



# Newsletter

Nr. 1 | April 2002

Gesundheitsforschung:  
Forschung für den Menschen

## Inhalt

---

Editorial	2
Darmzellen in Kultur erleichtern die Erforschung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	3
Effektive Therapie für Bechterew-Patienten	4
Pharmakogenetik: Maßgeschneiderte Therapie bei HIV	6
Kurz notiert TSE-Kommunikationsforum im Netz, Neuauflage „Kosmos Gehirn“, Blick ins Gehirn, Vorbeugung von Neurodermitis im Säuglingsalter möglich	7
Menschen in der Gesundheitsforschung Biometriker in klinischen Studien	10
Was ist eigentlich ...? Evidenzbasierte Medizin, Schmerzgedächtnis	11

## Editorial

Es ist eine alte Diskussion: Forschung ist kein Selbstzweck – die Ergebnisse müssen den Menschen zugute kommen. Für die Gesundheitsforschung gilt das ganz besonders. Noch immer sind rund zwei Drittel aller Krankheiten nicht ursächlich heilbar. D. h. bei den meisten Erkrankungen ist heute bestenfalls eine Therapie der Symptome möglich und bei vielen Krankheiten noch nicht einmal das.

Der Gesundheitsforschung kommt deshalb eine große Bedeutung zu. Hier werden neue oder bessere Diagnoseverfahren und Therapien entwickelt, um kranken Menschen effektiver zu helfen. Und es werden neue Ansätze und Wege zur Prävention gesucht, die dazu beitragen, Krankheiten gar nicht erst entstehen zu lassen.

Die bahnbrechenden neuen Erkenntnisse durch moderne molekularbiologische und gentechnische Verfahren bieten gerade in der Gesundheitsforschung ganz neue Perspektiven. Schon heute werden die Forschungsergebnisse für Diagnose und Therapie von kranken Menschen eingesetzt. Hier aber stehen wir noch am Anfang. Der Forschungsbedarf ist immens, damit die sich jetzt abzeichnenden Möglichkeiten umfassend in der Krankenversorgung eingesetzt werden können.

Das Programm „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen“ trägt dem Rechnung. In jedem Jahr investiert das Bundesministerium für Bildung und Forschung rund 110 Millionen Euro für eine bestmögliche und zugleich wirtschaftliche Versorgung aller Bevölkerungsgruppen. Es geht um die Erforschung von Krankheitsursachen und um Forschung zur Optimierung des Gesundheitswesens sowie um eine intensivere Zusammenarbeit von Wissenschaft und Wirtschaft bis hin zur Stärkung der Forschungslandschaft durch Strukturoptimierung und -innovation.

Mit diesem Newsletter wollen wir über aktuelle Entwicklungen, neue Forschungsergebnisse, Trends und Tendenzen des gesamten Spektrums der Gesundheitsforschung informieren. Damit soll ein Beitrag geleistet werden, die Transparenz in diesem für unsere Zukunft so wichtigen Forschungsbereich weiter zu verbessern.



Edelgard Bulmahn  
Bundesministerin für Bildung  
und Forschung

### Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen

Mit dem Ziel, die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in Deutschland zu verbessern, hat die Bundesregierung Ende 2000 das Programm „Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen“ verabschiedet. Als federführendes Ressort verfolgt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit diesem Programm einen umfassenden Ansatz, der in folgenden Bereichen Akzente setzt:

- **Effektive Bekämpfung von Krankheiten**
- **Forschung zum Gesundheitswesen**
- **Gesundheitsforschung in Zusammenarbeit von Wirtschaft und Wissenschaft**
- **Stärkung der Forschungslandschaft durch Strukturoptimierung und -innovation**

Im Jahr 2001 hat das BMBF für die Projektförderung innerhalb des Gesundheitsforschungsprogramms 113 Millionen Euro zur Verfügung gestellt. Mit diesen Mitteln wurden 653 laufende und neue Vorhaben finanziert.

Effektive Bekämpfung von Krankheiten

## **Darmzellen in Kultur erleichtern die Erforschung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen**

Unter chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) leiden allein in Deutschland 300.000 Menschen. Die Erkrankungen, zu denen der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa zählen, manifestieren sich meistens bei 20- bis 30-Jährigen und quälen die Betroffenen dann ein Leben lang. Typische Beschwerden, zu denen sehr schmerzhafte Durchfälle, starke Bauchschmerzen und Fieber gehören, treten in Schüben auf. Die Patienten verlieren deutlich an Gewicht, ihre Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sind stark beeinträchtigt. Regensburger Wissenschaftler des Kompetenznetzes „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ gelang es nun erstmalig, menschliche Darmzellen zu kultivieren. Damit wurde eine Grundlage zur Entwicklung neuer Medikamente geschaffen.

Von zentraler Bedeutung für die Entstehung von CED ist eine Störung des Immunsystems im Verdauungstrakt, deren Ursachen noch nicht abschließend geklärt sind. Neben genetischen Faktoren werden Umwelteinflüsse und eine psychische Komponente diskutiert. Natürlich kann nicht direkt am Menschen untersucht werden, wie CED entstehen und auch neue Arzneimittel werden selbstverständlich nicht zuerst am Menschen getestet. Die Forschung muss sich bestimmter Modelle bedienen, die die Geschehnisse im menschlichen Körper möglichst exakt widerspiegeln. Darmepithelzellen und spezielle Immunzellen, die Darmmakrophagen, stehen im Mittelpunkt des Interesses, wenn es um Krankheitsverlauf und Therapie von CED geht. Darmepithelzellen bilden eine Art Barriere zur Außenwelt. Sie nehmen die Nährstoffe aus dem Darmlumen auf und verhindern gleichzeitig das Eindringen von Bakterien und Schadstoffen. Dahinter bilden die Makrophagen eine zweite Abwehrlinie und können eine Immunreaktion auslösen. Es gilt, möglichst gute Modelle für das Verhalten dieser beiden Zellarten zu finden.

### **Bisherige Modelle wenig aussagekräftig**

Bislang kamen dabei Tiermodelle (Mäuse) oder Zelllinien aus Darmtumoren zum Einsatz. Beide

Systeme haben aber gravierende Nachteile: Mäuse bekommen von Natur aus nie eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Nur genetische Veränderungen oder die Behandlung mit chemischen Substanzen können bei den Tieren entsprechende krankhafte Veränderungen hervorrufen. Dabei ist nicht klar, ob diese künstlich induzierte Entzündung tatsächlich das Geschehen im Darm von CED-Patienten widerspiegelt. Therapien können so im Tiermodell sehr erfolgreich sein, beim Menschen aber wirkungslos bleiben. Auch Darm-Tumorzellen verhalten sich anders als normale Darmzellen. Körpereigene Botenstoffe, die bei Entzündungen eine wichtige Rolle spielen und in der Therapie der CED eingesetzt werden sollen, haben auf primäre Darmzellen Effekte, die bei Tumorzelllinien nicht beobachtet werden konnten. Krebszellen verfügen außerdem über einen anderen Stoffwechsel.

Es fehlte also bisher trotz intensiver weltweiter Forschung ein Modell, mit dem zuverlässige Aussagen über das Verhalten von Darmzellen bei CED und unter entsprechender Therapie getroffen werden können. Insbesondere war es bisher nicht gelungen, Darmepithelzellen und Darmmakrophagen in Kultur zu vermehren und ihr Verhalten zu studieren.

### **Darmschleimhaut aus der Zellkultur**

Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in Rahmen des Kompetenznetzes „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ geförderte Regensburger Projekt entwickelte jetzt erstmals Zellkultur-Modelle, die der Erforschung von Therapiemöglichkeiten ganz neue Chancen eröffnen: Die Wissenschaftler konnten direkt aus der menschlichen Darmschleimhaut Epithelzellen und Makrophagen isolieren und in Kultur vermehren. Ihnen gelang außerdem die Ausdifferenzierung von Vorläuferzellen zu Darmmakrophagen. Zusätzlich entwickelten sie „organotypische Mukosarekonstrukte“, die mit den „wirklichen“ Verhältnissen im Darm die größte Ähnlichkeit aufweisen. Sie stellen nämlich eine komplette Nachbildung von Darmschleimhaut in der Zellkulturschale dar.

Die neuen Systeme erlauben es, die Wirkung von Medikamenten vor ihrem Einsatz am Patienten viel genauer abzuschätzen und könnten Tierversuche in Zukunft überflüssig machen. Erfolg versprechende Behandlungsansätze für CED können durch das Regensburger Projekt nun konsequent verfolgt werden. Dabei rücken auch Wirkstoffe in den Blickpunkt, die bislang nur in anderen Zusammenhängen eingesetzt wurden.

### **Kontakt:**

**PD Dr. Dr. Gerhard Rogler**  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Universitätsklinik Regensburg  
93042 Regensburg  
Tel.: 0941/9 44-71 80  
Fax: 0941/9 44-71 79  
E-Mail: gerhard.rogler@klinik.uni-regensburg.de

### **Effektive Bekämpfung von Krankheiten**

### **Effektive Therapie für Bechterew-Patienten**

**TNF (Tumor-Nekrose-Faktor)- $\alpha$ -Blocker können die Krankheitsaktivität bei einem Großteil der an Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis) erkrankten Patienten deutlich reduzieren. Signifikante Verbesserungen ergeben sich auch bei Funktion und Beweglichkeit der Wirbelsäule und der Lebensqualität der Betroffenen. Die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis mit TNF- $\alpha$ -Blockern kann daher als Durchbruch in der Morbus-Bechterew-Therapie bezeichnet werden. Zu diesen Ergebnissen kommt die weltweit erste, placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit des TNF- $\alpha$ -Blockers Infliximab (Remicade®) bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis.**

Morbus Bechterew, eine chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung, die oft zur Verknöcherung und Versteifung der Wirbelsäule führt, wird meist spät erkannt. Durchschnittlich vergehen sieben Jahre, bis die Krankheit diagnostiziert wird. Eine Möglichkeit, die zugrunde liegende Wirbelsäulenentzündung wirksam einzudämmen, gibt es bisher nicht. Die Behandlung beschränkt sich meist auf Schmerzlinderung, Physiotherapie und Abmilderung der begleitenden Gelenksentzündung.

Die Patienten sind in ihrer Beweglichkeit und Lebensqualität zum Teil erheblich eingeschränkt. Durch Komplikationen kann die Krankheit in Einzelfällen sogar zum Tod führen. Der körpereigene Botenstoff TNF- $\alpha$  konnte in den entzündeten Gelenken von Morbus-Bechterew-Patienten vermehrt nachgewiesen werden. Er scheint an der Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung beteiligt zu sein.

### **Deutliche Besserung**

In einer placebokontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit des TNF- $\alpha$ -Blockers Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) bei Patienten mit aktiver ankyloisierender Spondylitis wissenschaftlich belegt werden. Acht rheumatologische Kliniken aus dem gesamten Bundesgebiet schlossen insgesamt 70 Patienten in die Studie ein. Die Therapie mit dem TNF- $\alpha$ -Blocker führte zu einer raschen und deutlichen Besserung des Krankheitsbildes. Nach zwölf Wochen war die Krankheitsaktivität bei 53 Prozent der mit Infliximab behandelten Patienten um mindestens die Hälfte zurückgegangen. Eine vergleichbare Besserung zeigten nur neun Prozent der Placebo-Patienten. Auch die Alltagsfunktion und Lebensqualität der Patienten, die Infliximab bekamen, verbesserten sich signifikant. Die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika konnte bei 56 Prozent von ihnen um mehr als die Hälfte reduziert werden. Diese Reduktion war bei nur 19 Prozent der Placebo-Patienten möglich. Auch wenn Langzeitdaten noch ausstehen, gehen Experten davon aus, dass die effektive Unterdrückung der Entzündung bei Morbus Bechterew auch der gefürchteten Wirbelsäulenversteifung vorbeugen kann. Der TNF- $\alpha$ -Blocker wurde von den meisten Patienten gut vertragen. Wegen möglicher Nebenwirkungen sollte die neue Therapie aber nur in Zentren mit spezieller rheumatologischer Erfahrung eingesetzt werden. Bisher ist Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) nur für die Therapie von Patienten mit schwerer, therapieresistenter rheumatoider Arthritis und zur Behandlung von Morbus Crohn, einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, zugelassen.

### **Bündelung der Kompetenzen**

Bemerkenswert an der Studie ist, dass die Initiative von Wissenschaftlern ausging und nicht von

der Pharmaindustrie. Die erfolgreiche Durchführung der Studie, die unter Experten als Meilenstein in der Behandlung des Morbus Bechterew gilt, wurde vor allem durch die gelungene Vernetzung rheumatologischer Institutionen im Kompetenznetz Rheuma möglich. Das Kompetenznetz Rheuma verfolgt das Ziel, die Versorgung von Rheumakranken entscheidend zu verbessern und eine international konkurrenzfähige Rheumaforschung zu etablieren. Es ist eines von bisher zwölf vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiierten Kompetenznetzen in der Medizin, die über einen Zeitraum von maximal fünf Jahren mit bis zu zweieinhalb Millionen Euro pro Jahr gefördert werden. Durch die enge Zusammenarbeit von Grundlagenforschern, Ärzten an Universitätskliniken und Krankenhäusern, niedergelassenen Rheumatologen und Patienten werden die vorhandenen Kompetenzen im Bereich der Rheumatologie vernetzt und Forschungsergebnisse können den Patienten möglichst schnell zugute kommen.

### **Weitere Informationen:**

[www.rheumanet.org](http://www.rheumanet.org)

[www.kompetenznetze-medizin.de](http://www.kompetenznetze-medizin.de)

Lancet 2002; 359: 1187–93

### **Kontakt:**

**Prof. Dr. med. Jürgen Braun**

Leitender Arzt

Rheumazentrum Ruhrgebiet

St. Josefs-Krankenhaus

Landgrafenstraße 15

44652 Herne

Tel.: 02325/5 92-1 31

Fax: 02325/5 92-1 36

[j.braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de](mailto:j.braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de)

Gesundheitsforschung in Zusammenarbeit von Wirtschaft und Wissenschaft

## **Pharmakogenetik: Maßgeschneiderte Therapie bei HIV**

**Für die Wirksamkeit eines Medikaments sind Umfang und Geschwindigkeit der Aufnahme des Wirkstoffs in den Körper von entscheidender Bedeutung. Diese so genannte Bioverfügbarkeit hängt nicht nur von den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Medikaments ab. Der vom BMBF geförderte Leitprojektverbund „Pharmakogenetische Diagnostik“ konnte erstmals zeigen, dass auch die genetische Variabilität von Transportproteinen den Erfolg von Arzneimitteltherapien beeinflusst.**

Neben den Eigenschaften eines Wirkstoffes spielen auch in den Darmzellen lokalisierte Transportproteine eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme von oral verabreichten Medikamenten. Ein solches Transportprotein ist das P-Glykoprotein: Eigentlich schützt es unsere Zellen, indem es giftige Substanzen aus dem Zellinneren aktiv nach außen pumpt. Weil es aber aus den Darmzellen auch Medikamente zurück in das Darmlumen transportiert, können diese an Wirkung verlieren. Ein Team um Prof. Michel Eichelbaum (Dr. Margarete-Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart) identifizierte zusammen mit der Epidauros AG und der Gruppe von Prof. Ivar Roots (Institut für Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Charité, Berlin) eine funktionell relevante Mutation im Multi-Drug-Resistance-Gen 1 (MDR-1). Dieses codiert für das P-Glycoprotein. Die Mutation führt zu einer verminderten Expression des P-Glycoproteins im Darm und damit zu einer geringeren Exportrate. Bei Menschen mit dieser Veränderung im MDR-1-Gen (Polymorphismus) wirken einige Arzneimittel besser, da mehr Wirkstoff von den Darmzellen aufgenommen, anschließend in die Blutbahn abgegeben und an den Zielort transportiert wird.

### **Neue Erkenntnisse für die AIDS-Forschung**

Das P-Glycoprotein lässt sich auch in Lymphozyten, Zellen des Immunsystems, nachweisen. In einem bestimmten Zelltyp der Lymphozyten, den CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten, vermehrt sich das HIV-Virus. Seit längerem beobachten Mediziner, dass die

HIV-Therapie trotz gleicher Wirkspiegel der Medikamente sehr unterschiedlich erfolgreich ist. Bisher wurden hierfür Mutationen der Viren verantwortlich gemacht. Da aber auch die Protease-Inhibitoren – ein wichtiger Bestandteil der medikamentösen HIV-Therapie – vom P-Glycoprotein transportiert werden, lag es nahe, Zusammenhänge zwischen dem Erfolg der Behandlung und dem MDR-1 Genotyp zu untersuchen. Kürzlich konnte nun in einer klinischen Studie gezeigt werden, dass Patienten, die aufgrund des Polymorphismus weniger P-Glycoprotein bilden, auch besser auf die Behandlung mit Proteaseinhibitoren ansprechen. Denn in ihren CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten, die das Reservoir des HIV-Virus sind, verbleibt mehr von den Protease-Inhibitoren. Die Ergebnisse könnten auch die schlechten Resultate mit Protease-Inhibitoren bei afrikanischen Patienten erklären. Sie verfügen im Vergleich zu Europäern und Asiaten seltener über den Genotyp, der für eine niedrige Expression des P-Glycoproteins codiert.

### **Höhere Arzneimittelsicherheit**

Die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen genetischen Prädispositionen und der Wirkung eines Medikaments ermöglicht es Ärzten, Therapieversagen oder schwere Nebenwirkungen in vielen Fällen auszuschließen. Arzneimittelauswahl und -dosierung können mit diesem Wissen auf das individuelle genetische Profil des Patienten abgestimmt werden. Die Epidauros AG bietet Pharmafirmen und Kliniken einen Test an, mit dem der Polymorphismus des MDR-1 Gens identifiziert

werden kann. Im Falle eines positiven Ergebnisses können Ärzte eine alternative Therapie in Erwägung ziehen, mit Arzneimitteln, die nicht vom P-Glycoprotein erkannt werden. Der Test hat aber nicht nur Bedeutung für AIDS-Patienten, denn 30 Prozent aller Medikamente und ein noch wesentlich höherer Anteil an Krebstherapeutika sind ein Substrat des P-Glycoproteins. So findet er beispielsweise auch Anwendung bei der Therapie von Epilepsie-Patienten mit dem Medikament Phenytoin, dessen Konzentration und Wirkung durch den MDR-1 Polymorphismus beeinflusst werden.

Der Verbund „Pharmakogenetische Diagnostik“ ist Teil des Leitprojekts „Diagnose und Therapie mit den Mitteln der Molekularen Medizin“ und wird vom BMBF seit 1999 bis 2003 mit 11,7 Millionen Euro gefördert.

**Weitere Informationen:**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97 (7): 3473–3478  
Lancet 2002; 359: 30–36  
Lancet 2001; 358: 383–384  
The Pharmacogenomics Journal, 2001; 1(3): 204–210

**Kontakt:**

**Prof. Dr. Michel Eichelbaum**

Institutsleiter

Dr. Margarete-Fischer-Bosch-Institut für

Klinische Pharmakologie

Auerbachstraße 112

70376 Stuttgart

Tel.: 0711/81 01-37 11

E-Mail: michel.eichelbaum@ikp-stuttgart.de

**Kurz notiert**

**TSE-Kommunikationsforum im Netz**

Wissenschaftler informieren allgemeinverständlich und aktuell im Internet über Rinderwahnsinn (BSE) und die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK). Ab sofort ist die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiierte und geförderte Nationale TSE-Forschungsplattform online. TSE (transmissible spongiforme Enzephalopathien) sind übertragbare Erkrankungen bei Menschen und Tieren, die zu schwammartigen Hirnveränderungen führen. Unter [www.tse-forum.de](http://www.tse-forum.de) erhalten Bevölkerung, Medien und Politik Informationen zu allen TSE-Erkrankungen und zur Forschung auf diesem Gebiet.

In der vorliegenden Form ist die TSE-Forschungsplattform europaweit einzigartig. Sie dient der Koordination und systematischen Verzahnung der gesamten deutschen TSE-Forschung: Sie organisiert die Kommunikation zwischen den ca. 170 deutschen Wissenschaftlern und koordiniert eine nationale Probenbank, die menschliches und tierisches Gewebematerial für aussichtsreiche Forschungsvorhaben zur Verfügung stellt. Die TSE-Forschungsplattform wird vom BMBF bis 2006 mit rund 500.000 Euro pro Jahr gefördert. Insgesamt unterstützt die Bundesregierung die TSE-Forschung in den kommenden Jahren mit bis zu 14 Millionen Euro jährlich.

Kurz notiert

## Neuaufgabe „Kosmos Gehirn“

Sich das „Hirn zermartern“, einen „hirnverbrannten Gedanken“ oder „Nerven wie Drahtseile“ haben – diese und ähnliche Redewendungen sind Bestandteil unserer Alltagssprache. Aber wissen wir eigentlich, wovon wir reden? Wie funktioniert unser Gehirn? Wodurch entstehen Emotionen? Und was passiert, wenn Nervenzellen oder Nervenbahnen geschädigt werden? Führende Neurowissenschaftler aus Deutschland geben in der Broschüre „Kosmos Gehirn“ allgemeinverständliche Antworten auf Fragen rund ums Gehirn. Von seiner Entstehung über Erkrankungen des Nervensystems bis hin zu Zukunftsvisionen wie Neuroprothesen und Roboter werden die wichtigsten und faszinierendsten Themen und Ergebnisse der Hirnforschung vorgestellt. Ende April erscheint die zweite, überarbeitete Auflage der Broschüre, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft herausgegeben wird.

„Kosmos Gehirn“ kann kostenlos beim BMBF oder bei der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft bestellt werden:

### Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Referat Öffentlichkeitsarbeit  
Postfach 30 02 35  
53182 Bonn  
Tel.: 01805/26 23 02  
Fax: 01805/26 23 03  
E-Mail: books@bmbf.bund.de  
Internet: www.bmbf.de

### Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V.

Geschäftsstelle  
Robert-Rössle-Straße 10  
13092 Berlin  
Tel.: 030/94 06-31 33  
Fax: 030/94 06-38 19  
E-Mail: gibson@mdc-berlin.de  
Internet: nwg.glia.mdc-berlin.de

Kurz notiert

## Blick ins Gehirn – BMBF fördert Zentren für Bildgebung in den Neurowissenschaften

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert ab Juni 2002 die Einrichtung von Zentren für Bildgebung in den klinischen Neurowissenschaften. Fünf Zentren erhalten in der ersten Förderphase für zunächst drei Jahre insgesamt 7,5 Millionen Euro: Bildgebungszentrum Berlin, Bildgebungszentrum West (Aachen, Bonn, Düsseldorf, Jülich, Köln), Centre for Advanced Imaging (Magdeburg und Bremen), Neuroimage Nord (Hamburg, Kiel, Lübeck), Zentrum für Neuroimaging und Bildgebung Frankfurt am Main. Durch den Zusammenschluss von neurowissenschaftlichen Forschungsgruppen und Einrichtungen für bildgebende Verfahren sollen international konkur-

renzfähige Forschungsstandorte entstehen. Die vor Ort vorhandenen Einrichtungen und Geräte für bildgebende Verfahren werden zukünftig verstärkt für experimentelle Arbeiten und die Grundlagenforschung eingesetzt. Die geförderten Zentren befassen sich mit neurowissenschaftlichen Fragestellungen zu verschiedenen Krankheitsbildern wie Alzheimer, Parkinson oder Schlaganfall. Sie arbeiten an der Analyse von Hirnfunktionen, beispielsweise der Wahrnehmung und Verarbeitung von optischen und akustischen Sinnesreizen oder sie entwickeln methodische Lösungsansätze wie zum Beispiel diagnostische Methoden zur Früherkennung von Hirntumoren.

Kurz notiert

### **Vorbeugung von Neurodermitis im Säuglingsalter möglich**

Durch so genannte hypoallergene Säuglingsnahrung kann bei Kindern mit familiär bedingtem Allergierisiko das Vorkommen von Neurodermitis im ersten Lebensjahr um bis zu 50 Prozent verringert werden. Zu diesem Ergebnis kommt eine erste Auswertung der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierten GINI-Studie (German Infant Nutritional Intervention Program). In die Untersuchung unter Federführung des Marien-Hospitals in Wesel wurden 2.252 Kinder aus Familien eingeschlossen, in denen mindestens ein Geschwister- oder Elternteil an einer Allergie leiden. Die Kinder erhielten entweder normale oder eine von drei unterschiedlichen hypoallergenen Säuglingsnahrungen. Hypoallergene Säuglingsnahrung zeichnet sich in erster Linie durch einen höheren Spaltungsgrad (Hydrolyse) des Kuhmilchweiße aus. Von allen drei untersuchten hypoallergenen Nahrungen, deren

Milchweiße (Molke oder Kasein) unterschiedlich stark hydrolysiert waren, profitierten vor allem Kinder, deren Eltern nicht an Neurodermitis, sondern an anderen allergischen Erkrankungen wie Heuschnupfen oder Asthma litten. Waren die Eltern oder Geschwister dagegen Neurodermitiker, konnte ein Effekt nur bei der Nahrung mit stark hydrolysiertem Milchweiß Kasein nachgewiesen werden. Für Eltern, die selber keine Neurodermitis haben, ist das eine gute Nachricht: Sie können ihrem Kind zur Neurodermitisvorbeugung auch Nahrung mit schwach hydrolysiertem Eiweiß füttern, die viel billiger ist als stark hydrolysierte Nahrung. Die GINI-Studie ist weltweit die bislang umfangreichste Untersuchung zur präventiven Wirkung hypoallergener Babynahrung. Die komplette Auswertung der GINI-Studie wird voraussichtlich im Herbst 2002 erstmals der Öffentlichkeit vorgestellt.

Menschen in der Gesundheitsforschung

## **Biometriker in klinischen Studien**

Jedes neue Medikament und jede neue Behandlungsmethode muss sich vor ihrer Zulassung in klinischen Studien beweisen. Damit in einer solchen Erprobungsphase beispielsweise nicht unnötig viele Patienten mit einer schlechteren Therapie behandelt werden, müssen Experten für medizinische Statistik – Biometriker – schon im Vorfeld mit in die Planung einbezogen werden. Biometriker ist ein Beruf, der in der Gesundheitsforschung immer wichtiger wird. Ein Grund dafür ist, dass Ethikkommissionen, Forschungsförderer und Zulassungsbehörden die statistisch begründete Festlegung der Anzahl der Studienteilnehmer und der folgenden Auswertungsmethoden fordern. Mathematisch-statistische Methoden sind das Handwerkszeug der Biometriker, zugleich müssen sie aber auch medizinische Fragestellungen verstehen und statistische Antworten medizinisch denkenden Wissenschaftlern vermitteln können.

Klinisch-medizinische Studien vergleichen in der Regel neue therapeutische Methoden gegen eine oder mehrere Kontrollen (z. B. die bisherige Standardtherapie oder Placebo). Dabei werden seit etwa 50 Jahren die Patienten auf die Vergleichsgruppen zufällig (randomisiert) aufgeteilt. Solche randomisierten und kontrollierten Studien gelten als „Goldstandard“ zum Nachweis der Wirksamkeit klinischer Interventionen wie z. B. medikamentöser Therapien oder Operationsmethoden.

### **Statistische Methoden in allen Studienphasen**

Da die einzelnen Patienten auf ein Medikament sehr unterschiedlich reagieren können, müssen Studien an größeren Gruppen von Patienten durchgeführt werden. Dabei ist es unerlässlich, statistische Methoden in allen Studienphasen anzuwenden, also nicht erst bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse, sondern bereits bei der Vorbereitung und Durchführung. Bei der Planung legen Biometriker die optimale Gruppengröße fest: Zu kleine Gruppen würden zu unpräzisen und damit wertlosen Ergebnissen führen. Solche Studien wären ethisch fragwürdig, denn die Patienten würden in wissenschaftlich sinnlose Studien einbezogen werden. Zu große Gruppen wären unökonomisch, würden die Prüfungen zu lange hinauszögern und ebenfalls ethische Probleme mit sich bringen, da unnötig viele Patienten mit der schlechteren Therapievariante behandelt würden. Alle Ethikkommissionen,

Forschungsförderer und Zulassungsbehörden fordern deshalb die statistisch begründete Festlegung von Patientenzahlen und statistische Auswertungsmethoden vor Beginn der Studie.

Bei Untersuchungen am Menschen können anders als bei physikalischen Experimenten viele Bedingungen nicht konstant gehalten werden. Beispielsweise sind die Patientengruppen in sich inhomogen: Die Patienten unterscheiden sich hinsichtlich des Schweregrads ihrer zu therapierenden Erkrankung, ihres Alters, Geschlechts, ihrer Begleiterkrankungen und deren medikamentösen Therapien. Biometriker versuchen deshalb, bei der Planung Verzerrungen der Ergebnisse schon im Vorfeld zu vermeiden, beispielsweise durch eine gleichmäßige Verteilung männlicher und weiblicher Probanden auf die verschiedenen Studiengruppen. Auch in die Planung der Studienbedingungen sind Biometriker einbezogen. Dabei gilt es, die Prinzipien der Behandlungs- und Beobachtungsgleichheit der Studiengruppen zu gewährleisten. Biometriker und Prüfärzte konzipieren gemeinsam deren konkrete Umsetzung: Sie legen beispielsweise fest, in welcher Form das Placebo verabreicht wird, an welchem Ort die Patienten behandelt werden oder welche Personen des Studienpersonals die Ergebnisse befunden und welche die Behandlung durchführen (z. B. Doppelblindstudie). Da sich nicht nur die Planung klinischer Studien an den praktischen

Gegebenheiten orientiert, müssen Biometriker über medizinisches Detailwissen verfügen.

#### **Signifikant oder die übliche Streubreite?**

Werden bei den Studien Unterschiede in den Untersuchungsergebnissen zwischen Vergleichsgruppen beobachtet, stellt sich die Frage, ob diese noch im Rahmen der üblichen statistischen Streubreite liegen oder ob sie überzufällig groß sind – Biometriker sprechen dann von „signifikanten“ Ergebnissen. Bei der Auswertung, für die im Wesentlichen Verfahren der mathematischen Statistik zur Anwendung kommen, zwingen die besonderen Bedingungen von Untersuchungen am Menschen zu einer kritischen Wertung der Ergebnisse. Eine ganz wesentliche Aufgabe von Biometrikern besteht darin, mögliche Auswirkungen der Verletzung von Voraussetzungen

zu quantifizieren. Beispielsweise ist das Hauptproblem bei Langzeitstudien, dass schätzungsweise ein Drittel der Probanden diese vor dem Abschluss abbrechen. Biometrikern kommt dabei die Aufgabe zu, die Werte der „Studienabbrecher“ in adäquater Weise in die Auswertung einzubeziehen.

#### **Hervorragende Berufsaussichten**

In Deutschland kann „Medizinische Statistik“ nicht als eigenständiges Fach studiert werden. Lediglich Dortmund und München bieten den Erwerb eines Statistik-Diploms an. Daher arbeiten viele Quereinsteiger aus Mathematik, Biologie, Medizin etc. als Biometriker. Die Berufsaussichten auf diesem Sektor sind hervorragend. Zurzeit können weder öffentliche Institutionen noch die forschende Industrie genügend qualifizierte Medizinstatistiker finden.

---

### Was ist eigentlich ...?

#### **... evidenzbasierte Medizin?**

Aufgrund der Flut medizinisch-wissenschaftlicher Publikationen wird es für den einzelnen Arzt zunehmend schwieriger, den Überblick über alle relevanten Ergebnisse klinischer Studien zu behalten. Medizinische Entscheidungen trifft er meist auf der Basis seines individuellen Fachwissens und seiner subjektiven Erfahrungen. Hier setzt die Methode der evidenzbasierten Medizin (EBM) an. Um Arztentscheidungen stärker wissenschaftlich zu begründen, zu objektivieren und transparent zu machen, müssen sie durch die besten zur Verfügung stehenden Erkenntnisse aus der systematischen Forschung gestützt werden. Als Instrument der Objektivierung und Entscheidungsfindung ist EBM geeignet, die Qualität medizinischer Behandlungen zu sichern und zu verbessern.

Das seit Anfang der neunziger Jahre bestehende internationale Netzwerk Cochrane Collaboration (CC)

hat es sich zur Aufgabe gemacht, systematische Übersichtsarbeiten, so genannte Reviews, zu Fragestellungen der medizinischen Praxis zu erstellen. Diese sollen einer breiten Fachöffentlichkeit in elektronischer Form zur Verfügung gestellt werden. Um eine objektive Bewertung von Therapien zu ermöglichen, werden weltweit vorhandene Studien zur Wirksamkeit medizinischer Verfahren aufgearbeitet. Die Reviews stellen damit ein wichtiges Bindeglied zwischen klinischer Forschung und Versorgung dar. In Deutschland wird die CC offiziell durch das 1997 gegründete Deutsche Cochrane Zentrum (DCZ) in Freiburg vertreten. Das BMBF fördert das DCZ seit 1998 mit insgesamt ca. 1,2 Millionen Euro.

#### **Weitere Informationen:**

[www.ebm-netzwerk.de](http://www.ebm-netzwerk.de)

[www.cochrane.de/deutsch/](http://www.cochrane.de/deutsch/)

Was ist eigentlich ...?

### ... ein Schmerzgedächtnis?

Das zentrale Nervensystem besitzt die Fähigkeit, sich starke oder lang anhaltende Schmerzen zu merken. Sie beruht darauf, dass jeder Schmerz bei seinem Weg durch peripheres und zentrales Nervensystem eine Art Spur hinterlässt. Das Gehirn speichert diese Gedächtnisspur des Schmerzes und kann sie zu einem späteren Zeitpunkt wieder abrufen. Zur Anlage eines solchen Schmerzgedächtnisses kann bereits eine kurze, schmerzhaft Reizung ausreichen. Sie führt zu molekularen Änderungen der Nervenzellen und zu neuen Verschaltungen der Schmerzverarbeitung im Rückenmark und im Gehirn. Wiederholte Schmerzimpulse bewirken, dass das Nervensystem sensibler auf nachfolgende Schmerzreize anspricht – die Nervenzellen reagieren „lernend“. Schmerzsignale

werden nun schon bei schwachen Reizen – beispielsweise bei Berührung oder Kälte – oder sogar ohne jeglichen Reiz an das Gehirn weitergeleitet. Das Schmerzgedächtnis ist ein vollkommen normaler Vorgang und tritt nach jeder Verletzung für einige Stunden bis wenige Tage auf. Wenn die normale Rückbildung des Schmerzgedächtnisses (das „Vergessen“) ausbleibt, können sich die Schmerzen in seltenen Fällen von ihren auslösenden Ursachen lösen und chronisch werden.

Im BMBF-geförderten Forschungsnetzwerk Neuropathischer Schmerz werden zurzeit u. a. die grundlegenden Mechanismen der Schmerzempfindung und des Schmerzgedächtnisses erforscht.

#### Impressum

##### Herausgeber

Bundesministerium für Bildung  
und Forschung (BMBF)  
Referat Gesundheitsforschung  
53170 Bonn  
www.bmbf.de

##### Gestaltung

MasterMedia, Hamburg

##### Druck

Erlar+Pless GmbH, Hamburg

##### Bildnachweis

Getty Images: Titel (oben)  
BMBF: Titel (unten)

##### Redaktion

DLR-Projektträger Gesundheitsforschung des BMBF  
Monika Bürvenich  
Dr. Brigitte Hirner  
Südstraße 125  
53175 Bonn  
Tel.: 0228/38 21-1 99  
Fax: 0228/38 21-2 57  
E-Mail: monika.buervenich@dlr.de

##### MasterMedia

Dr. Cordula Schulte zu Sodingen  
Bodelschwinghstraße 17  
22337 Hamburg  
Tel.: 040/50 71 13-55  
Fax: 040/59 18 45  
E-Mail: schulte@mastermedia.de