschaftler.

### KÜNSTLICHES MOLEKÜL GESCHAFFEN

Die Forschenden schufen zuerst ein künstliches Molekül, das die Eigenschaften von Glukagon und GLP-1 vereinte, sprich: einen Zweifach-Agonisten. Und tatsächlich verloren damit behandelte adipöse Mäuse in wenigen Wochen bis zu 30 Prozent ihres Gewichts. „Erstaunlicherweise verbesserten sich auch ihre Insulinwerte und die Glukose-Toleranz“, berichtet Matthias Tschöp, „und auch beim Menschen wirken Zweifach-Agonisten deutlich stärker als jede Komponente alleine. Das zeigen präklinische Studien mit einer von AstraZeneca entwickelten Variante eines Glukagon-GLP-1-Agonisten.“

2011 folgte Matthias Tschöp einem gemeinsamen Ruf von Helmholtz Munich und der Technischen Universität München auf eine Alexander-von-Humboldt-Professur. Er baute im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) den Forschungsbereich „Neue



therapeutische Konzepte“ auf und konnte dort die in den USA gewonnenen Erkenntnisse vertiefen. Bald schon entwickelte sein Team, wieder in enger Zusammenarbeit mit Richard DiMarchi, einen weiteren Zweifach-Agonisten – diesmal aus synthetischen Imitaten von GLP-1 und GIP. Und auch diese Kombination führte bei adipösen Mäusen zum erwünschten Effekt. Eine von dem Pharmaunternehmen Eli Lilly entwickelte Variante dieses „Superhormons“ namens Tirzepatide könnte schon bald stark mehrgewichtigen Menschen beim Abnehmen helfen: In klinischen Studien senkte es das Körpergewicht bei regelmäßiger Einnahme um durchschnittlich 22 Prozent, also um weitaus mehr als jede bisherige sichere Behandlung mit Medikamenten. Weil es darüber hinaus eine deutliche Verbesserung der Insulin-Sensitivität bewirkt und den Blutzuckerspiegel senkt, ist es in den USA und seit Herbst 2022 auch in der EU für die Therapie von Typ-2-Diabetes zugelassen.

#### PHARMAKOLOGISCHE HANDWERKSKUNST

„Es lag auf der Hand, nun alle drei Komponenten zu kombinieren“, so Matthias Tschöp. „Das war etwas schwieriger, ist uns aber ebenfalls geglückt. Und dieser Dreifach-Agonist wirkt bei adipösen Mäusen nochmal wesentlich besser als die Zweifach-Agonisten.“ Erste Ergebnisse aus klinischen Studien an stark mehrgewichtigen Männern und Frauen zeigen ähnliche Effekte. In den Studien bekommen die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer das Tripel-Hormon einmal pro Woche unter die Haut gespritzt. Mit dem Blut gelangt es ins Gehirn, um dort gezielt nur in jenen Nervenzellen seine Wirkung zu entfalten, die mit allen drei passenden Rezeptoren ausgestattet sind. Die wöchentliche Gabe hat sich schon bei dem Zweifach-Agonisten Tirzepatide bewährt. „Natürliche Hormone werden binnen Minuten abgebaut. Deshalb haben wir die künstlichen Hormone so verändert, dass sie an große Eiweiße wie Albumin binden, die im Blut zirkulieren. So gelingt es uns, sie mehrere Tage im Blut zu halten, bis sie nach und nach freigesetzt werden und schließlich ihre Zielzellen im Gehirn erreichen“, erklärt Tschöp und gibt auch zu bedenken: „Bis wir diese Medikamente so weit hatten, dass sie sicher sind und gut funktionieren, hat es 15 Jahre gedauert. Die pharmakologische Handwerkskunst, die es dazu braucht, wird oft unterschätzt. Sie ist aber ebenso wichtig wie die Aufklärung der Wirkmechanismen.“ Für seine Leistungen erhielt der Mediziner im Juni 2023 die Banting Medal – als erster Deut-

scher und zugleich jüngster Preisträger. Benannt nach dem Mit-Entdecker des Insulins, Frederick Banting, ist diese Medaille die höchste Auszeichnung der größten amerikanischen Diabetesgesellschaft.

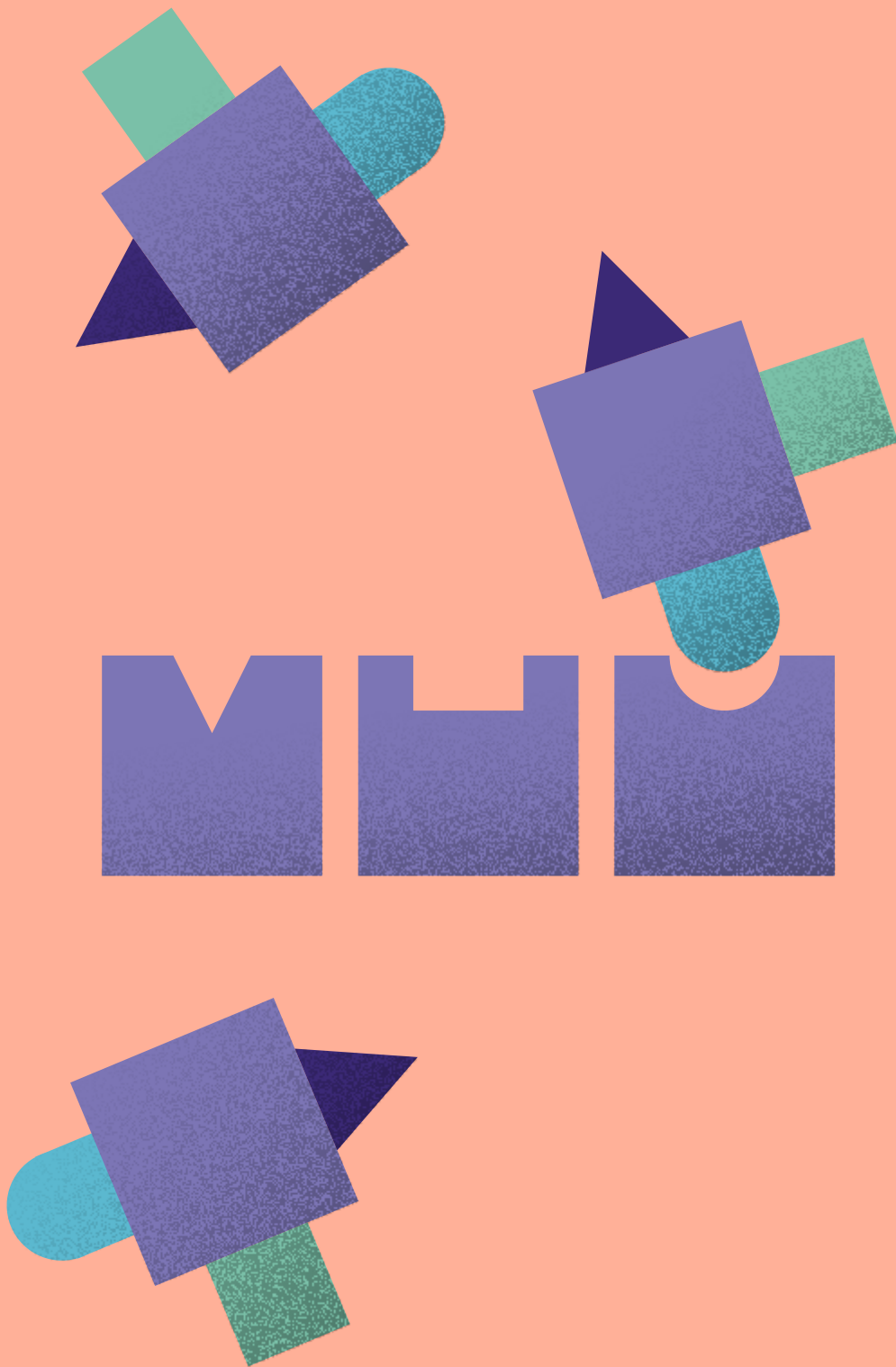
Das Konzept der Polyagonisten könnte auch die Therapie anderer Krankheiten revolutionieren. Zusammen mit seinem Nachfolger als Direktor des Instituts für Diabetes und Adipositas bei Helmholtz Munich, dem DZD-Wissenschaftler Timo Müller, will Matthias Tschöp damit weitere Botenstoffe ins Gehirn schleusen. Zum Beispiel Schilddrüsenhormone, die, so PD Dr. Timo Müller, neben Adipositas auch einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung helfen könnten. Oder Glukokortikoide, die für ihre entzündungshemmende Wirkung bekannt sind. Oder Östrogen, welches eine Vielzahl positiver Effekte auf den Energiestoffwechsel hat. Allerdings können alle diese Signalstoffe einzeln auch zu unerwünschten Nebenwirkungen führen, etwa am Herz oder der Gebärmutter. „Deshalb wollen wir sie mit GLP-1, GIP oder Glukagon koppeln“, erklärt Matthias Tschöp. „Denn solche Konjugate gelangen nur in Nervenzellen mit den entsprechenden Rezeptoren – und nicht etwa in andere Organe. Entscheidend ist dabei, dass die Kopplung hält und die Konjugate im Blut nicht in ihre Bestandteile zerfallen, weil diese sonst auch dorthin kämen, wo wir sie nicht haben wollen. Doch auch das haben wir bei einigen Konjugaten schon geschafft und hoffen, dass wir diese zeitnah klinisch testen können.“

○ Text: Monika Offenberger

#

**DAS KONZEPT DER  
POLYAGONISTEN KÖNNTE  
AUCH DIE THERAPIE  
ANDERER KRANKHEITEN  
REVOLUTIONIEREN.**





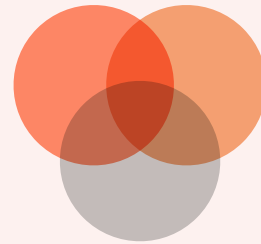
# # MENTALE GESUNDHEIT IM FOKUS

**DAS NEUE DEUTSCHE ZENTRUM FÜR PSYCHISCHE GESUNDHEIT (DZPG) SETZT SICH FÜR DIE PRÄVENTION, DIAGNOSE UND BEHANDLUNG PSYCHISCHER STÖRUNGEN EIN. DIE BEIDEN GRÜNDUNGSSPRECHER ANDREAS MEYER-LINDENBERG UND ANDREAS HEINZ ERLÄUTERN HIER IHRE ZIELE.**

NEUES ZENTRUM

Mit dem Deutschen Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG) wird ein weiteres Deutsches Zentrum der Gesundheitsforschung (DZG) aufgebaut. Es hat im Mai 2023 seine Arbeit aufgenommen und setzt sich für eine frühe, personalisierte und präventive Behandlung von psychischen Erkrankungen ein. Die Gesundheit der Psyche hängt sehr eng mit der körperlichen Gesundheit zusammen: Viele psychische Störungen, wie etwa Suchterkrankungen, führen zu einer Erhöhung des Risikos für somatische Erkrankungen – also für Erkrankungen, die sich körperlich auswirken. „Entzündliche Veränderungen im Körper spielen beispielsweise bei vielen chronischen psychischen Erkrankungen eine Rolle“, sagt Professor Andreas Meyer-Lindenberg, Direktor des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim und einer der Gründungssprecher des DZPG. „Daraus ergeben sich viele Fragen, die für die Forschung relevant sind, und wir erwarten in Zusammenarbeit mit den anderen DZG ganz neue Erkenntnisse.“

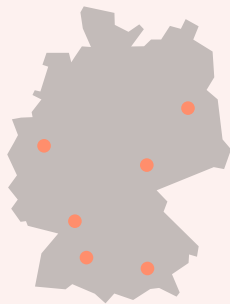
#  
**WER AN EINER SCHWEREN  
PSYCHISCHEN ERKRANKUNG  
LEIDET, STIRBT 15 ODER SOGAR  
NOCH MEHR JAHRE FRÜHER  
ALS MENSCHEN OHNE.**



Das DZPG will Betroffene, Angehörige und professionelle Kräfte auf Augenhöhe zusammenbringen.

## TRIALOGISCHE ARBEIT

Das DZPG konzentriert sich auf drei Hauptforschungsbereiche: Dies sind erstens Risiko- und Resilienzfaktoren für psychische Gesundheit und somatische Komorbiditäten über die gesamte Lebensspanne hinweg, zweitens innovative, individualisierte Interventionen sowie drittens Prävention, Genesung und Teilhabe im Lebensumfeld. Das Zentrum arbeitet trialogisch: Es will Betroffene, Angehörige und professionelle Kräfte auf Augenhöhe zusammenbringen. „So eine enge partizipative Einbindung gab es bisher in dieser Form nicht in Deutschland“, erklärt Professor Andreas Heinz, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin und ebenfalls Gründungssprecher des DZPG. „Auch in der Entstehung des DZPG haben wir bewusst von Anfang an mit klaren Mitbestimmungsrechten gearbeitet.“



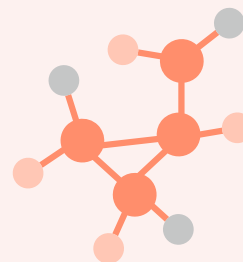
Das DZPG arbeitet standortübergreifend an gemeinsamen Projekten.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hatte das Zentrum im Jahr 2020 ausgeschrieben und auf Grundlage von Empfehlungen eines internationalen Expertengremiums sechs Standorte ausgewählt: Berlin/Potsdam, Bochum/Marburg, Jena/Halle/Magdeburg, Mannheim/Heidelberg/Ulm, München/Augsburg und Tübingen. Sie arbeiten auch gemeinsam an Leuchtturmprojekten, beispielsweise zu urbaner psychischer Gesundheit: Da die Standorte ganz unterschiedliche städtische Lebenswelten abbilden, bieten sie beste Bedingungen für aufschlussreiche Untersuchungen. In Städten gibt es eine Häufung von psychischen Erkrankungen. „In Nachbarschaften, in denen viele Menschen auf Sozialhilfe angewiesen sind, gibt es nachweislich mehr psychische Beschwerden“, so Meyer-Lindenberg. „Individuelles Einkommen und Bildungsgrad hängen mit psychischen Beschwerden zusammen und das liegt eben nicht nur an mangelnden Ressourcen, sondern auch an der Community. Aus solchen Faktoren ergibt sich ein Gesamtbild, auf dem Präventionsmaßnahmen aufgebaut werden können.“

### MIT KI GROSSE SCHRITTE GEHEN

Das DZPG setzt sich zum Ziel, dass Menschen mit Erkrankungen, die als psychisch verstanden werden, nicht anders wahrgenommen werden als jene mit Erkrankungen, die körperlich verstanden werden. Und: „Wir wollen erreichen, dass die diagnostischen Kriterien ergänzt werden, um eine personalisierte Behandlung zu ermöglichen“, so Andreas Heinz. „Denn eine Depression beispielsweise könnte vorwiegend genetisch bedingt, durch eine frühe Traumatisierung oder durch aktuelle lebensgeschichtliche Ereignisse ausgelöst worden sein – oder, was häufig der Fall ist, durch eine Kombination aus allen drei Faktoren.“ Auch die Behandlung leitet sich daraus ab. „Einer der großen Vorteile des DZPG ist, dass es mit einem sehr großen Einzugsgebiet sowie vielen Akteurinnen und Akteuren und sowohl mit klinischem Wissen und exzellenten Forschungsinfrastrukturen als auch unter Einbeziehung künstlicher Intelligenz große Schritte gehen kann.“

Die Aufnahme in den Kreis der DZG bietet zusätzliche Chancen: „Für uns ist wichtig, die Interaktion mit anderen Fachgebieten zu intensivieren und dafür bieten die DZG beste Bedingungen“, so Meyer-Lindenberg. „Wir arbeiten bereits seit Längerem mit einzelnen Zentren zusammen, weil es viele Schnittstellen gibt: Depressionen erhöhen beispielsweise das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Diese wiederum – und alle Beschwerden, welche die körperliche Fitness einschränken – erhöhen das Risiko für psychische Beschwerden.“



Vernetzung ist in der Erforschung psychischer Erkrankungen hochrelevant.

### TRANSLATION UND VERNETZUNG IM FOKUS

„Neben der Grundlagenforschung steht Implementationsforschung von der ‚Bettkante in die Praxis‘ für uns im Mittelpunkt. Und wir forschen spezifisch dazu, wie die Versorgung verbessert werden kann und was jemand in einer bestimmten Phase seiner Erkrankung braucht – die sogenannten Step-Care-Ansätze.“ Auch Vernetzung ist laut Andreas Heinz in der Erforschung psychischer Erkrankungen hochrelevant: „Wir wollen ein Zentrum aufbauen, das im Bereich der internationalen Spitzenforschung sehr sichtbar verankert ist.“ Weiterhin sei es äußerst gewinnbringend, mit prospektiven Kohorten anderer Gesundheitszentren zusammenzuarbeiten. „Wenn Erkrankungen Auswirkungen auf unterschiedliche Bereiche des Körpers haben, ist es umso wichtiger, dass alle, die sich damit beschäftigen, eng kooperieren.“

◊ Text: Juliane Gringer



# # WISSEN TEILEN – INNOVATION FÖRDERN

DER NEUE INNOVATION FUND DER DZG SOLL DEN AUSTAUSCH DER ZENTREN UNTEREIN-ANDER STÄRKER FÖRDERN. ERSTE PROJEKTE ZU GEN- UND ZELLTHERAPIE SOWIE ZUM MIKROBIOM WURDEN BEREITS BEWILLIGT.

# D

ie Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) stehen bei Krankheiten von Herz, Hirn, Lunge, Infektionen, Krebs und Diabetes oftmals vor ähnlichen Herausforderungen. Neue Ansätze zur Behandlung der einen Krankheit könnten auch für die Behandlung von anderen Erkrankungen erfolgreich sein. Die DZG haben den DZG Innovation Fund ins Leben gerufen, um den Wissensaustausch und die Zusammenarbeit zwischen Forschenden der DZG zu fördern. Bereits drei Projekte wurden bewilligt: eines zur Gen- und Zelltherapie und zwei zum Mikrobiom. Das Projekt zur Gen- und Zelltherapie startete 2022.

## GENAUER ZIELEN MIT DER GEN- UND ZELLTHERAPIE

„Die Zell- und Gentherapien sind zukunftsweisende Behandlungsansätze, welche die physiologischen Prozesse im menschlichen Organismus für die Heilung und Prävention von Erkrankungen nutzen, steuern und darüber hinaus die Möglichkeit synthetischer Interventionen eröffnen“, sagt Professor Tobias Feuchtinger. Gemeinsam mit Professor Boris Fehse leitet er das Projekt „Zelltyp-spezifisches Targeting für künftige In-vivo-Zell- und Gentherapien“, an dem sich fünf DZG beteiligen. Sie wollen mithilfe der Gen- und Zelltherapie molekulare Prozesse in erkrankten Zellen gezielt verändern, um Patientinnen und

### AM PROJEKT ZUR GEN- UND ZELLTHERAPIE BETEILIGEN SICH FOLGENDE DZG:

#### Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF):

Prof. Tobias Feuchtinger  
(Ludwig-Maximilians-Universität München),  
Prof. Boris Fehse  
(Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

#### Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL):

Prof. Nico Lachmann  
(Medizinische Hochschule Hannover)  
Prof. Soni Savai Pullamsetti  
(Justus-Liebig-Universität Gießen)

#### Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK):

Prof. Johannes Backs  
(Universitätsklinikum Heidelberg)  
Prof. Alessandra Moretti  
(Technische Universität München)  
Prof. Oliver J. Müller  
(Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/  
Campus Kiel)

#### Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD):

Prof. Heiko Lickert  
Dr. Gerhard Przemeczek  
(beide Helmholtz Munich)

#### Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK):

Prof. Angela Krackhardt  
(Technische Universität München)  
Prof. Annette Künkele  
(Charité – Universitätsmedizin Berlin)

Patienten damit in Zukunft ursächlich heilen zu können. Denn obwohl molekulargenetische Vorgänge immer besser verstanden werden, bleibt es schwierig, hochspezifisch nur ausgewählte Zellen oder Gewebe im Körper zu verändern. Alle DZG stehen damit vor der Herausforderung, molekulare Heilungsmechanismen an das jeweilige Gewebe und den Ort der Krankheit zu bringen. Die Tragweite dieser Fragestellungen zeigt sich auch darin, dass das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Entwicklung einer nationalen Strategie für Zell- und Gentherapie angestoßen hat, an der sich die DZG neben 23 anderen Interessenvertretungen aus Wissenschaft, Wirtschaft, Gesellschaft und Politik beteiligen.

### NEUE MOLEKULARE WERKZEUGE ERFORDERN NEUE METHODISCHE ANSÄTZE

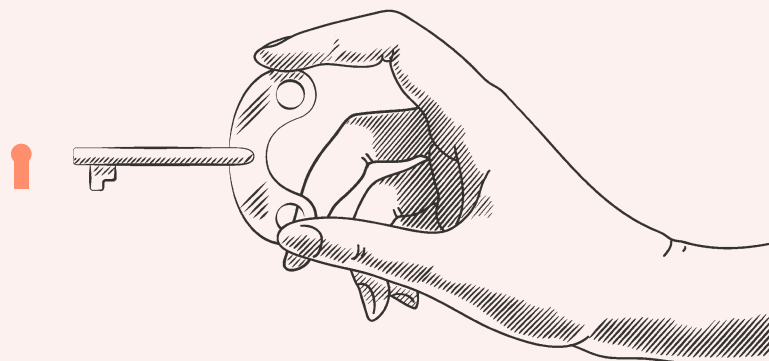
Das DZG-Projekt zur Gen- und Zelltherapie gliedert sich in fünf Arbeitspakete. Im Fokus stehen zum Beispiel Vektoroptimierungen, um veränderte Gene in den Körper einzuschleusen, oder die Überprüfung dieser Vektoren in Organmodellen. „Gerade die neuen Möglichkeiten der Genom-Editierung mit der Genschere CRISPR/Cas machen es dringend notwendig, innovative Gentransfer-Vektoren zu entwickeln“, sagt Fehse. Bei der „klassischen“ Gentherapie wird ein therapeutisches Gen als Ersatz für ein fehlendes oder defektes Gen in die Zielzellen eingebracht. Dort soll es möglichst lebenslang aktiv sein, um den therapeutischen Effekt aufrechtzuerhalten. Bei der Genschere ist das anders: Sie muss nur für sehr kurze Zeit in der Zelle aktiv sein, um ein defektes Gen zu korrigieren oder ein krankmachendes auszuschalten. „CRISPR/Cas korrigiert den Fehler in einem sogenannten ‚hit-and-run‘-Prozess, dann ist das Gen wieder funktionell“, so Fehse. „Eine längerfristige Aktivität der Genschere wäre kontraproduktiv, da das Risiko falscher Schnitte deutlich steigen würde. Außerdem wäre es wahrscheinlicher, dass das Immunsystem aktiviert wird, da CRISPR/Cas aus Bakterien stammt. Wir benötigen also neue ‚hit-and-run‘-Vektoren und daran arbeiten wir.“ ○ Text: Cordula Baums

#  
DIE ZELL- UND GEN-  
THERAPIEN SIND  
ZUKUNFTSWEISENDE  
BEHANDLUNGSANSÄTZE.

### GEN- UND ZELLTHERAPIE

**Bei einer Gentherapie** werden therapeutische Gene in die Zellen einer Patientin oder eines Patienten eingebracht, um einen krankheitsauslösenden Abschnitt des Erbguts zu reparieren: zum Beispiel durch die Einführung eines funktionsfähigen Gens, die Reparatur eines defekten Gens oder das Ausschalten eines schädlichen Gens. Um den therapeutischen Genabschnitt in die Zellen einzufügen, braucht es ein Vehikel, einen sogenannten Vektor – zum Beispiel Viren. Obwohl diese Viren-Vektoren in den vergangenen Jahren immer sicherer wurden, bleibt ein Restrisiko, weil die eingeführten Gene nicht der natürlichen Genregulation unterliegen. Diese steuert, ob ein Gen aktiv ist oder nicht. Ebenso muss sichergestellt werden, dass die eingeschleusten Gene bei den nachfolgenden Zellteilungen nicht verloren gehen.

**Bei einer Zelltherapie** werden Zellen aus dem Körper entnommen, im Labor verändert und den Patientinnen und Patienten wieder eingesetzt. Da die aktuellen Zelltherapien fast immer mit genetischen Veränderungen einhergehen, wird heute kaum noch zwischen Gen- und Zelltherapie unterschieden. Auch hier stehen die Forscherinnen und Forscher vor der komplizierten Aufgabe, die therapeutischen Zellen an die richtige Stelle im Körper zu bringen. Außerdem müssen sie bewerkstelligen, dass die Zellen den Transfer überleben und vor Ort funktionieren. Wenn die Zellen nicht von der Empfängerin oder dem Empfänger stammen, können sie vom Immunsystem abgestoßen werden. Immunsuppressive Medikamente wirken dem entgegen, bringen aber auch Nachteile mit sich. Alles in allem wäre es sicherer, wenn man die gezielte Veränderung direkt im Körper vornehmen könnte. Geeignete Werkzeuge, die im Labor sehr gut funktionieren, gibt es bereits. Etwa die Genschere CRISPR-Cas9, die nicht nur Gene ausschneiden, sondern auch gezielt ersetzen kann. Diese gilt es nun für den Einsatz im Menschen zu optimieren.



# MITTEILUNGEN, TERMINE UND EHRUNGEN

## MITTEILUNGEN



### DKTK-PROFESSOR MARTIN SOS SEIT MAI IN MÜNCHEN

Prof. Dr. Martin Sos trat am 1. Mai 2023 die W3-Professur Translationale Onkologie mit dem Schwerpunkt „Reverse Translation“ an der Ludwig-Maximilians-Universität München im DKTK an. Die Arbeitsgruppe ist an den molekularen Prozessen interessiert, welche die Entwicklung von Krebszellen in der Mikroumgebung des Tumors bei therapeutischem Stress gestalten. Mit Hilfe der Daten von Patientinnen und Patienten sowie mit funktionellen genomischen Tools identifizieren sie anwendbare therapeutische Strategien für die Behandlung.

#DKTK

### MIT EINEM IMPFSTOFF VIELE KRANKHEITEN VERHINDERN

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) verursacht Krankheiten wie infektiöse Mononucleose (auch Kuss-Krankheit oder Pfeiffersches Drüsenfieber genannt) und das damit verbundene chronische Müdigkeitssyndrom. Es ist ein Risikofaktor für Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose und diverse EBV-assoziierte Krebsarten. Ein vom DZIF mitfinanziertes Projekt zur Entwicklung eines sicheren und hochwirksamen, präventiven EBV-Impfstoffs führte zur Ausgründung des Start-ups EBViously mit dem Ziel, die zertifizierte Produktion des Impfstoffs und damit klinische Studien zu ermöglichen.

#DZIF

### WIE DAS DARMMIKROBIOM AUF ANTIBIOTIKA REAGIERT

Die Gemeinschaft der Mikroorganismen im menschlichen Darmmikrobiom kann durch Ernährungsumstellung, Infektionen und vor allem Antibiotika aus dem Gleichgewicht geraten. Die vielfältigen mikrobiellen Adaptations- und Resistenzmechanismen – insbesondere die evolutionäre Weiterentwicklung einzelner Bakterienpopulationen durch Selektion antibiotikaresistenter Varianten – sowie ihre Auswirkungen auf die Ökologie und Resilienz der mikrobiellen Gemeinschaft wurden in einer großangelegten metagenomischen Studie erforscht.

#DZIF



### KARRIERE IN DER TRANSLATIONALEN FORSCHUNG

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) präsentierten auf der GAIN-Jahrestagung Karriere-möglichkeiten in der translationalen medizinischen Forschung. Rund 500 deutsche Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler, die derzeit in den USA oder Kanada arbeiten, sowie Vertreterinnen und Vertreter deutscher Forschungsinstitute und Universitäten trafen sich vom 25. bis 27. August 2023 in Boston (USA). In dem Workshop "Karrierefaktor Netzwerk", diskutierten die DZG, wie interdisziplinäre und institutionsübergreifende Forschungs-kooperationen, wie sie in den DZG vorhanden sind, Karrieren in der Wissenschaft fördern können und die Partner der DZG zu einem guten Arbeitgeber machen.

#DZG

### COPD: „PROFILING“ DES ERBGUTS VON LUNGENZELLEN ZEIGT NEUE BEHANDLUNGSANSÄTZE AUF

Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch andauernde Entzündungen, fortschreitende Verengung der Atemwege und die Zerstörung der Lungenbläschen gekennzeichnet. Als Ursache für diese Symptome gilt, dass die Funktion bestimmter Zellen in der Lunge, der Lungenfibroblasten, gestört ist. DZL-Wissenschaftler haben chemische Veränderungen im Erbgut der Fibroblasten von COPD-Patientinnen und -Patienten und damit neue mögliche Angriffspunkte für die Behandlung von COPD identifiziert. Es handelt sich dabei um sogenannte epigenetische Veränderungen, die beeinflussen, ob ein Gen aktiv ist oder nicht.

#DZL

### WICHTIGE WEICHENSTELLUNG FÜR DIE MEDIKAMENTENFORSCHUNG

Das DZNE erweitert seine bundesweite Infrastruktur für klinische Forschung mit dem Neubau von Einrichtungen an mehreren Standorten. Die Helmholtz-Gemeinschaft stellt dafür rund 35 Millionen Euro bereit. Damit sollen die Kapazitäten für Behandlungsstudien ausgebaut und die Entwicklung von Medikamenten gegen neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und ALS vorangetrieben werden. Der Schwerpunkt wird auf Phase-I- und Phase-II-Studien liegen, in denen Wirkstoffe erstmals am Menschen erprobt werden.

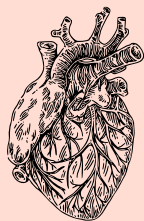
#DZNE



## WICHTIGER EINFLUSS VON MASTZELLEN BEI LEUKÄMIE

Chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine Form von Blutkrebs, die durch bösartige Veränderungen von blutbildenden Zellen des Knochenmarks entsteht. Ein Team um Forschende aus Freiburg, unter anderem aus dem DKTK, konnten erstmals zeigen, dass Mastzellen eine entscheidende Rolle in der Entstehung von CML spielen. Mastzellen sind eigentlich wichtige Zellen der Immunabwehr, die entzündungsfördernde Botenstoffe absondern. Ist ihre Anzahl zu hoch, fördert das die Krebsentwicklung, weshalb sie als zusätzliches therapeutisches Ziel dienen könnten.

#DKTK



## URSACHE FÜR GESTÖRTEN SCHLAF UND HERZSCHWÄCHE GEFUNDEN

Herzprobleme gehen oft mit Schlafstörungen einher. Ein DZHK-Team der Technischen Universität München (TUM) berichtet in „Science“, dass bei Mäusen und auch bei menschlichen Probandinnen und Probanden mit Herzschwäche ein Nervenknotten zur Zirbeldrüse – das Halsganglion – durch Fresszellen des Immunsystems geschädigt ist. Die Zirbeldrüse produziert im Gehirn das Schlafhormon Melatonin. In einem frühen Stadium konnte die Melatonin-Produktion wiederhergestellt werden, wenn die Fresszellen mit Medikamenten bekämpft wurden.

#DZHK

## DZHK IST TEIL DER NATIONALEN HERZ ALLIANZ

Das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung ist Teil der Nationalen Herz Allianz (NHA) – einem breiten Bündnis aller großen herzmedizinischen Fachgesellschaften und Patientinnen- und Patientenorganisationen in Deutschland. Die NHA setzt sich für mehr Grundlagenforschung, bessere Früherkennung und Digitalisierung in der kardiologischen Versorgung ein. Erste Früherkennungsprogramme, zum Beispiel für familiäre Fettstoffwechselstörungen, sind bereits angelaufen. Noch immer sterben in Deutschland die meisten Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

#DZHK

## ERSTER GANZHEITLICHER EINZELZELL-ATLAS DER MENSCHLICHEN LUNGE

DZL-Forschende haben mit Hilfe von Künstlicher Intelligenz (KI) den „Human Lung Cell Atlas“ entwickelt. Dieser klärt über die Diversität einzelner Zellen auf und erlaubt Rückschlüsse auf die Lungenbiologie von gesunden und kranken Organen. Erstellt wurde der erste Einzelzell-Atlas eines großen Organs im Rahmen des „Human Cell Atlas“ (HCA), einem weltweiten Gemeinschaftsprojekt zur Kartierung des gesamten Körpers. Er soll als zentrale Ressource für Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dienen, die die Lungenbiologie in Gesundheit und Krankheit besser verstehen und weitere Studien entwickeln wollen.

#DZL

## EUROPÄISCHE KOOPERATION ZUR PRÄVENTION VON FETTLLEIBIGKEIT BEI KINDERN

DZD-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung beteiligen sich gemeinsam mit 14 Partnern aus neun europäischen Ländern an OBELISK. Das Forschungsprojekt – 2023 auf europäischer Ebene gestartet – soll helfen, Adipositas bereits im Kindesalter zu verhindern und die zugrunde liegenden Mechanismen zu bekämpfen. Laut WHO 2022 ist etwa jedes dritte Grundschulkind in Europa übergewichtig oder krankhaft fettleibig, das heißt adipös – Tendenz steigend. Die Zahl adipöser Teenager ist von sechs Prozent im Jahr 1980 auf alarmierende 32 Prozent gestiegen. Prävention und Behandlung bereits in jungen Jahren sollen das Risiko für Folgeerkrankungen wie Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen reduzieren.

#DZD

## EHRUNGEN



**BANTING MEDAL FOR SCIENTIFIC ACHIEVEMENT**  
 PROF. DR. MED. DR. H.C. MATTHIAS TSCHÖP

Die American Diabetes Association verleiht für bedeutende Durchbrüche ihre höchste Auszeichnung, die Banting Medal for Scientific Achievement. Der DZD-Wissenschaftler Prof. Dr. med. Dr. h.c. Matthias Tschöp, wissenschaftlicher Geschäftsführer von Helmholtz Munich, ist nun der erste Deutsche und jüngste Mediziner, der die renommierte Auszeichnung erhält. Er wird für die Entdeckung einer neuen Wirkstoffklasse zur Behandlung von Adipositas und Diabetes ausgezeichnet.

#DZD

**SPINOFF PRIZE LONGLIST**  
 BIOTECH-UNTERNEHMEN NEURON-D

Das vom DZNE mitgegründete Biotech-Unternehmen Neuron-D kam in der Vorrunde des „Spinoff Prize“ unter die 12 besten Start-ups des Jahres 2023. Der Preis wird von der Wissenschaftszeitschrift „Nature“ gemeinsam mit dem Technologieunternehmen Merck verliehen. Neuron-D, mit Sitz in Dresden, hat einen innovativen Ansatz entwickelt, um neue Wirkstoffe für die Behandlung von Hirnerkrankungen zu testen. Die Technologie beruht auf einer 3D-Zellkulturmethode. Damit lassen sich Schlüsselmerkmale des menschlichen Gehirns nachbilden.

#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), Dr. Marcus Neitzert (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: Oktober 2023

### FOTOS UND ILLUSTRATIONEN

Kristina Wedel (Titel, S. 4–9),  
Matthias Tunger Photodesign (S. 2),  
Unsplash (S. 10, 13),  
BNITM (S. 12/13, 15, 51),  
vecteezy.com (S. 16),  
alamy (S. 17),  
iStock (S. 16, 18, 20/21, 49, 50),  
via midjourney; Prompt und Bearbeitung von  
wirDesign (S. 34, 38),  
Antonia Resag (S. 48),  
Adobe Stock (S. 16, 21, 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 immer auf Personen aller Geschlechter.

### KONZEPTION UND LAYOUT

wirDesign communication AG

### DRUCK

Gutenberg Beuys  
Feindruckerei GmbH

### PAPIER

Grenita FSC®  
Magno 1.08 FSC®

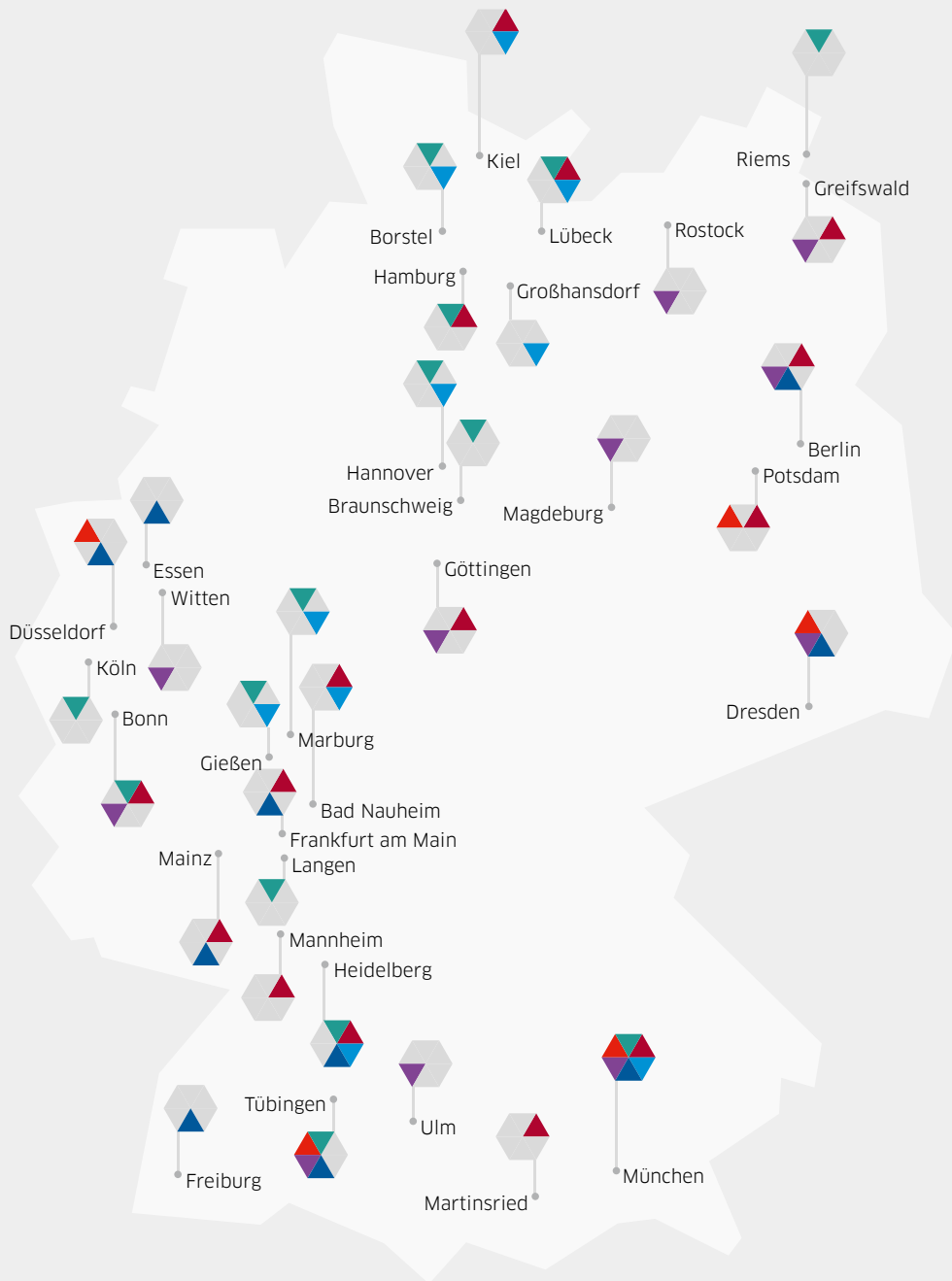
### LESERSERVICE

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.**

