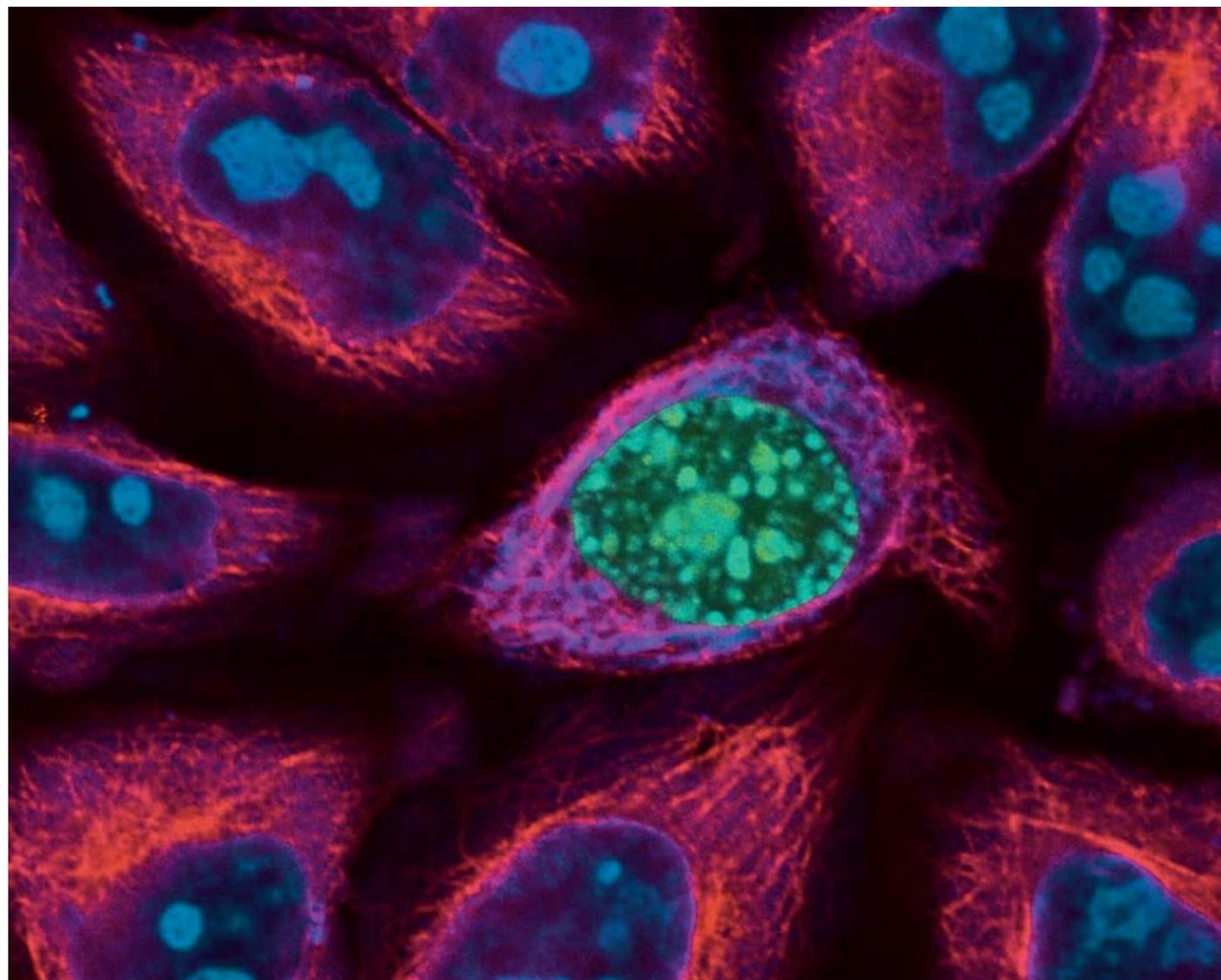


Juni 2011



Gesundheitsforschung: Vom Labor in den Alltag | Entzündungen: Schwelbrände im Gewebe | Krebs: Jenseits der Gene | Implantate: Prothesen der Zukunft | Seltene Erkrankungen: Die große Last | Transplantation: Letzter Ausweg Lungenspende | Prävention: Gezielt gegen Zucker | Geschlechtermedizin: Frauenherzen, Männerherzen



Professor Dr.-Ing. Matthias Kleiner
ist Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

*liebe Lesenden,
liebe Leser,*

vielleicht haben Sie diese Sonderausgabe unseres DFG-Magazins „forschung“ zum „Wissenschaftsjahr 2011“ gerade auf dem „Wissenschaftssommer“ in Mainz entdeckt, wo die DFG und andere Organisationen beispielhafte Projekte aus der Forschung für unsere Gesundheit präsentieren. Oder auf dem Ausstellungsschiff „MS Wissenschaft“, das bis zum Herbst mit vielen anschaulichen Exponaten zur Gesundheitsforschung mehr als 30 Städte anläuft. Als Reisende finden Sie die „forschung SPEZIAL“ vielleicht als Aushang in einem von vielen ICE-Zügen; als Mediziner, Gesundheitspolitiker oder Mitarbeiter von Fachverbänden und Krankenkassen haben Sie das Heft vielleicht mit Ihrer Post erhalten; als regelmäßige Leser der „forschung“ haben Sie sich vielleicht auch die Extraausgabe bestellt und lesen Sie mit demselben Vergnügen und Gewinn.

Gleich wo und wie auch immer: Seien Sie herzlich eingeladen und willkommen zu einer Reise durch ein besonders spannendes und wichtiges Forschungsfeld!

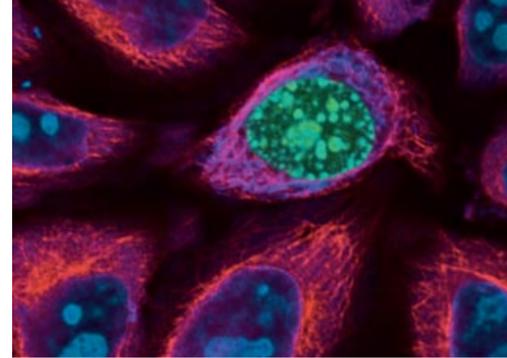
Auf den folgenden Seiten wollen wir Ihnen anhand ausgewählter Beispiele zeigen, was und wie viel die Wissenschaft in DFG-geförderten Projekten für die Erforschung der menschlichen Gesundheit leisten kann.

Die 13 Beiträge stehen für die faszinierende Vielfalt wissenschaftlicher Fragestellungen und Förderformen und umspannen die ganze Bandbreite der Gesundheitsforschung vom Labor über das Krankenbett bis in unseren Alltag. Fast alle Artikel stammen übrigens aus der Feder von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern. Diese haben schon die Ideen für ihre DFG-Projekte selbst entwickelt, hier berichten sie nun über ihre Ergebnisse. So zeigt dieses Heft auch, was wissenschaftliche Selbstverwaltung heißt – und wie ernst die Wissenschaft den Dialog mit der Öffentlichkeit nimmt.

Dieser Dialog liegt der DFG und mir ganz persönlich sehr am Herzen, im „Wissenschaftsjahr 2011“ und darüber hinaus, zur Gesundheitsforschung und zu allen anderen Fragen von Wissenschaft und Forschung.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine erkenntnisreiche Lektüre!

*Dr.
Matthias Kleiner*



Titelbild:
Exzellenzcluster Entzündungsforschung

Einblick in die Körperzellen: Per Fluoreszenzmikroskopie lassen sich Zellstrukturen farbig sichtbar machen, hier die Zellkerne in Blau, Eiweiße des Zellskeletts in Rot. Die Grünfärbung im Kern der mittleren Zelle deutet auf eine veränderte Gen-Aktivität hin. Das Verfahren hilft, die Krankheitsprozesse bei chronischen Entzündungen zu verstehen.

Matthias Kleiner

Geleitwort des DFG-Präsidenten

1

Editorial

Jürgen Schölmerich

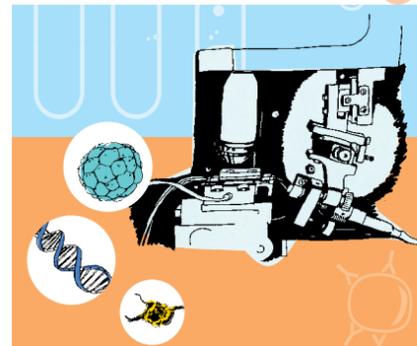
Vom Labor in den Alltag

4

Gesundheitsforschung übersetzt grundlegende Erkenntnisse in Diagnose, Therapie und medizinische Versorgung – zum Wohle der Patienten

Die Grundlagen verstehen

6



Epigenetik

Cornelia Rudolph

Jenseits der Gene

8

Neue Forschungen zeigen Krebs als Wechselspiel von Erbgut und Umwelt

Entzündungsforschung

Stefan Schreiber

Schwelbrände im Gewebe

14

Wie chronische Entzündungskrankheiten in Haut, Darm und Lunge entstehen

Regenerative Medizin

Michael Brand

Lernen vom Lurch

18

Mit Stammzelltherapien könnten lädierte Organe wiederhergestellt werden

Implantatforschung

Thomas Lenarz

Die Prothesen der Zukunft

24

Bioaktive Materialien und neue Techniken verbessern Funktion und Haltbarkeit

Bildgebung

Ambros Beer, Alexander Drzezga, Sebastian Fürst, Sibylle Ziegler, Stephan Nekolla und Markus Schwaiger

Neue Blicke in den Körper

30

Ein revolutionärer Scanner ermöglicht bislang unerreichte Gewebeanalysen

Die Technik nutzen

22



Seltene Erkrankungen

Christoph Klein

Die große Last der seltenen Leiden

38

Viele Tausend Erkrankungen betreffen nur sehr wenige Menschen

Lungenforschung

Hossein-Ardeschir Ghofrani und Friedrich Grimminger

Hochdruck in der Lunge

45

Verblüffende Therapieansätze helfen im Kampf gegen pulmonale Hypertonie

Transplantationsmedizin

Axel Haverich

Letzter Ausweg Lungenspende

48

Mit neuen Strategien wollen Ärzte die Probleme der Organverpflanzung lösen

Chirurgie

Rembert Unterstell

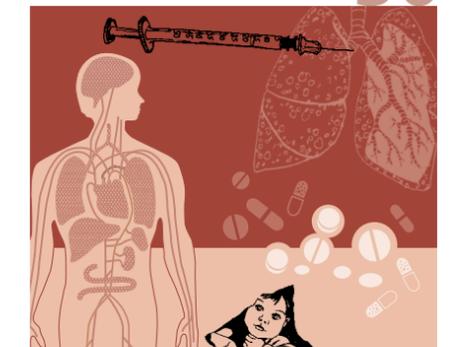
Zwischen Skalpell und Pipette

52

Wie ein Chirurg den Darmkrebs im Labor erforscht und im OP-Saal bekämpft

Die Patienten behandeln

36



Die Gesellschaft im Blick haben

56

Infektionsforschung

Dieter Glebe

Die verkannte Seuche

58

Aggressive Hepatitis-B-Viren könnten ungeahnte Epidemien auslösen

Prävention

Andreas Fritsche, Norbert Stefan und Hans-Ulrich Häring

Gezielt gegen den Zucker

64

Durch eine Umstellung des Lebensstils lässt sich Diabetes oft vermeiden

Gesundheitssystem

Adele Diederich und Margrit Schreier

Wer was bekommen soll – und wer was nicht

66

Knappe Ressourcen zwingen zur Debatte über Prioritäten in der Versorgung

Geschlechtermedizin

Frauenherzen, Männerherzen

70

Der Medizin fehlt das Bewusstsein für geschlechtsspezifische Unterschiede

Jürgen Schölmerich

Vom Labor in den Alltag

Verstehen, wie der menschliche Organismus funktioniert – und helfen, wenn er erkrankt: Die Gesundheitsforschung will beides. Je besser dabei grundlegende Erkenntnisse in die Diagnose, Therapie und medizinische Versorgung übersetzt werden, desto größer ist der Nutzen für Patienten und Gesellschaft. DFG-geförderte Projekte zeigen dies anschaulich.

Manche Fragen begleiten uns ein Leben lang, und das sind dann die wirklich großen, die elementaren Fragen: Wie funktioniert eigentlich unser Körper? Warum werden Menschen krank? Und wie kann man sie wieder gesund machen? So mag es schon der besonders neugierige – oder besonders fiebernde – Sechsjährige die Eltern fragen. Und mit zunehmendem Alter stellen sich die Fragen nach der Funktionsweise unseres Organismus und nach Krank-Werden und Gesund-Machen immer wieder neu und anders.

Nicht anders, ja im Grunde mit denselben Fragen gehen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an das Themenfeld heran, das diese Sonderausgabe des Magazins der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum „Wissenschaftsjahr 2011“ in all seinen Facetten präsentiert: an die Gesundheitsforschung.

In der Gesundheitsforschung laufen zwei Impulse zusammen, die die Wissenschaft seit jeher antreiben: das Verlangen, Zusammenhänge zu verstehen, und das Bemühen, sie positiv zu beeinflussen. Oder einfacher: der Wunsch zu wissen und zu helfen. Nicht zuletzt deshalb ist die Gesundheitsforschung stärker als andere Forschungen nicht vornehmlich auf den Grundlagenbereich konzentriert. Sie beschreitet den gesamten Weg vom Labor zum Krankenbett und dient damit auch dem nichtwissenschaftlichen, eher kunsthandwerklichen Aspekt der klinischen Medizin. Und sie führt und findet auf vielen Wegen hinein in unseren Alltag.

So verstanden, wird die Gesundheitsforschung von der DFG aktuell in mehr als 6000 Projekten und mit über 500 Millionen Euro vorangetrieben. Die geförderten Projekte finden an Universitäten, insbesondere den Universitätskliniken, aber auch in anderen Forschungseinrichtungen statt. Dabei lässt sich zwischen mehre-

ren großen Bereichen unterscheiden: Die grundlagenorientierte und die krankheitsorientierte Forschung dienen dem Verständnis von biologischen Systemen und deren Störungen. Patientenorientierte Forschung entwickelt neue Diagnoseverfahren und Therapien. Die Versorgungsforschung analysiert den Nutzen solcher Verfahren im Alltag und befasst sich mit gesundheitspolitischen, ökonomischen und sozialen Aspekten.

Alle diese Ebenen sind wichtig – und nur ihr Zusammenwirken, die sogenannte Translation, also die Übersetzung der Ergebnisse der grundlagen- und krankheitsorientierten Forschung in die patientenorientierte Forschung und schließlich in die Versorgung, führt zu Fortschritten in der Behandlung kranker Menschen.

Diese „forschung SPEZIAL GESUNDHEIT“ versammelt Beispiele aus allen Bereichen: Im ersten Block werden drei grundlagenorientierte Forschungsprojekte vorgestellt. Zunächst geht es um das Zusammenspiel unserer Gene und der Umwelt – und wie dadurch die Entstehung von Krebs beeinflusst wird. Auch der zweite Beitrag beschreibt die Bedeutung genetischer Faktoren: Wie sie zusammen mit der „Bakteriengesellschaft“ auf unserer Körperoberfläche chronische Entzündungen auslösen, ist hier Thema. Schließlich werden Ansätze und erste Ergebnisse regenerativer Therapien vorgestellt, also von Versuchen, verloren gegangene oder geschädigte Organe beim Menschen wiederherzustellen.

Eine zunehmend wichtige Rolle in der Forschung – und ihrer Förderung – spielt die Medizintechnik. Zwei Beiträge beschreiben neue Techniken zur Herstellung von künstlichen Gelenken und anderen Implantaten sowie neue Verfahren zur Darstellung des menschlichen Körpers, welche die Erforschung, Diagnose und Therapie zahlreicher Krankheiten verbessern helfen soll.



Der dritte Block zeigt das breite Spektrum der patientenorientierten Forschung. Im Fokus stehen zunächst die „seltene Erkrankungen“, die mal nur ein Dutzend, mal 2000 und mal nur einen einzigen Patienten betreffen. Etwa 5000 dieser „Krankheitsraritäten“ gibt es, an denen alleine in Deutschland mindestens sieben Millionen Menschen leiden. Die Mehrzahl hat genetische Ursachen, eine „Reparatur“ der defekten Gene könnte helfen. Noch sind dabei freilich weite Wege zu gehen.

Die Behandlung und – als letzter Ausweg – der Ersatz kranker Organe wird in zwei thematisch verknüpften Beiträgen am Beispiel der Lunge geschildert. Ein Porträt zeichnet schließlich den Spagat eines patientenorientierten Forschers nach, der im Labor die Ursachen chronischer Entzündungen im Darm besser verstehen will, um sie im OP-Saal gezielter zu bekämpfen.

Immer dringlicher muss die Gesundheitsforschung auch die gesellschaftlichen, wirtschaftlichen und politischen Dimensionen von Erkrankungen in den Blick nehmen. Dies gilt für „verkannte Seuchen“ wie Hepatitis B ebenso wie für die längst auch hierzulande zur Volkskrankheit gewordene Zuckerkrankheit. Wie sich dabei mithilfe der Grundlagenforschung besser vorbeugen lässt, wird in den ersten beiden Beiträgen des abschließenden Heftblocks beschrieben. Danach geht es um brisante Fragen, die Politiker, Ärzte und Kranken-

kassen angesichts begrenzter Ressourcen künftig noch stärker beschäftigen werden als jetzt schon: Welche Patienten sollen welche Behandlungen erhalten dürfen? Und was soll wem versagt werden?

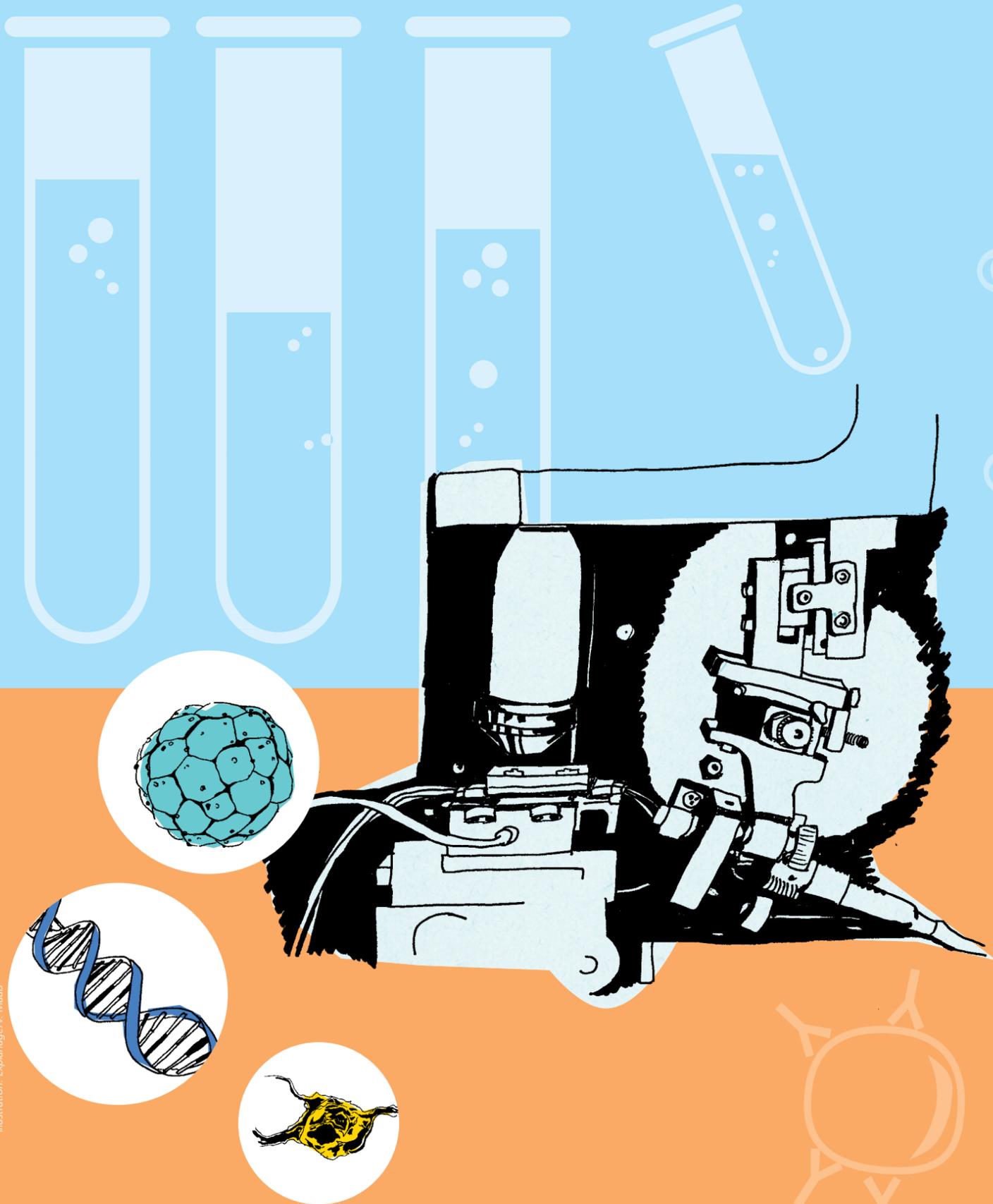
Gesellschaftlich bedeutsam sind schließlich auch die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Erkrankungen. Herzleiden etwa zeigen sich bei Frauen ganz anders als bei Männern. Das Bewusstsein für diese Unterschiede ist jedoch noch nicht besonders entwickelt, weder innerhalb der Medizin noch außerhalb. Auch auf solche Defizite hinzuweisen, ist Thema von Gesundheitsforschung.

So unterschiedlich all diese Forschungsprojekte auch sind – sie alle werden in den verschiedenen Verfahren und Programmen der DFG gefördert. Ein großer Teil erfolgt in der Einzelförderung und in Klinischen Studien. Spezielle Instrumente für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wie das Emmy Noether-Programm oder die Heisenberg-Stipendien sind ebenso dabei wie Klinische Forschergruppen, Sonderforschungsbereiche oder Exzellenzcluster. Die solchermaßen vielfältige Förderung macht nicht nur viele Projekte erst möglich; sie ist auch eine wichtige Voraussetzung dafür, dass die Ergebnisse zu den Betroffenen gelangen.

Und ein Zweites haben alle geförderten und hier dargestellten Forschungen gemeinsam: Die Themenwahl und die Konzeption kommen von den Forscherinnen und Forschern selbst. Von anderen Einrichtungen werden thematisch vorgegebene Projekte gefördert, so beispielsweise in den Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung. Diese Projekte widmen sich den großen Volkskrankheiten und gehören eher zur patientenorientierten Forschung.

Sicherlich ist es notwendig, beides zu fördern: gute Ideen aus der Wissenschaft ebenso wie von der Politik definierte Forschung. Dieses Magazin zeigt Beispiele für das erste Konzept – und damit auch, was mit dem Geld der Steuerzahler zu deren Wohle geschieht.

Prof. Dr. Jürgen Schölmerich
ist Vizepräsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender des Universitätsklinikums Frankfurt.



Die Grundlagen verstehen

Seit der Entzifferung des menschlichen Genoms vor gut einem Jahrzehnt lassen sich die Ursachen vieler Erkrankungen in zuvor ungeahnter Genauigkeit begreifen. Zunehmend verständlich wird auch, wie Erbanlagen, Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten bei der Krankheitsentstehung zusammenspielen. Die Fortschritte in der Molekularbiologie bringen zudem die Hoffnung mit sich, geschädigte Gewebe und Organe dereinst naturgetreu wiederherstellen zu können.



Cornelia Rudolph

Jenseits der Gene

Lange Zeit galten Leiden wie Krebs als Erkrankungen der Gene. Inzwischen weiß man jedoch, dass die genetische Aktivität durch zusätzliche molekulare Mechanismen reguliert wird und möglicherweise durch unsere Lebensgewohnheiten direkt beeinflussbar ist. Krebs erweist sich somit als kompliziertes Wechselspiel von Erbgut und Umwelt.

Als im Juni des Jahres 2000 der damalige US-Präsident Bill Clinton zusammen mit führenden Genforschern die Entzifferung des menschlichen Erbguts im Weißen Haus verkündete, markierte dies einen Meilenstein in der Geschichte der modernen Biologie. Die Hoffnungen damals waren groß, anhand der Sequenz der drei Milliarden DNA-Einzelbausteine des Human-genoms die genetischen Ursachen von komplexen Krankheiten wie Diabetes und insbesondere Krebs aufdecken zu können. Auch würden sich, so spekulierten Wissenschaftler, die individuellen Erkrankungsrisiken für unterschiedlichste Leiden vorausberechnen lassen. Und welcher Fortschritt wäre es, mit dem gewonnenen Wissen einen Großteil der Krankheiten, wenn nicht sogar alle, heilen zu können!

Mehr als zehn Jahre später stellt sich die – berechnete – Frage, ob die Erwartungen erfüllt wurden. Exemplarisch formuliert: Ist der Krebs inzwischen besiegt?

Schon während des Human-genomprojekts wurde deutlich, dass die Informationen in unseren nur etwa 25 000 Genen kaum ausreichen, um die vernetzten Abläufe in den verschiedenen Zellen eines Organismus zu erklären. Es musste

weitere Mechanismen geben, welche die Prozesse steuern. Die Gesamtheit der Gene eines Menschen, der Genotyp, legt sein äußeres Erscheinungsbild, den Phänotyp, noch nicht fest, weder im gesunden noch im erkrankten Zustand. Vielmehr scheinen Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten Einfluss darauf zu nehmen, wie unsere Gene reguliert werden, und letztendlich mit darüber zu bestimmen, wer wir sind.

Die Informationen in unseren nur etwa 25 000 Genen reichen nicht aus, um die vernetzten Abläufe in den verschiedenen Zellen eines Organismus zu erklären.

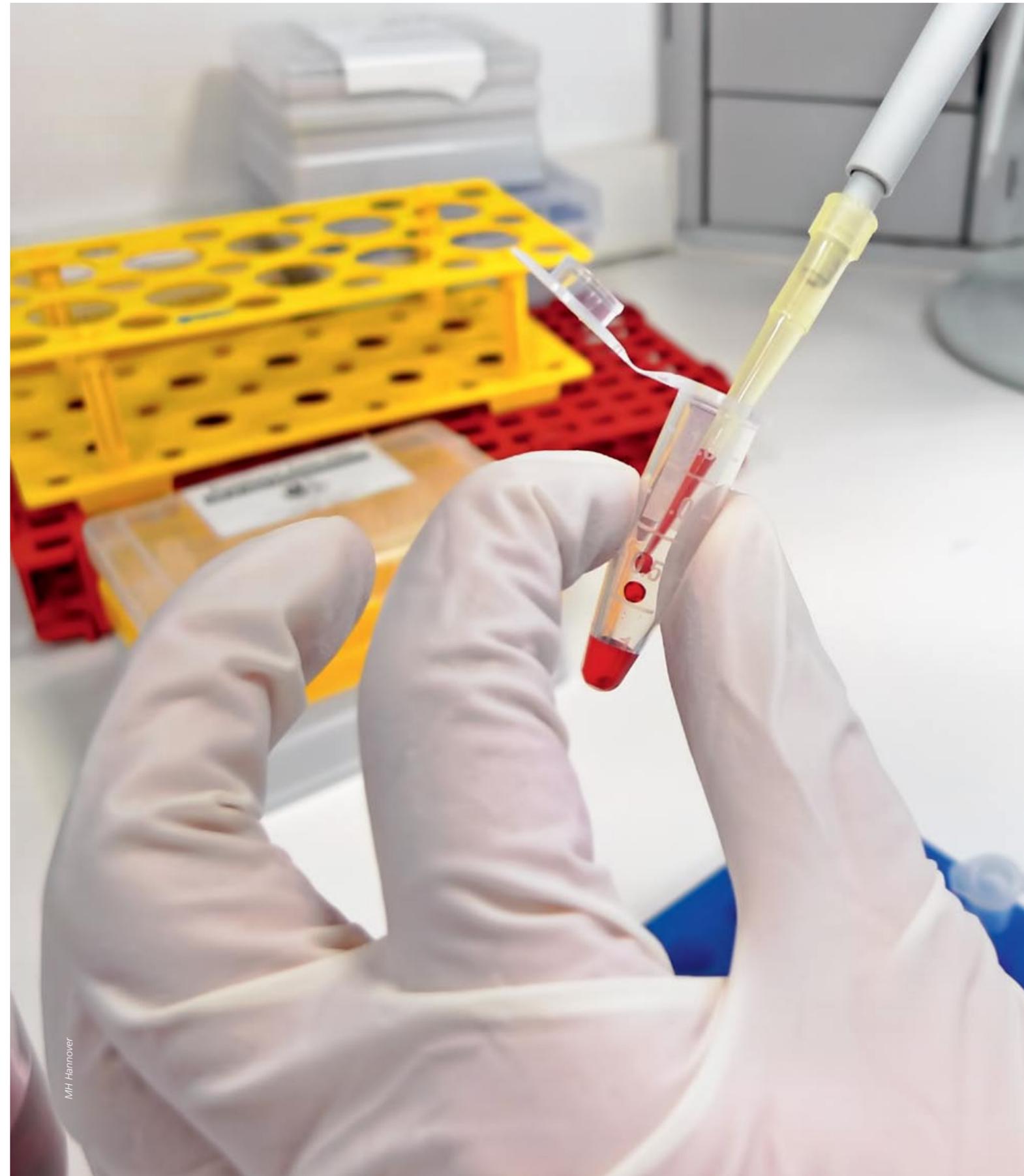
Diese These ist in den letzten Jahren auf molekularer Ebene durch eine zunehmend beachtete Disziplin untermauert worden: die Epigenetik. Insbesondere eine Fülle beeindruckender Tierversuche hat gezeigt, wie formbar die Funktion der Gene durch epigenetische, also „zusätzliche“ molekulare Steuervorgänge ist.

Das bekannteste und am besten erforschte Beispiel sind, wie so oft in der Biologie, besondere Mäuse, auch als Agouti-Mäuse bekannt. Ein bestimmtes Gen, das Agouti-Gen, ist bei den Nagern (ebenso wie bei vielen anderen Tieren) mitbestim-

mend für das äußere Erscheinungsbild. So gibt es Mäuse mit einer spezifischen Variante des Agouti-Gens, die sich durch eine gelbe Fellfarbe auszeichnen. Das Interessante ist, dass diese gelben Mäuse entweder wiederum gelben oder aber vermehrt braunen Nachwuchs haben – und zwar in Abhängigkeit davon, was die schwangeren Mäuseweibchen zu fressen bekommen. Auch bei genetisch vollkommen

identischen Tieren variiert die Fellfarbe entsprechend dem mütterlichen Speisezettel. Für die Medizin ist dieses Phänomen deshalb so interessant, weil die gelben Mäuse (anders als die braunen) verstärkt zu Übergewicht, Diabetes und Krebsgeschwüren neigen.

Anhand von Analysen der Zelleiweiße (hier ein Bearbeitungsschritt im Labor) lassen sich Rückschlüsse auf die Aktivität der Gene in den Körperzellen ziehen. Auch genetische Fehlregulationen können auf diese Weise aufgedeckt werden.



Offenbar werden das äußere Erscheinungsbild der Mäuse und die Krankheitsprozesse an ihren inneren Organen durch denselben oder zumindest durch miteinander in Zusammenhang stehende epigenetische Regulationsmechanismen bestimmt. Doch was genau verbirgt sich molekularbiologisch hinter dem Phänomen der Epigenetik?

Stillgelegte Gene beim Embryo

Nach einer ursprünglichen, recht breiten Definition, die bereits Mitte des 20. Jahrhunderts aufgestellt wurde, hatte man all jene Prozesse als epigenetisch bezeichnet, die in irgendeiner Weise kausal auf die Gene einwirken und dadurch den Phänotyp eines Organismus beeinflussen. Heute weiß man, dass epigenetische Steuervorgänge auf ganz bestimmte chemische Modifikationen der DNA-Struktur und des Chromosomenmaterials, des Chromatins, zurückgehen – ohne dass dabei jedoch

die eigentliche Sequenz der DNA verändert wird.

So können sich bestimmte chemische Gruppen (Methylgruppen) direkt an die DNA anlagern und das Ablesen von Genen verhindern. Damit wirken sie wie molekulare Schalter, die Gene stilllegen können, was im Englischen als „Gene silencing“ bezeichnet wird. Dieser Mechanismus scheint beispielsweise für die normale Embryonalentwicklung eine große Rolle zu spielen. So erhält jeder Mensch für seine genetischen Merkmale je ein Gen (Allel) von Vater und Mutter. Bei manchen Genen jedoch darf während der Embryonalperiode vermutlich nur eines aktiv sein, damit die Entwicklung des Embryos richtig verläuft. Das jeweils andere wird daher durch Methylierung der DNA („Imprinting“) abgeschaltet.

Neben der Methylierung der DNA selbst liegt ein zweiter epigenetischer Mechanismus in der chemischen Modifikation der so-

genannten Histone. Das sind Proteine im Zellkern, um die die DNA ähnlich wie bei einem Wollknäuel herumgewickelt ist und die einen wesentlichen Bestandteil des Chromatins ausmachen. Chemische Veränderungen der Histone können sowohl zur Auflockerung als auch zur Verdichtung der Chromatinstruktur führen, bestimmen also über den „Verpackungsgrad“ des Erbgutes. Dieser ist mitentscheidend dafür, ob bestimmte DNA-Abschnitte frei zugänglich sind und abgelesen werden können oder nicht. Inzwischen sind zahlreiche Histonmodifikationen bekannt, wobei neben der Methylierung der Histone die Anlagerung von Acetylgruppen (Acetylierung) bisher am besten verstanden ist.

Heutzutage werden noch viele andere Mechanismen der genetischen Regulation intensiv erforscht, die man in der Regel nicht als epigenetisch bezeichnet. Beispielsweise sind bestimmte Signalproteine,

Schema des DNA-Strangs (1): An die DNA können sich sogenannte Methylgruppen (dunkle Kreise, Me) anlagern und einzelne Gene dadurch abschalten („Aus“). Zur Aktivierung der Gene müssen die Methylgruppen entfernt werden („An“). Zudem ist die DNA im Zellkern um besondere Eiweiße, die Histone, wie um Spulen herumgewickelt (2). Auch die Histone weisen unterschiedliche chemische Modifikationen auf, was mit einer dichteren oder eher aufgelockerten Verpackung des Erbguts einhergeht. Locker gepackte DNA-Abschnitte sind frei zugänglich und können durch spezielle Enzyme abgelesen werden.

Mechanismen der epigenetischen Regulation

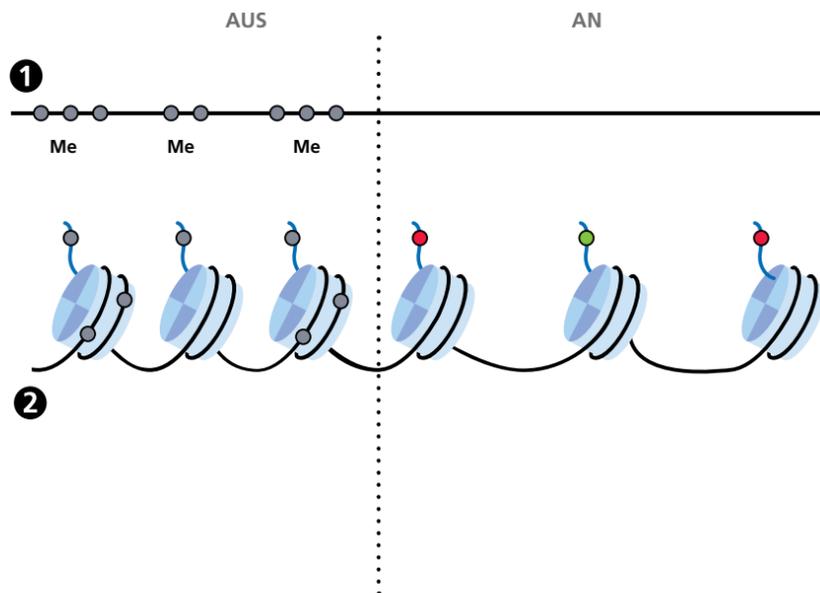
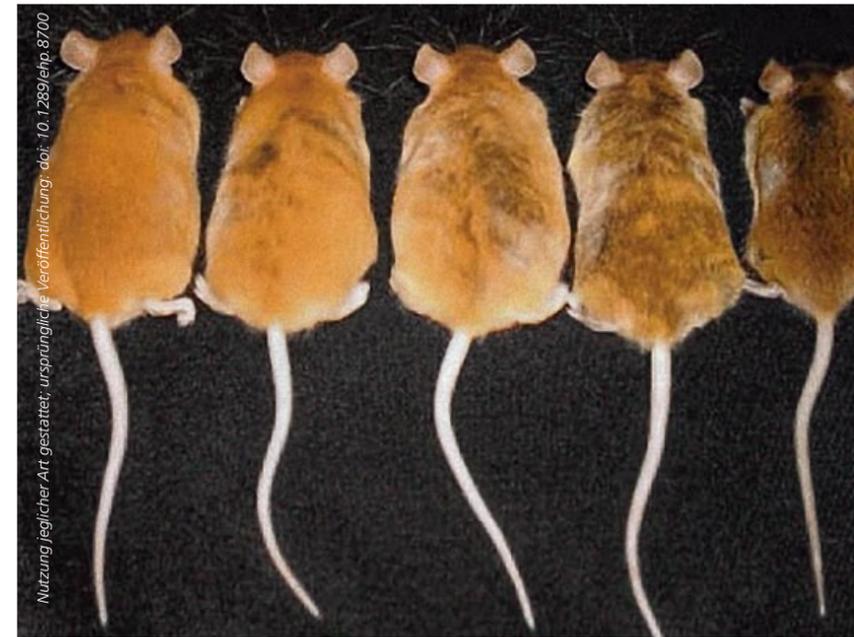


Illustration: Explanage; Quelle: Nat Rev Genet 12 (2011): 7-18



Schicksalhafter Speisezettel: Bei diesen genetisch identischen Mäusegeschwistern geht die Variation der Fellfarbe auf die Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft zurück. Eine bestimmte Kost führt dazu, dass ein spezifisches Gen bei den Mäuseembryos in einem Teil der Fälle chemisch modifiziert und stillgelegt wird. Diese Nachkommen haben statt der sonst typischen gelben eine eher braune Fellfärbung und sind zudem weniger anfällig gegen Übergewicht, Diabetes oder Krebs.

die sogenannten Transkriptionsfaktoren, für das Ablesen von Genen unverzichtbar und steuern wesentlich die Stoffwechselaktivität der Zellen. Das Besondere epigenetischer Modifikationen liegt indes in ihrer oft erstaunlichen Langlebigkeit. So hat man bei den Agouti-Mäusen nachgewiesen, dass sowohl die Fellfarbe als auch die Neigung zu verschiedenen Erkrankungen durch ein spezifisches Methylierungsmuster an der DNA bedingt ist – und dieses Muster teilweise bis auf die Enkelgeneration weitergegeben wird. Neben dem eigentlichen genetischen Erbe, das in der Sequenz der DNA enthalten ist, besitzt der Organismus also noch ein zweites, epigenetisches Gedächtnis.

Dass diese epigenetischen Informationen durch unsere Lebens-

umstände und Verhaltensgewohnheiten möglicherweise direkt beeinflussbar sind, fasziniert inzwischen Forscher weltweit. Beispielsweise könnte die Tatsache, dass bestimmte Krebserkrankungen unter Asiaten seltener auftreten als in westlichen Ländern, mit einem epigenetischen Effekt des hohen Soja-Konsums in Asien zu tun haben.

Schützt Soja vor Krebs?

Gestützt wird diese Annahme durch Fütterungsexperimente bei schwangeren Agouti-Mäusen. So schlägt sich eine Ernährung mit viel Genistein, einem Pflanzenstoff aus Sojabohnen, bei den Nachkommen der Mäusemütter in einem gegen Krankheit schützenden DNA-Methylierungsmuster nieder.

Darüber hinaus könnte sich einer weiteren Hypothese zufolge auch psychischer Stress auf epigenetische Regulationsmechanismen auswirken.

Zwar stammt das Wissen um diese Mechanismen zu einem großen Teil aus Tierversuchen und lässt sich daher nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen, doch die prinzipielle Bedeutung der Epigenetik gerade für die Entstehung und den Verlauf von Krebserkrankungen ist mittlerweile unstrittig. So weiß man, dass sich Tumorzellen häufig durch eine verminderte Methylierung (Hypomethylierung) ihres genetischen Materials auszeichnen.

Lange Zeit wurde Krebs als eine Erkrankung der Gene postuliert. Heute erweist sich, dass genetische und epigenetische Veränderungen im Krankheitsprozess auf vielfältige Weise zusammenwirken. Hierbei können in den Krebszellen sowohl genetische Mutationen und chromosomale Schäden als auch veränderte DNA-Methylierungsmuster und Histonmodifikationen nachweisbar sein, die gemeinsam zur Fehlregulation verschiedener zellulärer Prozesse wie Zellwachstum, Zelltod, DNA-Reparatur und Zelldifferenzierung führen.

Dies lässt sich mit dem Konzept der Krebsentstehung als mehrstufigem Prozess gut vereinbaren. Allerdings ist die Forschung noch immer weit davon entfernt, die beteiligten molekularen Mechanismen vollständig erklären zu können. Untersuchungen darüber, welche Gene mit welchen epigenetischen Veränderungen bei der Entstehung von Krebserkrankungen zusammenspielen, stehen deshalb seit einer Reihe von Jahren im Mittelpunkt zahlreicher internationaler Forschungsprojekte.



In Stickstofftanks können Zellen gelagert und später wieder aufgetaut und kultiviert werden. Auf diese Weise sind zum Beispiel genetische und epigenetische Analysen an identischen Zelllinien über lange Zeiträume möglich.

Mit unserem eigenen Forschungsprojekt zielen wir auf das Zusammenwirken genetischer und epigenetischer Fehlregulationen bei Leukämien ab. Dazu vergleichen wir in einem experimentellen Tiermodell zwei Sorten von Leukämiezellen. Bei den einen ist lediglich ein bestimmtes krebserregendes Gen, das Onkogen c-MYC, aktiviert, bei den anderen findet sich dagegen noch ein zusätzlicher Defekt in einem für die epigenetische Regulation wichtigen Enzym. Dieses Enzym (namens Histonmethyltransferase Suv39h1) sorgt normalerweise für die Übertragung von Methylgruppen auf ein bestimmtes Histon und ist eng mit der Stilllegung von Genen verbunden.

Tatsächlich weiß man bereits aus Studien zu einer anderen Tumormorphologie, den Lymphomen, dass solche Methylierungsdefekte die Chromosomen im Zellkern instabiler machen können. Die Chromosomen brechen dann beispielsweise leichter auseinander, und die

gebrochenen Stücke heften sich an anderen Chromosomen falsch wieder an – ein als Translokation bezeichnetes und sowohl für Lymphome wie Leukämien sehr typisches Phänomen.

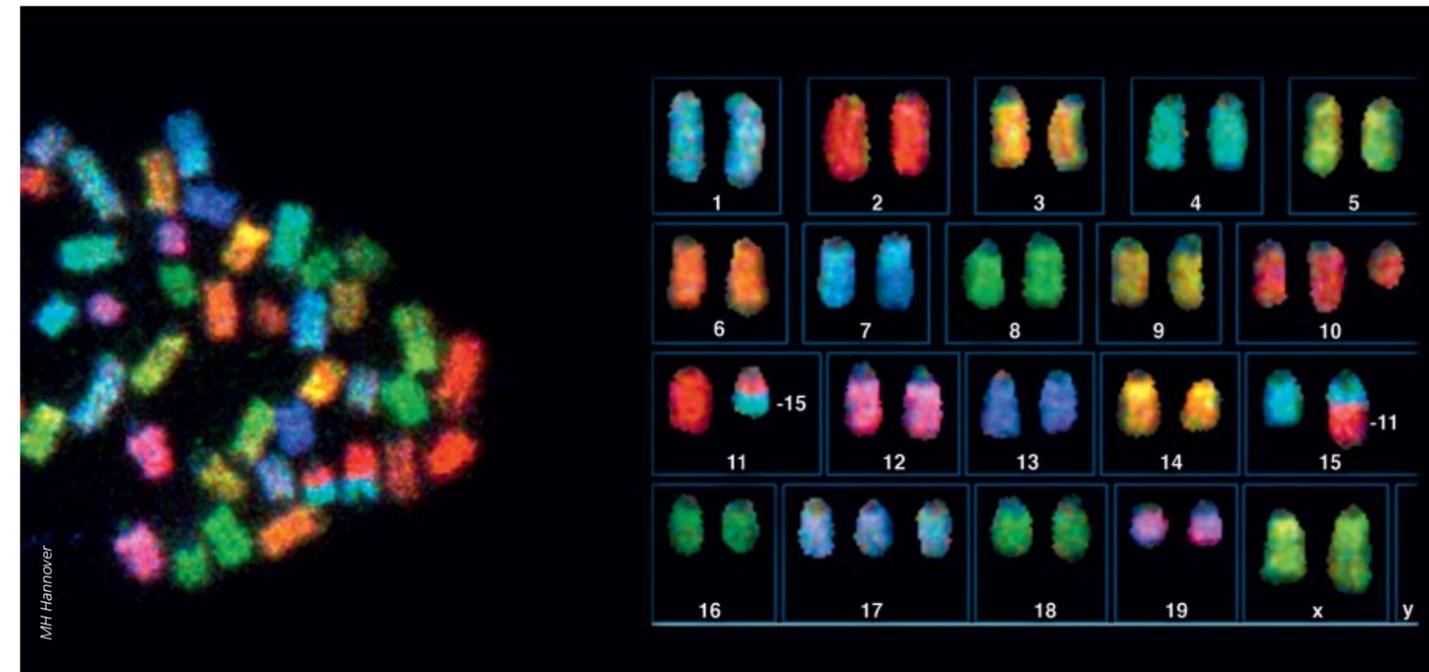
Die epigenetische Therapie ist längst Realität

Mit unseren Untersuchungen an Mäuse-Leukämiezellen wollen wir nun klären, wie dabei die genetischen und epigenetischen Mechanismen auf molekularer Ebene ineinander greifen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen nachfolgend auch auf humane Leukämien übertragen werden – eine Voraussetzung für die zukünftige Entwicklung neuer Behandlungsstrategien.

Doch schon heute haben die epigenetischen Studien zu neuartigen Therapien geführt. So befinden sich bestimmte Medikamente im Einsatz, die Methylgruppen an der DNA entfernen und dadurch sogenannte

Tumorsuppressor-Gene reaktivieren – also Gene, die die Krebsentstehung unterdrücken. Diese Substanzen sind etwa bei Patienten mit einer bestimmten Form der Leukämie von Nutzen oder auch beim sogenannten myelodysplastischen Syndrom, einer Erkrankung des Knochenmarks. Ebenso gibt es bereits Wirkstoffe, die auf die Modifikation von Histonen Einfluss nehmen und beispielsweise bei besonderen Lymphomen erfolgreich eingesetzt werden. Bei vielen anderen Krebserkrankungen jedoch lassen sich diese neuen Mittel nicht verwenden, weshalb weitere Forschung unentbehrlich ist, um das therapeutische Potenzial der epigenetischen Zusammenhänge ausschöpfen zu können.

Abschließend sei ein Wort zu einem ebenso berühmten wie lange verspotteten Biologen angemerkt: Jean-Baptiste de Lamarck. Noch vor Darwin und Mendel – und konträr zu deren späteren Theorien – hatte Lamarck die Auffassung vertreten,



Einblick ins Erbgut: Die Chromosomen aus der Lymphomzelle einer Maus wurden anhand von Fluoreszenzmarkierungen im Computerbild sortiert. Man sieht, dass je ein Chromosom 11 und 15 zerbrochen ist und sich die Teile verkehrt aneinandergeheftet haben. Dieser Chromosomenbruch hängt vermutlich mit einem epigenetischen Defekt zusammen und begünstigt die Krebsentstehung. Die genaue Bedeutung der zusätzlichen Chromosomen 10 und 17 ist dagegen noch nicht geklärt.

dass die im Laufe des Lebens erworbenen Eigenschaften auch auf die nächste Generation vererbt werden können. Sein bekanntestes Beispiel, dass sich der lange Hals der Giraffen deshalb in der Evolution entwickelt habe, weil sich die Tiere in unwirtlichen Gegenden nach den hochgelegenen Blättern von Bäumen strecken mussten, mag einer genaueren Überlegung kaum standhalten. Die grundsätzliche Idee aber, dass die Lebensumstände eines Organismus bei seinen Nach-

kommen ein – um den heutigen Begriff zu benutzen – epigenetisches Gedächtnis hinterlassen, ist im Lichte der modernen Molekularbiologie längst nicht mehr abwegig und zwingt zu einer Neubestimmung, welchen Stellenwert die pure genomische Sequenz eines Menschen letztlich besitzt.

Gut ein Jahrzehnt nach der Entzifferung des menschlichen Genoms stehen neue Herausforderungen im Vordergrund, darunter die Aufschlüsselung der epigenetischen Mechanismen, aber auch die Analyse der in den verschiedenen Körperzellen jeweils aktiven (transkribierten) Gene sowie die Erforschung der zellulären Proteine. In Anlehnung an den Begriff des Genoms spricht man bereits vom Epigenom, vom Transkriptom und Proteom. Werden diese auf internationalem Niveau angelegten Forschungsprojekte all unsere Fragen beantworten können – oder wiederum eine Vielzahl neuer Fragen aufwerfen? Warten wir es ab!



Dr. Cornelia Rudolph
ist Leiterin der Junior Research Group „Genetische und Epigenetische Integrität“ im Exzellenzcluster REBIRTH der Medizinischen Hochschule Hannover.

Adresse:
Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Zell- und Molekularpathologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
E-Mail: Rudolph.Cornelia@mh-hannover.de

DFG-Förderung im Rahmen des Forschungsvorhabens

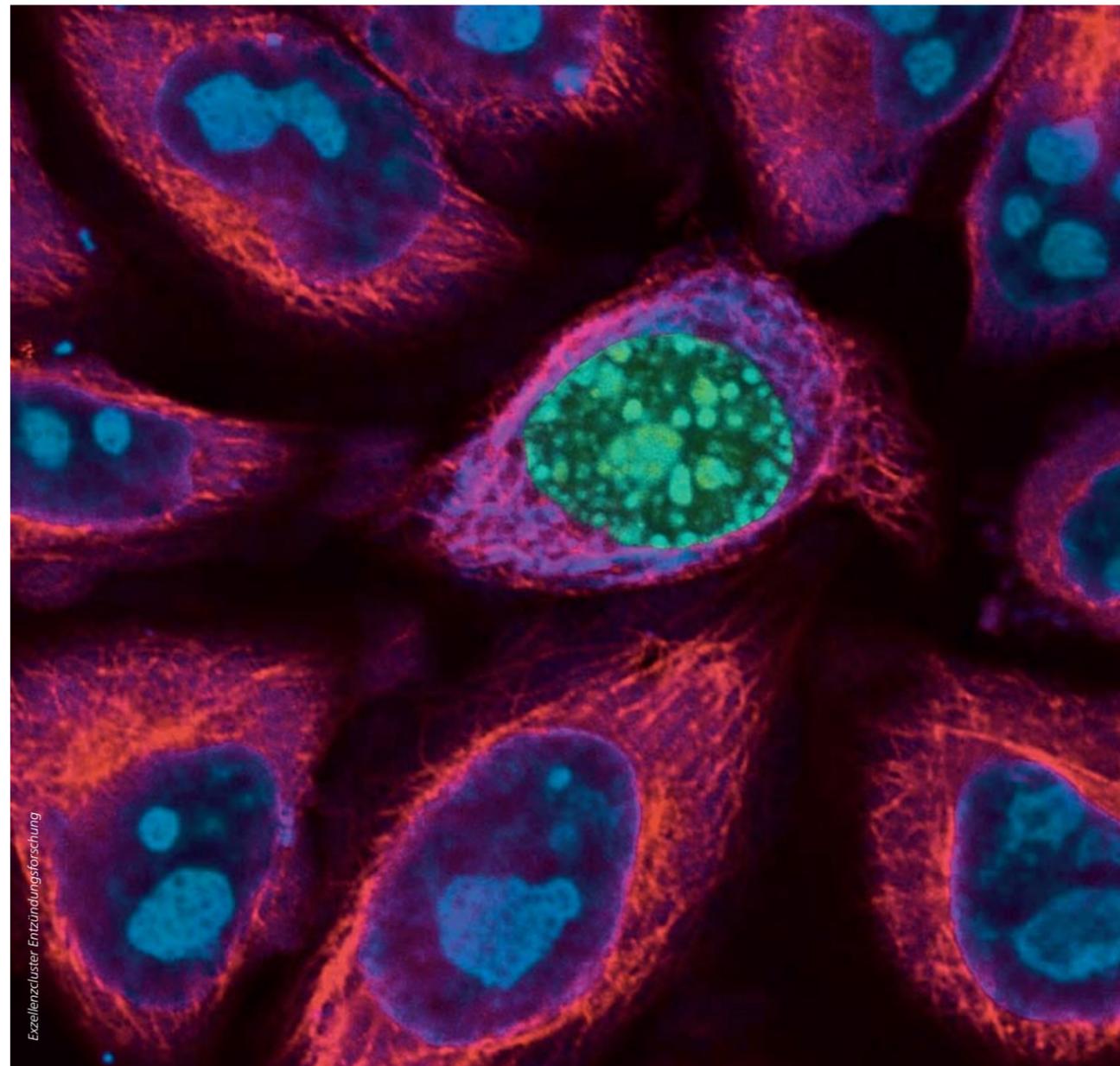
► „Synergismus genetischer und epigenetischer Dysregulation als Mechanismus in der Leukämogenese“

www.mh-hannover.de/15094.html

Stefan Schreiber

Schwelbrände im Gewebe

Entzündungen wirken heilsam, wenn sie eindringende Krankheitserreger abwehren – und zerstörerisch, wenn sie chronisch fortbestehen. Immer mehr Menschen werden krank, weil die Körperbarrieren in Darm, Haut oder Atemwegen dauerhaft entzündet sind. Ein Grund dafür könnten die Lebensbedingungen in der westlichen Welt sein.



Exzellenzcluster Entzündungsforschung

Entzündungen haben eine janusköpfige Natur. Sie gehören zu den lebenswichtigen Reaktionen des Körpers auf schädliche Reize, dienen der Abwehr von Krankheitserregern und der Heilung von Wunden. Doch wenn sie chronisch fortbestehen, entfalten Entzündungen zerstörerische Kraft.

Häufig sind dabei die Haut oder die Schleimhäute von Darm und Bronchien betroffen. Neurodermitis und Schuppenflechte, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Asthma und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung gehören zu den bekannten Beispielen entzündlicher Leiden in diesen als schützende Barrieren des Körpers fungierenden Geweben. Zudem gibt es chronisch entzündliche Prozesse im Zahnfleisch (Parodontitis), in den Gelenken (rheumatoide Arthritis), in den Gefäßen (Arteriosklerose) oder im Nervensystem (Multiple Sklerose).

Charakteristisch für chronische Entzündungskrankheiten ist: Sie betreffen oft junge Menschen – und sie treten in westlichen Industrieländern immer häufiger auf.

Beispielsweise gab es die Crohn'sche Krankheit vor 1920 vermutlich noch nicht, von 1950 bis 1990 dagegen verzehnfachte sich die Zahl der Betroffenen. Heute leiden an Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – den beiden wichtigsten chronischen Darmentzündungen – bis zu einem halben Prozent der Bevölkerung in Industriestaaten. In vielen Ländern außerhalb Europas und Nordamerikas ohne typischen

Die Analyse von Körperzellen mit modernen mikroskopischen Verfahren kann verschiedene Zellstrukturen sichtbar machen und ist ein wichtiges Mittel der Entzündungsforschung.

westlichen Lebensstil kommen diese Krankheiten deutlich seltener vor, wohingegen auch in Japan, China und Indien die Erkrankungszahlen mittlerweile zunehmen.

Ähnliches gilt für das Asthma, das sich in den letzten 20 Jahren weltweit zunehmend verbreitet hat und hierzulande inzwischen etwa zehn bis 15 Prozent der Kinder sowie fünf bis sieben Prozent der Erwachsenen

Schmerzen und psychische Belastungen die Lebensqualität deutlich vermindern, bis hin zur Invalidität. Menschen mit chronischen Darmerkrankungen werden von krampfartigen Bauchschmerzen und heftigen Durchfällen geplagt. Über Fisteln sucht sich bei ihnen der Stuhl oft einen neuen Weg durch die Bauchwand oder das Gesäß, was meist wiederholte Operationen



Exzellenzcluster Entzündungsforschung

Mit einem vollautomatisierten Laborroboter kann aus dem Blut von täglich fast 100 Patienten die DNA zur Erforschung genetischer Krankheitsursachen isoliert werden.

betrifft. Bemerkenswert ist ebenso die Verdreifachung der Neurodermitis-Raten in den Industrienationen im letzten Jahrzehnt. Auch der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, die durch Entzündungsprozesse in den Atemwegen maßgeblich bestimmt wird, kommt eine stetig wachsende Bedeutung im Krankheitsspektrum zu.

Zwar sind Entzündungskrankheiten oft nicht akut lebensbedrohlich, doch können sie etwa durch Gewebeschäden, chronische

erfordert. Asthmapatienten kann jederzeit ein Gefühl der Erstickung befallen, wenn die verkrampften Bronchien die Luft nicht mehr durchlassen. Und Hautkranke leiden nicht nur unter juckenden und geröteten Stellen auf ihrer Haut, sondern auch daran, dass sie diese nicht vor anderen verbergen können.

Warum Entzündungskrankheiten ausbrechen, ist bis heute nicht ganz geklärt. Bei allen diesen Erkrankungen dürfte es eine komplexe, mitunter beeindruckend starke erbliche



In einer speziellen Entzündungsklinik am Uniklinikum Schleswig-Holstein werden Patienten mit chronischen Entzündungen durch fächerübergreifende Teams behandelt. Hier eine interdisziplinäre Fallkonferenz.

Komponente geben. So haben Geschwister von Patienten mit Morbus Crohn ein bis zu 35-mal höheres Erkrankungsrisiko als der Rest der Bevölkerung. 71 Risiko-Gene, die die Erkrankung begünstigen, wurden bis heute für Morbus Crohn identifiziert und mehr als 40 für Colitis ulcerosa. Das Krankheitsrisiko wird also durch Interaktion zahlreicher Gen-Varianten vermittelt. Das Gleiche gilt auch für Asthma, Schuppenflechte oder Neurodermitis.

71 Risiko-Gene für Morbus Crohn

Bemerkenswert ist, dass sich beispielsweise die genetische Risikokonstellation von Patienten mit Asthma und von Patienten mit Morbus Crohn mitunter stark überlappt, die herkömmliche diagnostische Einteilung nach verschiedenen

Krankheiten also gar nicht den molekularbiologischen Ursachen gerecht wird. Wahrscheinlich muss sich die zukünftige Medikamentenforschung eher an den molekularen Zusammenhängen als an klinischen Krankheitsbildern orientieren.

Gleichwohl erklären die bei Geburt mitgegebenen genetischen Risiken noch nicht, warum manche Menschen im Laufe des Lebens erkranken, andere aber nicht. Die Analyse bedeutsamer Umwelteinflüsse ist daher ein weiteres wichtiges Forschungsfeld – hier liegt der Schlüssel zur Prophylaxe. Tatsächlich dürften die in der westlichen Welt gegenüber früheren Zeiten gewandelten Lebensbedingungen von großer Bedeutung für die Entstehung chronischer Entzündungen sein. In Verdacht stehen etwa ein verändertes Spektrum von Infektionen im Kindesalter und ein erhöhter Antibiotikaeinsatz sowie die drastisch gewandelten Ernährungs- und Hygienegewohnheiten. Allerdings steckt die Forschung hier noch in den Anfängen.

Immerhin helfen die identifizierten Risiko-Gene bereits jetzt die

Krankheitsprozesse neu zu verstehen. Während man früher davon ausging, dass Entzündungskrankheiten durch ein überaktives Immunsystem verursacht werden, weisen die genetischen Veränderungen etwa bei Morbus Crohn eher auf eine Schwäche der Abwehrbarrieren hin. Eine besondere Rolle spielt dabei der genetische Defekt einer Art molekularen Alarmanlage in der Darmschleimhaut, unter Experten als NOD-like-Rezeptoren (NLR) bekannt. Diese Rezeptoren in den Deckzellen der Darmwand erkennen Bakterien anhand bestimmter molekularer Muster und tragen dazu bei, dass die Erreger rasch eliminiert und spezifische Immunreaktionen nicht eingeleitet werden. Funktionieren die NLR nicht richtig, bleibt das antimikrobielle Schutzprogramm aus. Die Panne müssen dann Immunzellen mit erhöhter Aktivität ausgleichen, wobei sie sowohl durch Mikroben aus der Darmflora als auch krankmachende Erreger von außen stimuliert werden. Eine chronische Entzündung ist die Folge.

Es ist also nicht eine Fehlsteuerung des Immunsystems, die Entzündungskrankheiten verursacht. Der erste Schritt im Krankheitsprozess scheint vielmehr eine undichte Körperbarriere in der Darmschleimhaut zu sein. Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass sich in Darmzellen bei Patienten mit Morbus Crohn häufig die DNA von eingedrungenen Bakterien nachweisen lässt. Ganz ähnliche Zusammenhänge gibt es bei der Arteriosklerose, die ebenfalls durch ein chronisches Entzündungsgeschehen gekennzeichnet ist. So wurden in arteriosklerotischen Plaques in den Blutgefäßen von Herzinfarkttopfern körpereigene

Bakterien und Pilze gefunden, die offenbar den Entzündungsprozess ausgelöst hatten.

Tatsächlich geht man heute davon aus, dass die mikrobielle Besiedelung des Menschen bei allen chronischen Entzündungen für Krankheitsentstehung und -verlauf eine wichtige Rolle spielt. Der menschliche Darm beispielsweise beherbergt 500 bis 1000 verschiedene Arten von Bakterien, die etwa bei der Verdauung pflanzlicher Nahrung oder der Produktion von Vitaminen durchaus nützlich sind.

Die mikrobielle Besiedelung des Menschen spielt bei allen chronischen Entzündungskrankheiten eine entscheidende Rolle.

Patienten mit chronischen Darmentzündungen können jedoch die hohe Immuntoleranz, die für ein Zusammenleben mit den mikrobiellen Gemeinschaften notwendig ist, offensichtlich nicht mehr aufrechterhalten. Sie entwickeln Abwehrreaktionen gegen die körpereigene Flora. Auffällig ist auch, dass bei ihnen die Darmflora aus weniger Bakterienarten zusammengesetzt ist als bei Gesunden.

Folgenreicher Wandel der Darmflora

Über die letzten hundert Jahre betrachtet dürften sich zudem ganz generell die mikrobiellen Biofilme im Darm etwa durch veränderte Ernährungsgewohnheiten und Hygienemaßnahmen in ihrer Struktur gewandelt haben – was mit dem Aufkommen der chronischen Darmentzündungen durchaus zu tun haben könnte.

Doch wie unterscheidet sich die Flora von Erkrankten und Gesunden im Detail? Welchen Einfluss

besitzt dabei die genetische Ausstattung des Wirtsorganismus? Und welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die chronischen Entzündungsprozesse an den Körperbarrieren? In verschiedenen Projekten versuchen wir derzeit diesen Fragen auf den Grund zu gehen, etwa durch Analysen der Darmflora beim Menschen, aber auch bei wissenschaftlichen Tiermodellen sowie Wildtierpopulationen, die noch unter einem natürlichen Selektionsdruck stehen. Dabei machen wir uns moderne Sequenzier-

geräte zunutze, mit denen sich das kollektive Genom einer ganzen Mikrobepopulation auf einmal untersuchen lässt.

Einige Erkenntnisse fließen bereits in die Patientenbehandlung ein. Gemäß dem Konzept, dass es sich bei chronischen Entzündungen um ein eigenständiges Krankheitsphänomen handelt – unabhängig davon, wo im Körper sie auftreten –, werden in einer speziellen Entzündungsklinik am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Patienten mit entzündlichen Leiden von Darm, Haut, Lunge oder Gelenken durch ein interdisziplinäres Expertenteam betreut. Dabei geht es etwa darum, Kennzeichen im Blut oder Genom der Betroffenen zu finden, die auf einen besonders schweren Krankheitsverlauf hinweisen. Zudem werden neuartige Wirkstoffe aus der Forschung im Rahmen von klinischen Studien getestet.

Ein konkreter Fortschritt lässt sich schon verzeichnen. So wurde am Biochemischen Institut der

Universität Kiel eine Substanz hergestellt, die Tierversuchen zufolge spezifische Effekte des Botenstoffs Interleukin-6 blockiert und Entzündungen in Darm oder Gelenken früh unterbindet – ohne dabei wie herkömmliche Medikamente das Immunsystem insgesamt zu schwächen. Die Substanz mit dem Kürzel „sgp130Fc“ befindet sich nun in der klinischen Erprobung.

Das Ziel der weiteren Forschung ist, chronische Entzündungen nicht wie bisher bloß zu unterdrücken oder zu verzögern – sondern durch eine „molekulare Prävention“ von vornherein zu verhindern. Dies setzt einen interdisziplinären Ansatz voraus, bei dem etwa die modernen Ernährungswissenschaften ebenso wichtig sein werden wie die Modellierung genetischer Risiken und individueller Präventionsstrategien.



Prof. Dr. Stefan Schreiber

ist Leiter des Instituts für Klinische Molekularbiologie der Universität Kiel und Sprecher des Exzellenzclusters Entzündungsforschung.

Adresse:
Institut für Klinische Molekularbiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Schittenhelmstr. 12
24105 Kiel
E-Mail: s.schreiber@mucosa.de

DFG-Förderung im Rahmen des Exzellenzclusters

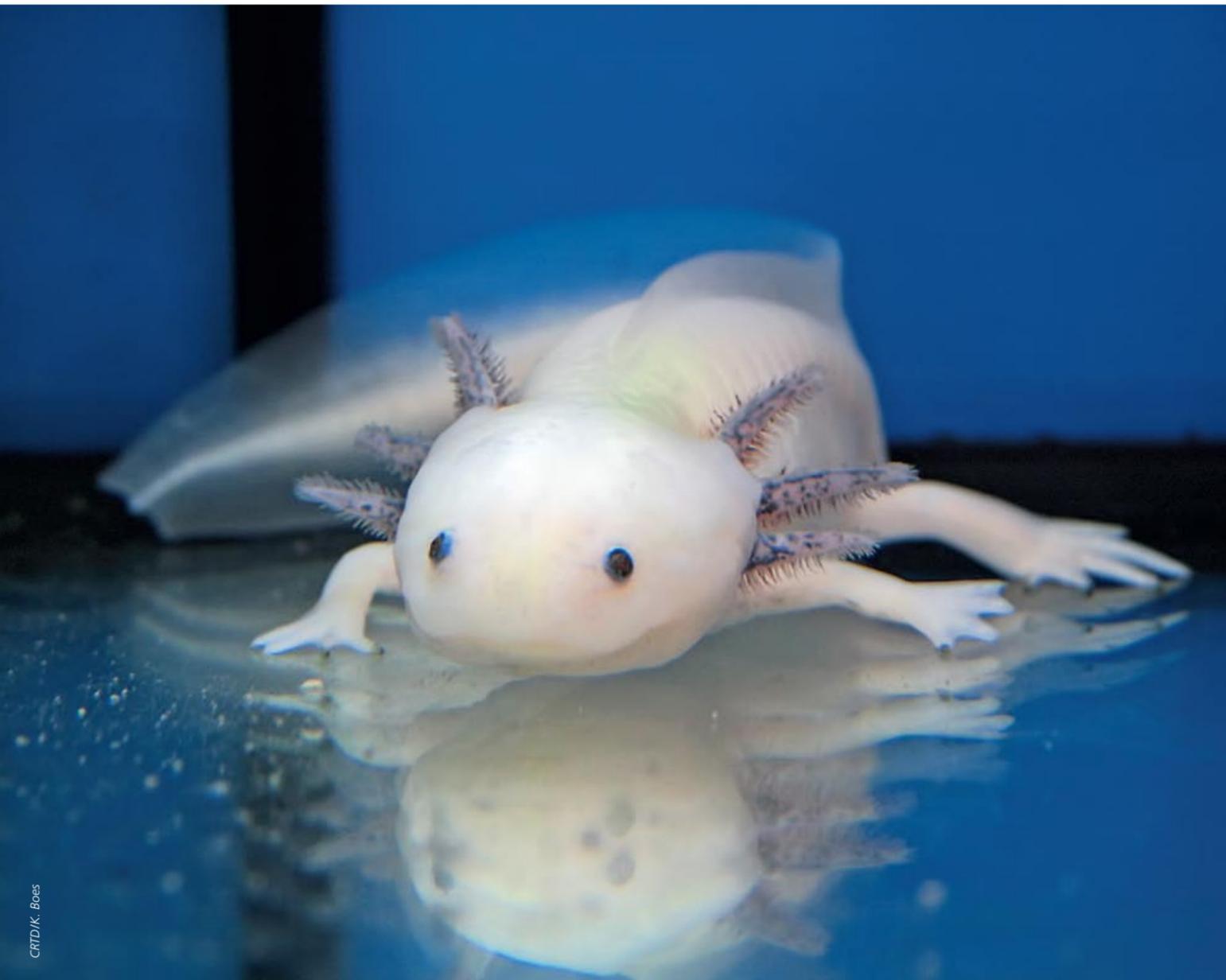
► „Entzündungen an Grenzflächen“

www.entzuendungsforschung.de

Michael Brand

Lernen vom Lurch

Bei Tieren wie dem mexikanischen Axolotl oder dem Zebrafisch wachsen geschädigte Körperteile oft vollständig nach. Dagegen ist das Regenerationsvermögen des Organismus beim Menschen beschränkt. Neuartige Stammzelltherapien könnten helfen, künftig auch bei ihm defekte Gewebe und Organe naturgetreu wiederherzustellen.



Schädigungen des Körpers durch Abnutzung und Krankheit besitzen, zumal in einer alternden Bevölkerung, beträchtliche Bedeutung. Eine langfristige Überlastung der Gelenke beispielsweise verursacht Arthrose. Eine ungesunde Ernährung kann auf Dauer irreparable Organschäden hervorrufen. Und das Absterben von Nervengewebe bei einer Altersdemenz führt zu geistigen Einbußen sowie nicht selten auch zum Verlust eines selbstständigen Lebens. Die gegen solche Leiden verfügbaren Therapien lindern allerdings meist nur die Krankheitssymptome oder stellen durch künstlichen Ersatz, wie bei den Gelenkprothesen, die verlorene Funktion in begrenztem Umfang wieder her.

In den letzten Jahren hat sich allerdings eine ganz neue Perspektive für die Behandlung dauerhaft geschädigter Gewebe und Organe eröffnet – die regenerative Medizin. Sie fußt zum großen Teil auf der Erforschung der Stammzellen. Bei den Stammzellen handelt es sich um unspezialisierte Zellen, die in den meisten Geweben des Körpers vorkommen, beispielsweise als Blutstammzellen im Knochenmark oder als Nervenstammzellen in Teilen des Gehirns. Prinzipiell können sich Stammzellen unbegrenzt vermehren und sich auf bestimmte Signale hin in unterschiedliche Spezialisten verwandeln, beispielsweise zu Blut-, Nerven-, Haut- oder Herzmuskelzellen. Dadurch werden beschädigte Zellen ersetzt, angegriffene Gewebe

Der mexikanische Schwanzlurch Axolotl, aber auch der Zebrafisch (kleines Bild) dienen Forschern als Modell für natürliche Selbstheilungskräfte – bei den Tieren regenerieren selbst Teile des Herzens und Hirns.

repariert und – bei bestimmten Tieren – sogar ganze Körperteile regeneriert.

Ein beeindruckendes Beispiel ist Axolotl (*Ambystoma mexicanum*). Dieser mexikanische Schwanzlurch gleicht wissenschaftlich einem kleinen Wunder. Amputiert man ihm ein Bein, wächst es unter günstigen Bedingungen komplett wieder nach. Auch beschädigte Teile des Herzens und Hirns können sich bei Axolotl vollständig erneuern.

Aus jüngsten Untersuchungen ist bekannt, dass es zu einer Art Reprogrammierung der Gewebezellen kommt, wenn Axolotl eine verlorene Gliedmaße nachwächst: Spezialisierte Zellen wie Haut-, Knorpel- oder Muskelzellen entwickeln sich dabei zunächst in weniger differenzierte Vorläuferzellen zurück, behalten aber quasi eine Erinnerung an ihre Abstammung bei. Im Zuge der Neubildung des verletzten Glieds aus der Amputationswunde heraus entsteht dann wiederum eine geordnete Gewebestruktur.

Aus der Amputationswunde entsteht ein neues Bein

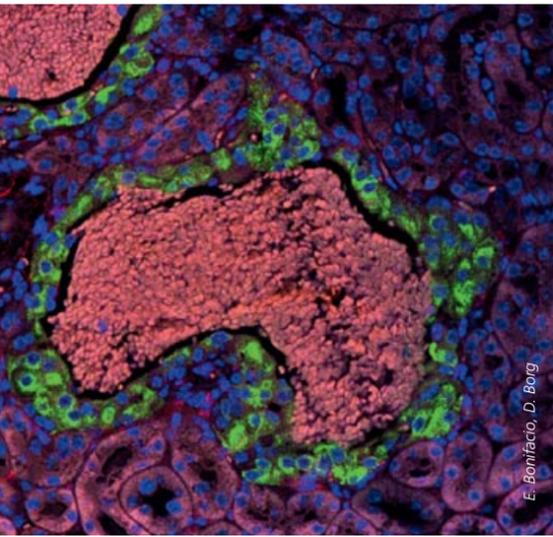
Demgegenüber ist die Regeneration der Gewebe im menschlichen Körper nur in recht beschränktem Maße möglich, beispielsweise bei der Produktion neuer Blutzellen oder der Abheilung einer Schnittverletzung in der Haut. Für die Therapie zahlreicher Leiden wäre es freilich von hohem Wert, die – biologisch prinzipiell vorhandenen – Regenerationsreserven und Selbstheilungskräfte von Organen und Geweben besser ausnutzen zu können. Tiere wie der mexikanische Schwanzlurch oder der ebenfalls mit außergewöhnlichem Regenera-



tionsvermögen ausgestattete Zebrafisch dienen Grundlagenforschern daher als Modellorganismen, um regenerative Prozesse auf zellulärem und molekularem Niveau zu verstehen – und daraus möglichst Prinzipien für neue, regenerative Therapien abzuleiten.

Tatsächlich ist die Entschlüsselung der komplexen Mechanismen der Geweberegeneration inzwischen Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte weltweit. Das im Jahr 2006 gegründete DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien an der Technischen Universität Dresden (CRTD) gehört dabei zu den international führenden Einrichtungen. Hier arbeiten Grundlagenforscher und Mediziner daran, regenerative Behandlungsansätze für Leiden des blutbildenden, des Herz-Kreislauf- und Nervensystems, für Diabetes und für Knorpel- und Knochenerkrankungen zu entwickeln.

Ein ausgesprochen vielversprechendes Projekt ist die Erprobung einer neuartigen Behandlungsstrategie für den Diabetes Typ 1. Diese Autoimmunerkrankung kann bereits früh im Leben entstehen, wenn das körpereigene Abwehrsystem die Insulin produzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse,



E. Bonifacio, D. Borg



CRTD/K. Boes

Insulinfabrik des Körpers: In besonderen Zellgruppen der Bauchspeicheldrüse (mikroskopische Aufnahme oben) finden sich auch die Insulin produzierenden sogenannten Betazellen, die hier grün zu erkennen sind. Werden die Betazellen zerstört, entsteht Diabetes. Durch eine Stammzelltherapie ließe er sich in Zukunft womöglich heilen. Unten eine sterile Werkbank zur Bearbeitung der empfindlichen Stammzellen.

die sogenannten Betazellen, fälschlicherweise als fremd erkannt und angreift. Ein möglicher Weg, der damit einhergehenden Verminderung der Insulinproduktion entgegenzuwirken, ist die Betazell-Transplantation. Bestimmte Stammzellen lassen sich im Labor durch geeignete Wachstumsbedingungen in Betazellen verwandeln, um anschließend auf den Patienten übertragen zu werden. Auch Zellen aus der Bauchspeicheldrüse von menschlichen Spendern sind für eine Zelltherapie einsetzbar.

Allerdings müssen die verpflanzten Zellen vor dem Immunsystem des Empfängers geschützt und ihre Integration in den Körper gefördert werden. Genau hier greift die von uns entwickelte Strategie an. Wie wir in Experimenten mit diabetischen Mäusen zeigen konnten, lässt sich die Insulinproduktion und der Blutzuckerspiegel erkrankter Tiere deutlich besser regulieren, wenn gemeinsam mit den Betazellen auch sogenannte mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark transplantiert werden. Offenbar fördert die zusätzliche Stammzellübertragung das Einwachsen und die Überlebensdauer des Transplantats im Empfängerorganismus – ein Schutzeffekt, der vermutlich auf Signalsubstanzen beruht, welche von den Stammzellen ins Gewebe abgegeben werden.

Vielleicht noch faszinierender ist die Perspektive, welche die Zelltransplantation in einem anderen Bereich mit sich bringt – der regenerativen Behandlung der Netzhaut.

Netzhauterkrankungen gehören zu den häufigsten Gründen für Sehbehinderungen in den westlichen Industrieländern, wobei zumeist das Absterben der lichtempfindlichen Fotorezeptoren ursächlich für die

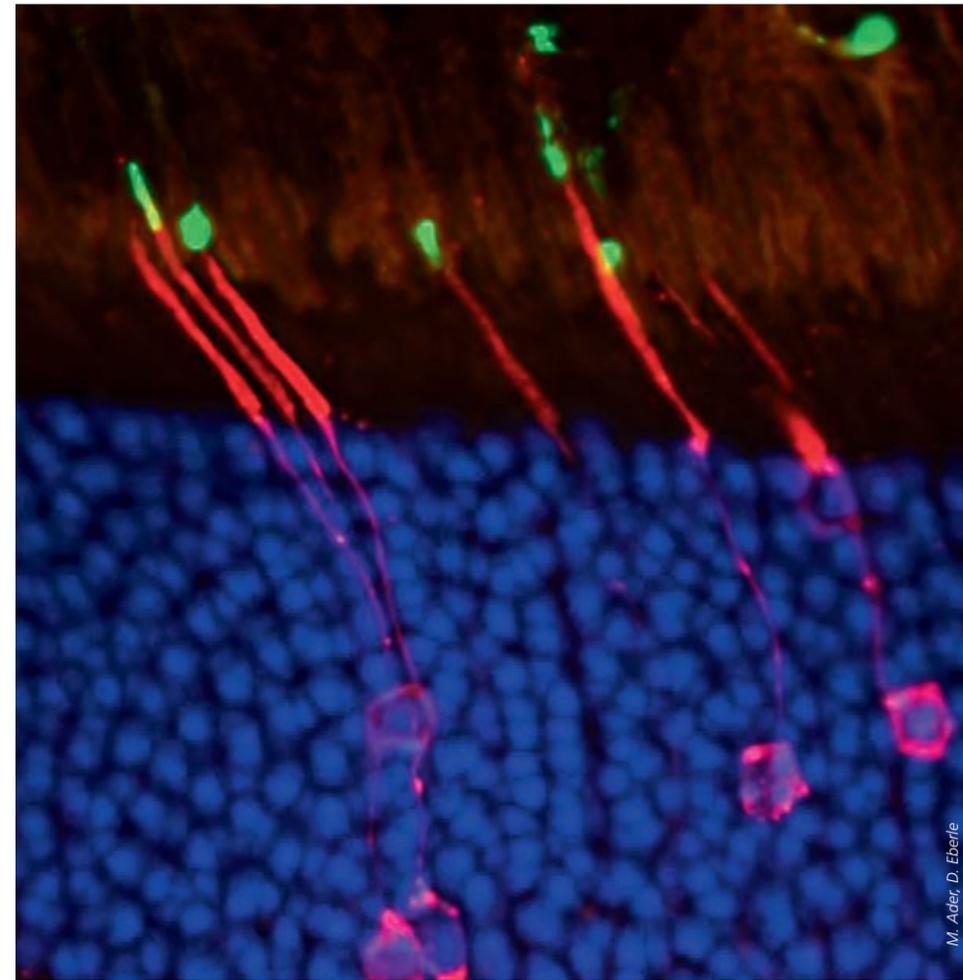
Sinnesschwäche ist. Degenerierte Rezeptorzellen können vom Körper nicht mehr ersetzt werden und sind somit für immer verloren.

Die Verpflanzung neuer lichtempfindlicher Zellen in das Netzhautgewebe wäre daher ein vielversprechender Ansatz. Dies wird auch durch unsere bisherigen Tierexperimente bestätigt. Insbesondere die noch undifferenzierten Rezeptor-Vorläuferzellen junger Spendermäuse scheinen sich gut in die Netzhaut erwachsener Versuchstiere zu integrieren und dort in reife Fotorezeptoren zu verwandeln. Allerdings bleibt noch ungeklärt, inwieweit sie dann tatsächlich zum Sehvermögen beitragen können – und ob sich die Strategie auch auf den Menschen übertragen ließe.

Hybrider Knochen aus dem Labor

Unterdessen wird das prinzipielle Potenzial regenerativer Therapien noch durch eine ganze Reihe weiterer Forschungsprojekte belegt. So besitzen mesenchymale Stammzellen – die sich in Blut und Knochenmark finden und als Vorläufer von Knochen-, Knorpel- oder Fettzellen fungieren – wahrscheinlich hohen therapeutischen Wert. Möglich ist, diese Zellen auf biokompatible Kunststoffgerüsten mithilfe spezieller Wachstumsfaktoren zu lebenden Knochenersatzmaterialien heranzuzüchten. In einer Pilotstudie wird bereits bei ersten Patienten getestet, ob sich das Knochenersatzgewebe zur Heilung großer Knochendefekte einsetzen lässt.

Auch internationale, insbesondere US-amerikanische Unternehmen entwickeln viele vergleichbare Ansätze und testen sie zum Teil bereits in ersten klinischen Studien. Gerade in den USA kommen dabei



M. Ader, D. Eberle

Netzhautregeneration bei der Maus: Die von Spendertieren transplantierten Fotorezeptorzellen (rot) mit ihren lichtempfindlichen Außensegmenten (grün) haben sich in die darunter liegende Netzhautschicht (blau) integriert. Man hofft, dass sich mit solchen Zelltransplantationen dereinst auch erblindete Patienten behandeln lassen könnten.

neben Stammzellen, die von den Patienten selbst oder von Stammzellspendern stammen, auch sogenannte embryonale Stammzellen zum Einsatz. Diese besitzen ein noch deutlich größeres Entwicklungs- und Verwandlungspotenzial – allerdings ist die Entnahme von Stammzellen aus menschlichen Embryonen ethisch höchst umstritten und in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz verboten. Hoffnungen setzen viele Wissenschaftler daher auf das vor einigen

Jahren entdeckte Phänomen, dass auch bereits differenzierte Körperzellen durch molekulargenetische Eingriffe wieder in einen quasi embryonalen Zustand zurückversetzt werden können. Diese reprogrammierten Zellen – auch induzierte pluripotente Stammzellen genannt – besitzen möglicherweise ein ähnlich unbeschränktes Entwicklungsvermögen wie die embryonalen Stammzellen selbst.

Ganz unabhängig von der Art der verwendeten Zellen ist das Ziel aller

dieser Initiativen gleich: Verfahren bereitzustellen, mit denen sich verletzte oder verlorene Gewebe nicht nur notdürftig ersetzen, sondern naturgetreu wiederherstellen lassen. Freilich könnte sich als Hürde die Finanzierung der erforderlichen klinischen Studien erweisen. Nach wie vor befindet sich die regenerative Medizin in einem Dilemma: Während öffentliche Förderprogramme für die aufwändige klinische Prüfung neuer Therapien nur begrenzt vorhanden sind, verfügen die Forschungsinstitutionen selbst meist nicht über die notwendigen Mittel, um ihre im Labor entwickelten Ansätze bis zu einem auch für die pharmazeutische Industrie interessanten Reifegrad voranzutreiben. Diese Finanzierungslücke zwischen Grundlagenforschung und medizinischer Praxis gilt es zu schließen. Nur dann wird sich das Potenzial der regenerativen Therapien ganz nutzen lassen.



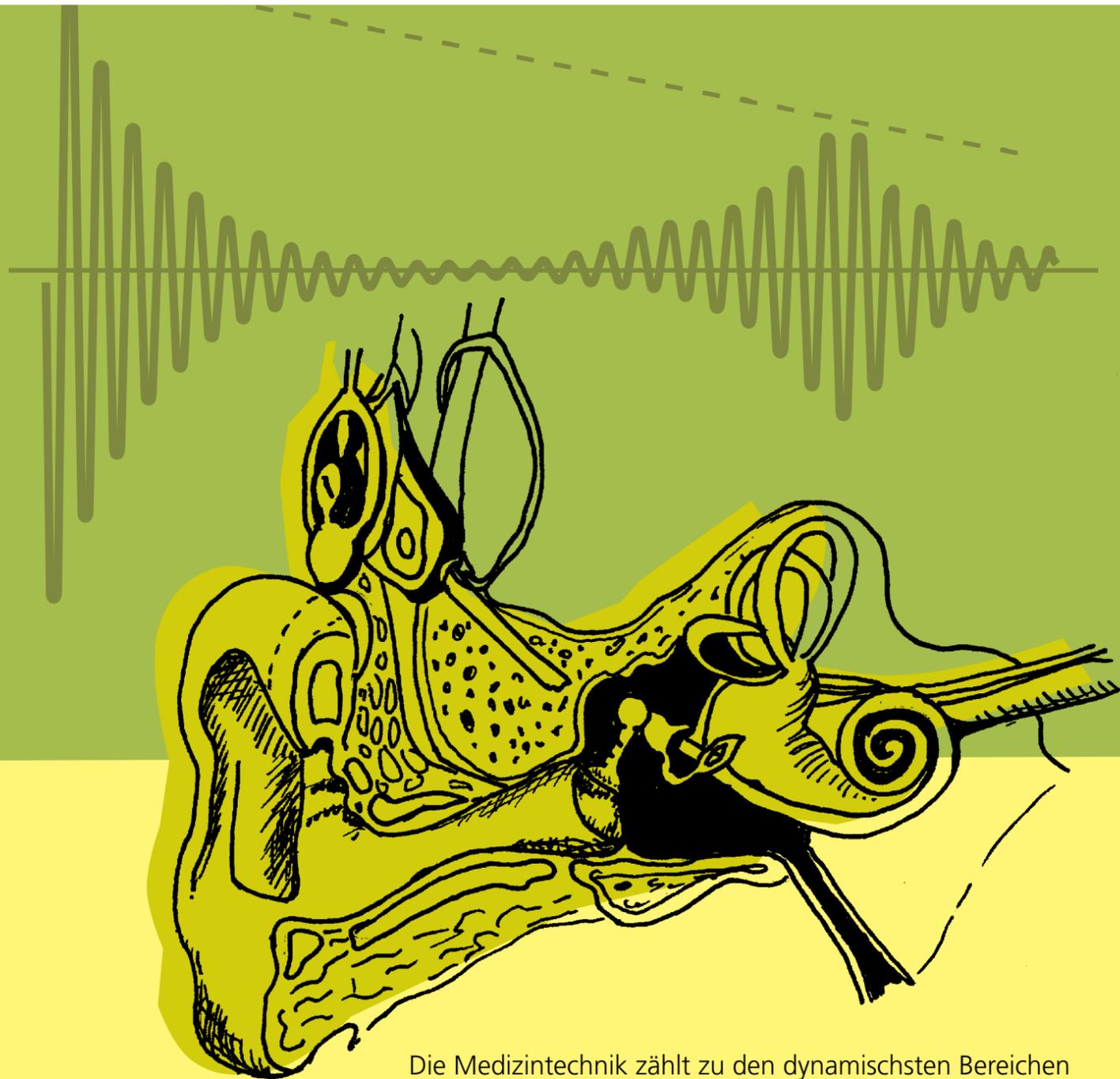
Prof. Dr. Michael Brand

ist Direktor des DFG-Forschungszentrums und Exzellenzclusters für Regenerative Therapien Dresden (CRTD).

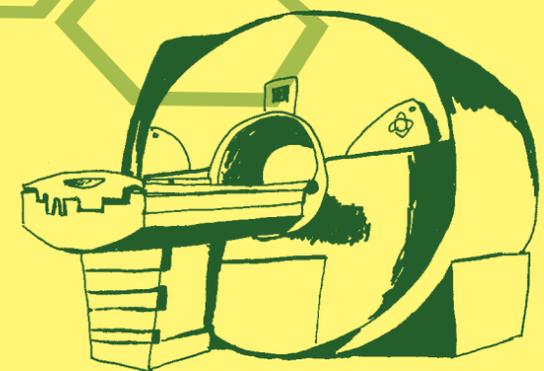
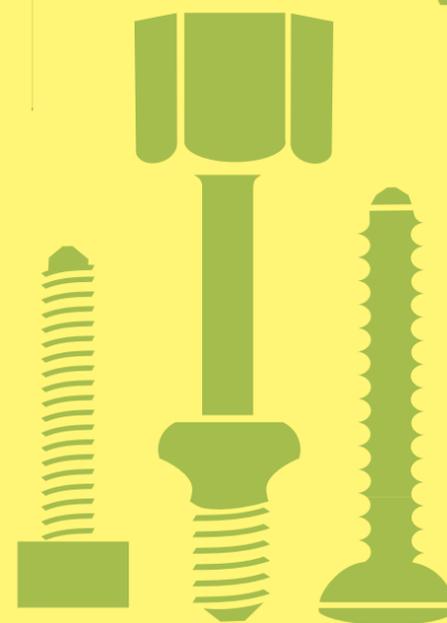
Adresse:
Technische Universität Dresden
Zentrum für Regenerative Therapien Dresden
Tatzberg 47/49
01307 Dresden
E-Mail: michael.brand@crt-dresden.de

Das Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) ist ein Forschungszentrum der DFG sowie ein durch die Bundesexzellenzinitiative geförderter Exzellenzcluster.

www.crt-dresden.de

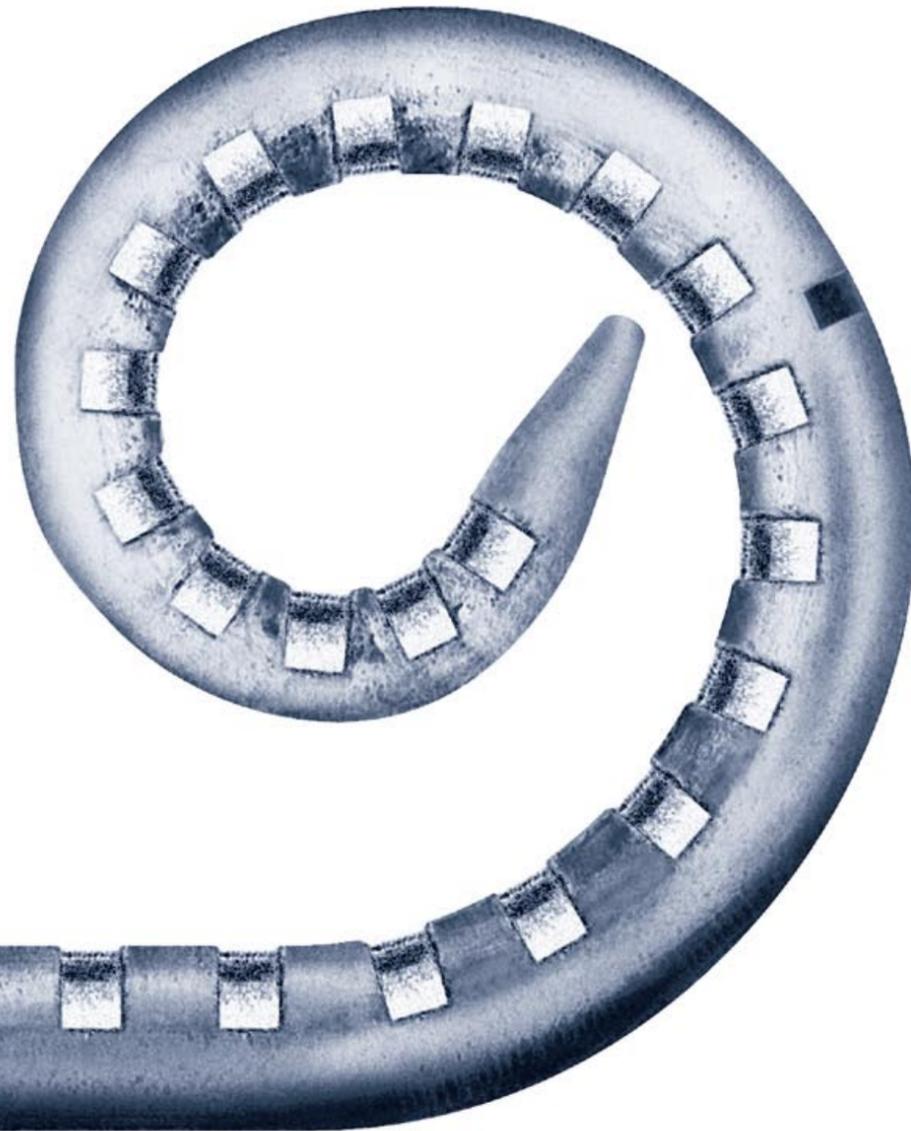


Die Medizintechnik zählt zu den dynamischsten Bereichen der Gesundheitsforschung – und in der alternden Gesellschaft zudem zu den wachsenden Märkten. Neue, intelligente Prothesen könnten viele Schädigungen des Organismus besser ausgleichen helfen. Zugleich eröffnen weiterentwickelte Bildgebungsverfahren faszinierende Einblicke in die Struktur und Funktion des menschlichen Körpers.



Die Technik nutzen

Thomas Lenarz



Cochlear Ltd.

Die Prothesen der Zukunft

Abbaubare Knochenschrauben, individualisierter Gelenkersatz, nervenzellfreundliche Hörimplantate: Dank neuer Fertigungstechniken und bioaktiver Materialien lässt sich nicht nur die Haltbarkeit, sondern auch die Funktion verschiedenster Prothesen gezielt verändern – und immer besser an den Organismus anpassen.

Medizinische Prothesen begleiten uns auf Schritt und Tritt. Kunstgelenke, Knochenschrauben, Herzschrittmacher oder Hörimplantate – um nur einige zu nennen – werden von Ärzten seit langem genutzt, um Körperfunktionen wiederherzustellen und damit nicht nur die Lebensqualität der Patienten zu steigern, sondern oft auch die Behandlungskosten zu senken. Ein Patient mit gebrochenem Bein verlässt heute die Klinik dank moderner chirurgischer Implantatmaterialien häufig schon nach vier Tagen. Früher war ein sechswöchiger Krankenhausaufenthalt die Regel.

Es ist kein Geheimnis, dass der Bedarf an Implantaten durch die steigende Lebenserwartung in der Bevölkerung in fast allen Bereichen stetig wächst. Allein in Deutschland wurde im Jahr 2009 mit medizinischen Implantaten ein Umsatz von über 15 Milliarden Euro erzielt, bei jährlichen Wachstumsraten je nach Branche zwischen sechs und 20 Prozent. Gelenk- und Zahnersatz, kardiovaskuläre sowie Hörimplantate gehören dabei zu den besonders dynamischen Feldern.

Nichtsdestotrotz weisen die bisherigen Implantate typische Defizite auf: Zum einen ist ihre Haltbarkeit häufig begrenzt. Zum anderen

Hilfe für das Innenohr: Mit solchen Spezialelektroden, die in die Hörschnecke im Schädel eingepflanzt werden können, lässt sich ein Verlust der Hörsinneszellen teilweise beheben. Die Elektrode wird dabei von einem hinter dem Ohr getragenen Sprachprozessor stimuliert und überträgt die Signale auf den Hörnerv. In Zukunft könnten sich die metallischen Elektrodenkontakte so bearbeiten lassen, dass sogar künstliche Synapsen zwischen Nerv und Elektrode entstehen.

fehlen ihnen oft die funktionellen Eigenschaften, um ein Organ wirklich ersetzen zu können. Prothesen bleiben mitunter innere Krücken.

Mittlerweile zeichnen sich jedoch vielfältige Möglichkeiten ab, diese Defizite etwa durch neuartige Legierungen und Fertigungstechniken sowie spezielle bioaktive Implantate zu beheben. In verschiedenen Forschungsprojekten verfolgen wir die Idee, prothetische Materialien immer besser an die Bedürfnisse des Organismus anzupassen.

Gelenkversagen nach zwei Jahren

Ein simples Beispiel ist die begrenzte Lebensdauer von Knie- und Hüftgelenkprothesen. Im Laufe der Jahre kommt es häufig zur Lockerung der Implantate, was ihre sogenannte Standzeit im Schnitt auf zehn bis 15 Jahre beschränkt. In ungünstigen Fällen kann der Gelenkersatz sogar schon nach zwei Jahren versagen. Erneute und für den Patienten belastende Operationen sind die Folge. Zudem ist ein Prothesenwechsel nur wenige Male möglich, da dabei stets Knochen substanz verloren geht, die gerade bei alten Menschen kaum noch nachgebildet wird.

Ein Ansatz zur Lösung des Problems liegt beispielsweise in der Entwicklung von Kniegelenkprothesen, bei denen sämtliche Komponenten aus Keramik bestehen. Keramiken eignen sich wegen ihres enormen Verschleißwiderstandes bestens für Prothesen in den stark belasteten Gelenken des Körpers.

Bei künstlichen Hüften kommen solche Vollkeramik-Implantate bereits erfolgreich zum Einsatz. Allerdings besitzt das kugelförmige Hüftgelenk eine viel einfachere



Oben eine gebrochene Knieprothese, unten zerschlissene Kunststoffteile eines Knieimplantats: Materialverschleiß ist häufiger Grund für ein Versagen des Gelenkersatzes. Langlebige Prothesen sind daher ein Fokus der Forschung.

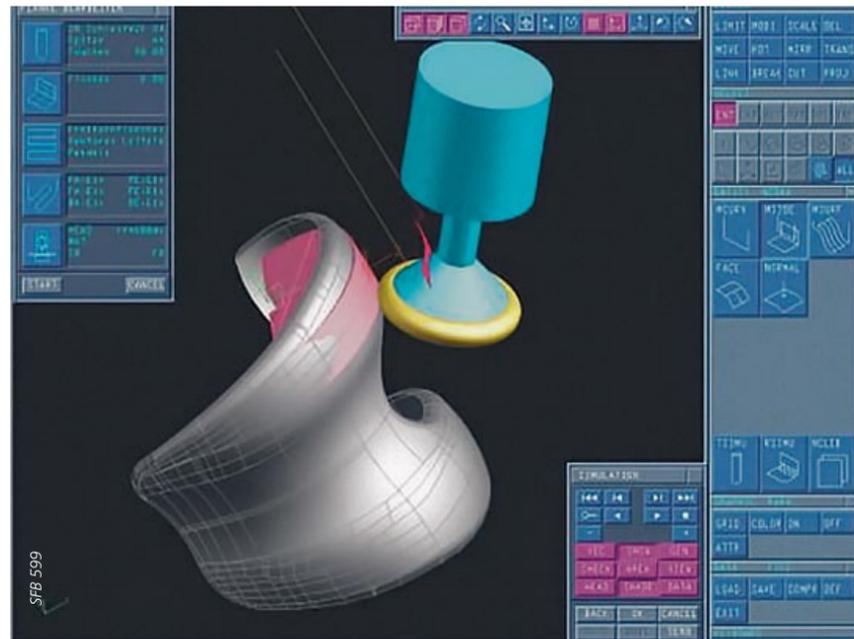
Geometrie als das Knie. Bis vor kurzem war es nicht möglich, die komplexe Struktur des Kniegelenks durch eine Keramikprothese zu ersetzen. Herkömmliche Knie-



Einsatz eines sogenannten Torusschleifstifts (links): Mit dem Spezialinstrument lassen sich beispielsweise vollkeramische Knieprothesen mit hohem Verschleißwiderstand und optimaler Gelenkgeometrie fertigen. Die Schleifbahnen werden dabei per Software errechnet (rechts).

implantate sind vielmehr aus einem Mix von Metall und Kunststoff aufgebaut. Gerade der Kunststoff aber verschleißt und ist dadurch häufige Ursache der Prothesenlockerung.

In einem laufenden Forschungsprojekt versuchen wir nun, erstmals ein langlebigeres Kunstknie aus Vollkeramik zu fertigen. Das Design der Prothesen erfolgt dabei anhand von biomechanischen Belastungsuntersuchungen sowie Studien des Bewegungsablaufs. Die Implantate werden mit speziellen Schleifinstrumenten, sogenannten torischen Schleifstiften, computergesteuert geschliffen und mit Diamantwerkzeugen poliert, um eine möglichst perfekte Topographie der Gelenkoberflächen zu erreichen. Ziel des Forschungsvorhabens ist letztlich



eine vollautomatisierte Prozesskette für die Produktion keramischer Knieimplantate.

In eine ganz ähnliche Richtung weist ein Projekt, bei dem es um die Herstellung individualisierter Kunst Hüften geht. So ist bekannt, dass die Lebensdauer eines Hüftimplantats oft durch die Lockerung der künstlichen Hüftpfanne begrenzt wird. In Studien mit Hunden prüfen wir deshalb den Einsatz von individuell für das einzelne Tier gefertigten Prothesenpfannen, die anhand computertomographischer Daten zur Gelenkgeometrie produziert werden und sich deutlich passgenauer in den Beckenknochen einpflanzen lassen. In Zukunft soll die Strategie auch auf Patienten übertragen – und damit die Standzeit künstlicher Hüften gesteigert werden.

Das Entfernen der Schrauben entfällt

Indes liegt in der Langlebigkeit einer Prothese keineswegs immer das erwünschte Ziel. Im Fall von chirurgischen Schrauben oder

Platten zur Versorgung von Knochenbrüchen beispielsweise wäre es sogar wünschenswert, wenn sich das Implantat nach der Knochenheilung wieder auflösen würde – und dem Patienten dadurch eine zweite Operation zur Implantatentfernung erspart bliebe. Zwar gibt es bereits heute abbaubare Implantate aus Polymer-Kunststoffen. Gerade für die Behandlung von Knochenbrüchen in mechanisch belasteten Regionen sind solche Werkstoffe aber nicht geeignet.

Inzwischen erweist sich, dass belastbare – und zugleich resorbierbare – Implantate aus speziellen Magnesiumlegierungen herstellbar sind. Prinzipiell lässt sich dabei die Auflösungsgeschwindigkeit sogar gezielt an den Einsatzort im Körper anpassen, etwa durch Veränderung der Legierungszusammensetzung oder der Oberflächenbeschaffenheit des Materials.

So weiß man, dass sich Magnesiumimplantate umso schneller auflösen, je rauer ihre Oberfläche ist. Geeignet für die Knochenbruchbehandlung

wären beispielsweise Schrauben oder Platten, die in den ersten sechs Wochen nach der Operation ihre volle Stabilität behalten, sich dann im Laufe des folgenden Jahrs etwa zur Hälfte zersetzen, um danach schließlich völlig zu verschwinden. Im Rahmen eines Transferprojekts entwickeln wir derzeit zusammen mit einem Industriepartner einen ersten Prototyp einer solchen resorbierbaren Knochenschraube aus Magnesium.

Die Prothese stimuliert das Gewebe

Verschiedenen Studien zufolge ist der Magnesiumwerkstoff für den Körper gut verträglich, insbesondere dann, wenn der Implantatabbau langsam verläuft. Es hat sich sogar herausgestellt, dass Magnesiumhydroxid, ein Korrosionsprodukt von Magnesiumlegierungen, die Knochenneubildung positiv beeinflusst. Das Material könnte sich daher auch als bioaktive Beschichtung



für dauerhafte Implantate eignen, um etwa ein besseres Einwachsen einer Prothese zu bewirken.

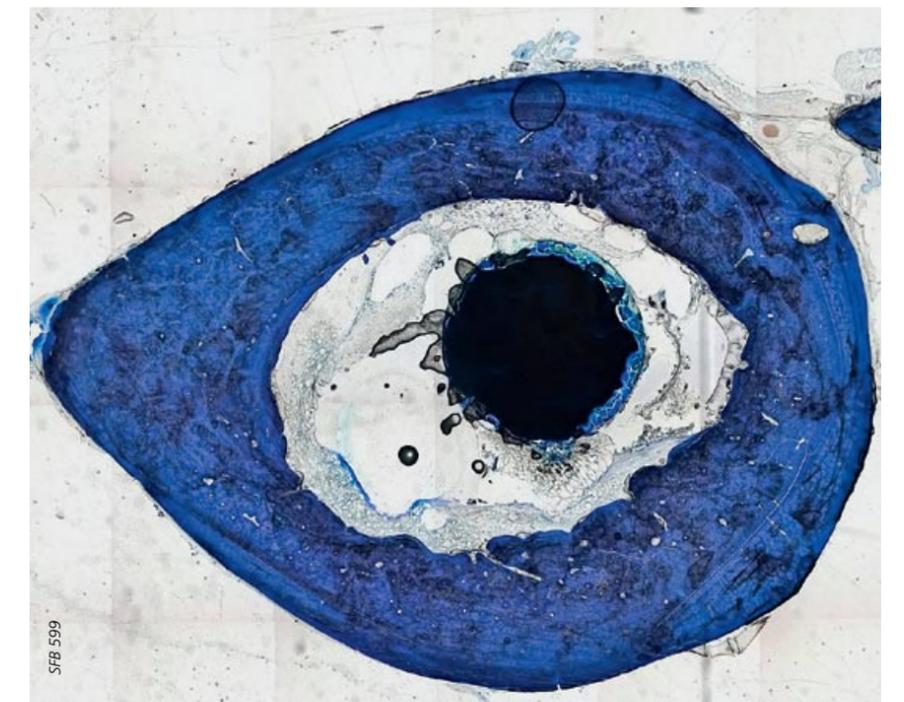
Ganz generell liegt in der Möglichkeit, Prothesen mit biologisch nützlichen Zusatzeigenschaften auszustatten, eine der spannendsten Perspektiven der Implantatforschung. Die bisher genutzten Materialien, beispielsweise Titan, besitzen im Idealfall weder einen negativen noch positiven Effekt auf das Gewebe. Bei sachgerechter Verwendung verursachen sie keine ausgeprägte Entzündung, aber sie unterstützen den Heilungsprozess auch nicht aktiv. Ein Knochenbruch etwa, der mit konventionellen Schrauben oder Marknägeln versorgt wird, heilt allein aufgrund der natürlichen Regenerationsprozesse im Knochengewebe, während das Implantat lediglich ein Verschieben der Knochen verhindert.

Bioaktive Implantate dagegen haben zum Ziel, biologische Vorgänge selbst zu stimulieren – und

dabei ihre eigene Integration in den Organismus zu fördern. Bestes Beispiel dafür sind neue Technologien für Prothesen in der Hörschnecke des Innenohrs, der Cochlea.

Cochleaimplantate nutzt man dann, wenn die Sinneszellen des Innenohrs beispielsweise durch angeborene oder frühkindliche Schädigungen, durch Entzündungen oder toxische Substanzen

Stütze auf Zeit: Schrauben aus Magnesium (links) sollen zu mechanisch belastbaren chirurgischen Implantaten weiterentwickelt werden, die im Körper abbaubar sind. Man weiß, dass je nach genauer Legierungszusammensetzung oder auch Oberflächenbeschaffenheit die Lebensdauer des Materials variiert. Rechts: Querschnitt durch das Schienbein eines Kaninchens, dem ein Magnesiumimplantat (schwarz) in die Markhöhle des Knochens eingesetzt wurde. Anhand solcher Tierversuche lassen sich die Implantateigenschaften und die Reaktion des Gewebes erforschen.

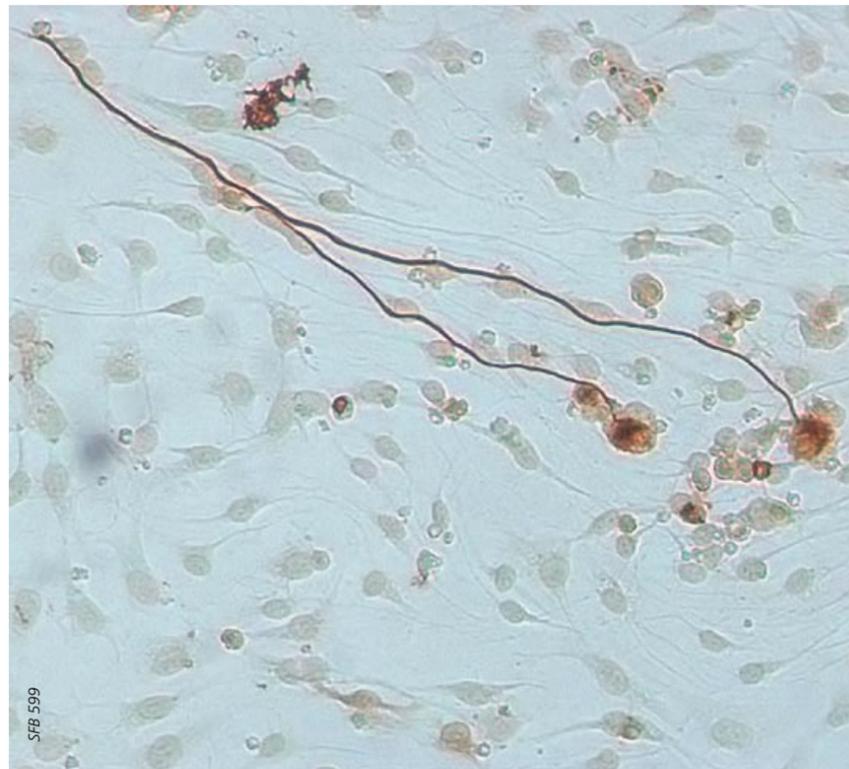




zerstört wurden. Die Prothese funktioniert nach dem Prinzip, dass ein meist hinter dem Ohr getragener Empfänger mit Mikrofon und Sprachprozessor über eine Sendespule eine spezielle Elektrode stimuliert, die in die Hörschnecke eingepflanzt ist und dort den

Hörnerv durch elektrische Impulse erregt.

Während das System bei ertaubten Patienten das Sprachverstehen prinzipiell wiederherstellen kann, ist der Hörprozess doch meist sehr anfällig für Störgeräusche. Auch Musik wird mit den heutigen

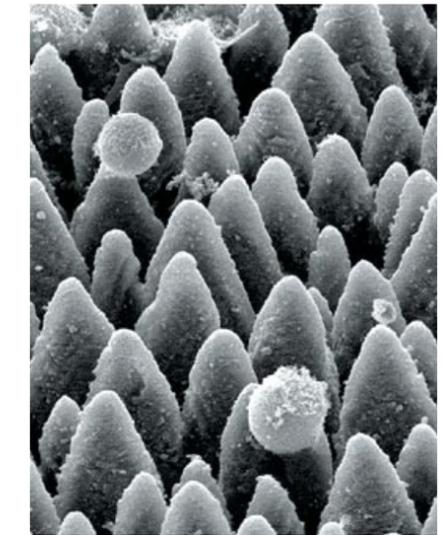
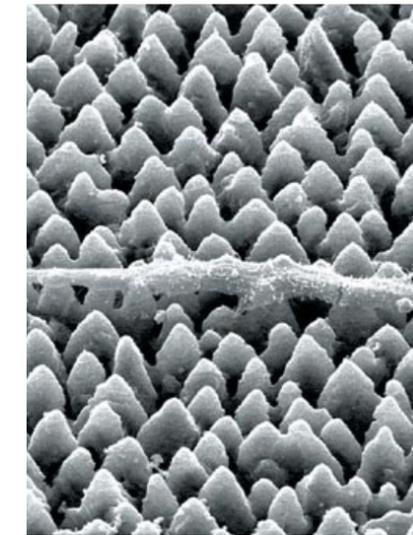
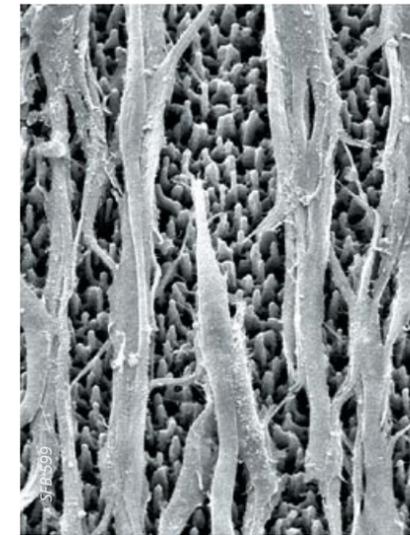


Perlmutter besitzt enorme Bruchfestigkeit und dient in der Implantatforschung als Vorbild für neue Prothesenmaterialien.

Cochleaimplantaten nur schlecht wahrgenommen. Dies ist hauptsächlich dadurch bedingt, dass die Signalübertragung von der Elektrode auf den Hörnerv nur ungenügende Qualität besitzt. So werden die Elektroden nach der Implantation in den Knochen oft durch Bindegewebszellen überwachsen, was den Signalfluss zwischen Elektrodenkontakten und Nervenfasern deutlich behindert.

Genau hier könnten funktionell optimierte Implantatelektroden Abhilfe schaffen. Beispielsweise lassen sich die Oberflächen von Platin-Elektroden mit einem Femtosekundenlaser dergestalt aufrauen, dass im Größenbereich unterhalb eines tausendstel Millimeters Strukturen mit Tälern und Spitzen (Spikes) entstehen. Das Überraschende: Während auf den Nano-Spikes die Bindegewebszellen kaum noch Fuß fassen und die störende Überwucherung des Elektrodenmaterials unterbleibt, scheinen sich die Nervenzellen an den stacheligen Oberflächen recht wohl zu fühlen und zahlreiche Kontaktpunkte, sozusagen künstliche Synapsen, mit den Platin-Spikes zu bilden. Dieser inzwischen durch Laborversuche gut belegte Effekt könnte in Zukunft dazu genutzt werden, auch im menschlichen Innenohr die Bildung von Verbindungspunkten zwischen Elektrode und Nerv zu stimulieren

In Zellkulturen kann die Bildung langer Nervenzellfortsätze (Neuriten) durch Wachstumsfaktoren stimuliert werden. Innenohrimplantate, die solche Faktoren freisetzen, könnten daher neuronale Regenerationsprozesse fördern.



Optimierte Oberfläche: Innenohrelektroden aus Platin lassen sich per Laser so aufrauen, dass Mikrostrukturen mit Tälern und Spitzen (Spikes) entstehen. Während bei sehr kleinen Spikes (links) die Elektrode noch von Bindegewebszellen überwachsen wird, fassen die Zellen auf größeren Spikes (rechts) nicht mehr Fuß und die Überwucherung, die sonst wie eine Isolierung wirkt, unterbleibt. Dank dieses Effekts könnten sich in Zukunft Hörelektroden mit deutlich verbesserter Signalübertragung herstellen lassen.

und die Signalqualität dadurch deutlich zu steigern.

Dasselbe Prinzip ließe sich zudem in jenen Fällen anwenden, in denen Spezialelektroden direkt im Hirnstamm oder im Mittelhirn eingepflanzt werden. Dies ist in Fällen nötig, in denen der vom Innenohr zum Gehirn führende Hörnerv beispielsweise durch einen Tumor zerstört wurde. Da die Hirnimplantate in unmittelbarem Kontakt mit dem Nervengewebe stehen, wäre hier die Ausbildung künstlicher Synapsen wohl besonders vorteilhaft, um das Implantat funktionell in die neuronalen Netze zu integrieren.

Lebende Zellen auf den Elektroden schaffen Kontakt zum Nervensystem

Doch noch weitere Ansätze werden inzwischen verfolgt, um die Schnittstelle zwischen Hörprothese und Nervensystem zu optimieren. Eine

Strategie besteht darin, Cochlea-Elektroden mit einer speziellen Polymerschicht zu überziehen, die über längere Zeit nach der Operation das Cortisonpräparat Dexamethason in das umliegende Gewebe abgibt. Der Wirkstoff hemmt das Wachstum von Bindegewebszellen und würde den Erfolg der Hörprothese vermutlich steigern.

Darüber hinaus ist sogar denkbar, Elektroden mit lebenden Zellen zu beschichten. Dazu kämen beispielsweise genetisch modifizierte Zellen in Frage, die Nervenzell-Wachstumsfaktoren an der Implantatoberfläche freisetzen und dadurch langfristig neuronale Regenerationsprozesse fördern. Erste Laborexperimente zu solchen hybriden, biofunktionellen Implantaten sind mittlerweile durchgeführt worden. Die Implantatforschung ist im Begriff, einen Schritt in eine neue Ära zu tun.



Prof. Prof. h.c. Dr. Thomas Lenarz ist Leiter der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover und Sprecher des Sonderforschungsbereichs zur Implantatforschung.

Adresse:
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
E-Mail: lenarz.thomas@mh-hannover.de

DFG-Förderung im Rahmen des Sonderforschungsbereichs

► „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“

www.mhh-hno.de/sfb599

Ambros Beer, Alexander Drzezga, Sebastian Fürst, Sibylle Ziegler, Stephan Nekolla und Markus Schwaiger

Neue Blicke in den Körper

Der weltweit erste integrierte MR-PET-Ganzkörperscanner für den klinischen Einsatz vereint zwei bildgebende Verfahren in einem Gerät. Damit werden bisher unerreichte Analysen der Struktur und Funktion menschlicher Gewebe möglich. Der Kombi-Scanner könnte etwa die Krebstherapie erleichtern und die Erforschung des Gehirns vorantreiben.

Früh und exakt die Diagnose einer Krankheit zu stellen, zählt zu den Voraussetzungen für eine optimale Therapie. Bildgebende Verfahren spielen dabei eine herausragende Rolle. In den letzten Jahrzehnten haben Mediziner enorme Fortschritte bei der anatomischen Bildgebung erzielt, insbesondere durch Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MR).

Unterdessen wird für die klinische Diagnostik noch ein weiteres Prinzip zunehmend genutzt: Die „molekulare Bildgebung“, die auf das Sichtbarmachen von Stoffwechselprozessen in den Zellen des menschlichen Körpers abzielt. Wichtigste Methode hierzu ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Bei dem Verfahren kommen sogenannte Radiopharmaka, also radioaktive Markersubstanzen, zum Einsatz, die sich in unterschiedlichen Geweben verschieden stark anreichern und dadurch Auskunft über bestimmte biologische Prozesse geben.

So verbrauchen Tumorzellen besonders viel Glukose. Bei Verabreichung einer Glukoseverbindung, die schwach radioaktives Fluor enthält (F-18-Fluorodeoxyglukose), lassen sich daher Tumorherde im Organismus anhand der Strahlungs-

signale der radioaktiv zerfallenden Fluoratome erkennen.

In vielen Fällen erlaubt die Analyse des Glukoseverbrauchs mittels PET eine bessere Differenzierung von gutartigen und bösartigen Tumoren, als es die CT oder MR alleine ermöglichen würden. Umgekehrt liefert die PET allerdings nur schemenhafte Bilder der anatomischen Strukturen, ganz im Gegensatz zu CT oder MR, die detaillierte Schnittbilder des Körpers produzieren. Eine Verbindung von molekularer und anatomischer Bildgebung – in einem einzigen Gerät – ist daher ein hoch attraktives Konzept.

Erfassung biochemischer und anatomischer Daten in einem Schritt

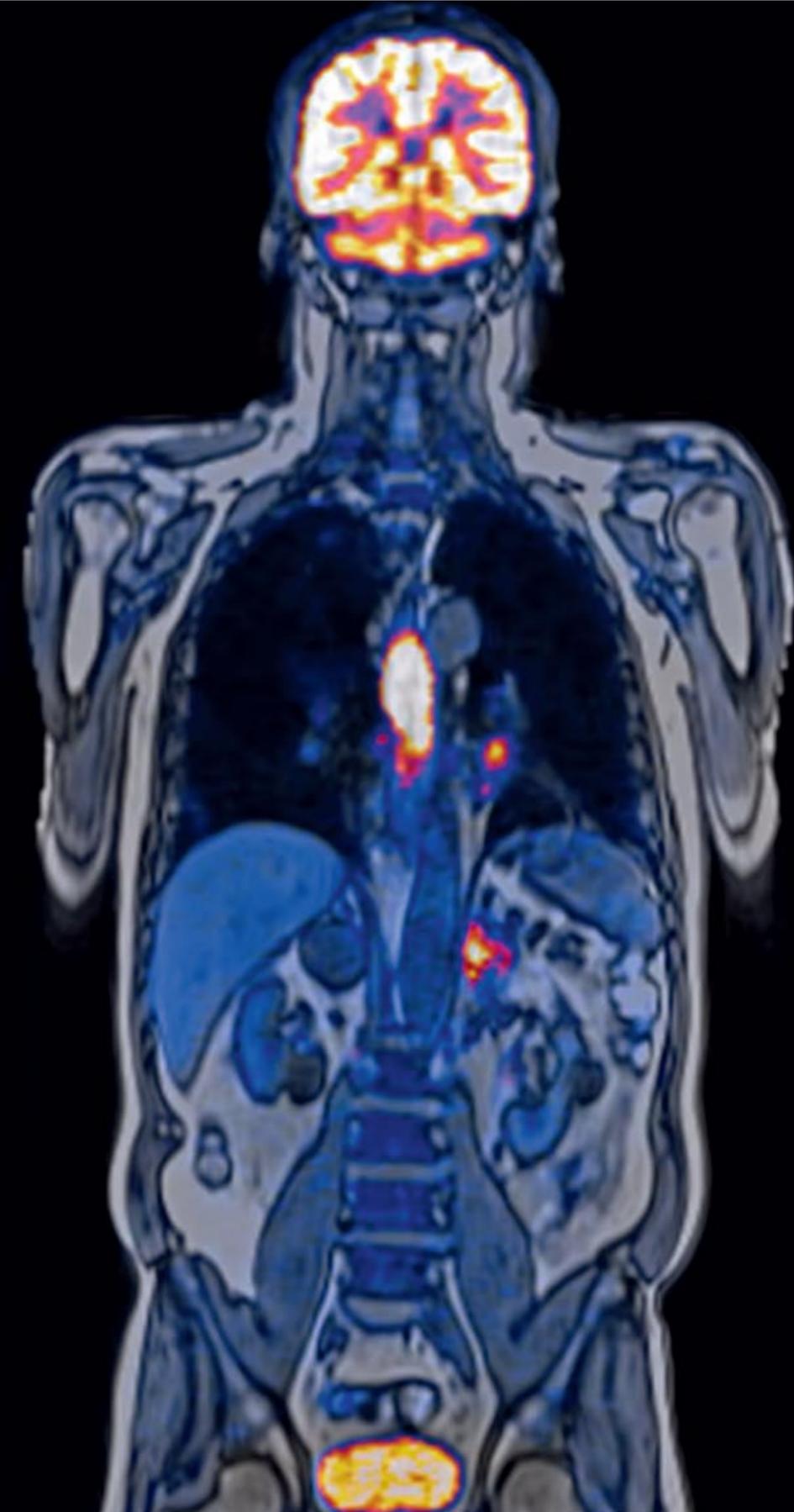
Bereits vor etwas über einem Jahrzehnt ist der erste kombinierte PET-CT-Scanner in die klinische Anwendung eingeführt worden. Das Gerät vereinte PET und CT in einem einzigen Gehäuse und ermöglichte daher die nahezu simultane Erfassung struktureller und biochemischer Daten. Zwar ist prinzipiell möglich, PET- und CT-Daten auch zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf unterschiedlichen Scannern aufzuzeichnen und die Bilder im Nachhinein am Computer

zu überlagern. Doch führt eine solche virtuelle Bildfusion gerade in anatomisch unübersichtlichen Regionen meist zu schlechteren Resultaten. Tatsächlich hat sich das Konzept der PET-CT in einem Gerät als so erfolgreich erwiesen, dass heute kaum noch einzelne PET-Scanner gebaut werden, sondern fast ausschließlich kombinierte PET-CT-Systeme.

Allerdings ist die CT – die bei der Darstellung von knöchernen Strukturen unübertroffene Bildinformationen liefert – in vielen anderen Bereichen der MR unterlegen, insbesondere was die Abbildung der Weichteilgewebe, der inneren Organen und des Gehirns betrifft. Es ist daher nur folgerichtig, dass in den letzten Jahren mehrere Arbeitsgruppen Möglichkeiten verfolgt haben, auch die MR mit der PET in integrierten Systemen für den klinischen Einsatz zu verbinden.

Das weltweit erste Ganzkörpersystem dieser Art ist im Oktober

Der gelb-rote Fleck im MR-PET-Bild verrät einen stoffwechselaktiven Tumor in der Speiseröhre. Er hat eine radioaktive Markersubstanz gespeichert. Auch zwei Metastasen sind zu erkennen. Das Hirn ist natürlicherweise sehr stoffwechselaktiv; die Blase scheidet den Marker aus.



Wie funktioniert die MR?

Die Magnetresonanztomographie, kurz MR, macht fast alle Organe vorzüglich sichtbar, einschließlich Gehirn und Rückenmark. Herzstück des MR-Scanners ist ein ringförmiger Magnet. Sein Feld ist viele zehntausend Mal stärker als das Magnetfeld der Erde und richtet die rotierenden Kerne von Wasserstoffatomen im Körper wie unzählige magnetische Kreisel parallel aus. Mittels Radiowellen werden die Atomkerne daraufhin aus ihrer Achsenstellung ausgelenkt und quasi zum Torkeln gebracht. Nach Abschalten des Radiofrequenzfeldes schwingen die Atome in ihre Ausgangslage zurück. In diesem Prozess entstehen im Gewebe elektromagnetische Signale, die von Empfängerspulen außerhalb des Körpers registriert und per Computer in Bilder verwandelt werden. Entscheidend ist: Die Signalstärke bei der MR hängt vom Wassergehalt und chemischen Aufbau der untersuchten Gewebe ab. Erkranktes Gewebe sendet daher andere Signale als gesunde Organe.

Wie funktioniert die PET?

Die Positronen-Emissions-Tomographie, kurz PET, gibt Auskunft über Stoffwechselprozesse im Körper, beispielsweise bei der Krebsdiagnostik. Zunächst spritzt man dem Patienten eine Markersubstanz, meist handelt es sich um eine Glukoseverbindung, die schwach radioaktives Fluor enthält. Mit dem Blutfluss verteilt sich die Glukose im Körper, vor allem stoffwechselaktive Zellen nehmen sie auf. Wenn nun die radioaktiven Fluoratome zerfallen, senden sie positiv geladene Elementarteilchen (Positronen) aus. Stoßen die Positronen wiederum mit Elektronen zusammen, entstehen hochenergetische Gammaquanten (Photonen), die das Gewebe durchdringen, von äußeren Detektoren registriert und in Bilddaten umgesetzt werden. Da bösartige Tumore besonders viel Glukose verbrauchen, verraten sie sich auf dem PET-Bild als deutlicher Fleck.

letzten Jahres am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft installiert worden und befindet sich derzeit im klinischen Anwendungstest. Bei dem neuartigen, von der Firma Siemens Healthcare entwickelten Scanner handelt es sich um einen 3-Tesla-Hochfeld-Magnetresonanztomographen mit integrierter PET. Betrieben wird das Gerät von einem Konsortium der Nuklearmedizinischen Kliniken und

Institute für Radiologie der Ludwig-Maximilians- und der Technischen Universität München. Darüber hinaus gibt es mittlerweile ein zweites solches System an der Tübinger Universitätsklinik. Auch an den Unikliniken in Essen und Leipzig soll dieses Jahr je ein MR-PET-Ganzkörperscanner Eingang in die klinische Erprobung finden – womit deutsche Forscher insgesamt eine internationale Vorreiterstellung bei der kombiniert molekular-anatomischen Bildgebung einnehmen.

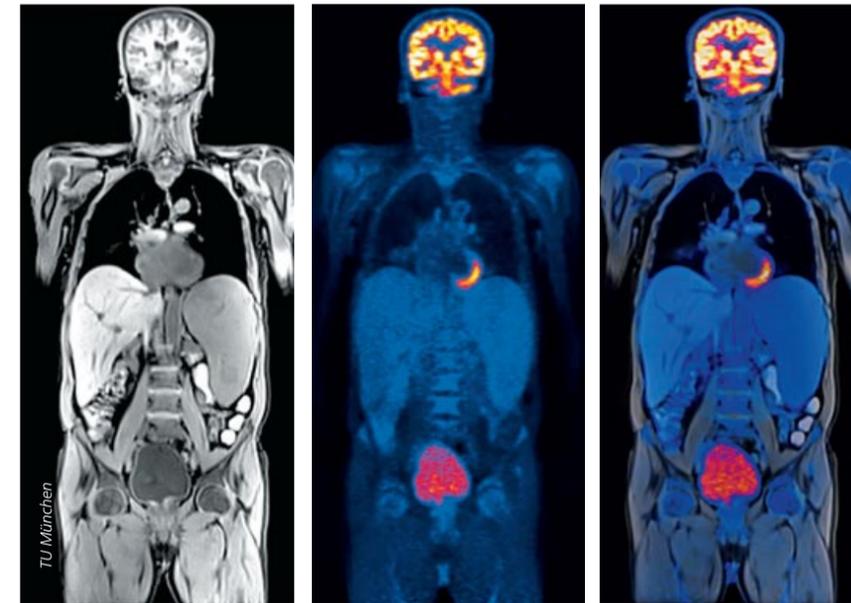
Tatsächlich ist die kombinierte Technologie so neu, dass sich ihre Vorteile im Detail noch in der klinischen Erprobung erweisen müssen. Beispielsweise könnten MR-PET-Geräte die Krebsdiagnostik in vielen Fällen präziser machen und dadurch eine individualisierte, auf den einzelnen Patienten spezifisch zugeschnittene Therapie unterstützen. Ebenso bieten sich durch die Kombination von MR und PET einzigartige Möglichkeiten, um etwa die neuronalen Vorgänge bei Alzheimer-Demenz besser zu verstehen.

Photonen aus dem Körperinneren

Möglich wurden die MR-PET-Scanner indes nur durch einen faszinierenden – und im Vergleich mit den CT-PET-Geräten ungleich schwierigeren – technologischen Entwicklungsprozess. Ein Hauptproblem lag dabei in den herkömmlicherweise bei der PET benutzten Detektorsystemen. Deren Prinzip: Gammaquanten (Photonen), die bei der PET im Gewebe generiert und nach außen abgestrahlt werden, regen zunächst besondere Detektor-

kristalle an. Diese emittieren ihrerseits Licht, das wiederum von sogenannten Photomultipliern aufgefangen wird. Dabei handelt es sich um spezielle Elektronenröhren, in denen die Photonen einen Elektronenstrom auslösen, der dann verstärkt wird. Nun lässt sich das Signal aus dem Körperinneren in digitale Bilddaten umsetzen.

Jedoch funktionieren die Photomultiplier nicht in dem starken Magnetfeld eines MR-Scanners: Es würde die negativ geladenen Elektronen des Verstärkerstroms ablenken – und das Signal unbrauchbar machen. Allein aufgrund



Fusion zweier Verfahren: Beim Schwarz-Weiß-Bild links handelt es sich um eine Aufnahme per Magnetresonanztomographie (MR). In der Mitte der Brust ist das Herz zu erkennen, darunter links etwas heller die Leber und rechts, von fast gleichem Volumen, die enorm vergrößerte Milz in Grau. Denkbar wäre, dass es sich dabei um einen bösartigen Tumor handelt, allerdings reichert sich in der PET-Untersuchung (mittleres Bild) keine radioaktive Markersubstanz in der Milz an. Dies spricht gegen einen gefährlichen Tumorherd und vielmehr für eine harmlose Veränderung. Zu sehen ist auch, dass Hirn und Herzmuskel die Markersubstanz aufgrund ihres hohen Stoffwechsels aufnehmen. Über die Blase wird der Marker lediglich ausgeschieden. Das rechte Bild schließlich, das die Daten von MR und PET integriert, zeigt die Stärke des kombinierten Verfahrens: Es ermöglicht die gemeinsame Analyse von präziser anatomischer Darstellung und Informationen über den Stoffwechsel. Foto unten: Szene im Kontrollraum des Kombi-Scanners.



dieser physikalischen Zusammenhänge schienen MR und PET anfänglich unvereinbar zu sein.

Ein entscheidender Schritt auf dem Weg zu einem integrierten MR-PET-System bestand daher im Einsatz völlig neuartiger PET-Detektoren, die statt mit Photomultipliern mit sogenannten Lawinen- oder Avalanche-Photodioden (APD) bestückt sind.

Zwar arbeiten auch diese mit einem Verstärker-Elektronenstrom. Doch fließen die Elektronen dabei

innerhalb eines Halbleiterschichtsystems nur über Strecken, die kaum länger sind als einige Atomabstände – zu kurz, als dass der Prozess von einem Magnetfeld gestört werden könnte.

Dem Ursprungssignal auf der Spur

Ein zusätzlicher Vorteil der kompakten Detektoren auf APD-Basis ist, dass sie sich platzsparend im Gehäuse eines MR-Scanners einbauen lassen.

Doch noch ein weiteres Problem kam bei der Fusion von MR und PET hinzu: Weil das PET-Signal auf seinem Weg aus dem Körperinneren zum Detektor durch verschiedene anatomische Strukturen abgeschwächt wird, müssen die Messdaten zunächst eine sogenannte Schwächungskorrektur durchlaufen. Je dichter das durchstrahlte Gewebe ist, desto geringer fällt der Messwert aus. Ohne Korrektur könnte es daher beispielsweise zu falschen Rückschlüssen auf die

Stoffwechselaktivität eines Tumors kommen.

Tatsächlich ist diese Schwächungskorrektur bei den bisherigen PET-CT-Scannern leicht möglich, da die Computertomographie selbst darauf beruht, dass Röntgenstrahlen auf dem Weg durch den Körper an Intensität verlieren, die CT-Daten also bereits Informationen über die Dichte der jeweils durchstrahlten Organe enthalten. Die physikalischen Phänomene, die bei der MR zum Tragen kommen, stehen dagegen in keinem direkten Zusammenhang mit der Gewebedichte.

Dieses Manko ließ sich nur durch eine trickreiche Aufnahmetechnik umgehen, die unter Experten auch als „Dixon-Bildgebung“ bekannt ist. Sie macht sich zunutze, dass bei der MR durch eine spezielle Taktung von Radiofrequenzimpulsen und

Messzeitpunkten die Gewebezusammensetzung in ihre Wasser- und Fettanteile aufgeschlüsselt werden kann.

Aus diesen Informationen lässt sich dann auch auf die Abschwächung schließen, der ein PET-Signal im durchstrahlten Gewebe unterliegt. Einige der größten Hindernisse auf dem Weg zu einem voll integrierten MR-PET-System sind mit diesen innovativen Ansätzen erfolgreich gemeistert worden.

Eine Narkose statt zweier

Ein ganz praktischer Vorteil der neuen Kombi-Systeme für den medizinischen Alltag liegt auf der Hand: Die Untersuchung mit ihnen ist schneller und effizienter und für den Patienten zudem weniger belastend als mit zwei getrennten

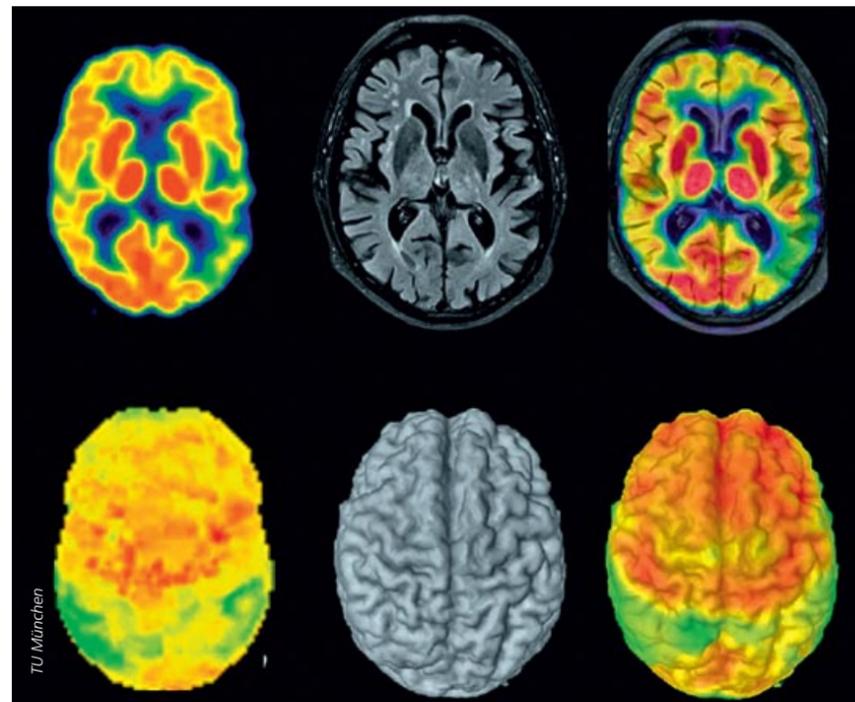
Scannern. Von besonderer Bedeutung könnte sich dies in der Kinderonkologie erweisen. Die jungen Patienten werden nicht selten sowohl mittels MR als auch PET-CT untersucht, wobei beide Male je nach Alter des Kindes eine Narkose notwendig sein kann. Durch Einsatz eines MR-PET-Scanners ließe sich eine der Narkosen vermeiden. Zudem wären die Patienten zwar weiterhin der durch die PET, nicht jedoch der durch die CT bedingten Strahlendosis ausgesetzt.

Doch auch bei Erwachsenen sind in der Tumordiagnostik Vorteile durch die MR-PET-Systeme zu erwarten, etwa bei Tumoren im HNO-Bereich. In dieser anatomisch hoch komplexen Region ist die MR einer CT bekanntermaßen häufig überlegen. Die zusätzliche PET kann indes durch molekularchemische Informationen Lymphknotenmetastasen oder Tumorabsiedelungen im übrigen Körper aufspüren helfen.

Vielversprechend ist der Einsatz der MR-PET-Scanner auch bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms, bei dem es oft Jahre nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung zu Rezidiven beispielsweise im Becken oder in den Lymphknoten kommt. Neue Beckentumore lassen sich hierbei mittels MR wegen der hervorragenden Weichteildarstellung besonders früh entdecken, während die PET eine Unterscheidung zwischen bösartigen und gutartigen Lymphknoten erlaubt.

Fast noch größere Erwartungen hegen Experten an die molekular-anatomische Darstellung eines anderen Organs: des Gehirns. Generell wird es auf dem Gebiet der neurologischen Forschung möglich sein, zeitgleich und unter identischen Testbedingungen die Rezeptorsysteme und Stoffwechsel-

Bei der Diagnose und Erforschung der Demenz kann mittels MR-PET simultan der verringerte Hirnstoffwechsel (grüne Areale) sowie die Hirnanatomie detailliert untersucht werden. Linke Spalte: PET; Mitte: MR; rechts: kombinierte MR-PET-Aufnahmen.



Untersuchungssituation am neuen MR-PET-Scanner in München.

vorgänge im Gehirn mittels PET sowie die Aktivierung und Vernetzung einzelner Hirnregionen mittels funktioneller MR sichtbar zu machen. Bei der Alzheimer-Demenz etwa dürften diese kombinierten Informationen zu einem deutlich genaueren Krankheitsverständnis führen.

Technische Revolution

Zudem kann ein MR-PET-Scan gleichzeitig Auskunft über die Durchblutung, die Zelldichte, den Stoffwechsel und die Sauerstoffversorgung einzelner Areale eines Gehirntumors geben und damit beispielsweise die Planung einer Strahlentherapie verbessern oder das individuelle Ansprechen auf eine Chemotherapie kontrollieren helfen. Auch bei Tumoren außerhalb des Gehirns ist das von Bedeutung. So weiß man, dass bei einer erfolgreichen chemotherapeutischen

Behandlung der Glukosestoffwechsel eines Tumors bereits frühzeitig abnimmt – während dies bei einer unwirksamen und daher auch gar nicht sinnvollen Therapie nicht der Fall ist. Dementsprechend ließe sich die MR-PET sogar in Medikamentenstudien zur Abschätzung des voraussichtlichen Nutzens neuer Substanzen verwenden.

Zwar steht nicht zu erwarten, dass die MR-PET-Systeme die bereits eingeführten CT-PET-Scanner verdrängen werden. Zum einen ist die MR-PET nicht in allen Fällen diagnostisch besser als die CT-PET, die zudem den Vorteil besitzt, dass sie mit deutlich kürzeren Untersuchungszeiten auskommt. Zum anderen betragen die Kosten eines MR-PET-Ganzkörper-scanners derzeit noch mehrere Millionen Euro, was wegen der gesundheitsökonomisch angespannten Lage und einer im internationalen Vergleich sehr eingeschränkten Kostenerstattung der PET hierzulande voraussichtlich eine große Rolle für die Akzeptanz

und den Erfolg der neuartigen Geräte spielen dürfte. Denkbar ist, dass auch in Zukunft MR-PET-Scanner nur an ausgewählten großen Zentren vorhanden sein werden.

Gleichwohl ist die MR-PET eine technische Revolution – und eine logische Weiterentwicklung der bisherigen Bildgebung. Durch die integrierten MR-PET-Systeme steht ein weiterer Baustein zur Verfügung, um die Idee einer personalisierten, auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen und zugleich bis in die molekularen Zusammenhänge hinabreichenden Medizin Wirklichkeit werden zu lassen.



PD Dr. Ambros J. Beer (o. l.), Prof. Dr. Alexander Drzezga (o. Mitte), Dipl.-Phys. Sebastian Fürst (o. r.), Prof. Dr. rer. nat. Sibylle Ziegler, (u. l.), Dr. rer. nat. Stephan G. Nekolla (u. Mitte), und Prof. Dr. Markus Schwaiger (u. r.) arbeiten an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Technischen Universität München. Klinik-Direktor Prof. Schwaiger ist zudem Sprecher des Münchener MR-PET-Konsortiums.

Adresse:
Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München
E-Mail: ambros.beer@tum.de

DFG-Förderung im Rahmen der MR-PET-Großgeräteinitiative

www.nuk.med.tum.de

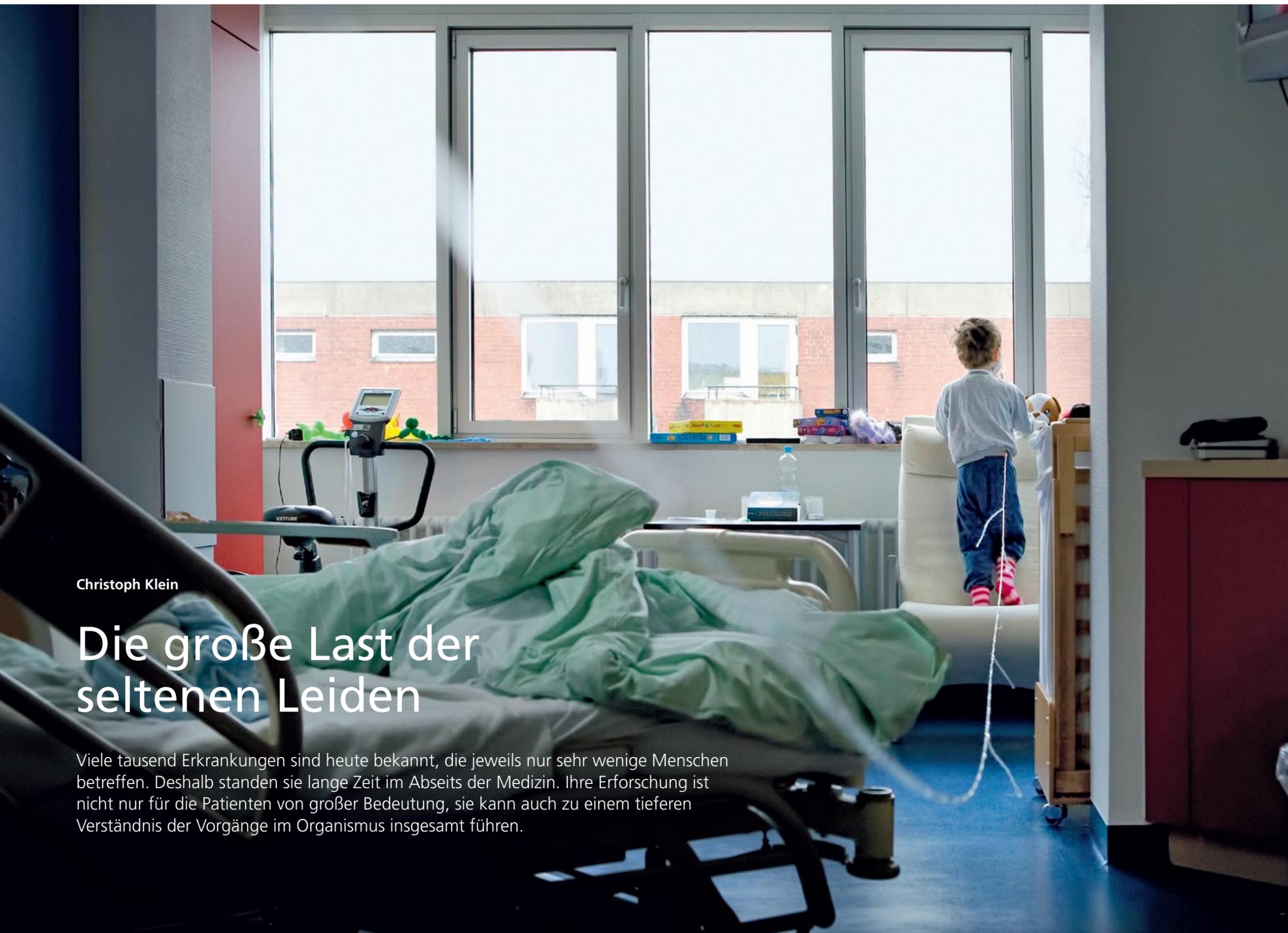


Die Patienten behandeln



Die Verbindung von Grundlagenforschung und klinischer Praxis ist eine der wichtigsten – aber auch schwierigsten – Aufgaben der heutigen Medizin. Dies gilt für die Entschlüsselung seltener genetischer Leiden ebenso wie für die Entwicklung neuer Medikamente oder chirurgischer Methoden. Nicht zuletzt kommt es dabei auf Ärzte an, die den Spagat zwischen Labor und Krankenbett schaffen.





Christoph Klein

Die große Last der seltenen Leiden

Viele tausend Erkrankungen sind heute bekannt, die jeweils nur sehr wenige Menschen betreffen. Deshalb standen sie lange Zeit im Abseits der Medizin. Ihre Erforschung ist nicht nur für die Patienten von großer Bedeutung, sie kann auch zu einem tieferen Verständnis der Vorgänge im Organismus insgesamt führen.

Eine Familie bringt ihren Säugling mit Bauchschmerzen und Abszessen am After in die Kinderklinik. Der kleine Julius (Name geändert) leidet bereits schwer an einer chronischen Entzündung des Darms. Eine intensive Therapie wird begonnen, sogar chirurgische Eingriffe sind notwendig, doch die Wunden heilen nicht. Ständig entstehen neue schmerzhafte Entzündungen. Immer wieder müssen die Chirurgen das Kind operieren, doch keine Therapiemaßnahme führt zum Erfolg. Acht Jahre soll die Leidensgeschichte von Julius andauern. Sein Krankheitsbild, dies wurde früh klar, stellt eine Rarität dar.

Was steckt hinter so massiven und so früh beginnenden Entzündungen des Darms? Diese Frage nach der Ursache einer seltenen Erkrankung leitet unser Erkenntnisinteresse, denn in ihrer Beantwortung eröffnen sich möglicherweise neue Horizonte für die Entwicklung innovativer Therapien.

Chronische Darmentzündungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa sind in der Medizin gut bekannt und zählen keineswegs zu den seltenen Problemen. Allerdings treten sie typischerweise erst im Erwachsenenalter auf. Nur in wenigen Fällen beginnt der Erkrankungsprozess bereits im frühen Kindesalter.

Die Vermutung lag nahe, dass der Erkrankung des kleinen Julius eine genetische Ursache zugrunde liegen musste. Das bedeutete für uns, dass das Ziel zunächst in der

Angeborene seltene Erkrankungen bringen für die Kinder oft lange und belastende Klinikaufenthalte mit sich.



Grundlegende Immunmechanismen lassen sich bereits an Zebrafischen (links) erforschen. Rechts: Ein inzwischen geheilter Junge mit einem genetischen Immundefekt, daneben sein Vater.

Abwehrschwäche richtet sich das Immunsystem erfolgreich gegen alle Krankheitskeime, bis auf das Herpes-Simplex-Virus. Bei Kontakt mit dem Erreger kommt es zu schwersten Gehirnentzündungen.

Viele Ärzte haben in ihrer beruflichen Praxis wenig mit seltenen Krankheiten zu tun, daher dauert es oft sehr lange, bis sie diagnostiziert werden. Für die meisten seltenen Erkrankungen gibt es bisher keine spezifischen Therapien, viele betroffene Patienten sind immer noch zu einem leidvollen Lebensweg und zum frühen Tod verurteilt. Notwendige Medikamentenstudien lohnen sich für pharmazeutische Unternehmen wirtschaftlich nicht.

Dabei sind seltene Krankheiten – so außergewöhnlich jede auch sein mag – in der Summe keineswegs selten. Inzwischen hat man in Deutschland über 4 000 verschiedene seltene Leiden identifiziert, von denen insgesamt drei bis vier Millionen Menschen hierzulande betroffen sein könnten. Die Störungen treten in unterschiedlichen Altersklassen und Organsystemen auf und führen sowohl zu mildereren wie auch schweren Krankheitsbildern.

Kleinste genetische Webfehler

Die Zahl der registrierten Krankheitsraritäten nimmt ständig weiter zu. Allein unsere eigene Arbeitsgruppe, die Defekte des Blutes und Immunsystems erforscht, hat in den vergangenen Jahren zehn neue außergewöhnliche Leiden entdeckt. Das Spektrum der menschlichen

Identifizierung des Webfehlers im Genom bestand. Erst dann, mit dem Wissen um die Krankheitsursache, würde möglicherweise auch über eine neue Behandlungsmethode für Julius nachgedacht werden können.

Was unsere Vermutung bestärkte, war die Tatsache, dass auch eine Schwester von Julius bald nach ihrer Geburt erkrankte, obgleich etwas weniger schwer. Zwei weitere Brüder blieben dagegen von den schlimmen Entzündungen verschont. Offenbar hatten sich bei den beiden erkrankten Geschwistern die Erbanlagen der Eltern auf ungünstige Weise miteinander kombiniert – für uns der Ausgangspunkt einer gezielten Suche nach dem verantwortlichen Gen.

Der Fall von Julius und seiner Schwester steht beispielhaft für einen ganzen Typus von Krankheiten: die sogenannten seltenen Leiden. Im Englischen werden sie sehr treffend als „orphan diseases“ bezeichnet, sie sind nach wie vor Waisenkinder der Medizin. Als selten gilt eine Erkrankung, wenn sie bei weniger als einem von 2000 Menschen auftritt. Manche dieser Krankheiten stellen eine absolute Rarität dar. So gibt es angeborene Immundefekte, die auf der ganzen Welt nach heutigem Kenntnisstand höchstens eine Handvoll Familien betreffen. Ein Beispiel für eine solche Rarität ist eine spezifische Abwehrschwäche gegen Herpesviren. Bei dieser



Erkrankungen stellt sich heute also deutlich komplexer dar als noch vor zehn oder 20 Jahren. Die Mehrzahl der seltenen Leiden dürfte auf Defekte in einem einzigen Gen zurückgehen, also auf minimale Webfehler im Erbgut.

Ein wesentlicher Grund, warum seltene Krankheiten zunehmend aufgedeckt werden, liegt in den Fortschritten der molekularbiologischen Analysemethoden. Während es früher mehrerer Jahre intensiver Laborarbeit bedurfte, um den Nachweis zu erbringen, dass Einzelgen-Mutationen Krankheiten auslösen, gelingt dies heute sehr viel schneller. Auch wenn moderne Sequenziermethoden uns rasch Einblicke in

individualtypische genetische Signaturen geben können, bleibt allerdings der Beweis für deren Bedeutung bei der Krankheitsentstehung oft eine große Herausforderung.

Reaktion auf harmlose Mikroben

Die Entschlüsselung der Krankheitsmechanismen eröffnet indes nicht nur neue Behandlungsperspektiven – sondern führt auch zu einem tieferen Verständnis der Vorgänge im Organismus. So kann die molekulare Analyse eines einzigen seltenen Immundefekts bereits dabei helfen, das Abwehrsystem in seiner Funktionsweise grundsätzlich besser zu begreifen.

Bei Julius und seiner Schwester konnten wir nachweisen, dass die chronische Darmentzündung durch Webfehler im Gen des Rezeptors für den Botenstoff Interleukin-10 verursacht wurde. Der Rezeptor war auf der Oberfläche der Immunzellen der beiden Geschwister defekt. Interleukin-10 dient offenbar dazu, überschießende Reaktionen der Immunzellen gegen harmlose Bakterien aus der Darmflora zu verhindern – fällt der Kontrollmechanismus weg, ist ein ständiges Entzündungsgeschehen die Folge.

Mit der Entschlüsselung der molekularen Ursache dieser Erkrankung eröffnete sich für Julius und seine Schwester eine neue



Therapieoption. Die fehlgeleiteten Immunzellen würden sich mithilfe einer Blutstammzelltransplantation durch gesunde Immunzellen ersetzen lassen. Erst vor dem Hintergrund dieses Verständnisses wurde also klar, wie sich den Kindern am besten helfen ließe. Ein gesunder Bruder des erkrankten Julius erwies sich als genetisch idealer Knochenmarkspender, um dem kleinen Patienten neue Blutstammzellen mit intaktem Interleukin-10-Rezeptor zu übertragen. Innerhalb weniger Wochen nach der Transplantation ging die zuvor unkontrollierbare schwere Darmentzündung zurück.

Für die Schwester von Julius wird derzeit noch ein Spender gesucht.

Viele seltene Erkrankungen des Immunsystems können nur durch eine Blutstammzelltransplantation geheilt werden. Unglücklicherweise kann sie mit schweren Nebenwirkungen einhergehen, insbesondere wenn bestimmte Merkmale von Spender und Empfänger nicht bestens aufeinander abgestimmt sind.

Ein Virus transportiert das gesunde Gen ins Erbgut

Auch das Wiskott-Aldrich-Syndrom ist ein seltener angeborener Immundefekt, der bis vor kurzem lediglich durch eine Blutstammzelltransplantation geheilt werden

konnte. Die betroffenen Kinder leiden an schweren, lebensbedrohlichen Blutungen und Infektionen. Da ein geeigneter Stammzellspender oft nicht zur Verfügung steht, ist die Entwicklung neuer Behandlungsoptionen unerlässlich.

Über mehrere Jahre hat unser Team eine Methode entwickelt, den genetischen Defekt beim Wiskott-Aldrich-Syndrom durch die Einführung eines gesunden Gens zu korrigieren. In Fällen, in denen eine Blutstammzellspende nicht möglich ist, kann nun durch eine Behandlung mit eigenen, genetisch korrigierten Stammzellen eine Heilung gelingen. Bei dem Verfahren werden zunächst Blutstammzellen aus dem

Blut der Patienten isoliert und im Labor genetisch verändert. Dabei nutzen wir sogenannte Retroviren als eine Art Genfähren: Die Viren werden mit dem gesunden Gen beladen und transportieren die korrekte Erbinformation in die Stammzellen des Blutsystems. Anschließend erhalten die Patienten ihre eigenen, nun modifizierten Zellen über eine Transfusion wieder zurück.

Zehn Kinder mit Wiskott-Aldrich-Syndrom wurden von uns mit diesem weltweit neuartigen Verfahren inzwischen behandelt – neun von ihnen erfreuen sich heute robuster Gesundheit, ohne die lebensbedrohliche Neigung zu Blutungen und

Infektionen noch fürchten zu müssen. Bei einem Patienten entwickelte sich allerdings infolge des genetischen Eingriffs in seine Blutzellen eine Leukämie, die mit einer Chemotherapie erfolgreich behandelt werden konnte.

Der nächste Schritt: das Leukämierisiko ausschalten

Dieses Beispiel der Gentherapie, die glücklicherweise für die meisten unserer Patienten erfolgreich verlief, verdeutlicht, dass das Für und Wider neuer Behandlungsansätze immer wieder abgewogen werden muss. In unserem Forschungsprojekt arbeiten wir daher eng mit

Die Erforschung seltener Krankheiten ist auf internationale Kooperationen angewiesen, hier Szenen aus einem Forschungsprojekt in der Bergwelt Omans auf der Arabischen Halbinsel. Einem erkrankten Mädchen wird Blut zu Analyse-zwecken entnommen.

Bioethikern zusammen. Unser Ziel ist derzeit, die viralen Genfähren so zu verändern, dass sich bei gleichem Therapieeffekt das Leukämierisiko reduzieren oder ausschalten lässt.

Eine besondere Schwierigkeit bei der Erforschung und Behandlung seltener Leiden liegt indes noch in einem ganz anderen Punkt: Die mitunter wenigen Patienten leben über die Welt verstreut – oftmals in



Klinische und Grundlagenforschung ergänzen sich bei der Entwicklung neuer Behandlungsansätze für seltene Leiden. Im Idealfall kommen die innovativen Therapien Patienten weltweit zugute.

Schwellen- und Entwicklungsländern, wo hoch spezialisierte Diagnose- und Therapieverfahren weder verfügbar noch bezahlbar sind. Eine von uns gegründete Stiftung, die Care-for-Rare Foundation für Kinder mit seltenen Erkrankungen, will daher einen Beitrag leisten, dass auch Kinder aus armen Regionen Zugang zur modernen Medizin finden können. Beispielsweise finanziert die Stiftung Reisen ausländischer Patienten zur Behandlung in Deutschland. Zudem arbeiten wir in einem interdisziplinären Netzwerk mit Wissenschaftlern weltweit zusammen, etwa mit Ärzten der Universität in Maskat, der Hauptstadt Omans auf der Arabischen Halbinsel. Durch solche Kooperationen wollen wir die medizinische Forschung vor Ort stärken helfen.



Die Bilder in diesem Artikel wurden von der Hannoveraner Fotografin Verena Müller aufgenommen.

In Ländern wie Oman sind die Familien deutlich größer und ein engerer Verwandtschaftsgrad zwischen den Ehepartnern sehr viel häufiger als in westlichen Industrienationen. Daher treten dort bestimmte seltene Leiden öfter auf. Im Rahmen verschiedener Forschungsprojekte konnten wir beispielsweise in den Berg- und Wüstengebieten Omans Blutproben von erkrankten Kindern entnehmen und analysieren, mit dem Ziel, betroffenen Kindern künftig helfen zu können und das grundlegende Wissen um die Krankheitsentstehung und die Möglichkeiten neuer Therapien zu erweitern.

Die Erforschung seltener Erkrankungen führt uns also immer wieder aus dem eigenen Labor hinaus in fremde Länder. Durch diese internationalen und interdisziplinären Projekte kann die Wissenschaft Brücken bauen – nicht nur zwischen den verschiedenen Disziplinen, sondern auch zwischen verschiedenen Kulturen.



Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

ist Leiter der Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und Träger des Leibniz-Preises der DFG.

Adresse:
Dr. von Haunersches Kinderspital
Kinderklinik und Kinderpoliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lindwurmstr. 4
80337 München
E-Mail:
christoph.klein@med.uni-muenchen.de

Förderung im Rahmen des Leibniz-
Programms der DFG.

<http://kinderklinik.klinikum.uni-muenchen.de>

Hossein-Ardeschir Ghofrani und Friedrich Grimminger

Hochdruck in der Lunge

Die pulmonale Hypertonie hat viele Ursachen und Formen – weltweit leiden Millionen Menschen unter dieser schweren Erkrankung der Lungengefäße. Verblüffende neue Forschungsergebnisse bieten jedoch vielversprechende Möglichkeiten der Therapie.

Die nächste Steigung scheint unüberwindbar, und selbst der kleinste Anstieg baut sich wie ein Gebirgsmassiv auf. Das Ringen nach Luft beherrscht alle Gedanken.

Man könnte an einen Bergsteiger auf den letzten Metern vor dem Gipfel des Mount Everest denken. Doch trifft die Schilderung auch auf eine ganz andere Situation zu: das Empfinden eines Patienten mit Lungenhochdruck. Die quälende Atemnot ist typisch für diese schwere und zugleich häufig verkannte Erkrankung der Lungengefäße. Denn während der normale Bluthochdruck in den Arterien des Körperkreislaufs zu den geläufigen Volkskrankheiten gehört, ist der Lungenhochdruck selbst vielen Ärzten ein Geheimnis. In Lehrbüchern wird die pulmonale Hypertonie immer noch als seltenes und schwierig zu behandelndes 'Leiden' beschrieben.

Letztlich leidet auch das Herz

Dabei gibt es kaum ein anderes Feld der Medizin, in dem im letzten Jahrzehnt ein ähnlicher Durchbruch mit neuen Arzneien erzielt worden wäre. Das Krankheitsverständnis des Lungenhochdrucks hat sich geradezu revolutioniert.

Nach heutigen Schätzungen sind womöglich mehrere hundert Millionen Menschen weltweit von

pulmonaler Hypertonie betroffen. Am Anfang des Krankheitsprozesses kann etwa eine Sauerstoffarmut in den Lungenbläschen infolge von chronischen Störungen der Atmung stehen. Ebenso zählen Entzündungen des Lungengewebes, Gefäßverstopfungen durch Blutgerinnsel oder genetische Defekte zu den Ursachen des Lungenhochdrucks.

der Atemtiefe. Dadurch fließt das Blut vor allem in Lungenbereiche mit viel Sauerstoff, während weniger belüftete Bezirke auch weniger durchblutet werden.

Eine solche bedarfsgesteuerte Durchblutung gibt es auch in einem anderen Organ – dem Penis. Hier führt sexuelle Stimulation zur Gefäßerweiterung.

Die quälende Atemnot ist typisch für die immer noch häufig verkannte Erkrankung.

Allen Krankheitsformen ist gemeinsam, dass es zunächst zu einer Verkrampfung der Muskulatur in den Blutgefäßen der Lunge kommt, gefolgt von einem fortschreitenden Umbau der Gefäßwandarchitektur. Dadurch verengt sich der Durchmesser der Lungengefäße, bis das Blut auch mit größter Kraft nicht mehr hindurchgepumpt werden kann – ein Rechts Herzversagen entsteht.

Indes hat die Suche nach neuen Therapien zu verblüffenden Erfolgen geführt. Erster Angriffspunkt für die Behandlung waren dabei die verkrampften Gefäßmuskeln.

Bekanntermaßen spielt die Gefäßmuskulatur eine große Rolle für die Lungenfunktion. Durch Veränderung der Muskelspannung stellen sich die Lungengefäße ständig weit oder eng, ganz in Abhängigkeit von

Schlüsselfaktor ist dabei Stickstoffmonoxid, kurz NO, eine körpereigene Signalsubstanz. NO setzt in den Gefäßmuskelzellen die Bildung eines zweiten Botenstoffs in Gang, des sogenannten cGMP. Das wiederum vermindert die Muskelkontraktion, die Gefäße entspannen sich, und Blut strömt in den Schwellkörper ein. Störungen dieses Mechanismus führen zur Erektionschwäche.

Dieselbe Signalkaskade spielt indes auch für den Lungenhochdruck eine maßgebliche Rolle. So ist bei schwer erkrankten Patienten nicht nur die Bildung von NO im Körper vermindert. Auch das Enzym, das in den Zellen den wichtigen zweiten Botenstoff cGMP produziert, arbeitet nicht mehr ausreichend. Umgekehrt ist ein anderes Enzym, das cGMP



Lungenforschung auf dem Dach der Welt: In einem mobilen Labor am Mount Everest wurde bei Bergsteigern getestet, wie der Viagra-Inhaltsstoff Sildenafil auf Herz und Lungenkreislauf wirkt (hier eine Untersuchung per Ultraschall). Das Ergebnis war so positiv, dass das Potenzmittel auch bei Patienten mit Lungenhochdruck erprobt und zur Behandlung zugelassen wurde.

abbaut (die sogenannte Phosphodiesterase-5), bei Menschen mit pulmonaler Hypertonie stärker aktiv als bei Gesunden.

Angesichts dieser Zusammenhänge lag eine Therapiemöglichkeit nahe: Man musste prüfen, ob Mittel gegen Impotenz, die gezielt in die NO-Signalkaskade eingreifen, auch zur Behandlung des Lungenhochdrucks taugen. Erstmals beweisen ließ sich dies für den Wirkstoff Sildenafil, besser bekannt als Viagra.

Eine bis heute bemerkenswerte Versuchsreihe dazu führte man mit Extrembergsteigern durch – in Höhenlabors am Mount Everest. Bei reduziertem Luftsauerstoff, wie er für große Höhen typisch ist, entwickelt jeder Mensch einen Bluthochdruck in der Lunge. Die Lungengefäße verwechseln quasi die äußere Sauerstoffarmut mit einer Lungenbelüftungsstörung und verengen sich daraufhin. Nach Wochen der Akklimatisation beginnt sogar der chronische Gefäßwandumbau, der für die pulmonale Hypertonie entscheidend ist.

In einer mobilen Intensivstation tausende Meter über dem Meer wurde daher bei den Bergsteigern getestet, wie Sildenafil auf den Lungenkreislauf wirkt. Ergebnis: Nach Einnahme des Viagra-Wirkstoffs sank nicht nur der Druck in den

Lungengefäßen. Gleichzeitig stiegen auch die Sauerstoffaufnahme und die körperliche Leistungskraft.

Viagra für die Lunge

Rasch wurden daraufhin auch Untersuchungen bei Patienten durchgeführt, eine weltweite Studie führte in beispiellosem Tempo zur Zulassung von Sildenafil für die Behandlung der schweren pulmonalen Hypertonie. Mittlerweile kommt der Wirkstoff bei tausenden Menschen täglich zum Einsatz.

Das eigentliche Wirkprinzip von Sildenafil liegt in der Hemmung der Phosphodiesterase-5, also jenes Enzyms, das den für die NO-Signalkaskade wichtigen Botenstoff cGMP abbaut. Die Blockade des Enzyms verlangsamt den Abbau indes, der gefäßerweiternde Effekt des Signal-

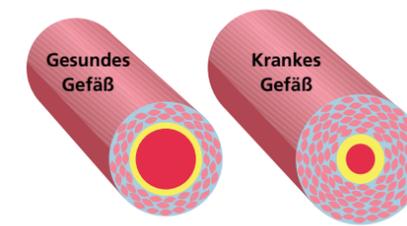
mechanismus wird dadurch verstärkt (siehe Grafik unterer Teil).

Inzwischen hat man dieses therapeutische Prinzip noch einmal weiterentwickelt. So lässt sich das Enzym, das cGMP produziert – es wird mit dem Kürzel sGC bezeichnet –, offenbar mit einem neuartigen Arzneistoff (Riociguat) wirksam stimulieren. Riociguat scheint beispielsweise bei Patienten zu wirken, bei denen der Lungenhochdruck auf ein anderes chronisches Lungenleiden oder eine Funktionsstörung des Herzens zurückgeht. Die Substanz wird bereits in zwei weltweiten klinischen Zulassungsstudien geprüft – die Ergebnisse sollen Ende diesen sowie Anfang nächsten Jahres verfügbar sein.

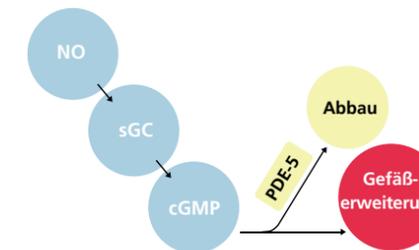
Doch noch eine ganz andere Strategie bei der Behandlung der pulmonalen Hypertonie zeichnet sich ab. So weiß man inzwischen, dass sich bei Lungenhochdruck auf zellulärer und molekularer Ebene viele Parallelen zu Krebserkrankungen finden, beispielsweise ein ungehindertes Zellwachstum in den Gefäßwänden oder eine Ausschaltung des programmierten Zelltodes, der Apoptose. Prinzipiell könnten daher Tumormedikamente gegen das Lungenleiden helfen. Allerdings sind viele dieser Substanzen äußerst nebenwirkungsreich, was ihrer Verwendung entgegensteht.

Krebsmittel gegen den Hochdruck

In den letzten Jahren ist indes eine neue Generation von Krebsmedikamenten entwickelt worden, bei denen die gravierenden Nebenwirkungen traditioneller Chemotherapien aufgrund eines sehr gezielten Wirkmechanismus entfallen. Dabei handelt es sich um Hemmstoffe spezieller Enzyme, der



Oben: Bei Lungenhochdruck verstopfen die Lungengefäße durch ungezügelter Wachstum der Zellen. Dies könnte sich mit bestimmten Tumormedikamenten rückgängig machen lassen. Unten: Therapeutisch bereits erprobt ist der Eingriff in eine Signalkaskade, bei der körpereigenes Stickstoffmonoxid (NO) in den Gefäßmuskulzellen das Enzym sGC zur Bildung der gefäßerweiternden Botensubstanz cGMP stimuliert. Der Abbau von cGMP durch das Enzym Phosphodiesterase-5 (PDE-5) lässt sich mit dem Viagra-Wirkstoff Sildenafil hemmen.



sogenannten Tyrosinkinase, die für die zelluläre Signalverarbeitung wichtig sind. Tyrosinkinase-Hemmer unterdrücken die Vermehrung von Krebszellen und lösen ihren programmierten Zelltod aus. Bemerkenswerterweise finden sich die molekularen Strukturen, an denen die Medikamente ansetzen, jedoch nicht nur auf Krebszellen, sondern auch in den Lungengefäßen von Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

Tatsächlich belegen Laborversuche, dass ein als Leukämiehemmstoff entwickelter Tyrosinkinase-Hemmstoff (Imatinib) auch den gefährlichen

Gefäßwandumbau bei Lungenhochdruck rückgängig machen und den Blutdruck in bisher ungekannten Maße senken kann. Anscheinend lassen sich die verstopften Lungengefäße pharmakologisch wieder freiräumen. Damit wäre ein Ansatz gefunden, der weit über die bisherige Strategie der Beeinflussung der Gefäßmuskulatur hinausgeht.

Die überraschend guten Ergebnisse aus dem Labor haben bereits zu einer klinischen Zulassungsstudie mit Imatinib bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie geführt. Noch in diesem Jahr soll sie abgeschlossen sein. Damit könnte eine ganz neue Medikamentenfamilie in die Therapie des Lungenhochdrucks Einzug halten.



Prof. Dr. Hossein-Ardeschir Ghofrani (links) hat einen Lehrstuhl für die Erforschung pulmonalvaskulärer Erkrankungen an der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) inne.

Prof. Dr. Friedrich Grimminger ist Inhaber eines Lehrstuhls für Innere Medizin an der JLU.

Adresse:
Medizinische Kliniken II/IV/V
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Klinikstr. 36
35392 Gießen
E-Mail:
ardeschir.ghofrani@innere.med.uni-giessen.de

DFG-Förderung im Rahmen des Exzellenzclusters

► „Cardio-Pulmonary System“

www.eccps.de



Axel Haverich

Letzter Ausweg Lungenspende

Manche Schädigungen der Atmungsorgane sind so schwer, dass nur eine Transplantation helfen kann. Allerdings müssen Patienten häufig sehr lange auf die Organverpflanzung warten – und nach dem Eingriff drohen chronische Abstoßungsreaktionen. Inzwischen werden ganz neue Strategien entwickelt, um diese Probleme zu überwinden.

„Da bin ich wieder!“, sagte der jugendlich wirkende Patient und lachte ein wenig dabei. Es war ein Montagmorgen im vergangenen Januar auf der Intensivstation 74 der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Dem 39-jährigen Mann, Andreas H., war erst zwei Tage zuvor eine neue Lunge verpflanzt worden, und sein „Da bin ich wieder“ besaß einen gleich doppelten Sinn. Denn zum einen hatte er den großen Eingriff glücklich überstanden und war problemlos aus der Narkose wieder zu Bewusstsein gekommen – zum anderen handelte es sich bereits um seine zweite Lungentransplantation. Schon einmal, vor gut 20 Jahren, war er bei uns in der MHH nach einem tragischen Unfall und einer notwendig gewordenen Transplantation mit einer gespendeten Lunge auf der Intensivstation erwacht.

Die Geschichte von Andreas H. spiegelt viele Facetten der Lungentransplantationsforschung – ebenso wie die Fortschritte, die auf dem Gebiet inzwischen erreicht wurden. Die Lungentransplantation gehört zu den chirurgischen Spezialitäten der MHH, über hundert Mal wurde hier im Jahr 2010 eine Spenderlunge verpflanzt, entsprechend rund einem Drittel aller Lungentransplantationen in Deutschland.

Gründe für eine Lungenübertragung können etwa eine schwerste chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eine Mukoviszidose oder auch ein langjähriger Hochdruck in den Blutgefäßen der Lunge sein – Krankheiten also, welche die

Eine Herz-Lungen-Maschine kann bei einer Lungentransplantation die Atmung ersetzen: Über ein Schlauchsystem verlässt das Blut den Körper, wird mit Sauerstoff gesättigt und in den Kreislauf zurückgeleitet.

Lungenfunktion mitunter so stark einschränken, dass in einer Transplantation die einzige Therapiemöglichkeit liegt. Allerdings ist die Überbrückungszeit bis zu einer Organübertragung wegen des Spendermangels oft lang, und nach der Transplantation droht eine chronische Abstoßungsreaktion des Körpers. Daher erforschen wir an der MHH seit einigen Jahren ganz neue Strategien, um Patienten sowohl vor als auch nach der Transplantation noch bessere Behandlungsmöglichkeiten eröffnen zu können.

Schon einmal, vor gut 20 Jahren, war er nach einem Unfall mit einer gespendeten Lunge auf der Intensivstation erwacht.

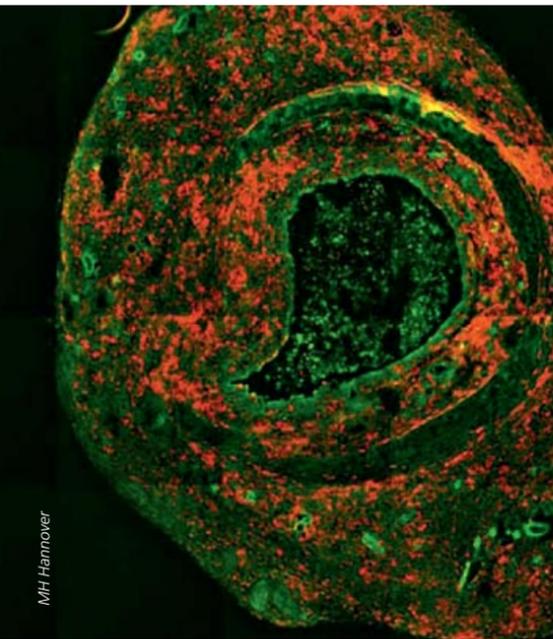
Bei Andreas H. begann die Krankengeschichte im Jahr 1990. Er war damals gerade 19 Jahre alt, auf dem Heimweg mit dem Auto kam er von der Straße ab, verunglückte im Graben. Ein schwerstes Trauma des Brustkorbs mit massiver Lungenquetschung war die Folge. Die Beatmungstherapie reichte schließlich nicht mehr, den Körper mit Sauerstoff zu versorgen und das Kohlendioxid abzuatmen.

Das Blut passiert eine Gasaustausch-Membran, ähnlich wie in der Lunge

Daher wurde eine sogenannte extrakorporale Membran-Oxygenierung (ECMO) eingesetzt – faktisch handelt es sich um eine vereinfachte Herz-Lungen-Maschine, die das Blut außerhalb des Körpers mit Sauerstoff anreichert. Tatsächlich war Andreas H. damals der weltweit erste Patient, der mit Hilfe der ECMO die Zeit vom akuten Lungenversagen bis zur Transplantation überlebte.

Das ECMO-Verfahren funktioniert vom Prinzip her so, dass aus einer großen Körpervene, die mit einer Kanüle punktiert wird, Blut über eine Blutpumpe in einen speziellen Membran-Oxygenator fließt. Dort passiert das Blut eine gasdurchlässige Membran – ganz ähnlich wie in der natürlichen Lunge selbst –, wobei ihm überschüssiges Kohlendioxid entzogen und Sauerstoff von außen zugesetzt wird. Das sauerstoffreiche Blut gelangt dann über eine zweite Kanüle zurück in den Kreislauf.

Die ersten Versuche mit solchen Lungenunterstützungsgeräten reichen in die 1970er-Jahre zurück. Seither, und insbesondere in den letzten Jahren, sind bei der ECMO-Technik enorme Fortschritte erzielt worden. Die Kunststoffmembranen für den Gasaustausch wurden ständig verbessert, zudem hat man die ECMO-Geräte verkleinert und für einen flexiblen Einsatz auf der Intensivstation angepasst. So kommen die Mini-Herz-Lungen-Maschinen heute auch bei Patienten zum Einsatz, die nicht auf eine Transplantation warten und nur vorübergehend auf eine Lungenunterstützung angewiesen sind. Beispielsweise konnten während der Schweinegrippe-Epidemie im Jahr 2009 zahlreiche Infizierte mit besonders schwerem Krankheitsverlauf durch eine überbrückende ECMO gerettet werden. Auch nutzen Ärzte die Methode seit langem bei Neugeborenen mit einer gravierenden Lungenfunktionsstörung, bei denen eine herkömmliche Beatmung nicht ausreicht.



Andreas H., 39, nach seiner zweiten Lungentransplantation Anfang 2011. Ihm sei der Atem nochmals geschenkt worden, sagt er. Links: Schnitt durch die Luftröhre einer Maus bei chronischer Abstoßung (eingewanderte Immunzellen rot gefärbt).

In verschiedenen Projekten versuchen wir derzeit, die Bioverträglichkeit der Membran-Oxygenatoren weiter zu verbessern. So liegt ein Hauptproblem der ECMO-Systeme darin, dass sich an den Kunststoffmembranen gefährliche Blutgerinnsel bilden können, weshalb die Blutgerinnung bei ECMO-Patienten durch Gabe von gerinnungshemmendem Heparin weitgehend aufgehoben werden muss. Das wiederum birgt jedoch die Gefahr innerer Blutungen.

Ein Ansatz zur Lösung des Problems besteht in der Besiedelung der Polymer-Membranen mit natürlichen Gefäßzellen, um auf den Kunststoffen die Bildung einer Art Gefäßinnenhaut (Endothel) zu erreichen. Inzwischen konnten wir in Laborversuchen zeigen, dass sich



auf diese Weise die Gerinnselbildung deutlich reduzieren lässt – bei gleicher Effizienz des Gasaustausches an den Membranen. Bereits in drei oder vier Jahren dürften erste klinische Studien mit den biohybriden Membransystemen möglich sein. Ziel ist dabei nicht nur, Intensivpatienten auch langfristig per ECMO behandeln zu können, sondern ebenso den Weg zur Entwicklung vollständig implantierbarer künstlicher Lungen zu ebnet.

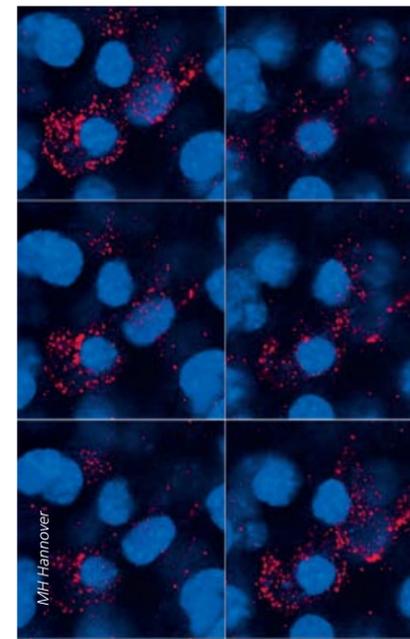
Künstliche Lungen zum Einpflanzen

Als Andreas H. nach seinem Auto-unfall vor gut 20 Jahren auf der Intensivstation lag, angeschlossen an ein ECMO-Gerät, waren diese Entwicklungen freilich noch gar nicht absehbar. Wegen der hohen Gefahr der Gerinnselbildung musste die Blutgerinnung bei ihm blockiert werden, was zu exzessiven Blutverlusten über die verletzte Lunge führte. Damals war es ein gewagter Schritt, die Ultima Ratio, in dieser Situation eine Lungentrans-

plantation vorzunehmen – doch der Eingriff glückte!

Andreas H. kehrte nach der Organverpflanzung in ein normales Leben zurück, beendete seine Ausbildung, fand eine Arbeit, fuhr sogar wieder Auto. Doch im Laufe eines schleichenden Prozesses reagierte sein Körper mit einer chronischen Abstoßung der fremden Lunge. Viele Jahre lang ließ sich sein gesundheitlicher Zustand immer wieder stabilisieren, aber schließlich wurde die Atmung schwerer, der Sauerstoffaustausch schlechter. Andreas H. stand nun zum zweiten Mal auf der Warteliste für eine Transplantation.

Experten bezeichnen die in der Lunge auftretende chronische Abstoßungsreaktion als Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, kurz BOS. Es zeichnet sich durch eine Entzündung, Vernarbung und schließlich Zerstörung der kleinen Atemwege (Bronchiolen) aus. Zehn Jahre nach einer Transplantation findet es sich bei fast 90 Prozent der Patienten – trotz der Gabe von Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken.



Zellen aus den Lungenbläschen mit spezifischen Eiweißen (rot). Sie lassen sich im Labor für neue Therapieansätze züchten.

Das BOS ist der Grund, warum eine Lungentransplantation auch heute meist noch keine dauerhafte Heilung bedeutet.

Ein Leben ohne Abstoßung?

Wie sich diese Abstoßungsreaktion frühzeitig erkennen und behandeln oder sogar ganz vermeiden ließe, ist daher ein Hauptschwerpunkt unserer Forschung. So untersuchen wir anhand bronchoskopisch gewonnener Zellen, welche genetischen Aktivitätsmuster möglicherweise eine Frühdiagnose einer Bronchiolitis-obliterans erlauben. Zudem konnten wir die Dynamik des Krankheitsprozesses besser verstehen und zeigen, wie im Laufe der Zeit Bindegewebszellen in die Wände der kleinen Atemwege einwandern und sie mehr und mehr versteifen lassen.

Besonders spannend sind indes Forschungsstudien, die darauf

abzielen, die Abstoßung von vornherein zu unterbinden und eine immunologische Toleranz des Transplantatempfängers gegenüber der gespendeten Lunge zu erreichen. Aus bemerkenswerten Fallberichten ist schon länger bekannt, dass bei Menschen, die beispielsweise wegen einer Leukämie eine Knochenmarkspende und später vom selben Spender noch ein weiteres Organ, etwa eine Niere, erhalten, dieses Transplantat ohne jegliche Abstoßungsproblematik lebenslang überdauern kann. Der Grund dafür liegt darin, dass sich aus dem gespendeten Knochenmark Immunzellen entwickeln, die mit dem später übertragenen Organ genetisch identisch sind und dieses daher auch nicht als fremd erkennen und angreifen.

Aufbauend auf diesen Zusammenhängen haben wir ein abgewandeltes Behandlungsschema für die Lungentransplantation entwickelt und bei Schweinen bereits eingehend erprobt. Dabei erhalten die Tiere zunächst in einem ausgeklügelten Verfahren eine niedrig dosierte Bestrahlung, um ihr Immunsystem moderat zu schwächen. Dann wird den Schweinen eine Lunge transplantiert, wobei wir im Rahmen der Operation zusätzlich Immunzellen aus der Milz des Spendertiers übertragen. Auf diese Weise bildet sich im Empfängerorganismus ein aus genetisch verschiedenen Immunzellpopulationen zusammengesetztes (chimärisches) Abwehrsystem, welches das Transplantat offenbar deutlich weniger abstößt. So können manche der Versuchstiere, wenn sie die ersten Wochen nach der Operation überstanden haben, mehr als fünf Jahre leben, ohne dass es zu einer Abstoßungsreaktion kommt und ohne

dass sie irgendwelcher Medikamente bedürften. Mittlerweile laufen an der MHH die Vorbereitungen für eine klinische Studie, in der dieses Verfahren auch bei Patienten erprobt werden soll.

Andreas H. hatte das Glück, nach der chronischen Abstoßung für eine zweite Transplantation in Frage zu kommen, und es geht ihm heute – dank des nochmals geschenkten Atems, wie er es ausdrückt – wieder gut. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen ist dies aber nur für eine Minderheit der Patienten eine Lösung. Umso wichtiger wäre es, das einschneidende Problem der Transplantatabstoßung zu überwinden. Die von uns erarbeiteten Behandlungskonzepte könnten ein Schritt in diese Richtung sein.



Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich ist Direktor der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover und Träger des Leibniz-Preises der DFG.

Adresse:
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Herz-, Thorax-,
Transplantations- und Gefäßchirurgie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
E-Mail: haverich.axel@mh-hannover.de

DFG-Förderung im Rahmen der Klinischen Forschergruppe

► „Lungentransplantation“

www.mh-hannover.de/http.html



Rembert Unterstell

Zwischen Skalpell und Pipette

OP-Saal und Immunlabor – Stefan Fichtner-Feigl ist hier wie dort zu Hause. Als Forscher will er die Entstehung von Tumoren infolge chronisch entzündlicher Darmerkrankungen besser verstehen, als Chirurg sie effektiver behandeln. Eine Begegnung in Regensburg.

Kerzengerade sitzt er da, eine hochgewachsene und athletische Gestalt im weißen Arztkittel. Die Konzentration ist zu greifen. Für einen Moment scheint sich die Zeit zusammenzuziehen, wie beim Start des Langstreckenläufers vor seinem Wettkampf. Der Blick des Besuchers fliegt kurz aus dem Fenster des Besprechungsraums – und fängt sich an der Silhouette der Regensburger Altstadt mit ihren schimmernden Türmen. Dann sind wir im Gespräch.

Stefan Fichtner-Feigl, 38 Jahre, Chirurg am Universitätsklinikum Regensburg und seit Februar 2011 Heisenberg-Professor der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), gibt Antwort auf Antwort, berichtet von seiner operativen Arbeit, erläutert Forschungsideen, erzählt über seine Studienjahre und bilanziert berufliche Stationen und Erfahrungen. Schnell wird klar: Hier ist jemand ganz auf Chirurgie eingestellt. Er spricht davon sachlich, aber mit spürbarer Leidenschaft.

Fichtner-Feigl verbindet Chirurgie mit Grundlagenforschung – ein forschender Chirurg. Er selbst versteht

„Der chirurgische Blick beeinflusst meine Arbeit als Forscher, und die Forschung prägt wieder meinen chirurgischen Blick“: Stefan Fichtner-Feigl, 38, gilt als ein „Rising Star“ in der Krebsforschung.

sich als akademischer Bauchchirurg. Man könnte ihn auch einen weißen Raben nennen. Achtzig bis neunzig Stunden hat seine Arbeitswoche.

Fast täglich Leber oder Darm

Nahezu täglich operiert er drei bis sechs Stunden, zumeist große Eingriffe an Leber, Bauchspeicheldrüse und Dickdarm; die Tumor- und Transplantationschirurgie sind seine Domänen. Hinzu kommen für den Oberarzt Besprechungen und Stationsvisiten, Rufbereitschaften und Nachtdienste. Außerdem steht er praktisch jeden Tag in seinem Labor und hat Kontakt mit seiner derzeit elfköpfigen Arbeitsgruppe.

Wenn ihn nicht sein Enthusiasmus antreiben würde („Ich habe tierisch viel Spaß an der Chirurgie“), ginge das nicht. Und es ginge auch nicht, so muss man hinzufügen, ohne seinen ausgeprägten Ehrgeiz und sein Verantwortungsgefühl, gepaart mit Willenskraft und Disziplin. Zu seinen Stärken zählt er das schnelle „Umswitchen“ zwischen den beiden Welten. „Ich widme mich in jeder freien Minute, die nicht von der klinischen Arbeit beansprucht wird, meiner Forschung.“ Das mag für Außenstehende emphatisch, vielleicht sogar verbissen klingen, für Fichtner-Feigl ist es stimmig – und auch lebbar. Er habe „die Balance

zwischen Operationssaal und Labor“ gefunden. Und er sieht in dem Spagat zwischen Skalpell und Pipette eine treibende Kraft: „Der chirurgische Blick beeinflusst meine Arbeit als Forscher, und die Forschung prägt wieder meinen chirurgischen Blick.“

Im Mittelpunkt seiner wissenschaftlichen Arbeit stehen die immunologischen Grundlagen der Tumorentstehung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Das ist ein brennendes Thema: In den westlichen Industrienationen haben in den letzten Jahrzehnten die beiden wichtigsten Entzündungskrankheiten des Darms, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, sprunghaft zugenommen. Die Krankheitsursachen sind weitgehend unbekannt. Zu den Langzeitfolgen zählen Darmkarzinome, wie Fichtner-Feigl erläutert, und das bei Menschen im besten Erwachsenenalter, häufig zwischen dreißig und fünfzig.

Was treibt den Tumor an?

Die Frage hinter Fichtner-Feigls Arbeit ist grundlegend: Wie greifen immunologische und molekulare Mechanismen ineinander, wenn ein Tumor im entzündeten Darm entsteht? Im Rahmen eines von der DFG geförderten Projekts konnte Fichtner-Feigl das immunologische



„Regulationsdreieck“ von Entzündung, Tumorwachstum und Tumorabwehr genauer erforschen.

Experimentell nutzte er dabei ein neues, von ihm entwickeltes Tiermodell. Im Gewebe von bestimmten Labormäusen untersuchte er die Entzündungsprozesse, die der Tumorentstehung Vorschub leisten. Ein zentrales Ergebnis: Das von natürlichen Killer-T-Zellen produzierte Interleukin-13 (Interleukine sind körpereigene Immunbotenstoffe) ist für die Entzündungsreaktion von ausschlaggebender Bedeutung.

Zudem wagte er sich an die Analyse der körpereigenen Tumorabwehr heran. Tumorzellen unterdrücken die immunologische Abwehr, aber auf welchem Weg? Fichtner-Feigl konnte zeigen, dass der folgenreiche Effekt über besondere Immunzellen, die regulatorischen Makrophagen, vermittelt wird – ein entscheidender Schritt zum Verständnis der Krankheit.

Die Tumorzellen unterdrücken aber nicht nur die Immunabwehr,

sondern treiben auch den Entzündungsprozess weiter an. Im Ergebnis entstehe eine „sich wechselseitig aufschaukelnde Situation“, sagt Fichtner-Feigl, die sich in einer Krebserkrankung niederschlägt. Freilich werden die dabei beteiligten Mechanismen trotz erster Forschungserfolge bisher nur teilweise durchschaut.

Das ehrgeizige Ziel: den Krebs durch eine Immuntherapie stoppen

Als neuer Heisenberg-Professor für Immunpathologie will er nun mit seiner Arbeitsgruppe insbesondere die Funktion der regulatorischen Makrophagen im Prozess der Tumorentstehung besser charakterisieren. Das Heisenberg-Programm der DFG ermöglicht Spitzenforschern, die noch vor einer Berufung auf eine unbefristete Professur stehen, sich auf eine wissenschaftliche Leitungsposition vorzubereiten und ihre Forschungsarbeit dabei zu vertiefen. Bei Fichtner-Feigl heißt das, dass er

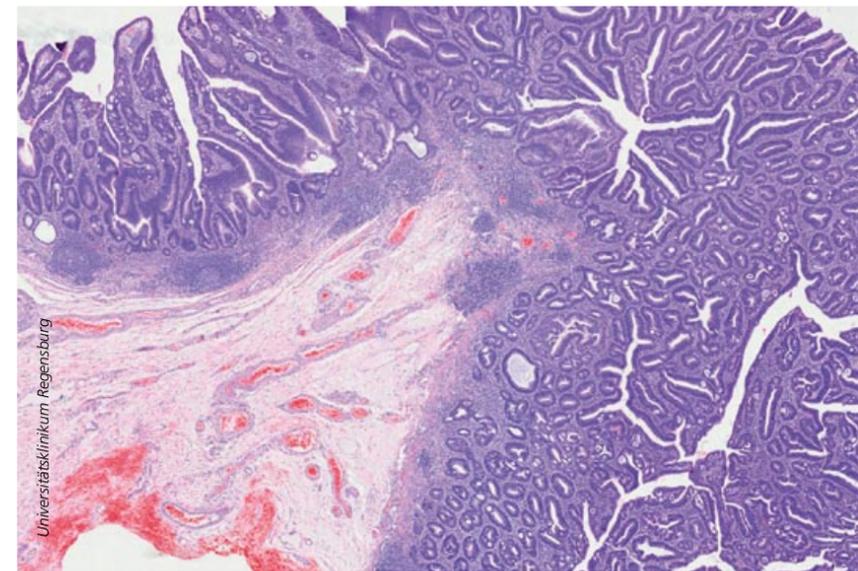
durch die Aufklärung der Immunmechanismen bei Darmkrebs neue Ansätze finden will, das Tumorstadium aufzuhalten. Auch wenn der Weg noch weit ist, sei doch jetzt schon klar, so Fichtner-Feigl, dass das Immunsystem eine zentrale Rolle bei der Krankheitsentstehung spiele – möglicherweise eine größere als bisher angenommen.

Stefan Fichtner-Feigl, 1973 im niederbayerischen Mainburg geboren, wollte schon früh Medizin studieren; mit dem Studium begann er später in Würzburg. Auch „Bimserei“ und Verschulung in der Medizinerbildung schreckten ihn nicht. Von seiner hohen Leistungsbereitschaft sollte seine Dissertation profitieren, die sich mit Verstopfung und Stuhlinkontinenz bei Kindern beschäftigte. Damals fing er Feuer für die experimentelle Arbeit.

2002 gelang ihm der Sprung an die renommierten National Institutes of Health in den USA, wo er in das Immunlabor von Professor Warren Strober kam. Es sei eine prägende Zeit gewesen, erinnert sich Fichtner-Feigl, „herausfordernd und produktiv“, in einem Team ambitionierter Wissenschaftler aus aller Welt. Als wohlthuend erlebte er das „wärmherzige Mentoring“ bei der Laborarbeit und dass man in ihn als Jungforscher Vertrauen setzte. Netzwerke und Freundschaften seien in der intensiven Zusammenarbeit entstanden – und erstklassige Publikationen.

Im Mai 2005 kehrte er nach Deutschland zurück, um seine klinische Ausbildung zum Facharzt für Viszeralchirurgie voranzutreiben.

In Versuchen mit speziellen Labormäusen ließ sich ein wichtiger Entzündungsmechanismus bei Darmtumoren aufdecken.



Gewebeanalysen sind für die Krebsforschung unerlässlich. Hier eine durch einen Tumor bereits veränderte Darmzotte.

Die chirurgischen Schwerpunkte am Regensburger Universitätsklinikum – die Transplantations- und Tumorchirurgie – zogen ihn ebenso an wie das Arbeitsumfeld dort, das ihm die Verbindung von klinischer Tätigkeit und Laborforschung erlaubte.

Der Preis des Erfolgs? Den Tennisspieler gibt es kaum noch

Neben der klinischen Arbeit – zunächst als Assistenzarzt, seit 2009 als Oberarzt – baute Fichtner-Feigl zielstrebig seine immunologische Forschungsgruppe auf. 2009 habilitierte er sich im Fach Chirurgie, im Herbst 2010 bewilligte die DFG seine Heisenberg-Professur, die bislang erste im Bereich der Viszeralchirurgie überhaupt.

Manche Anerkennung für seine Forschung kann Fichtner-Feigl schon verbuchen. So nahm ihn die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie in

ihre Exzellenzakademie auf; in diesem Jahr wird er mit deren angesehenem Rudolf-Nissen-Preis geehrt. Auch international ist Fichtner-Feigl im Gespräch. Als „Rising Star“ bezeichnete ihn letztes Jahr die Vereinigung der europäischen Gastroenterologen.

Der private Preis des Erfolgs? Ohne das Verständnis seiner Ehefrau, selbst studierte Betriebswirtin, die ihm „den Rücken freihält“, wie Fichtner-Feigl sagt, wäre seine Doppelkarriere als Chirurg und Forscher nicht möglich. Angesichts der zeitlichen Auslastung sind Freizeitaktivitäten (er ist Fan des FC Bayern) zusammengeschnürt. Den begeisterten Rennradfahrer und Tennisspieler von einst gibt es kaum noch. Doch Fichtner-Feigl mag das nicht als „Preis“ bezeichnen, er sieht es als Facette seiner beruflichen Laufbahn, die nur ein eingeschränktes, aber doch intensives Privatleben erlaube.

Gleichwohl möchte er sich auch in Sachen Chirurgie nicht „vom eigenen oder fremden Enthusiasmus täuschen lassen“. Fichtner-Feigl weiß um die Grenzen des

wissenschaftlich bislang Erreichten. Modellhafte Versuche mit Labortieren erklärten eben noch nicht die komplexen Zusammenhänge einer Erkrankung beim Menschen. Von den immunologischen Untersuchungen bis zur Umsetzung am Krankenbett können Jahre, manchmal Jahrzehnte vergehen.

Die Richtung aber, sagt Fichtner-Feigl, stimme. Die Zukunft in der Chirurgie liege in einer stärkeren fachlichen Vernetzung. Dafür steht er mit seiner Arbeit, die Ansätze aus Immunologie, Gastroenterologie, experimenteller Medizin und Pathologie zusammenführen soll. Auf diese Weise könnten langfristig ganz neue Behandlungsmöglichkeiten für Darmkrebserkrankungen gefunden werden. Dazu bedarf es Mediziner wie Fichtner-Feigl, die sich im Labor und Operationssaal zu Hause fühlen, im besten Sinne Grenzgänger sind – und über die Energie eines Langstreckenläufers verfügen.



Dr. Rembert Unterstell ist Chef vom Dienst der „forschung SPEZIAL“.

Adresse:
DFG
Bereich Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Kennedyallee 40
53175 Bonn
E-Mail: rembert.unterstell@dfg.de

Weitere Informationen zum beschriebenen Forschungsprojekt auf der Website des Regensburger Universitätsklinikums:

www.uniklinikum-regensburg.de



Die Gesellschaft im Blick haben

Medizinische Forschung muss gesellschaftlichen Bedürfnissen Rechnung tragen. Weltweit spielen dabei die Infektionskrankheiten eine herausragende Rolle. Hierzulande stellt sich angesichts des demografischen Wandels die Frage, wie chronische Leiden verhütet und die Gesundheitsausgaben stabilisiert werden können. Auch ein Bewusstsein für die unterschiedlichen Krankheitsmechanismen bei Männern und Frauen muss die Medizin noch entwickeln.



Dieter Glebe

Die verkaante Seuche

Aids, Tuberkulose und Malaria stehen im Zentrum der medialen Aufmerksamkeit. In ihrem Schatten droht eine weitere Infektionskrankheit weltweit auszufern: Hepatitis B. Neue Impfstoffe ließen sich zwar entwickeln, doch die Industrie zeigt kaum Interesse. Schon läuft auch Europa Gefahr, dass hoch aggressive Hepatitisviren aus Risikogebieten eingeschleppt werden – und neue Epidemien auslösen.

Die großen Drei unter den Infektionskrankheiten sind heute auch bei uns in aller Munde. Aids, Tuberkulose und Malaria gelten als weltweite Killer schlechthin – und ziehen sowohl das Interesse der Öffentlichkeit wie der großen internationalen Gesundheitsinitiativen, Hilfsfonds und Stiftungen auf sich. Dies keineswegs zu Unrecht, denn betrachtet man beispielsweise die globalen gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Konsequenzen der HIV-Pandemie, so kann mit Fug und Recht von einer der gravierendsten Seuchen unserer Zeit gesprochen werden.

Allerdings stehen andere Infektionskrankheiten im Schatten dieser medialen und politischen Aufmerksamkeit für die drei prominentesten Epidemien. Eine ganze Reihe von Infektionen, die zwar weltweit beträchtliche Bedeutung besitzen, aber in den Industrienationen als kommerziell unattraktives Forschungsfeld oder schlicht als weitgehend besiegt gelten, erhalten dadurch längst nicht die erforderliche Beachtung. Eines der wichtigsten Beispiele: Hepatitis B – eine der derzeit vielleicht unkalkulierbarsten Seuchengefahren.

Tatsächlich gehört das Hepatitis-B-Virus (HBV) zu den global am weitesten verbreiteten Erregern überhaupt. Ein Drittel der Weltbevölkerung, derzeit gut zwei Milliarden Menschen, hat sich irgendwann im Laufe des Lebens mit dem Virus infiziert. Der Virusbefall des Körpers kann eine

370 Millionen Menschen weltweit – zehnmals so viele, wie es HIV-Infizierte gibt – leben mit einer chronischen Hepatitis B (hier eine elektronenmikroskopische Aufnahme der Viren). Mögliche Folgen der Infektion sind Zirrhose und Leberkrebs.

Leberentzündung mit charakteristischer Gelbsucht hervorrufen, bei einer massiven Zerstörung der Leberzellen mitunter sogar ein tödliches Leberversagen. In vielen anderen Fällen verläuft die akute HBV-Infektion allerdings milde und bleibt unbemerkt.

Bekanntermaßen tückisch ist, wenn sich das Virus dauerhaft im Lebergewebe einnistet, was gerade bei Neugeborenen oder Kleinkindern nicht selten passiert. Solche chronischen Infektionen können Jahrzehnte später zu Zirrhose und Leberkrebs führen. Zwar konnte die chronische Hepatitis B durch systematische Impfungen vor allem in Europa und Nordamerika in den letzten Jahren zurückgedrängt werden, in China und Südostasien, dem Nahen und Mittleren Osten, aber auch in der Türkei sowie weiten Teilen Afrikas dagegen sind

die chronischen Verlaufsformen weiterhin eine immense Bürde. Rund 370 Millionen Menschen weltweit – zehnmal so viele, wie es HIV-Infizierte gibt – leben derzeit nach Schätzungen mit einer chronischen HBV-Infektion. Jährlich sterben etwa 600 000 von ihnen an den Spätfolgen.

Okkultes Risiko: Das Virus vermehrt sich verborgen in der Leber

Ein erst seit kurzem erforschtes – und in seiner Tragweite bisher gar nicht abschätzbares – Problem liegt indes in einem weiteren Phänomen: Die Hepatitis-B-Viren können nach einer scheinbaren Ausheilung der Erkrankung über Jahre unerkannt in den Leberzellen verbleiben. Mediziner sprechen von einer okkulten Infektion. Anders als bei der eigentlichen chronischen Hepatitis lässt

sich bei dieser im Verborgenen ablaufenden Infektionsform ein bestimmter diagnostisch wichtiger Virusbestandteil, das HBs-Antigen, im Blut nicht mehr nachweisen. Das genetische Material des Virus ist aber gleichwohl in den Leberzellen vorhanden – wo sich der Erreger sogar vermehrt.

Seit einigen Jahren arbeiten wir intensiv daran, diese okkulten Hepatitis-B-Verläufe genauer zu verstehen. So ist heute davon auszugehen, dass sich das Virus tatsächlich in einem beträchtlichen Teil der Fälle nach klinisch ausgeheilter Hepatitis B weiterhin auf niedrigem Niveau in der Leber repliziert. Dabei wird der Erreger vom Immunsystem kontinuierlich unter Kontrolle gehalten und verursacht daher keinerlei Krankheitssymptome.

Der entscheidende Punkt indes: Das Virus durchläuft im Zuge seiner

zwar geringen, aber fortgesetzten Vermehrung eine molekulare Evolution, die durch einen natürlichen Ausleseprozess besonders aggressive und gegen Angriffe des Immunsystems widerstandsfähigere Virusmutanten begünstigt. Wegen ihrer geringen Zahl sind sie bei gesunden Menschen noch nicht problematisch. Wird die Körperabwehr aber durch einen anderen Umstand geschwächt, beispielsweise bei einer Chemotherapie oder durch eine gleichzeitige Infektion mit HIV, kann es zur ungehemmten Vermehrung der Erregermutanten kommen – eine reaktivierte Hepatitis mit schwersten Komplikationen bis hin zum Leberversagen ist mitunter die Folge. Wegen der oft hohen Viruskonzentration in Blut und Körpersekreten können dabei die gefährlichen HBV-Varianten zudem leicht auf andere Menschen übertragen werden.

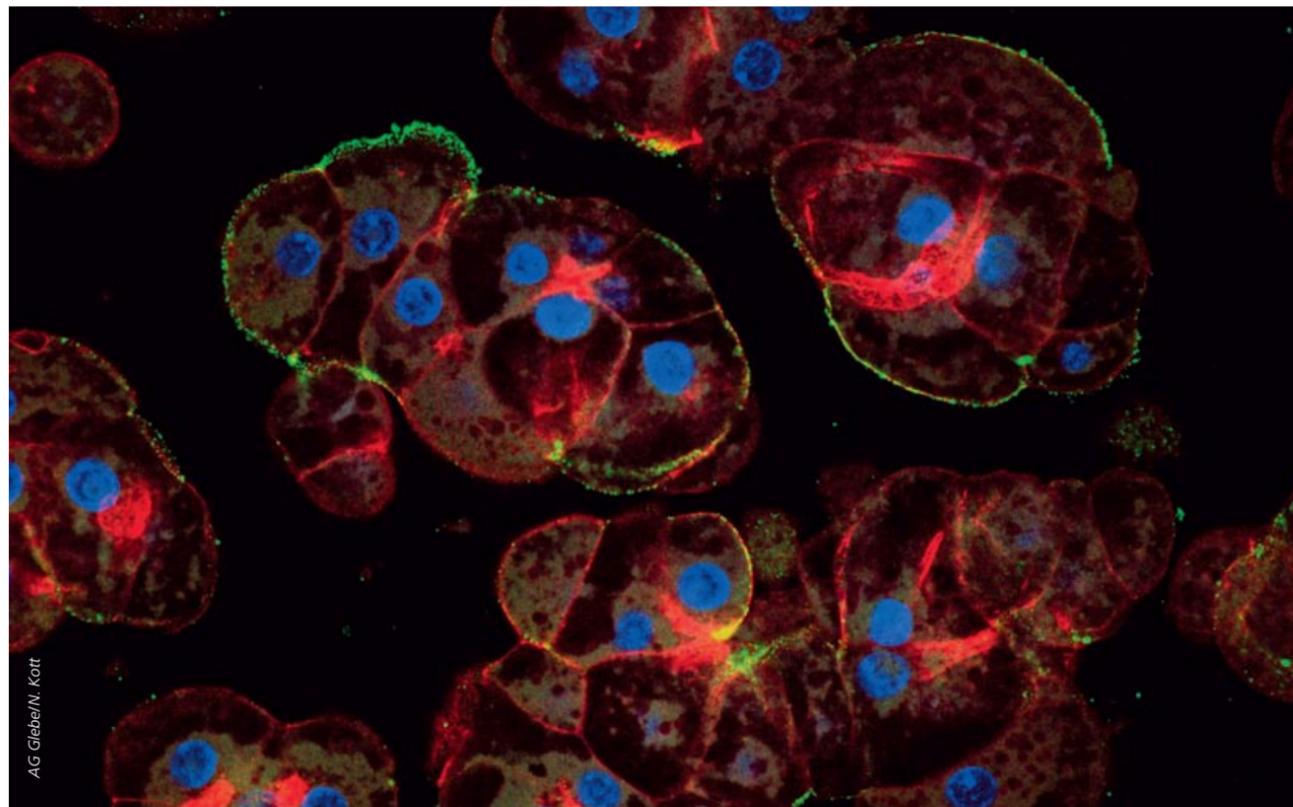
Hierzulande sind Fälle dieser hoch riskanten, aus einer okkulten Infektion heraus entstehenden reaktivierten Hepatitis vergleichsweise selten. Dagegen hat das Phänomen in weiten Teilen Afrikas – wo zwei Drittel der weltweit mit HIV infizierten Menschen leben – enorme Brisanz. Je nach Region sind dort zwischen 25 und 90 Prozent aller HIV-Positiven gleichzeitig mit HBV angesteckt, und bei vielen von ihnen dürfte sich eine okkulte Form der Hepatitis B finden. Will heißen: Die Bedrohung durch reaktivierte, schwerste Formen der Leberentzündung kommt für die HIV-Patienten in diesen Regionen im virologischen Huckepack gleich mit. Noch lässt sich nicht genau beurteilen, zu welchen epidemiologischen Problemen dies in afrikanischen Ländern auf Bevölkerungsebene zukünftig führen wird.

Um das Gefährdungspotenzial durch die HBV-Mutanten besser abschätzen zu können, haben wir mittlerweile eine internationale Pilotstudie zusammen mit Wissenschaftlern in Sudan und Südafrika ins Leben gerufen.

Wissenschaftliche Methode: Der Erreger wird im Labor rekonstruiert

Die Studie ist Teil der Afrika-Initiative der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), die insgesamt 25 afrikanisch-deutsche Kooperationsprojekte in der Infektionsforschung fördert. Im Rahmen unseres Projekts werden zunächst in sudanesischen Kliniken Blutproben von HIV-Patienten auf eine Doppelinfektion mit Hepatitis B untersucht und anschließend zu einem wissenschaftlichen Partnerzentrum im südafrikanischen Johannesburg versandt, das ebenfalls Blutproben von betroffenen Patientengruppen sammelt. Dort isoliert und vervielfältigt man die Virus-DNA und schickt sie weiter an unsere Arbeitsgruppe in Gießen. Im hiesigen Hochsicherheitslabor wiederum werden aus dem Virusgenom vermehrungsfähige Hepatitis-Erreger rekonstruiert und mit molekular- und zellbiologischen Methoden detailliert bestimmt. Auf diese Weise lassen sich dann Rückschlüsse ziehen auf die Verbreitung und

Viren in der Zellkultur (links): Die Aufnahme per Laser-Scanning-Mikroskopie zeigt, wie sich Hepatitis-B-Viren (grün) an die Oberfläche der Leberzellen binden (Zellkerne blau). Mit solchen zellbiologischen Analysen können aggressive Virusmutanten identifiziert werden, die etwa bei HIV-Infizierten schwerste Leberentzündungen hervorrufen. Rechts: Untersuchung eines afrikanischen HIV-Patienten.





D. Glebe

Häufigkeit aggressiver Virusvarianten in Südafrika und Sudan.

Ein politischer Kerngedanke des Kooperationsprojekts ist, dass die deutsche Beteiligung von den afrikanischen Ärzten nicht als verspäteter Kolonialismus empfunden wird, sondern eine gleichberechtigte wissenschaftliche Zusammenarbeit und langfristig leistungsfähige Forschungsstrukturen vor Ort entstehen. Ungeachtet der politischen Schwierigkeiten und durch die jüngste Unabhängigkeitserklärung des südlichen Landesteils zusätzlich komplizierten Lage in Sudan – und trotz des bestehenden US-Embargos gegen das Land – ist dies durchaus möglich. So verfolgt im Rahmen unseres Projekts ein Medizinstudent aus Khartoum seine Ausbildung an der modern ausgestatteten Universität im südafrikanischen Johannes-

burg. Mit der dort erworbenen virologischen Expertise wird er dann das Forschungsvorhaben in seiner Heimatstadt fortführen können.

Es ist ein bekanntes Phänomen, dass die Gesundheitssysteme vieler afrikanischer Länder nicht nur an einer ständigen Unterfinanzierung leiden, sondern auch daran, dass hoch motivierte und gut ausgebildete afrikanische Wissenschaftler in ihren Heimatländern kaum Arbeits- und Forschungsmöglichkeiten finden und daher in europäische, nordamerikanische oder asiatische Forschungslabors abwandern.

Was hilft gegen die Mutanten?

Alle Projekte der DFG-Afrika-Initiative haben daher zum Ziel, diesem Kreislauf entgegenzuwirken und die wissenschaftlichen



In einem internationalen Forschungsprojekt wird derzeit in israelischen Kliniken geprüft, wie sich Babys von Müttern mit chronischer Hepatitis B am besten gegen die Viren schützen lassen. Links: Erregerkultivierung in lebenden Zellkulturen.

Strukturen in den beteiligten Ländern dauerhaft zu stärken. Medizinisch betrachtet geht es dabei in unserer Studie um eine äußerst handfeste, für den Seuchenschutz weitreichende Frage: Wie nämlich der bestehende Hepatitis-B-Impfstoff verbessert werden kann, um eine gezielte Schutzwirkung gegen neu auftauchende HBV-Mutanten zu gewährleisten. Zwar ist die Wirksamkeit der bereits vor drei Jahrzehnten eingeführten Vakzine gegen Hepatitis B auf den ersten Blick gut. Die Erfolge, die damit insbesondere in westlichen Ländern

bei der Bekämpfung der Krankheit erzielt wurden, sind ein wesentlicher Grund, warum die Infektionskrankheit hierzulande als im Wesentlichen überwunden gilt.

Doch gleichzeitig weiß man, dass schon bei einer moderaten Schwächung des Immunsystems, wie etwa bei HIV-Infizierten in den frühen Stadien der Erkrankung, der Effekt der Impfung erheblich sinkt. Zudem sind die aggressiven HBV-Mutanten, die bei einer okkulten Hepatitis entstehen, nach neuen Erkenntnissen durchaus in der Lage, einen eigentlich guten Immunschutz zu unterlaufen – weshalb der herkömmliche Impfstoff im Fall einer reaktivierten Hepatitis vermutlich nicht allzu viel wert ist.

Impfschutz je nach Wohlstandsniveau

Gerade in Risikogebieten mit hohen Doppelinfektionsraten für HIV und HBV und einer entsprechend hohen Wahrscheinlichkeit für das Auftauchen gefährlicher HBV-Mutanten könnten neue Hepatitis-B-Epidemien durch diese abgewandelten Erreger entstehen, die sich mit der bisherigen Vakzine nicht eindämmen lassen. Auch die reichen Länder in Europa oder Nordamerika laufen prinzipiell Gefahr, dass solche hoch aggressiven Erregervarianten eingeschleppt werden und zu Krankheitsausbrüchen führen. Eine Weiterentwicklung des HBV-Impfstoffs scheint daher ein Gebot der Stunde zu sein.

Allerdings zeigen die Impfstoffhersteller daran kaum Interesse. Die Hepatitis-B-Impfung ist vielmehr ein Paradebeispiel für eine immer noch hauptsächlich auf die Bedürfnisse der Industrienationen ausgerichtete Medizintechnologie. So weiß man inzwischen, dass die

gängige HBV-Vakzine insbesondere gegen den bei uns sehr häufigen Genotyp A2 des Virus schützt. In vielen Ländern Asiens oder Afrikas zirkulieren jedoch andere Genotypen des Erregers, weshalb der Impfschutz in den dortigen Regionen selbst bei fachgerecht durchgeführter Immunisierung entsprechende Lücken aufweist.

Diese Tatsache ist umso bemerkenswerter, als es eigentlich bereits einen neuen Impfstoff mit einer veränderten molekularen Zusammensetzung und einem vermutlich besseren Schutzprofil gibt. Freilich wird die in der Herstellung aufwändigere Vakzine weltweit kaum produziert und daher auch nicht eingesetzt. Eine Ausnahme ist Israel. Dort besitzt der modernere Impfstoff (der neben dem klassischen HBs-Antigen des Virus auch sogenannte PräS-Proteine enthält) eine Zulassung für den medizinischen Gebrauch.

Genau dies machen wir uns inzwischen in einer zweiten internationalen Kooperationsstudie zur Hepatitis B zunutze. Die Untersuchung wird zusammen mit israelischen und palästinensischen Ärzten in Nordisrael und Jerusalem durchgeführt. In den dortigen Geburtskliniken entbinden häufig arabische Mütter, die selbst mit dem Hepatitis-B-Virus chronisch infiziert sind, was ein beträchtliches Ansteckungsrisiko für die Neugeborenen birgt. Mit unserer Studie wollen wir nun klären, ob eine Immunisierung der Babys mit einer Kombination aus speziellen Antikörpern und der modernen Vakzine die Kinder besser gegen chronische und okkulte Hepatitis-B-Infektionen schützt als eine vergleichbare Kombi-Behandlung mit dem alten Impfstoff.

Anders als hierzulande, wo die Ansteckung mit Hepatitis B heute vor allem durch Geschlechtsverkehr erfolgt, ist in vielen Teilen der Welt die Mutter-Kind-Übertragung während der Geburt der Hauptverbreitungsweg des Erregers. Ein positives Ergebnis der Studie hätte daher enorme Bedeutung für die Bekämpfung der Seuche insgesamt. Es steht zu hoffen, dass das Projekt auch der Weiterentwicklung der HBV-Impfstoffe neue Impulse verleiht.



PD Dr. rer. nat. Dieter Glebe ist Arbeitsgruppenleiter am Institut für Medizinische Virologie der Universität Gießen sowie wissenschaftlicher Leiter des Nationalen Referenzentrums für Hepatitis-B- und Hepatitis-D-Viren.

Adresse:
Institut für Medizinische Virologie
Justus-Liebig-Universität Gießen
Frankfurter Str. 107
35392 Gießen
E-Mail: Dieter.Glebe@viro.med.uni-giessen.de

DFG-Förderung im Rahmen des deutsch-afrikanischen Kooperationsprojekts

► „Occult hepatitis B virus infection and reactivation in Africans in the context of the human immunodeficiency virus pandemic“

und des deutsch-israelisch-palästinensischen Kooperationsprojekts

► „Improved prevention of perinatal hepatitis B transmission HBV by employing the Bio-Hep-B PreS1/PreS2/S HBV vaccine in newborn babies from HBV-positive mothers“

www.med.uni-giessen.de/infoweb

Andreas Fritsche, Norbert Stefan und Hans-Ulrich Häring

Gezielt gegen den Zucker

Die Umstellung eines ungesunden Lebensstils ist das beste Mittel, einem Diabetes vorzubeugen. Allerdings wirkt dies nicht bei allen Gefährdeten gleich gut. Biomarker könnten zeigen, wer von der Änderung seiner Gewohnheiten profitiert und wer nicht.

Diabetes zählt zu den häufigsten chronischen Leiden überhaupt. Schätzungsweise jeder zehnte Deutsche ist betroffen. Bei vielen weiteren dürfte sich zudem eine Krankheitsvorstufe („Prädiabetes“) finden, die an einer verminderten Glukosetoleranz und erhöhten Blutzuckerwerten im nüchternen Zustand zu erkennen ist.

Bei über 90 Prozent der Erkrankten handelt es sich um einen Typ-2-Diabetes, auch Altersdiabetes genannt, der durch körperliche Inaktivität, fett- und kalorienreiche Ernährung sowie Übergewicht begünstigt wird. Die Zahl der Diabetiker dürfte in Zukunft weiter steigen. Zugleich ist klar, dass der Diabetes nicht nur mit gesundheitlichen Folgen wie Erblindung oder Nierenversagen, sondern auch mit hohen sozioökonomischen Kosten einhergeht. Bereits Ende der 1990er-Jahre, so eine damalige Analyse, gaben die gesetzlichen Krankenkassen hierzulande gut neun Milliarden Euro jährlich für ihre an Typ-2-Diabetes erkrankten Versicherten aus.

Die Prävention des Diabetes besitzt daher größte Bedeutung. Das beste Mittel dazu ist die Umstellung eines ungesunden Lebensstils. Nach zwei großen Studien in Finnland und den USA sinkt das Diabetesrisiko bei Menschen mit bereits eingeschränkter Glukosetoleranz durchschnittlich um die Hälfte, wenn die Betroffenen drei Stunden pro Woche körperliche Ausdaueraktivitäten betreiben und ihre Ernährung mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion verändern. In den Studien strebte man an, die Fettzufuhr auf weniger als 30 Prozent und die Zufuhr von ungesättigten Fettsäuren auf weniger als zehn Prozent der gesamten Nahrungsenergie zu reduzieren und gleichzeitig die Ballaststoffaufnahme zu steigern.

Jüngsten Analysen zufolge bleibt die positive Wirkung einer solchen Lebensstilintervention noch Jahre nach Abschluss der Maßnahme zumindest teilweise erhalten. Allerdings weiß man inzwischen auch, dass durchaus nicht alle Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko gleicher-

maßen von der Veränderung ihrer Lebensgewohnheiten profitieren und es vielmehr auch solche gibt, die weniger stark oder gar nicht darauf ansprechen. In den Untersuchungen in Finnland und den USA mussten sieben Personen drei Jahre lang behandelt werden, um bei einer von ihnen den Diabetes zu verhindern. Eine ungezielte Lebensstilintervention, beispielsweise bei sämtlichen Deutschen mit erhöhtem Diabetesrisiko, wäre daher wahrscheinlich nicht sinnvoll – zumal die Veränderung der Lebensgewohnheiten einer intensiven Beratung und Betreuung bedarf, um überhaupt bewerkstelligt und durchgehalten zu werden.

Doch woran liegt es genau, dass das Diabetesrisiko bei manchen Menschen sinkt, wenn sie ihren Lebensstil ändern, bei anderen aber nicht? Und wie lassen sich jene Patienten identifizieren, denen die Maßnahme am meisten nützt?

Bereits die finnische und amerikanische Präventionsstudie konnten einige Einflussfaktoren aufdecken.

So sprachen Personen, bei denen zu Beginn der Intervention die Insulinwirkung im Gewebe recht gut und die Insulinausschüttung recht hoch war, stärker auf die Lebensstilumstellung an als andere. Dagegen erwiesen sich hohe Blutkonzentrationen bestimmter Entzündungsstoffe als Vorzeichen für einen eher mäßigen Interventionserfolg.

Bei reichlich Leberfett ist das Diabetesrisiko besonders hoch

Im Tübinger Lebensstil-Interventionsprogramm (TULIP) haben wir nun das Konzept, anhand messbarer biologischer Parameter den Präventionserfolg vorherzusagen, im Detail weiter verfolgt. Über 400 Personen mit einem Risiko für Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen nahmen an TULIP teil. Wie die früheren Studien zielte das Programm auf eine gesteigerte körperliche Aktivität und eine fettarme und ballaststoffreiche Ernährung ab. Vor und nach der mehrjährigen Lebensstilintervention wurden bei den Studienteilnehmern der Glukose- und Lipidstoffwechsel untersucht, die Körperfettverteilung und der Fettanteil in Leber und Skelettmuskulatur gemessen sowie Anzeichen einer möglichen Gefäßverkalkung erfasst. Dazu setzten wir Methoden wie die Magnetresonanztomographie und -spektroskopie ein. Auch wurden mit Belastungsuntersuchungen die kardiorespiratorische Fitness und die physiologische Leistungsfähigkeit jedes Probanden bestimmt und individuelle Trainingsempfehlungen abgeleitet.

Während TULIP bestätigte, dass die Lebensstilumstellung beispielsweise die körperliche Fitness, den Körperfettanteil oder die Insulinwirkung in vielen Fällen positiv

beeinflusst, zeigte sich zugleich erneut, dass verschiedene Personen unterschiedlich gut auf das Präventionsprogramm ansprechen. Besonders bemerkenswert: Bei manchen Teilnehmern erhöhte sich im Laufe der Studie das Diabetesrisiko sogar – obwohl sie die Empfehlungen zur Lebensstilumstellung befolgten.

Unter anderem scheint der Erfolg der Intervention von genetischen Variationen (Polymorphismen) abhängig zu sein, welche die Insulinwirkung beeinflussen. So spielt etwa ein Rezeptor für ein bestimmtes Fettgewebshormon, das Adiponektin, eine Rolle für den Behandlungserfolg. Auch Genvarianten, welche in den Zellen die Funktion der Mitochondrien und damit den Zell-Energiestoffwechsel beeinflussen, sind von Belang. Denkbar wäre, Hochrisikopatienten vor Beginn einer Lebensstilintervention auf ihre individuellen Ausprägungen dieser Gene zu untersuchen, um den Nutzen der Maßnahme besser abschätzen zu können.

Eine noch höhere Vorhersagekraft als das Profil der genetischen Polymorphismen besitzt die Menge an Bauch- und Leberfett. Menschen, bei denen sich zu Beginn der Intervention bereits ein hoher Fettgehalt in Baueingeweiden und Leber findet, profitieren deutlich weniger von der Lebensstilumstellung als Personen mit niedrigem Bauch- und Leberfettanteil. Dabei scheint der Fettgehalt der Leber die größte Bedeutung zu besitzen.

Möglicherweise geht der Zusammenhang zwischen Fettleber, Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen auf bestimmte Proteine zurück, die von der Leber in den Blutkreislauf ausgeschüttet werden (sogenannte Hepatokine). So bildet die verfettete Leber vermehrt

das Hepatokin Fetuin-A, das Laborversuchen zufolge die Insulinwirkung in den Körperzellen senkt und zudem die Produktion von Entzündungsstoffen steigert. Offenbar lassen sich anhand des Fetuin-A-Spiegels im Blut sowohl das künftige Diabetesrisiko eines Patienten als auch der Erfolg einer Lebensstilumstellung teilweise vorhersehen.

Die Perspektive, die sich aus diesen Ergebnissen ergibt, ist klar: Es wird in Zukunft nicht darum gehen, eine unspezifische Lebensstilprävention für ganze Bevölkerungsgruppen einzuführen – sondern individualisierte, auf einzelne Personen zugeschnittene Interventionsprogramme zu entwickeln. Dies würde vermutlich am besten die Volkskrankheit Diabetes eindämmen helfen und zugleich der Lebenssituation der Patienten gerecht werden.



Prof. Dr. Andreas Fritsche (links) ist Leiter der Abteilung Ernährungsmedizin und Prävention, **Prof. Dr. Norbert Stefan (Mitte)** ist Leiter des Bereichs für klinisch-experimentelle Diabetologie und **Prof. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring** ist Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik IV am Universitätsklinikum Tübingen.

Adresse:
Medizinische Klinik IV
Universität Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
E-Mail: andreas.fritsche@med.uni-tuebingen.de

DFG-Förderung im Rahmen der Klinischen Forschergruppe

► „Prävention des Typ-2-Diabetes und seiner Gefäßkomplikationen“

www.tulip-studie.de





Adele Diederich und Margrit Schreier

Wer was bekommen soll – und wer was nicht

Längst können die gesetzlichen Krankenkassen nicht mehr alles medizinisch Machbare bezahlen. Wie aber sollen die Mittel fair verteilt werden? Junge vor Alten, Prävention vor Versorgung? Prioritäten lassen sich nur in einem offenen gesellschaftlichen Dialog setzen.

Anfang des Jahres wurden die Krankenkassenbeiträge und Steuerzuschüsse zur gesetzlichen Krankenversicherung erhöht, um ein drohendes Defizit der Kassen abzuwehren. Was sind die Ursachen für die finanziell angespannte Situation des Gesundheitssystems?

Mitverantwortlich gemacht wird einerseits das Angebot. So führen Innovationen in Medizin und pharmazeutischer Industrie zu neuen und oft kostspieligen Diagnose- und Therapieverfahren. Andererseits wächst zugleich die Nachfrage nach medizinischen Leistungen, bedingt durch die Alterung der Bevölkerung und die Zunahme chronischer Krankheiten. Schon heute können die Krankenkassen längst nicht mehr alles finanzieren, was medizinisch machbar ist.

Laut Statistischem Bundesamt gaben die Kassen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 1992 knapp 100 Milliarden Euro für die Gesundheit ihrer Versicherten aus, im Jahr 2009 bereits rund 160 Milliarden. Zwar ist das GKV-Budget damit nur unwesentlich schneller gewachsen als das Bruttoinlandsprodukt. Der häufig verwendete Begriff der Kostenexplosion führt angesichts der

wirtschaftlichen Gesamtentwicklung deshalb eher in die Irre. Doch ist andererseits klar, dass die relative Ausgabenkonstanz in der GKV nur durch wiederholte Kostendämpfungsmaßnahmen und Budgetbeschränkungen möglich war. Manchen Schätzungen zufolge könnte der Beitragssatz für die Krankenversicherung ohne neuerliche Einsparungen in den nächsten Jahrzehnten von derzeit gut 15 auf rund 25 Prozent ansteigen – was wiederum politisch nicht gewollt ist.

In Finnland gibt es Hüftprothesen erst ab einem definierten Punktwert

Wenn aber das Budget für die medizinische Versorgung Grenzen hat, stellt sich die Frage, wie die Mittel innerhalb dieses Rahmens gerecht verteilt werden können. Anders gesagt: Im Gesundheitssystem müssen auf gesellschaftlicher Ebene Prioritäten gesetzt werden. Soll man zum Beispiel Kinder gegenüber Älteren prinzipiell bevorzugen? Ist Prävention wichtiger als Versorgung? Muss die Allgemeinheit Luxustherapien für wenige Patienten mittragen?

Seit längerem diskutieren Wissenschaftler und Fachgremien, wie die

Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer, nach welchen Kriterien eine solche Prioritätensetzung („Priorisierung“) vorgenommen werden kann, um die verfügbaren Mittel tatsächlich fair und transparent zu verwenden und gleichzeitig die Gesundheitsausgaben nicht aus dem Ruder laufen zu lassen. Auch international wird die Debatte intensiv geführt, teils sind entsprechende Maßnahmen im Ausland sogar schon umgesetzt. So gibt es in Finnland seit dem Jahr 2005 landesweit verpflichtende Richtlinien, nach denen etwa Hüftprothesen nur noch dann erstattet werden sollen, wenn der Patient wegen starker Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und schlechter Krankheitsprognose einen bestimmten Punktwert überschreitet. Unterhalb dieser Schwelle erhält er statt der Prothese für gewöhnlich nur eine medikamentöse Therapie.

Freilich sind solche Regeln nur sinnvoll – und durchsetzbar –, wenn sie von der Mehrheit der Bevölkerung mitgetragen werden. Hier setzt unsere Forschung an: Wie stehen die Deutschen zu einer Priorisierung in der Medizin? Welche Meinung haben Politiker oder Kassenfunktionäre?



160 Milliarden Euro oder knapp sieben Prozent des Bruttoinlandsprodukts betrug das Kassenbudget im Jahr 2009.

Entscheidet jeder nur mit Blick auf sein Eigeninteresse – oder sind die Menschen bereit, im Sinne ökonomischer Fairness in bestimmten Fällen bei der medizinischen Versorgung zurückzustecken?

In unserem seit 2007 laufenden Forschungsprojekt ging es zunächst darum, das komplexe Meinungsspektrum von erkrankten und gesunden Personen, von Ärzten und Pflegekräften sowie Politikern und Krankenkassenvertretern zu analysieren. Dazu wurden in einer ersten Teilstudie insgesamt 45 eingehende qualitative Interviews geführt und die grundsätzlichen Einstellungen der verschiedenen Interessengruppen gegenüber einer Priorisierung medizinischer Leistungen untersucht. In einem zweiten Schritt konnten wir dann durch

eine Repräsentativbefragung von bundesweit gut 2 000 Personen prüfen, wie verbreitet die jeweiligen Bewertungsmuster in der Allgemeinbevölkerung tatsächlich sind.

Kernbestandteil der Interviewstudie waren konkrete Beispielszenarien, zu denen die Befragten in einem offenen Gespräch Stellung nehmen sollten. So wurden die Interviewteilnehmer etwa mit folgendem fiktivem Fall konfrontiert:

Peter L. leitet eine Bankfiliale mit hundert Mitarbeitern, Robert B. ist Hausmann und pflegt seine schwerkranke Frau. Beide haben gravierende Knieprobleme, die sie in ihrer Gehfähigkeit einschränken. Peter L. kann seine berufliche Tätigkeit weiter ausüben, wird aber lebenslang einen Rollstuhl benötigen; eine Operation könnte seine Schmerzen gleichwohl lindern. Robert B. indes ist in der Lage, auf Krücken einige hundert Meter zu laufen; er ließe sich durch eine Knieprothese vollständig heilen. Aus Kostengründen ist nur eine Operation möglich. Man wählt Peter L. – wie stehen Sie zu dieser Entscheidung?

Beispiel: Sollen Raucher zahlen?

In einem anderen Szenario ging es dagegen um folgendes Beispiel: Ein 38-jähriger Mann mit starkem Zigarettenkonsum erleidet einen Herzinfarkt. Man weiß, dass 98 Prozent aller Infarktpatienten unter 40 Jahren Raucher sind. Fänden Sie es angemessen, wenn der Mann einen Teil seiner Behandlungskosten übernehmen muss?

Noch eine ganze Reihe weiterer Szenarien wurde den Interviewten vorgelegt, um die medizinischen, sozialen und ethischen Aspekte von Priorisierungsentscheidungen

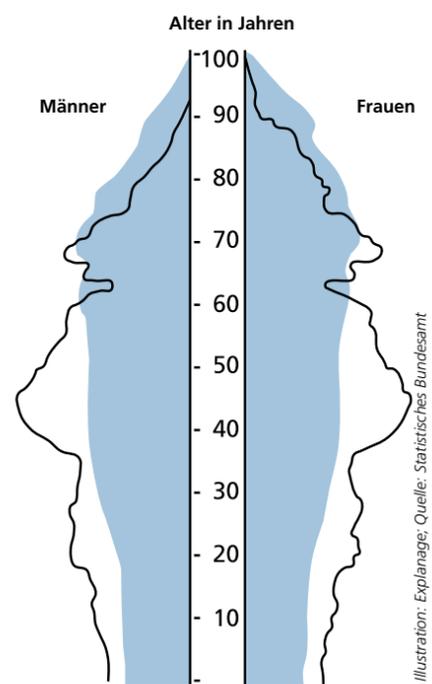
ausloten zu können. Ein durchgängiges Ergebnis der Analyse ist, dass die Studienteilnehmer ihre Entscheidungen zuallererst an den medizinischen Notwendigkeiten orientieren. So wird der Behandlung von schweren Erkrankungen in aller Regel Priorität gegenüber der Therapie leichter Leiden eingeräumt.

Während dieses Resultat noch kaum überrascht, förderte die Untersuchung hinsichtlich anderer Aspekte ausgesprochen aufschlussreiche – und zum Teil auch konträre – Bewertungsmuster zutage. So halten es einige Befragte für richtig, der Behandlung von Kindern und Jugendlichen prinzipiell Vorrang zu geben. Andere würden dagegen eher die Versorgung älterer Menschen finanziell stärken. Wieder andere sind überzeugt, dass sich durch umfangreiche medizinische Angebote im höheren Lebensalter sogar Einsparungen erzielen lassen, etwa durch Vermeidung einer Pflegebedürftigkeit.

Ähnlich kontrovers wie das Lebensalter werden auch die individuellen Lebensumstände eines Patienten als mögliches Priorisierungskriterium bewertet. So sind Laien aus der Allgemeinbevölkerung ebenso wie Pflegekräfte durchaus bereit, die soziale Verantwortung eines Patienten für Kinder oder Angehörige mit zu berücksichtigen, wenn es darum geht, ob eine Therapie finanziert werden soll oder nicht. Krankenkassenvertreter sowie Politiker dagegen blenden diesen Gesichtspunkt auffälligerweise aus, während Ärzte ihn zwar offen thematisieren, es jedoch ausdrücklich ablehnen, sich von den konkreten Lebensumständen einzelner Personen in ihren Entscheidungen beeinflussen zu lassen.

Eine deutlich größere Einigkeit in der Bewertung herrscht dagegen hinsichtlich der Mitverantwortung eines Patienten für seine Erkrankung. So glaubt eine Mehrheit der Befragten, insbesondere aber gesunde Personen und Ärzte, dass jene Patienten stärker an ihren Behandlungskosten beteiligt werden sollten, die durch ihren Lebensstil zur Krankheitsentstehung mit beigetragen haben und darüber hinaus nicht bereit sind, ihre Lebensweise zu ändern. Allerdings weisen einige Befragte diese Argumentation explizit zurück, beispielsweise aus Gründen der Solidarität innerhalb der Versichertengemeinschaft.

Ein Grund für steigende Gesundheitsausgaben hierzulande liegt im wachsenden Versorgungsbedarf der alternden Bevölkerung. Die Grafik zeigt ihre Struktur im Jahr 2008 (schwarze Linie) sowie die Vorausberechnung für 2060 (blau). Bis dahin rücken die starken Jahrgänge nach oben, und es wird doppelt so viele 70-Jährige geben wie neugeborene Kinder.



Auch bei der zweiten Teilstudie, der bundesweit standardisiert durchgeführten Bevölkerungsbefragung, ließen sich diese Bewertungsmuster grundsätzlich wiederfinden. So zeigte sich ähnlich wie bei den qualitativen Interviews, dass die Behandlung von lebensbedrohlichen oder akuten Erkrankungen im Bewusstsein der meisten Menschen eine besonders hohe Priorität genießt. Demgegenüber wäre das Lebensalter – entgegen gängiger Klischees – keineswegs ein einheitlich akzeptiertes Kriterium für die Zuteilung medizinischer Leistungen.

Politiker scheuen das Thema

Gesundheitsgefährdende Verhaltensweisen wie Rauchen, Alkohol- oder Drogenkonsum, übermäßiges Sonnenbaden oder Extremsport halten viele Menschen hierzulande für einen Grund, die Patienten im Fall begrenzter Ressourcen zu einer Kostenbeteiligung heranzuziehen. Bemerkenswerterweise lehnt dagegen eine deutliche Mehrheit ab, medizinische Leistungen von der sozialen Stellung, der beruflichen Position oder dem gesellschaftlichen Engagement eines Patienten abhängig zu machen.

Auch wenn sich anhand unserer bisherigen Ergebnisse die Priorisierungsproblematik längst nicht erschöpfend analysieren lässt, sind einige generelle Schlussfolgerungen gleichwohl möglich. So zeigen die qualitative Interviewstudie wie die repräsentative Bevölkerungsbefragung, dass die Bewertungen keineswegs immer einheitlich sind, was die Vorrangigkeit medizinischer Leistungen betrifft. Im direkten Umkehrschluss bedeutet das: Bei gesundheitspolitischen Budgetentscheidungen dürfen nicht nur die

Vertreter bestimmter Interessenverbände zu Wort kommen. Vielmehr sollten die Präferenzen möglichst aller Bevölkerungsgruppen berücksichtigt werden.

Viele Bürger haben gar nicht den Anspruch, letztlich entscheiden zu können, wer welche medizinischen Leistungen bekommt – aber sie wollen bei der Konsensfindung gehört werden. Während die Politik das Thema weiterhin scheut, ist das Bewusstsein längst bei einer großen Mehrheit vorhanden, dass begrenzte Gesundheitsbudgets stets auch die Frage nach einer gerechten Ressourcenverteilung aufwerfen. Wie diese möglich ist, lässt sich nur mit einer offenen gesellschaftlichen Diskussion klären.



Prof. Dr. Adele Diederich (links) ist Professorin für Psychologie an der Jacobs University Bremen (JUB).

Prof. Dr. Margrit Schreier ist Professorin für Empirische Forschungsmethoden an der JUB.

Adresse:
Jacobs University Bremen gGmbH
Campus Ring 1
28759 Bremen

E-Mail:
a.diederich@jacobs-university.de
m.schreier@jacobs-university.de

DFG-Förderung im Rahmen der Forschergruppe

► „Priorisierung in der Medizin“

www.priorisierung-in-der-medizin.de

Interview

Frauenherzen, Männerherzen

Die Kardiologin Vera Regitz-Zagrosek erforscht die geschlechtsspezifischen Mechanismen bei Herzleiden. Ihr Fazit: Der Medizin fehlt das Bewusstsein für die Unterschiede zwischen Männern und Frauen – obwohl es für eine optimale Therapie nötig wäre.

Frau Regitz-Zagrosek, schlagen die Herzen von Frauen anders als die Herzen von Männern?

Geht das bitte etwas präziser?

Sicher, ein medizinisches Beispiel: Macht sich ein Herzinfarkt bei Frauen anders bemerkbar?

Es gibt interessante Unterschiede. Oft zeigt sich ein Infarkt durch heftige, in den linken Arm ausstrahlende Schmerzen in der Brust, begleitet von Engegefühl und Angst. Doch manchmal dominieren andere Symptome wie Übelkeit, Schweißausbrüche oder Schmerzen im Kiefer. Diese weniger eindeutigen Infarktzeichen kommen zwar auch bei Männern vor, aber bei Frauen sind sie deutlich häufiger.

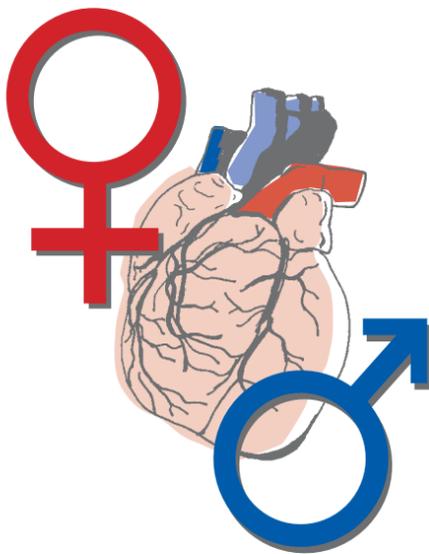
Wird der Infarkt bei Frauen dadurch öfter verkannt?

Manche Studien legen das zumindest nahe. Der Punkt ist: Bei einem Mann mit untypischen Infarktsymptomen ziehen die meisten Ärzte einen Herzinfarkt trotzdem in Erwägung. Bei einer Frau wird viel eher an eine Erkrankung von Magen oder Gallenblase gedacht.

Das muss ja nicht falsch sein, bei Frauen vor den Wechseljahren ist der Infarkt tatsächlich selten.

Das stimmt, aber dass eine Frau mit Übelkeit und Rückenschmerzen vielleicht eher Gallensteine oder etwas anderes hat, ist nicht nur in Bezug auf jüngere Patientinnen eine verbreitete Einschätzung. Vor kurzem

kam eine alte Dame zu mir, die jahrelang unter schwersten Eingengungen der Herzgefäße gelitten hatte und zum Psychiater geschickt worden war. An einen Infarkt oder seine Vorstufe, die Angina Pectoris, hatte niemand gedacht.



Woher rührt diese unterschiedliche Bewertung?

Zum einen sprechen Frauen anders über ihre Beschwerden, zum anderen denken Ärzte anders über Frauen als über Männer. Das Lehrbuchbeispiel des Infarkts ist nun einmal der 60-jährige Mann mit Brustschmerzen. Das heißt, hier gibt es Erwartungshaltungen und unreflektierte Wahrnehmungsmuster.

Abgesehen vom Infarkt – wo sind sonst Geschlechterdifferenzen bei den Herzkrankheiten im Spiel?

Zum Beispiel bei der Herzinsuffizienz, einem im Alter häufigen und oft schweren Leiden. Mediziner unterscheiden heute zwischen der systolischen und der diastolischen Insuffizienz. Bei der einen pumpt der Herzmuskel nicht stark genug, bei der anderen dehnt sich das Herz nicht richtig. Das Erstaunliche ist, dass die diastolische Form bei beiden Geschlechtern gleich schwer verläuft, die systolische bei den Frauen aber eine deutlich günstigere Prognose besitzt. Medikamentenstudien haben sogar gezeigt, dass hier die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht ein besserer Schutz ist als jedes Medikament.

Wohl den Frauen.

Gewiss, aber es gibt auch den umgekehrten Fall, etwa das Long-QT-Syndrom. Dabei kann es aus völligem Wohlbefinden heraus zu plötzlichen lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen kommen. Entscheidend ist die Länge der sogenannten QT-Zeit im EKG, die eine bestimmte Phase der elektrischen Herzerregung umfasst. Je länger die QT-Zeit, desto höher liegt die Wahrscheinlichkeit gefährlicher Rhythmusstörungen. Allerdings scheint Testosteron einen verkürzenden Effekt auf das QT-Intervall zu besitzen, was wahrscheinlich erklärt, warum diese



Rhythmusstörungen vor allem die Frauen betreffen.

Stecken also hinter den Geschlechterunterschieden bei den Herzleiden vor allem Hormone?

Zumindest zum Teil. Von den Östrogenen ist lange bekannt, dass sie das sogenannte „gute“ HDL-Cholesterin im Blut erhöhen und dadurch jüngeren Frauen einen gewissen Infarkt-Schutz bieten. Doch wirken Geschlechtshormone, weibliche wie männliche, vermutlich auch unmittelbar auf den Herzmuskel. Das erforschen wir gerade in mehreren Projekten. Wahrscheinlich beeinflussen Östrogene und Androgene die für die Herzerregung wichtigen Ionenkanäle auf den Zelloberflächen und verändern zudem die genetische Aktivität und die Eiweißproduktion in den Herzmuskelzellen. Allerdings scheint es auch noch andere, genetisch bereits während der Embryonalentwicklung angelegte Mechanismen zu geben.

Das Geschlechterschicksal entscheidet sich im Uterus.

Gewissermaßen. Wir wissen heute, dass die Aktivität bestimmter Gene

schon in der Embryonalzeit durch sogenannte epigenetische Veränderungen dauerhaft festgelegt wird. Der Prozess verläuft bei einem weiblichen Embryo mit zwei X-Chromosomen anders als bei einem männlichen mit einem X- und einem Y-Chromosom. Diese vorgeburtliche Prägung der Gen-Aktivität ist wohl ein Grund, warum das Herzgewebe bei Frauen und Männern auf viele Einflüsse anders reagiert.

Gilt das auch für andere Organe?

Davon gehen wir aus. In der Niere etwa gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede, was die Regulation des Flüssigkeitshaushalts oder den Verlauf bestimmter Nierenerkrankungen betrifft. Auch kennt man zahlreiche Geschlechterunterschiede im Gehirn. Zum Teil werden sie hormonell in der vorgeburtlichen Entwicklung determiniert.

Gehen solche Erkenntnisse denn in die Patientenbehandlung ein?

Sagen wir, es gibt löbliche Ausnahmen. In der offiziellen Therapieleitlinie für Vorhofflimmern, einer Herzrhythmusstörung, steht zum Beispiel ausdrücklich, dass die Erkrankung bei Frauen mit einem höheren Schlaganfallrisiko verbunden ist und daher in bestimmten Fällen anders behandelt werden muss. Aber viele andere Unterschiede, die gut belegt sind, gehen bisher nicht in die Behandlungsleitlinien ein, geschweige denn in die Lehrbücher. Der Medizin fehlt noch immer das Bewusstsein für die Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Wir tun so, als gäbe es den Menschen schlechthin, ein Neutrum mit Gallenblase, Herz und Nieren.

Wie wollen Sie das ändern?

Zum Beispiel über die Ärzteausbildung. Wir bieten Studenten ein Wahlfach zu Geschlechteraspekten in der Medizin an. Außerdem haben

wir für einen neuen Masterstudiengang der Berlin School of Public Health ein Modul „Gender Medicine“ mit entwickelt.

„Gender“ ist noch immer eine verführerische Vokabel. Ist die Gender-Medizin nur ein Ableger des gesellschaftlichen Diskurses über die Rolle der Geschlechter?

Sie ist dem Geschlechterdiskurs geschuldet, der hier in Berlin eine besondere Tradition hat. Unser Institut wäre an einer anderen Uniklinik wohl nicht gegründet worden. Andererseits hat sich die Geschlechterforschung in der Medizin zu einer eigenständigen Forschungsrichtung entwickelt – bis in die molekularbiologischen Zusammenhänge hinein.

Wie sind Sie selbst zur Geschlechterforschung gekommen?

In meiner Zeit als Oberärztin am Deutschen Herzzentrum Berlin. Damals habe ich gemerkt, dass Frauen andere Patienten sind als Männer, dass sie sich anders verhalten, eine andere Einstellung gegenüber der Therapie haben, kurz: dass es medizinisch wichtige Unterschiede gibt. Dann wollte ich auch wissen: Wo kommen diese Unterschiede her?

Interview: Martin Lindner

Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek

ist Direktorin des Instituts für Geschlechterforschung in der Medizin an der Berliner Charité.

Adresse:
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Geschlechterforschung in der Medizin (GiM)
Luisenstr. 65
10117 Berlin
E-Mail: vera.regitz-zagrosek@charite.de

DFG-Förderung im Rahmen des Graduiertenkollegs und der Forschergruppe

► „Geschlechtsspezifische Mechanismen bei Myokard-Hypertrophie“

<http://gender.charite.de>

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ist die größte Forschungsförderorganisation und die zentrale Selbstverwaltungsorganisation der Wissenschaft in Deutschland. Nach ihrer Satzung hat sie den Auftrag, „die Wissenschaft in allen ihren Zweigen zu fördern“.

Mit einem jährlichen Etat von inzwischen rund 2,4 Milliarden Euro finanziert und koordiniert die DFG in ihren zahlreichen Programmen über 20.000 Forschungsvorhaben einzelner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie von Forschungsverbänden an Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. Dabei liegt der Schwerpunkt in allen Wissenschaftsbereichen in der Grundlagenforschung.

Alle Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an Hochschulen und Forschungseinrichtungen in Deutschland können bei der DFG Anträge auf Förderung stellen. Die Anträge werden nach den Kriterien der wissenschaftlichen Qualität und Originalität von Gutachterinnen und Gutachtern bewertet und den Fachkollegien vorgelegt, die für vier Jahre von den Forscherinnen und Forschern in Deutschland gewählt werden.

Weitere Informationen im Internet unter www.dfg.de

Die besondere Aufmerksamkeit der DFG gilt der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses, der Gleichstellung in der Wissenschaft sowie den wissenschaftlichen Beziehungen zum Ausland. Zudem finanziert und initiiert sie Maßnahmen zum Ausbau des wissenschaftlichen Bibliothekswesens, von Rechenzentren und zum Einsatz von Großgeräten in der Forschung. Eine weitere zentrale Aufgabe ist die Beratung von Parlamenten und Behörden in wissenschaftlichen Fragen. Zusammen mit dem Wissenschaftsrat führt die DFG auch die Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder zur Stärkung der universitären Spitzenforschung durch.

Zu den derzeit 95 Mitgliedern der DFG zählen vor allem Universitäten, außeruniversitäre Forschungsorganisationen wie die Max-Planck-Gesellschaft, die Leibniz-Gemeinschaft und die Fraunhofer-Gesellschaft, Einrichtungen der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren sowie wissenschaftliche Akademien. Ihre Mittel erhält die DFG zum größten Teil von Bund und Ländern, hinzu kommt eine Zuwendung des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft.

Impressum

„forschung SPEZIAL GESUNDHEIT“ ist eine Sonderausgabe des vierteljährlich erscheinenden DFG-Magazins „forschung“ zum „Wissenschaftsjahr 2011 – Forschung für unsere Gesundheit“.

Herausgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bonn; Verlag: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Postfach 10 11 61, 69451 Weinheim; Chefredakteur: Marco Finetti (verantwortlich für den Inhalt); Redaktion: Dr. Rembert Unterstell (Chef vom Dienst), Tim Wübben (Gestaltung); Redaktionsanschrift: DFG, Bereich Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Tel.: 0228 885-1, Fax: 0228 885-2180, E-Mail: postmaster@dfg.de, Internet: www.dfg.de; Textredaktion, Satz und Illustrationen für dieses Heft: Explanage, Berlin; Bildbearbeitung: Licht+Tiefe, Berlin; Druck: Bonner Universitäts-Buchdruckerei (BUB); gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier mit 50% Recyclingfaser

Erstauflage: 25.000; Juni 2011

ISSN 0172-1518



Fit und gesund am Arbeitsplatz: Auch Forschungsförderung ist ein Schreibtischjob mit viel Bildschirmarbeit und wenig körperlicher Betätigung. Umso wichtiger ist für die etwa 750 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der DFG-Geschäftsstelle in Bonn eine gesundheitsbewusste Lebensweise. Diese auch in den Berufsalltag umzusetzen, ist Deutschlands größter Forschungsförderorganisation ein wichtiges Anliegen – zum Beispiel auf einem groß angelegten „Gesundheitstag“ mit Vorträgen über Volkskrankheiten und Mitmachaktionen zur Stressbewältigung. Regelmäßige „Check-ups“ bieten die Möglichkeit zu Blutdruck- und Zuckermessungen oder Fitnesstests. Gemeinsames Motto der gut besuchten Veranstaltungen: „Wissen schafft Gesundheit“.