

Roadmap

*für das Gesundheitsforschungsprogramm
der Bundesregierung*

Impressum

Herausgeber

Gesundheitsforschungsrat (GFR)
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF)

Redaktion

Geschäftsstelle des GFR
Projektträger Gesundheitsforschung im DLR
Redaktionsschluss: August 2007

Gestaltung

MasterMedia GmbH, Hamburg

Druckerei

Dürmeyer GmbH, Hamburg

Nähere Informationen

Geschäftsstelle des GFR
Projektträger Gesundheitsforschung im DLR
Dr. Marianne Kordel-Bödigheimer
Dr. Anne Lücke
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: 0228 3821-137 / -198
Fax: 0228 3821-257
E-Mail: marianne.kordel@dlr.de / anne.luecke@dlr.de
Internet: <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1191.php>

Bonn/Berlin, September 2007



Roadmap

***für das Gesundheitsforschungsprogramm
der Bundesregierung***



Vorwort der Kerngruppe

Der Gesundheitsforschungsrat (GFR) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) hat im November 2004 in Vorbereitung auf die Ausgestaltung des neuen Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung nach eingehender Diskussion beschlossen, eine Roadmap zu erarbeiten. Sie soll eine Orientierung auf dem Weg zu den zukünftig wichtigen Themen der Gesundheitsforschung bieten.

Als wichtig wurden Themen angesehen, die

- durch einen gezielten Einsatz zusätzlicher Ressourcen wesentliche Erkenntnisfortschritte erwarten lassen,
- zu Verbesserungen in der Diagnostik, Therapie, Prävention oder Rehabilitation relevanter Krankheitsbereiche führen,
- Impulse für die Entwicklung neuer Produkte geben und somit wirtschaftliche Entwicklungschancen anstoßen können.

Identifiziert werden sollten insbesondere solche Themenfelder, in denen Deutschland durch eine gezielte Förderung eine im internationalen Vergleich herausragende Stellung einnehmen oder eine bereits sehr gute Position weiter ausbauen kann.

Für die Planung und Steuerung der Erarbeitung der Roadmap hat der Gesundheitsforschungsrat eine Kerngruppe benannt – vier Mitglieder aus seinem Kreis (s. Seite 20).

Uns, den Mitgliedern der Kerngruppe, war klar, dass eine derartige Roadmap nur durch eine breite Expertenbewertung verlässliche Ergebnisse und ausreichende Akzeptanz erbringen kann. Deshalb bestand der Prozess der Roadmap-Erarbeitung aus einer schriftlichen Befragung von knapp 900 Teilnehmern und einer anschließenden Bewertung der genannten Themen durch sechs Arbeitsgruppen mit insgesamt 110 Teilnehmern aus Wissenschaft und Wirtschaft (s. Seite 21ff.). Während die schriftliche Befragung auf die Identifizierung und Begründung wichtiger Forschungsthemen fokussiert war, galt es in den Arbeitsgruppen, die vorgeschlagenen Themen einer kritischen Prüfung hinsichtlich ihres Innovationsbeitrages für die Forschung, für die Versorgung und für wirtschaftliche Entwicklungschancen zu unterziehen. Die Arbeitsgruppen hatten zudem die Aufgabe, die Realisierungschancen für ein Forschungsthema in Deutschland einzuschätzen und eine Priorisierung der Themen zu erarbeiten.

In der Planung der Vorgehensweise gingen wir davon aus, dass die Aufgaben der Roadmap-Erstellung nur interaktiv in überschaubaren Arbeitsgruppen geleistet werden können. Für jede Arbeitsgruppe wurden Wissenschaftler mit unterschiedlicher Schwerpunktbildung ausgewählt: Persönlichkeiten mit Ausrichtung auf Grundlagenforschung, mit Schwerpunkt in der klinischen Forschung, mit Ausrichtung auf die Versorgungsforschung und Epidemiologie. Des Weiteren wurden Vertreter aus der Wirtschaft einbezogen.

Es wurden Arbeitsgruppen für die folgenden sechs großen Krankheitsgebiete gebildet:

- Muskuloskelettale Erkrankungen
- Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen
- Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen
- Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen
- Krebserkrankungen
- Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane

Für die Ausrichtung der Arbeitsgruppen auf diese Krankheitsgebiete waren letztendlich folgende Gründe ausschlaggebend: Das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung ist wesentlich auf klinische Forschung ausgerichtet. Es ist somit auch nahe liegend, die Perspektive auf klinische Themenbereiche und insbesondere auf die großen Volkskrankheiten zu legen, die in hohem Maße das vorhandene Krankheitsleid und den größten Teil des gesellschaftlichen Aufwandes repräsentieren, der für Krankheit und durch Krankheit verlorene Lebensjahre zu veranschlagen ist.

Jenseits der Dienstleistungsfunktion für das Gesundheitsforschungsprogramm und der Fokussierung auf Krankheitsleid und Krankheitslast gab es einen weiteren Gesichtspunkt, der unsere Entscheidung für die Organisation der Roadmap-Erstellung nach Krankheitsgebieten beeinflusst hat: Es besteht ein markanter Bruch zwischen der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung. Erkenntnisse in der Grundlagenforschung finden zu langsam und zu wenig Eingang in die klinische Forschung. Sie werden nicht ausreichend danach bewertet, ob mit ihrer Hilfe Krankheiten besser verstanden, früher erkannt, von vornherein verhütet und vor allem auch geheilt werden könnten. Manche Umwege in der Grundlagenforschung könnten bei besserem Wissen der klinischen

Fragestellung vermieden und manches Forschungsprojekt von vorneherein zielgenauer angelegt werden. In der Translation der Grundlagenforschung über die klinische Forschung in die Anwendung liegt eine besondere Herausforderung für eine effektive und effiziente Gesundheitsforschungspolitik.

Auch wenn viele Experten an der Erstellung der Roadmap mitgewirkt haben, ist dies kein Ausweis für eine unbezweifelbare Richtigkeit. Trotz aller Sorgfalt bei der Erstellung ist nicht auszuschließen, dass Themen aus einer anderen Perspektive anders priorisiert und gewichtet werden können, und dass neue wichtige Themen auftauchen, die heute in ihrer Bedeutung noch nicht einschätzbar sind. Die Halbwertszeit derartiger Prospektionen darf nicht zu hoch angesetzt werden. Es wird sich auch nie vermeiden lassen, dass die Bedeutungsabschätzung von Themen vom Standpunkt bzw. den Interessensgesichtspunkten des Betrachters abhängen. Eine Nutzung der Roadmap als ein generelles Trenninstrument in „Wichtiges“ und „Unwichtiges“ bei Auswahl, Begutachtung oder Förderentscheidungen von Forschungsthemen fände nicht unsere Zustimmung. Keine Förderorganisation, keine Forschungsinstitution und kein Wissenschaftler sind einer eigenen Bewertung und Entscheidung über Themenwahl enthoben; die Roadmap kann dabei immer nur Orientierungen, Überblick und Anregungen bieten.

In der Roadmap sind Stärken und Schwächen der Gesundheitsforschung in Deutschland nur in Bezug auf das Aufgreifen bzw. die Fortführung von Forschungsthemen benannt. Aus methodischen Gründen konnte die Bewertung nur in einigen Fällen durch bibliometrische Analysen zusätzlich untermauert werden. Die Roadmap beinhaltet auch keine Strukturanalyse der Gesundheitsforschung in Deutschland, bei der die Rahmenbedingungen, Strukturen der Forschungsinstitutionen und Finanzierungsmodalitäten kritisch beleuchtet werden. Dies ist in anderen Stellungnahmen insbesondere des Wissenschaftsrates (WR), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und auch des Gesundheitsforschungsrates (GFR) bereits ausreichend dokumentiert.¹

Wir hoffen, dass die Ergebnisse der Roadmap bei der Neufassung bzw. Weiterentwicklung des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung hilfreiche Orientierung bieten und von den Verantwortlichen im Bundesministerium für Bildung und Forschung in Fragen der Ausstattung des Programms und seiner Ausrichtung in Förderschwerpunkten intensiv zu Rate gezogen werden. Wir hoffen darüber hinaus, dass andere Einrichtungen der Gesundheitsforschung, Förderinstitutionen, Forschungsinstitute und auch medizinische Fakultäten in der Ausrichtung ihrer Förder- oder Forschungsstrategien Orientierungen und Anregungen in der Roadmap

finden werden. Wir danken den vielen Akteuren, die sich engagiert und mit Zeit- und Arbeitseinsatz an der Erstellung der Roadmap beteiligt haben.

Wir danken weiterhin dem BMBF, das in zweifacher Weise wesentlich die Realisierung der Roadmap ermöglicht hat: Es hat die Kosten für die Planung, Durchführung, Dokumentation und für die Veröffentlichung übernommen. Das BMBF hat mit dem Gesundheitsforschungsprogramm dem Roadmap-Prozess eine Anwendungsbasis vorgegeben, ohne die das ganze Vorhaben und die engagierte Mitarbeit der vielen Wissenschaftler nicht möglich gewesen wäre. Es war eine mutige und hoffentlich auch erfolgreiche und damit zukunftsweisende wissenschaftspolitische Entscheidung des BMBF, die Ausgestaltung eines Forschungsförderprogramms wesentlich auf einen bottom-up-Prozess zu gründen.

Wir danken schließlich dem Projektträger Gesundheitsforschung im DLR, der im Auftrag des BMBF in hervorragender Weise die gesamte Logistik, die Dokumentation und die erforderlichen Analysen bewältigt hat.

Guido Adler
Rudi Balling
Karl Einhüpl
Werner Seeger

¹ Referenzen:

- *WR: Empfehlungen zu forschungs- und lehrförderlichen Strukturen in der Universitätsmedizin, Januar 2004 (Drs. 5913/04)*
- *Dokumentation zum Workshop: „Hochschulmedizin der Zukunft: Ziele und Visionen für die klinische Spitzenforschung“, gemeinsamer Workshop von BMBF, DFG und Wissenschaftsrat am 10./11.05.2004 in Berlin (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Hochschulmedizin_der_Zukunft.pdf)*
- *Kernforderungen des Workshops: „Hochschulmedizin der Zukunft: Ziele und Visionen für die klinische Spitzenforschung“ vom 10./11.05.2004 (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Hochschulmedizin_der_Zukunft_Kernforderungen.pdf)*
- *Förderung des Wissenschaftlichen Nachwuchses für die Hochschulmedizin; Positionspapier der Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung des Wissenschaftlichen Ausschusses des Gesundheitsforschungsrates des BMBF vom 08.03.2004 (<http://www.pt-dlr.de/pt/gf/GFR/Nachwuchs.pdf>)*
- *Auswirkungen der 12.-14. Novelle des Arzneimittelgesetzes auf nicht kommerzielle klinische Studien. Wichtigste Ergebnisse des GFR-Workshops vom 30.11./01.12.2006. (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/00_Zusammenfassung_GFR.pdf)*
- *WR: Allgemeine Empfehlungen zur Universitätsmedizin, Juli 2007 (Drs. 7984-07)*

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	8
2.	Einführung	12
2.1.	Hintergrund und Ausgangslage	12
2.2.	Ziele des Roadmap-Prozesses	13
2.3.	Vergleichbare Initiativen	13
3.	Verfahren	16
3.1.	Ablauf des Verfahrens	16
3.2.	Erhebungs- und Analysemethoden	17
3.3.	Zusammensetzung der Gremien und Arbeitsgruppen	20
4.	Ausgewählte Forschungsthemen	28
4.1.	Muskuloskeletale Erkrankungen	28
4.1.1.	Priorisierte Themen	31
4.1.2.	Weitere wichtige Themen	35
4.2.	Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	42
4.2.1.	Priorisierte Themen	44
4.2.2.	Weitere wichtige Themen	51
4.3.	Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen	56
4.3.1.	Priorisierte Themen	58
4.3.2.	Weitere wichtige Themen	65
4.4.	Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	68
4.4.1.	Priorisierte Themen	70
4.4.2.	Weitere wichtige Themen	75
4.5.	Krebserkrankungen	78
4.5.1.	Priorisierte Themen	81
4.5.2.	Weitere wichtige Themen	88
4.6.	Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	96
4.6.1.	Priorisierte Themen	99
4.6.2.	Weitere wichtige Themen	110
4.7.	Querschnittsthemen	115
	Anhang	118
	Übersicht über die Ressourcen aller Krankheitsbereiche	118
	Tabellen	119
	Abkürzungen	120

1. Zusammenfassung

Die Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung ging von der Frage aus: Welches sind die für die nächsten Jahre voraussichtlich wichtigen Forschungsthemen in der Gesundheitsforschung, die in Deutschland erfolgreich bearbeitet werden können? Im Hinblick auf die Neufassung des Gesundheitsforschungsprogramms hatte der Gesundheitsforschungsrat (GFR) im November 2004 dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) einen solchen Planungsprozess empfohlen. Als wichtig wurden solche Themen angesehen,

- von denen wesentliche Erkenntnisfortschritte erwartet werden,
- die mittelbar oder unmittelbar zu Verbesserungen in der Diagnostik, Therapie oder Prävention wichtiger Krankheitsbereiche führen und
- von denen Impulse für die Entwicklung neuer Produkte oder Dienstleistungen ausgehen.

Identifiziert werden sollten insbesondere solche Themenfelder, deren Bearbeitung in circa fünf bis zehn Jahren maßgebliche Fortschritte in mindestens einer dieser Dimensionen erwarten lassen und in denen Deutschland durch eine gezielte Förderung eine im internationalen Vergleich herausragende Stellung erlangen bzw. seine gute Position weiter ausbauen kann.

Eine leistungsfähige Gesundheitsforschung ist die Voraussetzung für eine effektive und qualitativ hochwertige medizinische Versorgung. Ohne Gesundheitsforschung gibt es keine medizinischen Fortschritte in der Heilung von Krankheiten – von denen heute noch viele unheilbar sind – und in der Linderung von Krankheitsleid. Ohne Gesundheitsforschung ist auch das bereits erreichte hohe Niveau der gesundheitlichen Versorgung nicht zu halten. Dabei gilt es, die nationalen Forschungsanstrengungen auf international wettbewerbsfähigem Niveau zu betreiben und die Ressourcen so effektiv wie möglich einzusetzen. Mit dem Roadmap-Verfahren wurde analysiert, welchen Beitrag Deutschland zu den oben formulierten drei Zielen leisten kann, wie die Forschung in Deutschland aufgestellt ist, wo hierzulande die Stärken und das Potenzial der Gesundheitsforschung oder auch Lücken bestehen, damit Deutschland innerhalb der EU bzw. international einen gewichtigen Beitrag leisten kann. Das Ergebnis ist für Deutschland spezifisch.

Etwa zeitgleich oder kurz vorher haben auch andere Länder Initiativen zur Forschungsvorausschau und Forschungsplanung durchgeführt, z. B.

- das European Strategy Forum for Research Infrastructure (ESFRI), das 2006 seinen Bericht zur „Roadmap für Europäische Forschungsinfrastrukturen“ veröffentlichte;
- das französische Ministerium für Wirtschaft, Finanzen und Industrie, das im Jahr 2006 seine Studie „Technologies clés 2010“ vorstellte;
- das britische Office of Science and Innovation, das dem Wissenschaftsberater der britischen Regierung untersteht und 2002 ein mehrjähriges Foresight Programm startete;
- die National Institutes of Health in den USA, deren Roadmap 2002 gestartet wurde.

Die genannten internationalen Initiativen variieren in der Breite ihrer Betrachtung. Der Ansatz des Gesundheitsforschungsrates, ein nationales Fachprogramm in Gänze durch einen Vorausschau-Prozess mitzugestalten, ist einzigartig. Vergleicht man die genannten Themen aus diesen Initiativen mit denen aus dem Roadmap-Prozess für das deutsche Gesundheitsforschungsprogramm, so werden gleichartige internationale Entwicklungstendenzen und -notwendigkeiten erkennbar. Dazu zählen die translationale Forschung, die Ernährungsforschung, die innovative Bildgebung, Biobanken, Tiermodelle, die Impfstoffforschung und die Hirnforschung.

Das Konzept zur Durchführung der Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm haben vier vom GFR benannte Wissenschaftler aus seinem Kreis (im Folgenden „Kerngruppe“ genannt) unterstützt durch das BMBF, Fachreferat Gesundheitsforschung, sowie durch den vom BMBF beauftragten DLR-Projektträger Gesundheitsforschung erarbeitet.

Dieser Kerngruppe oblag die Begleitung und Steuerung des gesamten Prozesses. Zur Durchführung wurden sechs auf die im Hinblick auf Morbidität und Mortalität wichtigsten Krankheitsgebiete – die kleineren Fächer wurden soweit wie möglich unter den großen Themen abgehandelt, da viele Bezüge bestehen – ausgerichtete Arbeitsgruppen gebildet:

- Muskuloskelettale Erkrankungen
- Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen
- Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen
- Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen
- Krebserkrankungen
- Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane

In die Arbeitsgruppen wurden insgesamt 110 Wissenschaftler¹ mit unterschiedlichen Forschungsschwerpunkten (z. B. Grundlagenforschung, klinische Forschung, Präventionsforschung, operative/konservative Richtungen, Versorgungsforschung, Epidemiologie) berufen. Für die Auswahl waren die fachliche Breite und fachübergreifende Gesichtspunkte leitend. Zur Findung der Forschungsthemen wurde eingangs eine schriftliche Umfrage unter knapp 900 Wissenschaftlern aus Universitäten, außeruniversitären Forschungseinrichtungen und der Industrie in Deutschland im Online-Verfahren durchgeführt. (Der Rücklauf betrug im Mittel der sechs Arbeitsgruppen 36 Prozent.) In den Arbeitsgruppen wurden über die Themenfindung hinaus alle vorgeschlagenen Themen einer kritischen Prüfung hinsichtlich ihres Innovationsbeitrages für die Forschung, für die Versorgung und für wirtschaftliche Entwicklungschancen auch im internationalen Vergleich unterzogen. Zudem schätzten die Arbeitsgruppen die Realisierungschancen für die Forschungsthemen in Deutschland ein und erarbeiteten eine Priorisierung der Themen (Peer-Review-Verfahren). Neben der Bewertung durch die Wissenschaftler wurden verfügbare Daten zu den finanziellen Ressourcen der Drittmittelförderung und der institutionellen außeruniversitären Forschung in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2005 sowie zum Teil bibliometrische Analysen hinzugezogen.

Bei der Auswahl der Forschungsthemen sind sowohl fachspezifische als auch fachübergreifende oder methodisch orientierte Querschnittsthemen identifiziert worden. Insgesamt haben die Arbeitsgruppen 74 Forschungsthemen vorgeschlagen und ausgearbeitet, darunter 16 Querschnittsthemen.

Die von den einzelnen Arbeitsgruppen priorisierten Forschungsthemen (Tabelle 1) und Querschnittsthemen (Tabelle 2) sind nachfolgend aufgeführt. Die Ausarbeitung der Themen ist in den Kapiteln 4.1. bis 4.6. detailliert dargestellt. Jedes Kapitel zu den einzelnen Krankheitsschwerpunkten wird mit einem Abschnitt „Hintergrund und Perspektiven“ eingeführt, in dem auch eine Zusammenfassung der vorgeschlagenen Themen enthalten ist. Die von den verschiedenen Arbeitsgruppen vorgeschlagenen Querschnittsthemen sind in Kapitel 4.7. zusammengefasst.

¹ Die in dieser Publikation verwendete Sprachform („Wissenschaftler“ u. ä.) dient der leichteren Lesbarkeit und meint immer auch das andere Geschlecht.

Tabelle 1: Priorisierte Forschungsthemen

Arbeitsgruppen und jeweilige Forschungsthemen	Seite
AG Muskuloskelettale Erkrankungen	
Molekulare Mechanismen von Entzündung und Regeneration	31
Stammzellen und molekulare Signalwege bei der Entwicklung, Aufrechterhaltung und Regeneration mesenchymaler Gewebe	32
Translationale Forschung zu Frakturheilung, Knochendefekten und Osteoporose	33
Evaluation komplexer Therapiestrategien bei muskuloskelettalen Erkrankungen unter Alltagsbedingungen	34
AG Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	
Nutritive und hormonelle Regulation der Nahrungsaufnahme: das Gehirn als Ziel anti-adipöser und anti-diabetischer Therapie	44
Molekulare Wirkungsweisen von Nahrungsinhaltsstoffen	46
Entwicklung, Degeneration und Regeneration hormonproduzierender Zellen	47
Fetale und frühkindliche Prägung: Bedeutung für die Entwicklung von Adipositas, Diabetes und anderen chronischen Erkrankungen	48
Ernährungsverhalten: Mechanismen, Umsetzungsstrategien und ökonomische Konsequenzen	49
Mitochondrien, Energiestoffwechsel und Altern	50
AG Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen	
Charakterisierung, Regulation und therapeutischer Nutzen von zirkulierenden und gewebebeständigen Stammzellen	58
Bio-Hybrid-Organ – Apparativer Organersatz und Tissue Engineering	59
Risikoprädiktion und individualisierte Therapie	60
Molekulare Diagnostik: Bildgebung und Biomarker	62
Therapeutisch einsetzbare molekulare Zielstrukturen: Identifikation und präklinische Validierung	63
Remodellierung einschließlich Organfibrosierung und reverse Remodellierung bei chronischen Erkrankungen	63
Subklinische Fehlfunktion von Herz, Lunge, Niere und metabolischem System – Risikopotenzierung durch Wechselwirkungen	65
AG Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	
Targets für anti-infektive Therapien	70
Identifizierung von Immuneffektorprogrammen zur Verbesserung der Immunprophylaxe und -therapie	71
Genetische Determinanten der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten	72
Krankheitslast durch Infektionen und Wirksamkeit von populationsbezogenen Interventionen – Epidemiologische Studienansätze und Vernetzung von Daten	73
Entwicklung neuer Tiermodelle	74
AG Krebserkrankungen	
Migration, Invasion, Metastasierung, Tumorstammzellen, Dormancy	81
Therapieresistenz, Sensitivität	81
Tumor-Wirt-Beziehung, Mikroenvironment, Alter, Seneszenz	83
Immuntherapie, Gentherapie und Tumorstammzellinierung	84
Langzeitüberleben und Therapiefolgen	85
Clinical Genomics: Implementierung von diagnostischen Methoden in Studien; prädiktive und prognostische genetische und transkriptionelle Muster (Signaturen)	86
Innovative Bildgebung	86

AG Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	
Physiologie und Pathologie synaptischer Prozesse	99
Neurobiologie und Psychobiologie von aggressivem, impulsivem und Suchtverhalten	100
Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen	102
Neurosensirik:	
– Degenerative Netzhauterkrankungen	103
– Sensorineurale Schwerhörigkeit und Vestibulopathie	104
Altersabhängige funktionelle Hirnentwicklung und ihre Störungen im Hinblick auf Lern- und Gedächtnisprozesse:	
– Neurobiologie und Pathologie von Lernen und Gedächtnis	105
– Strukturelle und funktionelle Hirnentwicklung und ihre Störungen	106
Neurostimulation und Neurobionik:	
– Neurobionik	108
– Grundlagen der Neuromodulation durch Stimulation	109

Tabelle 2: Querschnittsthemen

Klinische Methodenentwicklung	115
Langzeitstudien, Kohortenbildung, Biobanken	
Krankheitslast (z. B. durch Infektionen) und Wirksamkeit von populationsbezogenen Interventionen – Epidemiologische Studienansätze und Vernetzung von Daten	
Innovative Bildgebung	
Molekulare Diagnostik: Bildgebung und Biomarker	
Clinical Genomics: Implementierung von diagnostischen Methoden in Studien; prädiktive und prognostische genetische und transkriptionelle Muster (Signaturen)	
Organübergreifende translationale Forschung	116
Therapeutisch einsetzbare molekulare Zielstrukturen	
Entwicklung von neuen geeigneten Tiermodellen	
Entzündungsbedingte Organfibrosierung	
Remodellierung einschließlich Organfibrosierung und reverse Remodellierung bei chronischen Erkrankungen	
Organregeneration durch Stammzellen	
Zellalterung	
Individualisierte Medizin	
Versorgungsforschung	116
Forschung zur Implementierung des aktuellen Wissens zu chronischen Erkrankungen in die Routineversorgung	
Forschung zum Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Praxis	
Evaluation von multimodalen Therapiekonzepten	
Palliativmedizin	

2. Einführung

2.1. Hintergrund und Ausgangslage

Eine leistungsfähige Gesundheitsforschung heute ist Voraussetzung für eine effektive und qualitativ hochwertige medizinische Versorgung morgen. Ohne Gesundheitsforschung gibt es nicht nur keine medizinischen Fortschritte in der Heilung von Krankheiten, von denen heute noch viele unheilbar sind, und in der Linderung von Krankheitsleid. Ohne Gesundheitsforschung ist auch das bereits erreichte hohe Niveau der gesundheitlichen Versorgung nicht zu halten. Neue Krankheiten, neue oder veränderte Erreger, neue Übertragungs- oder Verbreitungswege von Krankheiten, neue Umwelteinflüsse und veränderte Lebensweisen sowie der veränderte Altersaufbau in der Bevölkerung, der mit der Ausprägung besonderer Gesundheitsprobleme einhergeht, und nicht zuletzt bestehende und entstehende Fehlallokationen im System der gesundheitlichen Versorgung bedrohen den Bestand des Erreichten und machen ständige Forschungsanstrengungen erforderlich.

Die heutige Wissenschaftsentwicklung beschert uns vielfältige neue Ansätze, um Bedingungen und Prozesse der Entstehung und des Verlaufs von Krankheiten besser zu verstehen. Damit werden auch vielfältige neue Forschungsmöglichkeiten eröffnet, um neue und verbesserte medizinische Handlungskonzepte in Diagnose, Therapie und Prävention von Krankheiten zu gewinnen. Die moderne biologische Forschung ist dabei eine wichtige Quelle für innovative Technologien in der Medizin, insbesondere zur Aufklärung von Krankheitsprozessen. Dabei hat die Anwendung molekularbiologischer Methoden und Erkenntnisse auf medizinische Probleme in besonderem Maße die Forschung und Entwicklung in vielen Bereichen revolutioniert. Neben der Molekularbiologie und der molekularen Medizin haben auch andere lebenswissenschaftliche Forschungsgebiete, vor allem die Zell- und Entwicklungsbiologie, die Biophysik und Bioinformatik das Gesicht der heutigen Medizin geprägt und neue Zugänge zu bisher unlösbaren Problemen der Krankenversorgung gebahnt. Es sind jedoch noch erhebliche Anstrengungen nötig, um bestehende inhaltliche und methodische Probleme zu überwinden und das breite Spektrum potenzieller Anwendungsmöglichkeiten für die Patientenversorgung zu erschließen.

Wenn Deutschland weiterhin eine wichtige Rolle im internationalen Wettbewerb auf dem Gebiet der Gesundheitsforschung spielen und seinen Beitrag zum medizinischen Fortschritt leisten will, gilt es, die nationalen Forschungsanstrengungen auf

international wettbewerbsfähigem Niveau zu betreiben und die Ressourcen so effektiv wie möglich einzusetzen. Dazu gehört es auch, sich über die Art und Weise der Auswahl der Forschungsthemen Gedanken zu machen, auf die Forschungsorganisationen oder Forschungsförderer ihre Ressourcen lenken. Ziel des Roadmap-Verfahrens war daher, zu analysieren, welchen Beitrag Deutschland im internationalen Wettbewerb leisten kann und wo die Stärken und das Potenzial der Gesundheitsforschung in Deutschland liegen.

In der Roadmap wird der Begriff „Gesundheitsforschung“ in einem weiten Bedeutungsumfang verwendet. Er umfasst sowohl die biomedizinische Grundlagenforschung als auch die klinische Forschung. Darüber hinaus schließt er sowohl medizintechnische Forschungsaspekte als auch epidemiologische, sozialwissenschaftliche und ökonomische Forschung sowie Versorgungsforschung ein, soweit sie zum Erhalt, zur Wiederherstellung von Gesundheit oder zur Prävention oder Rehabilitation von Krankheiten beitragen oder Erkenntnisse zur Verbesserung der Organisation des Gesundheitswesens und dessen Versorgungsprozessen erbringen. Gesundheitsforschung zielt primär auf die Anwendung beim Menschen: Erkenntnisse der Grundlagenforschung sollen für das ärztliche Handeln nutzbar gemacht und – umgekehrt – Beobachtungen und Fragen aus der Versorgungspraxis in die Grundlagenforschung eingebracht werden. Dabei rückt der heute mit „Translationsforschung“ bezeichnete Bereich in den Vordergrund. Darunter wird die Forschung am Übergang von der Präklinik zur Klinik verstanden. Dazu gehören sowohl Untersuchungen im präklinischen Bereich (z. B. Zellkultur, Tiermodelle) als auch die klinische Validierung in Form von klinischen Studien der Phase I bis III. Inhaltlich geht es dabei um Forschung mit dem Ziel, Aussagen zu den möglichen Erfolgchancen einer Substanz oder eines therapeutischen oder diagnostischen Verfahrens im klinischen Bereich zu gewinnen. Außerdem schließt Translation auch das Ziel der Weiterentwicklung von Forschungsergebnissen in Gesundheitsprodukte ein, also auch die Nutzung von Forschungsergebnissen für die Herstellung pharmazeutischer und medizintechnischer Produkte.

Je besser die Translation gelingt, desto eher werden Forschungsergebnisse für verbesserte medizinische Handlungskonzepte und neue, die gesundheitliche Versorgung unterstützende Produkte zur Verfügung stehen und so helfen, die Gesundheit der Bevölkerung zu verbessern.

2.2. Ziele des Roadmap-Prozesses

Die Roadmap zielt darauf, eine systematische Fundierung zur Weiterentwicklung des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung zu liefern. Sie sollte daher unter Nutzung breiten wissenschaftlichen Sachverständes die heute absehbaren Herausforderungen an die Gesundheitsforschung für die nächsten fünf bis zehn Jahre eruieren. Sie zielt dabei auf die Benennung derjenigen Forschungsthemen, die im Sinne der Machbarkeit und Umsetzbarkeit in innovative Produkte sowie mit Blick auf zu erwartende Verbesserungen in der Krankenversorgung Priorität erhalten sollen. In der Beschreibung und Begründung der Forschungsthemen sollten spezifische Voraussetzungen aufgenommen werden, die für die Zielerreichung notwendig sind. Es sollten Teilaufgaben bzw. Aufgabenschritte, methodische Ansätze und ggf. auch Vorgehenswege benannt werden, die als besonders aussichtsreich angesehen werden für

- einen wissenschaftlichen Durchbruch/die Aufklärung eines grundlegenden Mechanismus/die Überwindung von gravierenden Hürden,
- eine direkte Nutzbarkeit in der Krankheitsbekämpfung oder Krankheitsvermeidung,
- eine konkrete Verwertungsmöglichkeit in der Industrie oder im Dienstleistungsbereich.

Dabei sollte berücksichtigt werden, wie die Forschung in Deutschland aufgestellt ist, wo hierzulande die Stärken und das Potenzial der Gesundheitsforschung oder auch Lücken und besondere Herausforderungen bestehen. Mit diesem Prozess sollte in einem bottom-up-Verfahren eine solide wissenschaftsbasierte Grundlage primär für die Erstellung des neuen Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung gelegt werden.

2.3. Vergleichbare Initiativen

Parallel zur Entwicklung der Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung waren bzw. sind auch in anderen Ländern nationale sowie internationale Organisationen dabei, die Erfordernisse für die Weiterentwicklung der Forschung zu eruieren. Einige dieser Aktivitäten, die für die deutsche Gesundheitsforschung relevant sind, werden nachfolgend aufgeführt.

Europäische und multilaterale Initiativen

Die WHO-Studie „Priority Medicines for Europe and the World“ (<http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/final18october.pdf>) hat 2004 diejenigen Krankheitsbereiche aufge-

zeigt, für die die höchste Krankheitslast besteht und denen deshalb aus gesundheitspolitischer Sicht besondere Bedeutung zukommt.

Das European Strategy Forum for Research Infrastructure (ESFRI) setzt in seinem 2006 veröffentlichten Bericht zur „Roadmap für Europäische Forschungsinfrastrukturen“ (<http://www.eubuero.de/arbeitsbereiche/infrastrukturen/esfri>) für den Bereich Biomedizin und Lebenswissenschaften die folgenden sechs Schwerpunkte, die in den kommenden Jahren umgesetzt werden sollen:

- Infrastruktur für Translationale Forschung (EATRIS, European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine)
- Biobanken (European Biobanking and Biomolecular Resources)
- Mausmodelle für menschliche Krankheiten (Infrafrontier, Distributed infrastructure for the archiving and phenotyping of mice as models for studying human diseases)
- Netzwerk von Klinischen Studienzentren (Infrastructures for clinical trials and biotherapy)
- Netzwerk von Zentren für integrierte Strukturbiologie (Integrated structural biology infrastructure)
- Bioinformatik-Infrastruktur (Shared platform for data resources in the life sciences)

Die Technologieplattform „Innovative Medicines Initiative“ (IMI) (<http://www.imi-europe.org>) ist eine Initiative der EU Kommission und der European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), die zum Ziel hat, die Entwicklung neuer Medikamente effizienter zu gestalten. Sie wurde 2003 ins Leben gerufen. Vor dem Hintergrund der hohen Ausfallrate bei der Entwicklung neuer Medikamente wurde eine „Strategic Research Agenda“ erstellt, die die wichtigsten Probleme der biomedizinischen Forschung identifiziert, Strategien für deren Lösung und einen Fahrplan für deren Umsetzung enthält. Als wichtigste Themen der Agenda wurden

- Safety,
- Efficacy,
- Knowledge Management und
- Education

herausgearbeitet.

Eine wissenschaftliche bottom-up-Initiative europäischer Neurowissenschaftler (European Brain Council) legte 2006 ein „Consensus Document on European Brain Research“ vor (<http://www.europeanbraincouncil.org/projects/Concensus-Doc.htm>), in dem Vorschläge für herausgehobene Felder zur Hirnforschung und zu neurologischen Erkrankungen im Hinblick auf das 7. Forschungsrahmenprogramm der EU gemacht wurden.

Nationale Initiativen

Das Biotechnologie-Programm des BMBF hat im Dezember 2006 eine „FuE-Pipeline in den Life Sciences“ vorgelegt (<http://www.isi.fhg.de/t/projekte/d-rt-fue-pipeline.htm>). Als Forschungsbereiche mit einer überdurchschnittlichen Wachstumsdynamik in Deutschland wurden dort folgende Felder identifiziert:

- Asthma
- Multiple Sklerose
- Leukämie
- Fettleibigkeit
- Osteoporose
- Blutgerinnung
- Perzeption
- Kognition
- Gedächtnis
- Persönlichkeit
- Biomathematik
- Mensch-Maschine-Schnittstelle
- Neuronale Netze
- Aquakultur

Das französische Ministerium für Wirtschaft, Finanzen und Industrie hat im Jahr 2006 in seiner Studie „Technologies clés 2010“ (www.industrie.gouv.fr/liste_index/technocles2010.html) 83 vielversprechende Technologien ausgewählt, darunter 12 aus dem Bereich der Lebenswissenschaften:

- Transgene Organismen
- Zelltherapie
- Proteomik
- Gentherapie
- Funktionelle Genomik
- Hochdurchsatz-Screening-Technologien
- Vektor-Forschung
- Design von monoklonalen Antikörpern
- Rekombinante Impfstoffe
- Gesunde Ernährung
- Kontrolle von Nahrungsmittelallergien
- Imaging und Medizintechnik

Das britische Office of Science and Innovation, das dem Wissenschaftsberater der britischen Regierung untersteht, hat 2002 ein Foresight-Programm (<http://www.foresight.gov.uk/>) gestartet, das im Bereich der Lebenswissenschaften die Bereiche

- Bewältigung der Fettsucht: künftige Möglichkeiten
- Infektionskrankheiten: Vorbereitungen für die Zukunft
- Hirnforschung, Sucht und Drogen

als Schwerpunkte für Foresight-Projekte identifiziert hat. Zu diesen Bereichen wurden und werden Analysen und Bewertungen in einem mehrjährigen Prozess erarbeitet.

Die „NIH-Roadmap für Medizinische Forschung“ der US-amerikanischen National Institutes of Health wurde im Jahr 2002 zum Amtsantritt des neuen Direktors Dr. Zerhouni initiiert. Sie hat sich zum Ziel gesetzt, solche Themenfelder anzugehen, die im Grenzbereich der Institute der NIH oder institutsübergreifend angesiedelt sind. Dafür werden derzeit Mittel in Höhe von ca. 1,5 Prozent des NIH-Budgets veranschlagt. Folgende Schwerpunkte wurden identifiziert:

- Neue Wege zu Entdeckungen
 - Bausteine, biologische Entwicklungswege und Netzwerke
 - Molekulare Bibliotheken und molekulare Bildgebung
 - Strukturbiologie
 - Bioinformatik und rechnerunterstützte (computational) Biologie
 - Nanomedizin
- Forschungsteams der Zukunft
 - Interdisziplinäre Forschung
 - Hochrisiko-Forschung – Innovationspreis des Direktors
 - Public-Private Partnerships
- Umstrukturierung der klinischen Forschung
 - Harmonisierung und Standardisierung der Regulationsprozesse klinischer Forschung
 - Netzwerke für klinische Forschung
 - Informatikinfrastruktur für klinische Forschung und klinische Studien (National Electronic Clinical Trials and Research System (NECTAR))
 - Translationale Forschung
 - Verbesserung der Bewertung des klinischen Outcomes bei chronischen Krankheiten
 - Aus- und Weiterbildung für klinische und multidisziplinäre Forschung

Im Jahr 2004 wurde mit der Umsetzung im Rahmen einzelner Fördermaßnahmen begonnen, die im Einzelnen im Internet (<http://nihroadmap.nih.gov/>) veröffentlicht werden.

Die Übersicht über die genannten Themen lässt internationale Entwicklungstendenzen und -notwendigkeiten erkennbar werden. Diese sind den aus der Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm generierten durchaus vergleichbar, wie z. B. die translationale Forschung oder die Bildgebung, Biobanken, die Entwicklung geeigneter Tiermodelle, innovative Impfstoffe, Forschung zu gesunder Ernährung und Adipositas oder die Hirnforschung. Keine der anderen Untersuchungen kommt jedoch zu Ergebnissen, die ausreichend Orientierung zur Ausgestaltung eines gesamten Forschungsförderprogramms in der Gesundheitsforschung erbringen und dabei die nationalen Besonderheiten berücksichtigen.

3. Verfahren

3.1. Ablauf des Verfahrens

Der Gesundheitsforschungsrat (GFR) berät das BMBF bei übergreifenden Themen der Gesundheitsforschung und bei der Gestaltung des Gesundheitsforschungsprogramms. Er hat auf seiner 22. Sitzung im November 2004 die Erarbeitung einer Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm empfohlen und aus seinem Kreis eine Gruppe von Wissenschaftlern benannt, die das Konzept zur Durchführung der Roadmap unterstützt durch das BMBF entwickeln und den Realisierungsprozess begleiten soll. Dieser Kerngruppe gehörten an: Prof. Dr. Adler, Ulm (Vorsitzender des GFR), Prof. Dr. Balling, Braunschweig (Mitglied des GFR, Sprecher der HGF für den Bereich Gesundheitsforschung), Prof. Dr. Einhäupl, Berlin (Mitglied des GFR, ehemaliger Vorsitzender des Wissenschaftsrates), Prof. Dr. Seeger, Gießen (Mitglied des GFR, Mitglied des Wissenschaftsrates und Vorsitzender von dessen Medizinausschuss).

Nach eingehender Diskussion in der Kerngruppe wurde unter verschiedenen Vorgehensweisen die Bildung von Arbeitsgruppen, die sich auf Krankheitsbereiche beziehen, favorisiert.

Die ausgewählten Krankheitsbereiche¹ sind:

- Muskuloskelettale Erkrankungen
- Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen
- Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen
- Infektionen, chronische Entzündung sowie Hauterkrankungen
- Krebserkrankungen
- Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane

Methodisch stand bei der Erstellung der Roadmap der Peer Review (Experteneinschätzung) im Zentrum (s. Seite 17). Zur Unterstützung wurden auch bibliometrische Verfahren und Ressourcenanalysen herangezogen.

Der Prozess zur Erarbeitung der Roadmap-Empfehlungen verlief in folgenden Schritten:

Tabelle 3: Ablauf des Verfahrens

Prozess-Schritt	Akteure
1. Bildung von auf Krankheitsgebiete ausgerichteten Arbeitsgruppen	Koordinierungsgruppe ²
2. Identifizierung der wichtigsten Themenfelder und Benennung der zusätzlich schriftlich zu Befragenden in den jeweiligen Arbeitsgebieten in Deutschland	Arbeitsgruppen
3. Sammlung von Themenvorschlägen durch schriftliche Online-Umfrage (anhand vorgegebener Fragen und Bewertungskriterien)	Weitere Experten/Peers
4. Kondensierung der aus den Arbeitsgruppen benannten bzw. der aus der schriftlich Befragung eingereichten Themenvorschläge	Arbeitsgruppen
5. Bewertung und Auswahl der priorisierten Themenvorschläge (Experteneinschätzung auf der Basis der Bewertungskriterien)	Arbeitsgruppen
6. Zusammenführung der Querschnittsthemen aus den Arbeitsgruppen	Koordinierungsgruppe

¹ Kleinere Fächer wurden soweit wie möglich unter den großen Themen behandelt, da viele Bezüge bestehen.

² Zusammen mit der Kerngruppe bildeten die Vorsitzenden der Arbeitsgruppen die sog. Koordinierungsgruppe (s. Kap. 3.3.)

Bildung der Arbeitsgruppen

Zunächst wurden von der Kerngruppe je zwei Vorsitzende (ein in der patientenorientierten klinischen und ein in der grundlagenorientierten klinischen Forschung ausgewiesener Wissenschaftler) der sechs Arbeitsgruppen benannt, die ihrerseits wesentlich die Auswahl der weiteren Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppe trafen. In der ersten Sitzung der Arbeitsgruppen wurden die jeweils wichtigsten Themenfelder identifiziert und die zusätzlich in einer schriftlichen Umfrage zu befragenden Experten benannt.

Schriftliche Umfrage

Die schriftliche Umfrage erfolgte mithilfe einer Online-Befragung von 894 Wissenschaftlern aus Universitäten, außeruniversitären Forschungseinrichtungen und der Industrie. Alle eingegangenen Vorschläge (317 Experten haben geantwortet, sie schlugen 663 Themen vor) wurden in den Arbeitsgruppen diskutiert.

Kondensierung, Bewertung und Auswahl

Auf der Basis der Ergebnisse aus der schriftlichen Umfrage haben die Arbeitsgruppen die vorgeschlagenen Themen in einem internen Diskussionsprozess kondensiert. Für die abschließende kritische Bewertung und Auswahl der als besonders wichtig und aussichtsreich eingeschätzten Themenvorschläge erfolgte in den Arbeitsgruppen eine eingehende Diskussion zur Bedeutung dieser Themen für die Forschung, die Krankenversorgung sowie die Industrieanwendung vor dem Hintergrund der Qualität der Forschung und der bisher bereitgestellten Ressourcen. Bei der Auswahl der Forschungsthemen wurden ergänzend sowohl fachspezifische als auch fachübergreifende oder methodisch orientierte Querschnittsthemen identifiziert. Sie wurden in der Koordinierungsgruppe zusammengeführt und im Hinblick auf übergreifende Themenvorschläge und künftige Handlungsfelder analysiert.

3.2. Erhebungs- und Analysemethoden

Peer Review

Peer Review wurde hier in einem weiteren Sinn verstanden als die herkömmliche Bedeutung der Evaluation von Forschungsprojekten oder -einrichtungen. Hier war die maßgebliche Beteiligung von Wissenschaftlern oder wissenschaftlich ausgebildeten Experten an einer *Forschungsprospektion* angesprochen. Diese Aufgabe bestand aus zwei wesentlichen Teilen:

- der Forschungsprospektion: dem Identifizieren von zukünftig wichtigen und aussichtsreichen Forschungsfeldern und von fachlichen oder strukturellen Hürden
- der Bewertung³ der vorgeschlagenen Forschungsfelder anhand verschiedener Kriterien als Basis der Priorisierung

Die krankheitsorientierten Arbeitsgruppen

Die Mitglieder der Arbeitsgruppen sowie die schriftlich befragten Experten wurden nach ihrer wissenschaftlichen Leistung und ihrer Fachausrichtung ausgewählt. Die Arbeitsgruppen wurden interdisziplinär zusammengesetzt, damit Fragestellungen zu wichtigen Einzelkrankheiten im gesamten Krankheitsfeld der Arbeitsgruppe zu einem breiten Spektrum von prospektiven Forschungszielen in der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung zusammengestellt und ihre Nutzbarkeit für die Krankenversorgung und für die Industrie kompetent diskutiert und beantwortet werden konnten. Folgende Forschungsausrichtungen und fachübergreifende Gesichtspunkte wurden für die Erarbeitung der Roadmap und somit auch bei der Auswahl der Experten berücksichtigt:

- Grundlagenforschung
- Klinische Forschung (einschl. patientenorientierter Forschung)
- Präventionsforschung
- Operative/konservative Richtungen
- Versorgungsforschung/Allgemeinmedizin
- Epidemiologie
- Seltene Erkrankungen des jeweiligen Fachgebietes

³ Um die Bedeutung und den Wert von Forschungsfeldern zu erfassen und eine hinreichende Zuverlässigkeit der Prognose zu gewährleisten, sind Diskussionsprozesse in einer Gruppe einschlägiger Experten erforderlich, um zu Ergebnissen zu kommen, die über Einzelmeinungen hinausgehen. Die offene Diskussion in der Fachgruppe relativiert Einzelpositionen und gewährleistet am ehesten ein nachvollziehbares und konsistentes Resultat. Peer Review ermöglicht die Innensicht im Fachgebiet und eine hinreichend verlässliche Prospektion über aussichtsreiche Forschungsperspektiven bzw. Forschungsfelder. Eine Pilotstudie des Wissenschaftsrates hat gezeigt, dass es entscheidend ist, Wissenschaftler aus verschiedenen Disziplinen und aus verschiedenen Hierarchieebenen zu gewinnen. Wegen der Begrenztheit des individuellen Wissens ist es notwendig, eine größere Anzahl von Akteuren mit unterschiedlichen Arbeitsschwerpunkten zu beteiligen. Die aus pragmatischen Gründen zu begrenzende Zahl der Sachverständigen führt dazu, dass die Themen nie vollständig und abschließend, sondern lediglich ausschnitthaft und prozesshaft bearbeitet werden können. Deshalb erscheint es zweckmäßig, kleinere (Unter)-Gruppen zu bilden (im Roadmap-Prozess waren dies die krankheitsorientierten Arbeitsgruppen) und für spezielle Aspekte weitere externe Sachverständige einzubeziehen (im Roadmap-Prozess durch die die online-Befragung) und die Beiträge mit bibliometrischer Information zu ergänzen, um auf diese Weise auch internationale Entwicklungen und Schwerpunktbildungen genauer berücksichtigen zu können

Fachübergreifende Gesichtspunkte waren z. B.:

- Interdisziplinäre Forschung
- Entwicklungschancen von pharmazeutischen oder medizintechnischen Produkten
- Berücksichtigung kleinerer Fächer
- Berücksichtigung von besonderen Erkrankungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht
- Rahmenbedingungen (vorhandene Arbeitsgruppen in Deutschland, bisherige Förderung, internationale Kompetitivität)

Bei der Bildung der Arbeitsgruppen waren die fachliche Breite und auch die Berücksichtigung fachübergreifender Gesichtspunkte leitend. Im Rahmen der schriftlichen Befragung gab es angesichts der großen Zahl der angeschriebenen Wissenschaftler noch deutlich erweiterte Möglichkeiten, fachliche und fachübergreifende Auswahlgesichtspunkte geltend zu machen. Dabei wurde auch Wert darauf gelegt, Nachwuchswissenschaftler (Juniorprofessoren, Leiter von Nachwuchsgruppen bzw. klinischen Forschergruppen etc.) einzubeziehen.

Die Zahlen zu Anfragen und Rückläufen bei der schriftlichen Befragung zeigt die untenstehende Tabelle 4.

Ressourcenrecherche

Der DLR-Projektträger Gesundheitsforschung hat die Ressourcen, die in den Jahren 2000 bis 2005 in Deutschland für die zunächst von den Arbeitsgruppen priorisierten Themen bereitgestellt wurden, recherchiert (10–15 Themenvorschläge je Arbeitsgruppe). Neben den Projektmitteln des BMBF, der EU (6. Rahmenprogramm, Förderinstrumente: NoE, IP, STREP) und der DFG (Förderinstrumente: SFB, Transregio, Forschungszentren, Klinische Forschergruppen, Forschungsschwerpunkte) wurden die institutionellen Mittel der

MPG, HGF, WGL, FhG und der Forschungseinrichtungen des Bundes und der Länder berücksichtigt (Personal, Sachmittel, Investitionen). Das BMG, die Forschungs- bzw. Bildungsministerien aller Bundesländer, die einschlägigen Stiftungen sowie Industrieverbände wurden um die Angabe ihrer Projektmittel (BMG und Länder) bzw. Forschungsmittel (Stiftungen und Industrie) in den jeweiligen Themenfeldern gebeten. Für das BMBF wurden die Förderdaten aus Gesundheitsforschung, Biotechnologie, NGFN, Ernährung, Ethik und Medizintechnik erfasst. Die Rechercheergebnisse zu den außeruniversitären Forschungseinrichtungen und zur Förderung durch die DFG beruhen auf den im Internet genannten Eigenangaben der jeweiligen Einrichtungen.

Für diese Recherche wurden die Forschungsschwerpunkte der außeruniversitären Forschungseinrichtungen gesichtet und die Anteile an Finanzmitteln abgeschätzt, die den Themen der Roadmap-Arbeitsgruppen zugeordnet werden konnten. Unschärfen sind dabei unvermeidlich. Für die Angaben zu den außeruniversitären Forschungseinrichtungen entstanden bei der Internet-Recherche weitere Unschärfen, weil dort oft nicht zwischen institutionellen Mitteln und Drittmitteln zu unterscheiden war. Die Angaben der Länder, der Stiftungen und der Industrie konnten nicht nach den einzelnen Themen differenziert werden, sondern beziehen sich auf die übergreifenden Krankheitsfelder der Arbeitsgruppen (z. B. Krebs, Neurologie). Es handelt sich somit um Näherungswerte.

Bibliometrie

Eine bibliometrische Analyse wurde zur Bewertung der engeren Auswahl der Themenvorschläge (10–15 pro Arbeitsgruppe) in das Verfahren einbezogen. Sie sollte als ein Maß für die Leistungsfähigkeit der in Deutschland durchgeführten Forschung zum jeweiligen Thema dienen und damit zur Transparenz und Objektivität im Verfahren beitragen.

Tabelle 4: Statistik zur Online-Expertenbefragung

AG	Zahl der angeschriebenen Experten	Zahl der Rückläufe	Zahl der vorgeschlagenen Forschungsthemen
Muskuloskeletale Erkrankungen	147	75 (51%)	161
Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	119	35 (29%)	70
Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen	177	48 (27%)	83
Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	173	56 (32%)	131
Krebserkrankungen	168	57 (34%)	126
Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	110	46 (42%)	92

Durchführung

Mit der Durchführung der Bibliometrie wurde auf Basis einer Ausschreibung Prof. Dr. Wolfgang Glänzel von der K.U. Leuven, Abteilung Forschung und Entwicklung, beauftragt.

Die Analyse basiert auf bibliographischen Rohdaten, die aus den jährlichen Updates der Datenbank Science Citation Index Expanded (SCIE), die wiederum ein Teil des *Web of Science*[®] des Institute for Scientific Information (Thomson Scientific, Philadelphia, PA, USA) ist, entnommen worden waren. Lediglich originäre Forschungsarbeiten, d. h. Dokumente des Typs *Article, Letter, Note* und *Review* wurden ausgewählt. Die Analyse umfasste zwei Teile: einen bibliographischen und einen bibliometrischen Teil. Aufgabe des ersten Teils war es, die von den Arbeitsgruppen priorisierten Themenvorschläge (insgesamt 74) bibliographisch adäquat abzubilden. Der zweite Teil beinhaltete die eigentliche bibliometrische Auswertung der Bibliographien.

Der erste Schritt zu einer Bibliographie war die Entwicklung einer geeigneten Suchstrategie. Hierbei entstanden einige methodische Probleme. Da die Themen einerseits gebietsübergreifend, interdisziplinär, andererseits aber sehr spezialisiert waren, war die Anwendung einfacher Suchkriterien auf der Grundlage von *ISI Subject Categories* nicht möglich. Aufgrund der Komplexität der Aufgabe erarbeiteten die Mitarbeiter der K.U. Leuven und die Mitglieder der Arbeitsgruppen gemeinsam Profile der einzelnen Themen unter Einbeziehung von geeigneten Such- und Ausschlusskriterien. Ziel war es, schrittweise und iterativ lexikale Suchprofile zu erarbeiten und zu vervollkommen, die unter Verwendung logischer Verknüpfungen von Keywords und Zeitschriftentiteln die Suche nach einschlägiger Literatur ermöglichen. Dies erwies sich in vielen Fällen als außerordentlich schwierig. Es war zwar möglich, durch Suchprofile Publikationslisten mit hinreichenden Bezügen zum Thema zusammenzustellen. Die Vollständigkeit dieser Listen blieb jedoch oft unbefriedigend. Eine Erweiterung der Suchprofile führte dann häufig zum Einschluss von Publikationen, die keine unmittelbare Relevanz für das Thema mehr hatten.

Schließlich konnte für insgesamt 46 der 74 Themen ein lexikales Profil erstellt und die bibliometrische Analyse durchgeführt werden. Leider zeigte das Ergebnis für viele der 46 Themen ein unvollständiges Bild: Oft stimmte die Zahl der gefundenen Publikationen weder mit den Erfahrungswerten der in den Arbeitsgruppen vertretenen Experten noch mit der – angesichts der in der Ressourcenrecherche identifizierten Forschergruppen – realistisch zu erwartenden Zahl an Publikationen überein. Aus den genannten Gründen konnten die

Ergebnisse der Bibliometrie nur nach eingehender Prüfung durch die Wissenschaftler von Fall zu Fall in die Bewertung der Themen einbezogen werden (s. Darstellung der Themenvorschläge in den Kapiteln 4.1.–4.6., s. Seite 28ff).

Methoden und Kriterien der Bewertung

Die Arbeitsgruppen haben die Themenvorschläge abschließend bewertet und vor dem Hintergrund ihres Wissens um die bestehenden Stärken und Herausforderungen in Deutschland eine Gruppe von aus ihrer Sicht besonders aussichtsreichen Themen priorisiert. Dabei wurden die Angaben aus der Ressourcenrecherche und der Bibliometrie hinzugezogen, jedoch kritisch hinterfragt und sehr vorsichtig als Hintergrundmaterial genutzt. Die Themenvorschläge beruhen in erster Linie auf einer Experteneinschätzung von Peers, nicht auf einer Entscheidung auf der Basis von abgeleiteten Berechnungen aus der Ressourcenrecherche oder der Bibliometrie.

Die Kriterien der Bewertung waren:

- Bedeutung für die Weiterentwicklung der Forschung:
 - Potenzial für einen wissenschaftlichen Durchbruch/ die Aufklärung eines grundlegenden Mechanismus/ die Überwindung von gravierenden wissenschaftlichen Hürden
 - prospektive internationale Entwicklung
 - Chancen für den Forschungsstandort Deutschland, international kompetitive Beiträge leisten zu können
- Bedeutung für die Weiterentwicklung der Krankenversorgung:
 - gesundheitspolitische Bedeutung
 - zeitliche Perspektive der Nutzbarkeit in der Krankheitsbekämpfung oder Krankheitsvermeidung
- Bedeutung für die Verwertung in der Industrie oder im Dienstleistungsbereich:
 - Position der Industrie in Deutschland auf diesem Gebiet
 - zeitliche Perspektive der Umsetzung in die industrielle Verwertung

Im Verlauf des Prozesses wurden außerdem Themen von über einzelne Fachgebiete hinausgehender Bedeutung, die Querschnittsthemen, identifiziert. Dabei traten – obwohl nicht eingehend untersucht – auch Hindernisse in Erscheinung, die der Forschung auf dem Weg zu lohnenden Forschungszielen entgegenstehen.

3.3. Zusammensetzung der Gremien und Arbeitsgruppen

Tabelle 5: Zusammensetzung der Kerngruppe

Prof. Dr. Guido Adler	Universität Ulm Zentrum für Innere Medizin – Klinik Innere Medizin I
Prof. Dr. Rudi Balling	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
Prof. Dr. Karl Einhäupl	Charité – Universitätsmedizin Berlin Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Werner Seeger	Universitätsklinikum Gießen und Marburg Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik II

Tabelle 6: Zusammensetzung der Koordinierungsgruppe (Kerngruppe und AG-Vorsitzende)

Prof. Dr. Guido Adler	Kerngruppe	Universität Ulm Zentrum für Innere Medizin, Klinik Innere Medizin I
Prof. Dr. Rudi Balling	Kerngruppe	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
Prof. Dr. Karl M. Einhäupl	Kerngruppe	Charité – Hochschulmedizin Berlin Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Werner Seeger	Kerngruppe	Universitätsklinikum Gießen und Marburg Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik II
Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin	AG Krebserkrankungen	Universität Ulm Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Prof. Dr. Heinz Höfler	AG Krebserkrankungen	Technische Universität München Institut für Allgemeine und Pathologische Anatomie
Prof. Dr. Rainer Dietz	AG Herz-Kreislauf, Lungen- und Nierenerkrankungen	Charité – Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Prof. Dr. Thomas Braun	AG Herz-Kreislauf, Lungen- und Nierenerkrankungen	Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
Prof. Dr. Thomas Brandt	AG Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	Ludwig-Maximilians-Universität München Klinikum Großhadern, Neurologische Klinik
Prof. Dr. Diethelm W. Richter	AG Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	Universität Göttingen Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie
Prof. Dr. Michael Manns	AG Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	Medizinische Hochschule Hannover Zentrum Innere Medizin – Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Prof. Dr. Klaus Pfeffer	AG Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	Universität Düsseldorf Institut für Medizinische Mikrobiologie
Prof. Dr. Hans-Ulrich Häring	AG Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	Universität Tübingen Medizinische Klinik IV
Prof. Dr. Hannelore Daniel	AG Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	Technische Universität München Lehrstuhl für Ernährungsphysiologie
Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester	AG Muskuloskelettale Erkrankungen	Charité – Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie (CCM)
Prof. Dr. Franz Jakob	AG Muskuloskelettale Erkrankungen	Universität Würzburg Orthopädische Klinik – Experimentelle und Klinische Osteologie, König-Ludwig-Haus

Zusammensetzung der Gremien und Arbeitsgruppen

Tabelle 7: Arbeitsgruppe Muskuloskeletale Erkrankungen

Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester Vorsitz	Charité – Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie (CCM)
Prof. Dr. Lutz Claes	Universität Ulm Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik
Prof. Dr. Georg Duda	Charité – Universitätsmedizin Berlin Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Prof. Dr. Dieter Felsenberg	Charité – Universitätsmedizin Berlin Radiologische Klinik und Poliklinik
Prof. Dr. Herta Flor	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim Institut für Neuropsychologie und Klinische Psychologie
Prof. Dr. Ferdinand Gerlach	Universität Frankfurt Abteilung für Allgemeinmedizin
Prof. Dr. Herrmann Girschick	Universität Würzburg Kinderklinik – Funktionsbereich Kinderrheumatologie und Osteologie
Prof. Dr. Joachim Grifka	Universität Regensburg Orthopädische Klinik
Prof. Dr. Martin Hrabe de Angelis	GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg Institut für Säugetiergenetik
Prof. Dr. Franz Jakob Vorsitz	Universität Würzburg Orthopädische Klinik – Experimentelle und Klinische Osteologie, König-Ludwig-Haus
Dr. Bernd Kirschbaum	Merck KGaA, Darmstadt Vice President Global Technologies
Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner	Universität Gießen Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim – Abteilung für Rheumatologie
Prof. Dr. Stefan Mundlos	Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum, Abteilung für Medizinische Genetik
Prof. Dr. Ludger Pientka	Ruhr-Universität Bochum Marienhospital Herne – Klinik für Altersmedizin und Frührehabilitation
Prof. Dr. Andreas Radbruch	Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin
Prof. Dr. Wiltrud Richter	Universität Heidelberg Orthopädische Klinik – Sektion Experimentelle Orthopädie
Prof. Dr. Angela Zink	Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin

Tabelle 8: Arbeitsgruppe Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen

Prof. Dr. Guido Adler	Universität Ulm Zentrum für Innere Medizin – Klinik Innere Medizin I
Prof. Dr. Stephan Bischoff	Universität Stuttgart-Hohenheim Abteilung für Ernährungsmedizin und Prävention
Prof. Dr. Hannelore Daniel Vorsitz	Technische Universität München Lehrstuhl für Ernährungsphysiologie
Prof. Dr. Annette Grüters	Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum – Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie
Prof. Dr. Dirk Haller	Technische Universität München Zentralinstitut für Ernährungs- und Lebensmittelforschung
Prof. Dr. Hermann Haller	Medizinische Hochschule Hannover Zentrum Innere Medizin – Abteilung Nephrologie
Prof. Dr. Hans-Ulrich Häring Vorsitz	Universität Tübingen Medizinische Klinik IV – Klinische Chemie, Stoffwechselerkrankungen und Endokrinologie
Dr. Thomas Illig	GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg Institut für Epidemiologie
Prof. Dr. Hans G. Joost	Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE), Potsdam-Rehbrücke
Prof. Dr. J. Köhrle	Charité – Universitätsmedizin Berlin Institut für Experimentelle Endokrinologie und Endokrinologisches Forschungszentrum
Prof. Dr. Dr. Werner Kramer	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt Leiter Forschung und Entwicklung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Globaler Leiter der Therapeutischen Abteilung Stoffwechsel
Prof. Dr. Hendrik Lehnert	Warwick Medical School Dept. Of Endocrinology, Diabetes, Metablism and Vascular Medicine
Prof. Dr. Andreas Pfeiffer	Charité – Universitätsmedizin Berlin Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin und Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE) Potsdam-Rehbrücke
Prof. Dr. Michael Ristow	Universität Jena Institut für Ernährungswissenschaften, Abteilung für Humanernährung
Prof. Dr. Adelbert Roscher	Ludwigs-Maximilians-Universität München Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Prof. Dr. Dr. Peter Ruth	Universität Tübingen Pharmazeutisches Institut, Abteilung für Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. Dr. Fritz Schick	Universität Tübingen Radiologische Klinik – Abteilung für Radiologische Diagnostik
Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler	Städtisches Krankenhaus München-Schwabing Klinik für Innere Medizin 3, Leiterin der klinisch-experimentellen Abteilung am Institut für Diabetes- forschung, München

Zusammensetzung der Gremien und Arbeitsgruppen

Tabelle 9: Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen

Prof. Dr. Thomas Braun Vorsitz	Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim
Prof. Dr. Günter Breithardt	Universität Münster Medizinische Klinik und Poliklinik C
Prof. Dr. Andreas Busch	Bayer Schering Pharma AG, Berlin Mitglied des Vorstands, Mitglied des Bayer HealthCare Executive Committee
Prof. Dr. Rainer Dietz Vorsitz	Charité – Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Prof. Dr. Stefanie Dimmeler	Universität Frankfurt Medizinische Klinik III
Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt	Universität Erlangen Medizinische Klinik IV mit Poliklinik
Prof. Dr. Thomas Eschenhagen	Universität Hamburg Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. Martin Gottwik	Universität Erlangen-Nürnberg Klinikum Nürnberg-Süd, Medizinische Klinik 8 – Kardiologie
Prof. Dr. Johannes Haerting	Universität Halle-Wittenberg Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
Prof. Dr. Hermann Haller	Medizinische Hochschule Hannover Abteilung Nephrologie
Prof. Dr. Axel Haverich	Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Prof. Dr. Franz Hofmann	Technische Universität München Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. Hugo Katus	Universität Heidelberg Abteilung Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Prof. Dr. Martin Kolb	McMaster University, Hamilton, Ontario, Kanada Dept. of Pathology and Molecular Medicine
Prof. Dr. Jutta Passlick-Deetjen	Fresenius Medical Care, Bad Homburg Senior Vice President - Executive Medical Consulting
Prof. Dr. Jürgen Schrader	Universität Düsseldorf Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie
PD Dr. Ingram Schulze-Neick	Kinderklinik Great Ormond Street, London, England
Prof. Dr. Werner Seeger	Universitätsklinikum Gießen und Marburg Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik II
Prof. Dr. Gerhard Walter Sybrecht	Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg Innere Medizin V
Prof. Dr. Stefan Uhlig	Universität Aachen Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Tabelle 10: Arbeitsgruppe Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen

Prof. Dr. Rudi Balling	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
Prof. Dr. Christian Bogdan	Universität Freiburg Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Prof. Dr. Eva-B. Bröcker	Universität Würzburg Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Prof. Dr. Jürgen Floege	Universität Aachen Medizinische Klinik II
Prof. Dr. Achim Hörauf	Universität Bonn Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie
Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich	Universität Heidelberg Hygiene-Institut – Abteilung für Virologie
Dr. Konstanze Machka	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Leiterin Forschung und Medizin
Prof. Dr. Michael Manns Vorsitz	Medizinische Hochschule Hannover Zentrum Innere Medizin – Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Prof. Dr. Thomas Mertens	Universität Ulm Institut für Virologie
Prof. Dr. Georg Peters	Universität Münster Institut für Medizinische Mikrobiologie
Prof. Dr. Klaus Pfeffer Vorsitz	Universität Düsseldorf Institut für Medizinische Mikrobiologie
Prof. Dr. Bernd Salzberger	Universität Regensburg Klinik für Innere Medizin / Infektiologie
Prof. Dr. Dolores Schendel	GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg Institut für Molekulare Immunologie
Prof. Dr. Heinz-J. Schmitt	Universität Mainz Kinderklinik – Pädiatrische Infektiologie
Prof. Dr. Klaus Stark	Robert Koch-Institut, Berlin Abteilung für Infektionsepidemiologie
Prof. Dr. Alexander von Gabain	Intercell AG, Campus Vienna Chief Scientific Officer
Prof. Dr. Tobias Welte	Medizinische Hochschule Hannover Zentrum für Innere Medizin – Abteilung für Pneumologie

Zusammensetzung der Gremien und Arbeitsgruppen

Tabelle 11: Arbeitsgruppe Krebserkrankungen

Prof. Dr. Guido Adler	Universität Ulm Zentrum für Innere Medizin, Klinik Innere Medizin I
Prof. Dr. Patrick Baeuerle	Micromet AG Forschungsvorstand
Prof. Dr. Maria Blettner	Universität Mainz Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
Prof. Dr. Carsten Bokemeyer	Universität Hamburg Zentrum für Innere Medizin – Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation
Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin Vorsitz	Universität Ulm Kinderklinik
Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg Abteilung Strahlentherapie
Prof. Dr. Walter L. Heindel	Universität Münster Institut für Klinische Radiologie
Prof. Dr. Heinz Höfler Vorsitz	Technische Universität München Klinikum rechts der Isar – Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
PD Dr. Christoph Klein	Universität Regensburg Abteilung für Onkogenomik
Prof. Dr. Alexander Knuth	Universitätsspital Zürich Klinik und Poliklinik für Onkologie
Prof. Dr. Uwe Koch	Universität Hamburg Klinik und Poliklinik für Innere Medizin – Abteilung für Medizinische Psychologie
Prof. Dr. Peter Lichter	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg Technologiepark III – Molekulare Genetik
Prof. Dr. Markus Löffler	Universität Leipzig Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie
PD Dr. Andreas Rosenwald	Universität Würzburg Institut für Pathologie
Prof. Dr. Dr. Peter M. Schlag	Charité – Universitätsmedizin Berlin Robert-Rössle-Klinik
Prof. Dr. Gerold Schuler	Universität Erlangen-Nürnberg Hautklinik
Prof. Dr. Raymond Voltz	Universität Köln Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin
Prof. Dr. Michael Weller	Universität Tübingen Neurologische Klinik

Tabelle 12: Arbeitsgruppe Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane

Dr. Dr. Andreas Barner	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Unternehmensbereich Pharma-Forschung & Entwicklung und Medizin
Prof. Dr. Niels Birbaumer	Universität Tübingen Medizinische Psychologie
Prof. Dr. Thomas Brandt Vorsitz	Ludwig-Maximilians-Universität München Neurologische Klinik
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener	Universität Essen Klinik und Poliklinik für Neurologie
Prof. Dr. Ulrich Dirnagl	Charité – Universitätsmedizin Berlin Klinik für Neurologie – Abteilung Experimentelle Neurologie
Prof. Dr. Hannelore Ehrenreich	Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen
Prof. Dr. Karl Max Einhäupl	Charité – Universitätsmedizin Berlin Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Herta Flor	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim Institut für Neuropsychologie und Klinische Psychologie
Prof. Dr. Thomas Gasser	Universität Tübingen Neurologische Klinik
Prof. Dr. Uwe Heinemann	Charité – Universitätsmedizin Berlin Institut für Neurophysiologie
Prof. Dr. Hans-Jochen Heinze	Universität Magdeburg Klinik für Neurologie II
Prof. Dr. Beate Herpertz-Dahlmann	Universität Aachen Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld	Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried
Prof. Dr. Wolfgang Maier	Universität Bonn Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Prof. Dr. Hannah Monyer	Universität Heidelberg Klinische Neurobiologie
Prof. Dr. Tobias Moser	Universität Göttingen Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Prof. Dr. Peter Propping	Universität Bonn Institut für Humangenetik
Prof. Dr. Diethelm W. Richter Vorsitz	Universität Göttingen Abteilung für Neuro- und Sinnesphysiologie
Prof. Dr. Henning Saß	Universität Aachen Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Prof. Dr. Volker Seifert	Universität Frankfurt Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Prof. Dr. Michael Sendtner	Universität Würzburg Neurologische Klinik – Institut für Klinische Neurobiologie
Prof. Dr. Jens Volkman	Universität Kiel Neurologische Klinik
Prof. Dr. Manfred Westphal	Universität Hamburg Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Prof. Dr. Otmar D. Wiestler	Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
Prof. Dr. Eberhart Zrenner	Universität Tübingen Augenklinik

4. Ausgewählte Forschungsthemen

4.1. Muskuloskelettale Erkrankungen

Hintergrund und Perspektiven

Erkrankungen und Verletzungen der Haltungs- und Bewegungsorgane (des Knochens und der Gelenke) haben weltweit eine hohe gesundheitspolitische und gesellschaftliche Bedeutung. Neben der Bewahrung der kognitiven Fähigkeiten sowie der Gesundheit von Herz-Kreislauf- und Stoffwechselorganen zählt der Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und Mobilität bis ins hohe Alter zu den großen medizinischen Herausforderungen. In Deutschland leidet jeder dritte Patient, der einen Allgemeinmediziner aufsucht, unter muskuloskelettalen Beschwerden. Jede sechste Krankenhausbehandlung und jede dritte stationäre Operation sind auf Erkrankungen des Bewegungsapparates zurückzuführen. Im Jahr 2002 waren muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen die Ursache für 40 Prozent aller Arbeitsunfähigkeitstage, 42 Prozent aller Rehabilitationsleistungen und 25 Prozent aller frühzeitigen Berentungen. Zusammengefasst stellen diese Krankheiten mit 16 Prozent der Gesundheitsausgaben den größten Kostenfaktor im deutschen Gesundheitswesen dar. Unter Berücksichtigung der Produktionsausfallkosten können für die muskuloskelettalen Erkrankungen mehr als 100 Mrd. Euro jährlich als Gesamtkosten angesetzt werden. Dies entspricht 4,8 Prozent des Bruttoinlandsproduktes.

Akuter und chronischer Rückenschmerz, Osteoarthritis, Osteoporose und die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind zentrale muskuloskelettale Krankheitsbilder. Aufgrund ihrer Häufigkeit und ihres hohen individuellen Schweregrades haben sie enorme und wachsende volkswirtschaftliche Bedeutung. Diese Krankheitsbilder beeinträchtigen durch Schmerzen und Funktionseinschränkungen die Lebensqualität und die Erwerbsfähigkeit der Betroffenen erheblich. Für Rückenschmerzen beträgt die Lebenszeitprävalenz 80 Prozent. Sie stehen bei den Ursachen für Arbeitsunfähigkeit und vorzeitige Berentung an der Spitze und sind für einen erheblichen Teil der direkten Krankheitskosten verantwortlich. Die Ursache für Rückenschmerzen ist in etwa 80 Prozent der Fälle nicht bekannt. Daher erfolgt meist eine rein symptomatische Therapie, die oft wenig erfolgreich bleibt. Gelenkerkrankungen wie Osteoarthritis oder Rheumatoide Arthritis stellen die Hauptursache für Behinderungen in den Industrieländern dar. 60 Prozent der 65-Jährigen sind in Deutschland von der Krankheit betroffen und der Anteil der Erkrankungen steigt mit fortschreitendem Alter an. Jährlich erhalten 300.000 Patienten

mit Osteoarthritis einen künstlichen Gelenkersatz, weil derzeit keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Von einer Osteoporose sind insgesamt 7,8 Millionen Menschen in Deutschland betroffen. Zwei Drittel der Schenkelhalsfrakturen sind auf eine Osteoporose zurückzuführen.

Die Forschung hat in den letzten Jahren bei den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und der Osteoporose große Fortschritte gemacht. Kombinationen bekannter und neuer Basistherapeutika sowie biotechnologisch hergestellte Medikamente (Biologika) haben die therapeutischen Möglichkeiten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen stark erweitert und insbesondere für schwere Krankheitsverläufe neue Optionen eröffnet. Allerdings muss diese Behandlung kontinuierlich durchgeführt werden und viele Patienten sprechen auch auf die neuen Biologika nicht an. Die funktionelle Genomforschung wird zukünftig molekulare Signaturen und Marker identifizieren, die eine bessere Vorhersage des Krankheitsverlaufs und der Wirksamkeit verschiedener Therapieoptionen beim einzelnen Patienten erlauben. Auch die Behandlung der Osteoporose hat sich in den letzten zehn Jahren durch die Einführung neuer Arzneimittel entscheidend verbessert, sodass Leitlinien höchsten Standards entwickelt werden konnten. Weitere neue Therapieprinzipien befinden sich in der präklinischen und klinischen Testphase. Die bereits verfügbaren neuen therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten haben jedoch noch viel zu wenig Eingang in die leitliniengerechte Versorgungspraxis gefunden, sodass diesbezüglich eine Unterversorgung besteht. Obwohl in der Erforschung der Biologie des Gelenkknorpels bereits große Fortschritte gemacht wurden, konnten bislang kaum Medikamente entwickelt werden, die den Verlauf einer Osteoarthritis verlangsamen oder sogar eine Wiederherstellung des geschädigten Knorpels bewirken können. Ursache ist die Komplexität des pathophysiologischen Geschehens. Für die Pathogenese der Osteoarthritis sind unter anderem Veränderungen im subchondralen Knochen, entzündliche Prozesse und mechanische Überlastung des betroffenen Gelenks von Bedeutung. Es wurden bereits erhebliche Anstrengungen unternommen, die Bedeutung dieser verschiedenen Pathogenesewege zu klären. Großes Interesse finden in jüngster Zeit Verfahren, die Schäden des Gelenkknorpels durch *in vitro* gezüchtetes Ersatzgewebe (Tissue Engineering) aus autologen Chondrozyten beheben.

Die demographische Veränderung in den Industrieländern wird zu einem weiteren deutlichen Anstieg der Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen führen. Daher sind drin-

gend Maßnahmen erforderlich, die eine schnelle Translation der Ergebnisse der Grundlagenforschung in die klinische Praxis fördern, Präventionsmaßnahmen implementieren und Versorgungsprozesse optimieren. Zur nachhaltigen Förderung dieser Maßnahmen haben die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Vereinten Nationen (UN) die „Bone and Joint Decade 2000–2010“ ins Leben gerufen. In Nordamerika, aber auch auf europäischer Ebene (z. B. im 7. Forschungsrahmenprogramm) wurden die muskuloskelettalen Erkrankungen und Verletzungen erstmals als vorrangige Forschungsbereiche identifiziert.

Vor diesem Hintergrund hat die Arbeitsgruppe Muskuloskelettale Erkrankungen eine Reihe von Forschungsthemen priorisiert, die hier kurz vorgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung aller empfohlenen Forschungsaufgaben folgt im Anschluss an die Ressourcentabelle (s. Seite 31).

Molekulare Mechanismen von Entzündung und Regeneration

Das Thema ist sehr bedeutend für die Forschung. Die hier erzielten Forschungsergebnisse wirken sich deutlich auf die Versorgung aus und werden industriell verwertet. Ein Beispiel ist die Einführung der TNF α -Blocker und anderer Biologika. Innerhalb der deutschen Forschung zu muskuloskelettalen Erkrankungen stellt das Gebiet den am weitesten entwickelten Bereich dar. Es gibt ausreichend herausragende und international konkurrenzfähige wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die die vorhandenen Forschungsstrukturen optimal nutzen. Das Forschungsgebiet sollte auch zukünftig unterstützt werden, um die gute Position Deutschlands zu erhalten und auszubauen.

Stammzellen und molekulare Signalwege bei der Entwicklung, Aufrechterhaltung und Regeneration mesenchymaler Gewebe

Dieses Forschungsgebiet ist einer der Schlüssel für die Entwicklung neuer Behandlungsansätze und besitzt ein großes Zukunftspotenzial. Es ist von großer Bedeutung für die Forschung, wird sich aber erst langfristig auf die Versorgung auswirken. In Deutschland existieren bislang keine international führenden Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der mesenchymalen Stammzellen. In den letzten Jahren sind jedoch einige Forschungsprojekte auf den Weg gebracht worden, die zur Entwicklung starker Gruppen führen können. Eine stärkere Vernetzung der kürzlich gegründeten Zentren für Regenerative Therapien mit der sehr gut entwickelten Grundlagenforschung in der Entwicklungsbiologie und Zelldifferenzierung könnte zudem deutliche Fortschritte bewirken.

Translationale Forschung zu Frakturheilung, Knochendefekten und Osteoporose

Nur wenn die grundlegenden Mechanismen bei der Bildung funktionell kompetenter Ersatzgewebe im Knochen verstanden sind, können die natürlichen Heilungs- und Regenerationsmechanismen gezielt unterstützt und gefördert werden. Der Umfang der dafür notwendigen Forschung in der Unfallchirurgie und zur Osteoporose ist in Deutschland unterschiedlich ausgeprägt. In der Frakturheilung ist Deutschland international führend. Auch die deutsche Osteoporoseforschung hat in den letzten 15 Jahren deutliche Fortschritte gemacht; sie leidet jedoch noch immer unter strukturellen Problemen und ist nur an wenigen Hochschulkliniken verankert. Zur Bewältigung der anstehenden Forschungsaufgaben muss eine erfolgreiche Interaktion zwischen den beiden Forschungsfeldern entwickelt und die Verankerung der Themen an den Hochschulen gefördert werden.

Evaluation komplexer Therapiestrategien bei muskuloskelettalen Erkrankungen unter Alltagsbedingungen

Die bei muskuloskelettalen Erkrankungen häufig eingesetzten multimodalen Therapiekonzepte wurden bisher kaum unter den Alltagsbedingungen der medizinischen Versorgung wissenschaftlich evaluiert. Das vorgeschlagene Forschungsthema ist daher gerade für die Verbesserung der Patientenversorgung enorm wichtig. In diesem Bereich erzielte Forschungsergebnisse bilden die Grundlage für neue evidenzbasierte Leitlinien und einen effektiven Einsatz der Mittel im Gesundheitswesen. Die Evaluation von Therapieverfahren wurde bislang weitgehend durch industrielle Interessen bestimmt (z. B. Phase IV-Studien bei neuen Medikamenten). Die öffentliche Hand hat sich bislang nur wenig engagiert. Zukünftige Forschungsprojekte sollten sich auf wenige, aber umfangreiche Studien konzentrieren, denen Pilotstudien zur Überprüfung der Machbarkeit vorausgehen. Hierbei ist es wichtig, Projektpartner aus unterschiedlichen Fachgebieten einzubinden.

Weitere wichtige Themen

Die Arbeitsgruppe hat darüber hinaus weitere wichtige Forschungsthemen auf dem Gebiet der muskuloskelettalen Erkrankungen ausgewählt. Hierzu zählt die Identifizierung von genetischen und Umweltfaktoren, die bei der Entstehung von Osteoporose und Osteoarthritis eine Rolle spielen. Die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei der Osteoarthritis müssen verbessert werden. Das gilt auch für die Bandscheiben-bedingten Rückenschmerzen. Die Entwicklung experimenteller Modelle kann dies ermöglichen. Auch die molekularen Mechanismen der zellulären Alterung von mesenchymalen Geweben, die bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates beteiligt sind, sollen zukünftig erforscht werden, ebenso wie die molekularen Grundlagen der Interak-

Muskuloskelettale Erkrankungen

tionen zwischen Niere und Knochen. Darüber hinaus ist die Entwicklung innovativer Therapien für Erkrankungen der muskuloskelettalen Gewebe dringend erforderlich. Hier besitzen die Erforschung regenerativer Therapieansätze und das Tissue Engineering ein großes Potenzial. Ein weiterer wichtiger Forschungsgegenstand ist die Implementierung von evidenzbasiertem Wissen in die Routineversorgung. Dieses Querschnittsthema besitzt eine enorme Bedeutung für die Versorgung, da es für alle chronischen Erkrankungen relevant ist.

Allgemeine Empfehlungen

Gemessen an der gesundheitspolitischen Bedeutung muskuloskelettaler Erkrankungen ist die deutsche Forschungslandschaft in diesem Bereich noch nicht ausreichend entwickelt. Das liegt unter anderem daran, dass in der Orthopädie und in der Unfallchirurgie bislang nur begrenzte Ressourcen in die

grundlagennahe und klinische Forschung geflossen sind. Aufgrund mangelnder Karriereperspektiven fehlen sowohl Grundlagenforscher als auch klinische Forscher (Clinical Scientists). Zur Verbesserung dieser Situation sollten an den orthopädischen und unfallchirurgischen Universitätskliniken verstärkt Forschungsprofessuren angesiedelt werden. Darüber hinaus sollte das Entwicklungspotenzial einzelner vielversprechender Forschungsansätze unterstützt und die Forschungsbasis durch Netzwerkprogramme zwischen Klinik und Grundlagenforschung verbreitert werden.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die zwischen 2000 und 2005 eingesetzten Ressourcen für die priorisierten Forschungsthemen im Krankheitsbereich Muskuloskelettale Erkrankungen.

Tabelle 13: Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Muskuloskelettale Erkrankungen

Thema	Projektförderung (Mio. EUR)							Industrie ²	Außeruniv. Forschung ³	
	BMBF ⁴	BMG ⁵	DFG ⁶	EU ⁷	Stiftungen ⁸	Länder ⁹	Summe je Thema		Zahl der FG ¹⁰	Zahl der Mitarbeiter
Molekulare Mechanismen der zellulären Alterung und der Alterung in mesenchymalen Geweben inkl. Sarkopenie	0,6	0	0	2,4	0		3,0	0	0	
Molekulare Mechanismen der Entzündung und Regeneration	14,2	0	23,4	2,2	0		39,8	16	138	
Genetische Faktoren und Umweltfaktoren bei Osteoporose und Osteoarthritis	0	0	0	0	0		0	1	17	
Molekulare Signalwege inkl. Mechanotransduktion bei der Entwicklung, Erhaltung und Regeneration des muskuloskelettalen Systems	1,8	0	0	0,6	0		2,4	5	45	
Molekulare Mechanismen der Nieren-Knochen-Interaktion	0	0	0	0	0		0	0	0	
Tissue Engineering und regenerativer Skelettaufbau	9,4	0	0	2,5	0		11,9	2	17	
Präklinische Modelle für muskuloskelettale Erkrankungen	0,9	0	0	0	0		0,9	0	0	
Translationalen Forschung zur Osteoarthritis	11,3	0	0	0	0		11,3	0	0	
Translationalen Forschung zur Frakturheilung, Knochendefekten und Osteoporose	7,1	0	1,9	0,7	0		9,7	0	0	
Experimentelle Modelle für eine verbesserte Diagnose und Therapie von Bandscheiben-bedingtem Rückenschmerzen	0	0	0	0	0		0	0	0	
Evaluation komplexer Therapiestrategien bei Muskuloskelettalen Erkrankungen unter Alltagsbedingungen	4,9	2,6	0	0	0		7,5	1	7	
Implementierung des aktuellen Wissens zu chronischen Erkrankungen in die Routineversorgung	0	0	0	0	0		0	0	0	
Mesenchymale Stammzellen und Stammzellen des hämatopoetischen Systems	2,8	0	1,1	1,7	0		5,6	1	2	
Gesamtbereich						1,7	1,7	k. A.		
Summe je Förderer Mio. EUR	53	2,6	26,4	10,1	0	1,7	93,8	k. A.	26	226

¹ Zur Durchführung der Ressourcenrecherche und Aussagekraft der ermittelten Zahlenwerte s. Kap. 3.2., S. 17

² Die Angaben der befragten Industrieverbände konnten den einzelnen Themen nicht zugeordnet werden und stellen deshalb nur summarische Angaben dar

³ Die Rechercheergebnisse für die außeruniversitäre Forschung beruhen auf den im Internet recherchierbaren Eigenangaben der Einrichtungen der MPG, HGF, WGL, FhG und der Forschungseinrichtungen des Bundes und der Länder. Oft konnte nicht zwischen institutionellen Mitteln und Drittmitteln unterschieden werden.

⁴ Für das BMBF wurden die Projektmittel der Themenbereiche Gesundheitsforschung, Biotechnologie, NGFN, Ernährung, Ethik und Medizintechnik erfasst.

⁵ Die Angaben für das BMG stellen Eigenangaben zu den Projektmitteln des BMG dar. Angaben zu den dem BMG nachgeordneten Forschungsinstituten sind unter „Außeruniversitäre Forschung“ subsumiert.

⁶ Für die DFG sind die im Internet recherchierbaren Projektmittel bezogen auf die Förderinstrumente SFB, Transregio, Forschungszentren, Klinische Forschergruppen und Forschungsschwerpunkte dargestellt. Die Fördermittel des DFG-Normalverfahrens bezogen auf die einzelnen Themen konnten nicht recherchiert werden und sind hier nicht berücksichtigt.

⁷ Für die EU sind die Fördermittel des 6. Rahmenprogramms bezogen auf die Förderinstrumente NoE, IP und STREP angegeben.

⁸ Für die jeweils einschlägigen Stiftungen sind die Eigenangaben aufgeführt; sie konnten den einzelnen Themen meist nicht zugeordnet werden.

⁹ Eigenangaben der Länder bezogen auf besondere Projektförderungsprogramme; d.h. hier sind weder die Landeszuführungsbeträge an Universitäten noch die Landesforschungseinrichtungen angegeben.

¹⁰ FG: Forschergruppen

4.1.1. Priorisierte Themen

Molekulare Mechanismen von Entzündung und Regeneration

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Entwicklung spezifischer therapeutischer Ansatzpunkte zur Hemmung und Heilung von rheumatischen Erkrankungen durch Beeinflussung der Entzündungs- und Regenerationsvorgänge in entzündeten Geweben.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Eine überschießende Immunabwehr oder eine Autoaggressivität des Immunsystems können zu einer systemischen bzw. organspezifischen chronischen Entzündung führen. Dabei sind Gewebe des Bewegungsapparates, wie bei den rheumatischen Erkrankungen, ein häufiges Ziel. Chronisch entzündliche Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems treten bereits in der frühen Kindheit auf, sind in der Bevölkerung weit verbreitet und spielen bis ins hohe Alter eine große Rolle. Die meisten rheumatischen Erkrankungen sind derzeit nicht heilbar. Ihre Entstehung scheint sowohl von genetischen Faktoren als auch von Umweltfaktoren abzuhängen. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Identifizierung und Analyse der Zellen, der molekularen Mechanismen und der komplexen Regulationsvorgänge, die an der Aktivierung und Steuerung von Entzündungen beteiligt sind, um neue und spezifischere Targets für interventionelle Maßnahmen zu identifizieren
- Erforschung der Regenerationsvorgänge in chronisch entzündeten Geweben, um diese therapeutisch zu beeinflussen und zu nutzen
- Identifikation und Untersuchung umweltbedingter Auslöser von chronischen Entzündungen (z. B. Adipositas, Nikotinabusus, Infektionen, Parasiten) und der molekularen Interaktionen von Mikroorganismen, Immunsystem und Zellen des muskuloskelettalen Systems sowie der zugrunde liegenden Prozesse der Entzündungsaktivierung
- Erforschung der Mechanismen bei der Ausbildung und Disposition des betroffenen Immunsystems, bei Störungen der Toleranz und beim Übergang von akuten in chronische Entzündungen

- Entwicklung neuer Konzepte für zellbasierte, kurative Therapien rheumatischer Erkrankungen

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Mit den sogenannten Biologika – Medikamenten aus biotechnologisch hergestellten Proteinen – sind in letzter Zeit effektive Therapiemaßnahmen entwickelt worden, die Entzündungsmediatoren durch spezifische Antikörper oder lösliche Rezeptoren ausschalten können. Die aktuelle Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen mit Corticosteroiden, nichtsteroidalen Antirheumatika und Biologika kann die Symptomatik zwar effektiv verbessern und die Krankheitsprogression hemmen, muss jedoch dauerhaft durchgeführt werden und birgt das Risiko unerwünschter Reaktionen und Nebenwirkungen. Darüber hinaus sprechen nicht alle Patienten auf die verfügbaren Therapien an. Neue spezifischere und verträglichere Therapiekonzepte, mit denen chronisch entzündliche Erkrankungen geheilt oder verhindert werden können, sind daher dringend erforderlich. Diese Erkenntnisse werden auch erhebliche Auswirkungen auf die Behandlungsstrategien für andere entzündliche und autoimmune Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ 1, Kardiomyopathien, entzündliche Darmerkrankungen, allergische Reaktionen und Tumortoleranz haben.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die akademische Forschung in Deutschland ist auf diesem Gebiet im internationalen Vergleich sehr gut entwickelt. Der vorliegende Forschungsgegenstand stellt den stärksten Bereich innerhalb der deutschen Forschung zu muskuloskelettalen Erkrankungen dar. Es existiert eine kritische Masse herausragender und international konkurrenzfähiger Forschergruppen. Die vorhandenen Strukturen werden optimal genutzt, nicht zuletzt dank der langfristigen Förderung durch das BMBF. Am Kompetenznetz Rheuma beteiligen sich sechs Universitäten, das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum und die Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren mit 25 Zentren und über 110 Einrichtungen. Auch im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes werden Untersuchungen im Bereich Infektion und Entzündung gefördert. Die Forschung zu diesem Thema sollte weiterhin unterstützt werden, um die gute Position Deutschlands zu erhalten und auszubauen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Das Forschungsgebiet ist von großer Bedeutung für die Pharmaindustrie, wie das Beispiel der Einführung der TNFa-Blocker oder anderer Biologika zeigt. Zurzeit engagieren sich fast alle pharmazeutischen Unternehmen in der Entwicklung von Biologika gegen chronische Entzündungen. Allerdings suchen viele Firmen für die gleichen Zielmoleküle nach niedermolekularen Inhibitoren. Neue Konzepte für zellbasierte und immunmodulierende Therapien (z. B. Impfungen) bieten verschiedenen Unternehmen neue wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeiten.

Literaturhinweise

Radbruch, A., Lipsky, P. E. (Eds.). (2006). Current Concepts in Autoimmunity and chronic inflammation, Springer Berlin, Heidelberg.

Stammzellen und molekulare Signalwege bei der Entwicklung, Aufrechterhaltung und Regeneration mesenchymaler Gewebe

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe**Ziel**

Ziel ist die Erforschung der molekularen Regulation von Zelldifferenzierung und -proliferation bei der Entwicklung und Regeneration mesenchymaler Gewebe. Die vollständige Kenntnis aller beteiligten Gene und Signalwege ist die Voraussetzung für eine gezielte Steuerung der Geweberegeneration durch mesenchymale Stammzellen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Aus mesenchymalen Stammzellen entstehen und regenerieren verschiedene mesodermale Gewebe wie Knochen, Knorpel, Fett, Muskeln, Bandscheiben und Bänder. In allen Organen und Geweben existieren verschiedene mesenchymale Stammzellpopulationen mit ihren Stammzellnischen, die für das Regenerationspotenzial der Stammzellen vermutlich von entscheidender Bedeutung sind. Erst durch die Charakterisierung und Analyse aller beteiligten Faktoren kann die Regulation der zellulären Vorgänge verstanden werden. Die normale Zellfunktion und Geweberegeneration hängt dabei von einem verflochtenen Netzwerk interaktiver Signalwege ab. Alle endogenen Erkrankungen beruhen auf einer Störung im regulativen Gleichgewicht dieses Netzwerkes. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Identifizierung und Charakterisierung der molekularen Mechanismen (insbesondere der Signalkaskaden) und aller Gene, die an der Entwicklung, Erhaltung und Regeneration von mesenchymalen Geweben beteiligt sind

- Erforschung mesenchymaler und hämatopoetischer Stammzellen
- Untersuchung und Charakterisierung der mesenchymalen und hämatopoetischen Stammzellnischen hinsichtlich der Zellinteraktionen und der beteiligten Signalwege
- Untersuchung der skelettrelevanten Signalwege mithilfe verschiedener Modellorganismen (z. B. Maus, Zebrafisch)
- Erforschung der Mechanotransduktion zum Verständnis der Reaktion von Knochengewebe auf mechanische Reize

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Das Skelettsystem bietet sich für die oben genannten Untersuchungen an, da die verschiedenen ausgereiften Zelltypen des muskuloskelettalen Systems (Knochen-, Knorpel-, Muskel-, Fettzellen etc.) aus gemeinsamen Vorläuferzellen – den mesenchymalen Stammzellen – entstehen. Das Knochengewebe besitzt ein außerordentliches Regenerationspotenzial, das sich therapeutisch nutzen lässt. Bei der Regeneration werden mesenchymale Stammzellen aus dem umliegenden Gewebe rekrutiert und differenzieren dann zu entsprechenden Zielzellen. Möglicherweise unterstützen mesenchymale Stammzellen auch die Heilungs- und Regenerationsvorgänge nicht-mesenchymaler Gewebe. Denn auch das Bindegewebe, welches praktisch alle Organe begleitet, wird aus mesenchymalen Stammzellen gebildet. Über die vollständige Charakterisierung aller beteiligten Gene und Signalwege könnte es gelingen, spezifisch in die Regulation von Zelldifferenzierung und -proliferation einzugreifen, um so Krankheiten und die Regeneration geschädigter Gewebe gezielt zu beeinflussen. Das Forschungsgebiet besitzt eine Schlüsselstellung für die Entwicklung neuartiger Behandlungskonzepte und damit ein enormes Zukunftspotenzial. Verschiedene therapeutische Einsatzmöglichkeiten, wie der Ersatz von Knochen und Knorpelgewebe oder von Inselzellen bei Diabetes sowie zur Verbesserung der Revaskularisation nach Herzinfarkt, werden bereits in präklinischen und klinischen Pilotstudien evaluiert.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In der embryonalen Stammzellforschung gehört Deutschland aufgrund der gesetzlichen Einschränkungen bislang nicht zu den Spitzenstandorten. Die Erforschung adulter Stammzellen und ihrer therapeutischen Einsatzmöglichkeiten ist hingegen ein Bereich, in dem Deutschland aufgrund der sehr gut entwickelten Grundlagenforschung in der Entwicklungsbiologie und Zelldifferenzierung exzellente wissenschaftliche Leistungen hervorbringt. Von einer stärkeren Vernetzung der kürzlich gegründeten Zentren für Regenerative Therapien mit weiteren Arbeitsgruppen – auch aus dem Grundlagenbereich – kann ein deutlicher Fortschritt erwartet werden. Das Thema sollte nur an wenigen Standorten gefördert werden, um eine ausrei-

chende Zahl von Wissenschaftlern an einem Ort zu konzentrieren und damit verbundene Synergieeffekte zu erreichen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die Entwicklung und Produktion neuer krankheitsmodifizierender Therapeutika beispielsweise zur Behandlung der Osteoarthritis oder Osteoporose sind aufgrund der Häufigkeit dieser Erkrankungen von besonderem Interesse für die Pharmaindustrie. Ähnliches gilt für die Herstellung rekombinanter Faktoren zur gezielten Beeinflussung der Differenzierung mesenchymaler Stammzellen. Die Etablierung von kostengünstigen Zelltherapien auf der Basis mesenchymaler Stammzellen bietet auch kleineren Dienstleistungsunternehmen der Biotech-Branche ein Betätigungsfeld.

Literaturhinweise

Bianco, P., Robey, P. G. (2001). Stem cells in tissue engineering. *Nature*, 414 (6859), 118-121, Review.

Trounson, A. (2006). The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. *Endocrine Reviews*, 27 (2), 208-219, Epub 2006 Jan 24, Review.

Wilson, A., Trumpp, A. (2006). Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nature Reviews Immunology*, 6 (2), 93-106, Review.

Hughes-Fulford, M. (2004). Signal transduction and mechanical stress. *Science's Signal Transduction Knowledge Environment*, (249), RE12.

Karsenty, G. (2003). The complexities of skeletal biology. *Nature*, 423 (6937), 316-318.

Translationale Forschung zu Frakturheilung, Knochendefekten und Osteoporose

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, die Heilung bzw. Regeneration von Knochengewebe bei Frakturen, Knochendefekten und Osteoporose zu verbessern.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Der Knochen besitzt eine außerordentliche Fähigkeit zur Regeneration. In der Mehrzahl der Fälle erfolgt auch unter nur minimaler medizinischer Behandlung eine rasche Heilung. Scheitern diese physiologischen Prozesse, z. B. bei der Bildung von Pseudoarthrosen, bei osteoporotischen Frakturen oder nach Entfernung von Tumoren, sind therapeutische Maßnahmen dringend erforderlich. Für die Behandlung stehen zurzeit die Defektauffüllung mit Knochenersatzmaterialien (z. B. Kollagenschwämme, Trikalziumphosphat, Hydrogele), die medikamentöse Stimulation der Defektheilung und die Zelltherapie zur Verfügung. Der Behandlungserfolg dieser Verfahren hängt wesentlich von der Ansiedlung von potenten Zellen und ihrer

Differenzierung zu spezialisiertem Gewebe ab. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch unklar. Zukünftige Forschungsaufgaben sind:

- Entwicklung von präklinischen Krankheits- und Traumamodellen (*in vitro* und *in vivo*) unter besonderer Berücksichtigung von Großtiermodellen, die dem Menschen vergleichbare biomechanische Belastungen aufweisen
- Erforschung der grundlegenden Mechanismen bei der Heilung bzw. Regeneration von Knochengewebe, insbesondere auch unter erschwerten systemischen Bedingungen z. B. bei der Osteoporose, sowie unter Berücksichtigung mechanischer Bedingungen
- Indikationsbezogene Definition der Erfolg versprechenden Behandlungsoptionen bzw. der notwendigen Kombinationen von Zelltherapie, lokaler/systemischer Pharmakotherapie, gerichteter Geweberegeneration und Knochenersatzmaterial
- Verbesserung der Bildgebung und Entwicklung neuer klinischer Marker zur Optimierung der Therapieüberwachung

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Innovative biotechnologische (z. B. Wachstumsfaktoren, Zelltherapie, Biomaterialien) und biomedizintechnische Ansätze (z. B. präoperative Planung, intraoperative Navigation, Funktionsuntersuchungen, intelligente Implantate) eröffnen neue Therapieoptionen für Knochenverletzungen und -erkrankungen. Nur wenn die grundlegenden Mechanismen bei der Bildung funktionell kompetenter Ersatzgewebe verstanden sind, können diese natürlichen Heilungs- und Regenerationsmechanismen gezielt eingesetzt werden. Eine Optimierung der genannten Behandlungsmethoden wird vielen Patientinnen und Patienten zugute kommen und die Therapiekosten muskuloskelettaler Erkrankungen senken.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Forschungslandschaft zu den angesprochenen Themen ist in Deutschland unterschiedlich ausgeprägt. Auf dem Gebiet der Therapieentwicklung für Frakturen und Knochendefekte dominiert Deutschland zusammen mit Österreich und der Schweiz das internationale Feld seit Jahrzehnten. Die deutsche Osteoporoseforschung hingegen hat in den letzten 15 Jahren zwar deutliche Fortschritte gemacht, leidet aber als interdisziplinäres Arbeitsfeld nach wie vor unter erheblichen strukturellen Problemen. So ist die Osteoporoseforschung nur an wenigen Hochschulkliniken verankert und an vielen Standorten fehlt es an Wissenschaftlern. Eine interessante Herausforderung für die Zukunft ist die Entwicklung einer erfolgreichen Interaktion zwischen den beiden Forschungsfeldern.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Im Bereich der Produktentwicklung und des Marketing besteht ein großes wirtschaftliches Potenzial, denn sowohl der Anteil alter Menschen in der Bevölkerung als auch deren körperliche Aktivität nehmen zu. Für die Industrie sind daher die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien sowie die Bereitstellung von Geräten und Serviceleistungen zur Patientencharakterisierung wirtschaftlich interessant. Dabei stehen von Biotechnologen und Ingenieuren gemeinsam entwickelte interdisziplinäre Lösungen im Vordergrund.

Literaturhinweise

Gerstenfeld, L. C. et al. (2003). Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88, 873-884.

Gass, M., Dawson-Hughes, B. (2006). Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *American Journal of Medicine*, 119, (4 Suppl 1), 3-11.

Evaluation komplexer Therapiestrategien bei muskuloskelettalen Erkrankungen unter Alltagsbedingungen**Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe****Ziel**

Ziel ist die Evaluation komplexer Therapiestrategien unter Alltagsbedingungen bei den häufigsten und gesundheitspolitisch wichtigsten muskuloskelettalen Erkrankungen: Rückenschmerz, Osteoarthritis, Osteoporose und entzündlich-rheumatische Erkrankungen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen mit den Hauptsymptomen Schmerz, Funktionseinschränkung und verminderte Leistungsfähigkeit, bestehen in der Regel multiple Probleme. Für eine erfolgreiche Therapie dieser Erkrankungen ist daher ein multimodales Therapiekonzept erforderlich, das alle Krankheitsaspekte berücksichtigt. Die Kombination von medikamentösen, nichtmedikamentösen und operativen Therapieansätzen spielt bei der Behandlung von muskuloskelettalen Erkrankungen eine große Rolle. Dabei werden derzeit überwiegend Behandlungskonzepte eingesetzt, die auf Erfahrungswissen und nicht auf gesicherter Evidenz beruhen. Das liegt daran, dass die wissenschaftliche Evaluation von Therapieverfahren unter den Alltagsbedingungen der medizinischen Versorgung bisher lückenhaft ist. Auch Untersuchungen zur Risikostratifizierung fehlen. Diese sind jedoch als Grundlage für den Einsatz komplexer Therapien dringend erforderlich. Zukünftige Aufgaben für die Forschung auf den Gebieten der Osteoarthritis, Osteoporose, Rückenschmerzen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind:

- Entwicklung von Risikoscores und Validierung diagnostischer Tests für die frühzeitige Identifikation von Hochrisikopatienten und für die Prognose des Verlaufs
- Optimierung des Einsatzes von medikamentösen, nicht medikamentösen und operativen Interventionen für verschiedene Patientengruppen (z. B. Ältere, Erwerbstätige, Hochrisikopatienten) einschließlich der Kombination zwischen traditionellen und innovativen Therapieverfahren und der Flexibilisierung von Therapieschemata
- Evaluierung und Optimierung von Präventionsangeboten vor allem für die Osteoporose und für Rückenschmerzen
- Durchführung von Studien zur Bewertung von Versorgungsabläufen, z. B. Arbeitsteilung zwischen unterschiedlichen Ebenen des Gesundheitswesens und Umsetzung bestehender Leitlinien

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Bei dem genannten Forschungsgebiet handelt es sich um ein stark expandierendes Feld von erheblichem gesundheitspolitischen Interesse – auch international. Neue Erkenntnisse bilden die Grundlage für die Erstellung und Weiterentwicklung evidenzbasierter Leitlinien. Der Forschungsvorschlag zielt insbesondere auf die Schließung der gesundheits- und versorgungspolitisch bedeutsamen Lücke zwischen der kontrollierten wissenschaftlichen Erprobung von Einzelmaßnahmen einerseits und systemanalytischen Ansätzen zur Funktionsweise der Gesundheitsversorgung andererseits. Zentrale Fragestellungen zu Krankheitsbildern mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung in der täglichen Praxis werden hervorgehoben. Dazu zählen chronische Rückenschmerzen, Arthrose und Osteoporose wegen ihrer beachtlichen und wachsenden volkswirtschaftlichen Bedeutung sowie entzündlich-rheumatische Erkrankungen aufgrund ihres hohen individuellen Schweregrades.

Für die Patientenversorgung besitzt das Thema einen sehr hohen Stellenwert. Eine evidenzbasierte Routineversorgung kann zu einem stärker wissensbasierten Ressourceneinsatz beitragen und damit die Kosteneffektivität steigern – beispielsweise durch den gezielten Einsatz von innovativen Therapien bei den Patienten, die am meisten davon profitieren. Eine konsequente Kontrolle der Krankheitsaktivität und eine stärkere Beteiligung der Patienten im Therapieprozess verbessern die Compliance und machen Komplikationen frühzeitig sichtbar. Dadurch können Gelenk- und Wirbelsäulendestruktionen sowie die frühzeitige Mortalität reduziert werden.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Durch die Komplexität des Versorgungsgeschehens und der starken Abhängigkeit der Versorgungsqualität vom jeweiligen

Gesundheitssystem lassen sich internationale Forschungsergebnisse nur begrenzt übertragen. Deshalb ist in Deutschland eine eigene Evaluation komplexer Therapiestrategien dringend erforderlich. Deutschland zählt auf dem Forschungsgebiet neben anderen europäischen Ländern zu den führenden Nationen. Eine gezielte Förderung in diesem Bereich könnte relativ rasch international beachtete und versorgungsrelevante Forschungsergebnisse erzielen. Insbesondere auf dem Gebiet der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen besitzt Deutschland eine sehr gute Ausgangsposition, da die Rheumatologie durch die regionalen Rheumazentren und das Kompetenznetz Rheuma seit vielen Jahren in Forschung und Versorgung gut vernetzt ist. Außerdem bestehen hier bereits langjährige Erfahrungen in der Durchführung einer international konkurrenzfähigen evaluierenden Versorgungsforschung, sodass in Deutschland insgesamt exzellente Voraussetzungen für die Durchführung von Studien auch zu degenerativ-rheumatischen Krankheiten gegeben sind.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Forschungsergebnisse zur Identifizierung optimierter Behandlungsstrategien führen zu einem gezielteren Ressourceneinsatz und verkürzen Arbeitsunfähigkeitszeiten. Sie sind daher primär von volkswirtschaftlicher Bedeutung. Aber auch verschiedene Gesundheitsdienstleister sowie der Sport- und Wellness-Bereich könnten von der Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren und dem Angebot von Präventions- und/oder Trainingsprogrammen (auch EDV-basiert) profitieren. Für die pharmazeutische Industrie könnte die Beteiligung an der Durchführung von Therapieoptimierungsstudien interessant sein.

Literaturhinweise

European Commission Research Directorate General (2004) European guidelines for the management of acute non-specific low back pain in primary care. <http://www.backpaineurope.org>

Guzman, J. et al. (2001). Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *British Medical Journal*, 322, 1511-1516.

Zink, A., Huscher, D. (2004). Long-term studies in rheumatoid arthritis – the German experience. *Journal of Rheumatology*, 31, Suppl 69, 22-26.

Zink, A., Huscher, D., Schneider, M. (2006). Die Kerndokumentation der Rheumazentren – Bilanz nach 12 Jahren. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 6, 144-151.

4.1.2. Weitere wichtige Themen

Implementierung des evidenzbasierten Wissens über chronische Erkrankungen in die Routineversorgung

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, die Lücke zwischen verfügbarem evidenzbasierten Wissen zur Behandlung chronischer Erkrankungen und der tatsächlich praktizierten Versorgung zu schließen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Nur etwa 0,5 Prozent aller Patienten in Deutschland werden in Universitätskliniken behandelt. Erst wenn die Ergebnisse der zumeist universitär durchgeführten Forschungsvorhaben in die hausärztliche Routineversorgung umgesetzt werden, kommen sie der Mehrheit der Patienten zugute. Bislang gibt es jedoch kaum methodisch hochwertige Studien, die unter den Alltagsbedingungen des deutschen Gesundheitswesens, insbesondere in hausärztlichen Praxen, durchgeführt wurden. Daraus ergeben sich folgende Forschungsfragen:

- Untersuchung von multimodalen Interventionen zur Implementierung der Ergebnisse klinischer Forschung in die Alltagspraxis bzw. Primärversorgung in randomisierten klinischen Studien
- Evaluation verschiedener Strategien zur Entwicklung und Implementierung spezieller Qualitätsindikatoren und klinischer Leitlinien
- Entwicklung und Erprobung von Entscheidungskriterien zur Festlegung von Prioritäten bei unerwünschten Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Therapien, insbesondere bei chronisch Kranken mit Ko- oder Multimorbidität
- Evaluation von Strategien zum systematischen Monitoring bzw. Case Management durch nichtärztliche Berufsgruppen

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Eine Betrachtung unter Kosten-/Nutzen-Gesichtspunkten zeigt, dass es forschungsstrategisch wesentlich effektiver ist, zu untersuchen, wie bereits bekannte Therapieprinzipien vollständig in die Routineversorgung umgesetzt werden können, als neue Therapiestrategien mit einem zumeist kleinen Zusatznutzen zu entwickeln. Hierfür müssen jedoch die Erkenntnisse aus klinischen Studien in die Alltagspraxis umgesetzt werden. Internationale Studien zeigen, wie sich der Transfer von Forschungsergebnissen in die Alltagspraxis durch geeignete Leitlinien, Qualitätsindikatoren, Implementierungsstrategien und Versorgungskonzepte umsetzen lässt. Auf diese Weise kann die Mehrheit der Patienten von den neuen Therapieprinzipien

profitieren, was zu einer effektiven und nachhaltigen Verbesserung der Versorgungsqualität hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität führt. Bisherige internationale Erfahrungen (z. B. in amerikanischen Managed Care-Organisationen) zeigen, dass hierdurch auch die Versorgungskosten sinken. Der vorgestellte Forschungsgegenstand würde dazu beitragen, dass ein Teil der Ergebnisse aus verschiedenen Bereichen der Gesundheitsforschung überhaupt erst implementierungsfähig und damit in der Routineversorgung – insbesondere von Patienten mit Multimorbidität – konkret wirksam werden kann.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Obwohl die Implementierungsforschung international bereits mit hoher Priorität gefördert wird, wurde die große Bedeutung dieses Forschungsthemas in Deutschland bisher kaum erkannt. Die Besonderheiten des deutschen Gesundheitssystems erlauben jedoch keine einfache Übertragung internationaler Erkenntnisse, sondern erfordern zwingend eigene Studien. Auf der Basis bisheriger Erkenntnisse internationaler Implementierungsforschung sind die Ausgangsbedingungen für den Erfolg entsprechender nationaler Forschungen günstig.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die Forschungsergebnisse könnten unmittelbar eine nachhaltige Verbesserung der Versorgungsqualität bewirken und sind im Hinblick auf die wachsende Zahl chronisch kranker Menschen auch für die Kostenträger von großem Interesse. Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeiten des Forschungsschwerpunktes bestehen unter anderem in EDV-Anwendungen (z. B. Praxis-Systeme) und Schulungskonzepten (z. B. für nicht-ärztliche Case Manager). Vor allem führende KMU aus diesem Bereich (z. B. Praxis-EDV-Hersteller, IT-Dienstleister) könnten profitieren. Die Identifizierung von Implementierungsproblemen, die Generierung neuer praxisrelevanter Fragestellungen und die Erkennung von konkreten Bedürfnissen auf Anwender- und Patientenseite können wichtige Impulse für unterschiedliche industrielle Produkte und Dienstleistungen setzen.

Literaturhinweise

Grol, R., Grimshaw, J. (2003). From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*, 362, 1225-1230.

Woolf, S. H., Johnson, R. E. (2005). The break-even point: when medical advances are less important than improving the fidelity with which they are delivered. *Annals of Family Medicine*, 3, 545-552.

Genetische Faktoren und Umweltfaktoren bei der Entstehung von Osteoporose und Osteoarthritis

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Erforschung der genetischen Faktoren und Umweltfaktoren, die für die Entstehung von Osteoporose und Osteoarthritis relevant sind.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Genetische Disposition und der Einfluss von Umweltfaktoren stellen die Schlüsselemente für die Entstehung von multifaktoriell bedingten Krankheiten wie Osteoporose und Osteoarthritis dar. Um die individuelle Krankheitsentstehung besser verstehen zu können und daraus Ansatzpunkte für präventive und effektive therapeutische Maßnahmen abzuleiten, ist noch Grundlagenforschung zur Aufklärung der Interaktionen verschiedener Risikogene sowie der Wechselbeziehungen zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren erforderlich. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Entschlüsselung der für Osteoporose und Osteoarthritis relevanten genetischen Faktoren mithilfe von geeigneten Tiermodellen und prospektiven, bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien
- Identifizierung neuer Signalwege und nachgeschalteter Effektor-Moleküle, die bei der Entstehung von Osteoporose und Osteoarthritis eine Rolle spielen
- Untersuchung des Einflusses wichtiger Umweltfaktoren wie mechanische Belastung, Ernährung oder Bewegung auf die Entstehung von Osteoporose und Osteoarthritis an Tiermodellen mit verschiedenen genetischen Risikokonstellationen
- Aufklärung der Wechselwirkungen zwischen individueller genetischer Disposition und Umweltfaktoren bei der Entstehung von Osteoporose und Osteoarthritis

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Das Forschungsthema behandelt zentrale Fragen der Postgenomforschung und der Entstehung multifaktoriell bedingter Erkrankungen. Es wird angenommen, dass bei der Entstehung vieler chronischer Erkrankungen sowohl genetische Risikovarianten als auch Umwelteinflüsse oder Lebensweisen ursächlich beteiligt sind. Neue Strategien werden zurzeit entwickelt, um die Problematik derart komplexer Erkrankungen in Angriff nehmen zu können. Die Forschungsaufgabe soll die Lücke zwischen Genotyp und Phänotyp schließen und die Wechselbeziehungen zwischen genetischer Disposition, Umweltexposition und phänotypischer Erscheinung aufklären.

Osteoporose und Osteoarthritis sind häufige Erkrankungen mit weltweit steigender Inzidenz und Prävalenz. Individualisierte Therapien und eine effektive Prävention sind derzeit nicht verfügbar, weil die Wechselwirkungen von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren noch nicht verstanden sind. Auswirkungen des genannten Forschungsansatzes auf die Versorgung sind allenfalls mittelfristig zu erwarten, da noch ein hohes Maß an Grundlagenforschung zu bewältigen ist.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Deutschland kann eine überdurchschnittlich gute Publikationsleistung auf dem Gebiet vorweisen und liegt gemeinsam mit Frankreich deutlich vor den USA an der Spitze. Auch bereits existierende, große prospektive Kohorten wie KORA und POPGen bieten in Deutschland gute Voraussetzungen für weitere Untersuchungen. Mit dem Nationalen Genomforschungsnetz sind Forschungskapazitäten aufgebaut worden (z. B. Deutsche Mausklarinik), die komplexe Erkrankungen wie die Osteoporose und Osteoarthritis entschlüsseln könnten. Um diese Forschungs-Infrastrukturen erfolgversprechend zu nutzen, müssen sich interdisziplinäre Wissenschaftlerteams von Genetikern, Ärzten, Epidemiologen, Molekularbiologen und Umweltmedizinern bilden.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Osteoporose und Osteoarthritis zählen zu den Hauptkostenfaktoren im Gesundheitssystem der Industrienationen. Maßnahmen zur Prävention und Therapie degenerativer Erkrankungen bergen mittel- bis langfristig ein großes wirtschaftliches Potenzial, da mit einem wachsenden Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung auch die Prävalenz für diese Erkrankungen steigt. Weltweit zeichnet sich eine ähnliche demographische Entwicklung ab, so dass hier weitere Absatzmärkte entstehen könnten.

Literaturhinweise

Huang, Q. Y., Kung, A. W. (2006). Genetics of osteoporosis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 88, 295-306.

Cooper, C. (2005). Epidemiology of osteoporotic fracture: looking in the future. *Rheumatology (Oxford)*, 44, Suppl 4, iv 36-iv 40.

Manolio, T. A., Bailey-Wilson, J. E., Collins, F. S. (2006). Genes, environment and the value of prospective cohort studies. *Nature Reviews Genetics*, 7, 812-820.

Translationale Forschung zur Osteoarthritis

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Entwicklung einer verbesserten Diagnostik und effektiver krankheitsmodifizierender Therapien für die Osteoarthritis.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die Behandlung der Osteoarthritis steht – abgesehen vom Gelenkersatz und der nur bis zu einem gewissen Grad erfolgreichen Schmerztherapie – noch ganz am Anfang. Keine der verfügbaren Pharmakotherapien kann den Verlauf der Arthritis signifikant beeinflussen. Um die Erkrankung besser in den Griff zu bekommen, ist eine Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten von größter Bedeutung. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Entwicklung geeigneter präklinischer Krankheitsmodelle (*in vitro* und *in vivo*) für die Osteoarthritis zur besseren Validierung neuer Methoden und Verfahren
- Entwicklung und Verbesserung diagnostischer und prognostischer Verfahren durch die Identifizierung neuer aussagekräftiger Marker und die Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren (unter Anwendung von Genomik, Proteomik und Metabolomik)
- Identifizierung der krankheitsrelevanten molekularen Pathomechanismen/Signalwege bei Osteoarthritis als Voraussetzung für die Entwicklung neuer effektiver krankheitsmodifizierender (Pharmako)-Therapien

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Osteoarthritis ist die häufigste Gelenkerkrankung in den westlichen Industrienationen und eine der häufigsten Ursachen für Schmerzen, Funktionsverlust und Arbeitsunfähigkeit bei Erwachsenen. Mit den Verfahren der Genom-, Proteom- und Metabolomforschung stehen in Kombination mit geeigneten Tiermodellen jetzt Instrumente zur Verfügung, die zu einem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen bei der Osteoarthritis beitragen können. Neue gut charakterisierte krankheitsrelevante präklinische Modelle mit hohem prädiktivem Wert und aussagekräftige Biomarker könnten zu enormen Fortschritten in der Entwicklung effizienter Therapieansätze führen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Erfolgversprechende Forschungsansätze sind in Deutschland grundsätzlich vorhanden. Das gilt insbesondere für die Hochschulkliniken. Allerdings nimmt Deutschland auf diesem Gebiet derzeit keine führende Stellung ein, weil die klinische Forschung in der Orthopädie und Unfallchirurgie bisher eine zu geringe Rolle gespielt hat. Hier ist eine stärkere Vernetzung zwischen Klinik und Forschung, zum Beispiel durch Forschungsprofessuren und die Stärkung der patientenorientierten klinischen Forschung, nötig. Deutschland hat jedoch aufgrund seiner Expertise in der Grundlagenforschung, der vorhandenen Infrastruktur (z. B. in Bezug auf verfügbare Biomaterialien) und seinen technologischen Stärken in der Bild-

gebung sehr gute Chancen, sich im internationalen Wettbewerb zu etablieren. Der Abstand zu den weltweit führenden USA ist vergleichsweise gering.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Aufgrund des großen und mit der alternden Bevölkerung weiter wachsenden medizinischen Bedarfs gehört die Osteoarthritis zu den Gebieten mit sehr hohem wirtschaftlichem Verwertungspotenzial. Derzeit legen nur wenige Firmen (Biotech, große Pharmaunternehmen) in Deutschland ihren Entwicklungsschwerpunkt auf die Osteoarthritis. Durch die Entwicklung und Validierung präklinischer Modelle und krankheitsrelevanter Marker könnten jedoch kosteneffektive klinische Studien initiiert und möglicherweise zusätzliche Investoren für dieses Gebiet gewonnen werden. Allerdings kann der hierfür erforderliche Aufwand nicht allein durch Einzelunternehmen geleistet werden, sondern setzt funktionsübergreifende Netzwerke voraus, wie sie beispielsweise in Kanada erfolgreich etabliert wurden.

Literaturhinweise

Hunter, D. J., Felson, D. T. (2006). Osteoarthritis. *British Medical Journal*, 334, 639-642.

Wieland, H. A. et al. (2005). Osteoarthritis – an untreatable disease? *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, 331-344.

Tissue Engineering und regenerativer Skelettaufbau

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Entwicklung regenerativer Therapieansätze für geschädigte muskuloskelettale Gewebe wie Knorpel, Bandscheiben, Meniskus, Sehnen und Knochen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Lumboischialgiesyndrome (Kreuzschmerzen) und Osteoarthritis, die beiden häufigsten orthopädischen Krankheitsbilder, gehen mit einer Degeneration des Knorpelgewebes in Gelenken und Bandscheiben einher. Bisher existiert für beide Erkrankungen keine regenerative Therapie. Neue Ansätze der regenerativen Medizin wie Stammzelltherapie oder *in situ* Regeneration wurden bisher für das Knorpelgewebe kaum erprobt, obwohl bekannte Probleme des Tissue Engineering, wie der Anschluss an das Blutgefäßsystem, hier keine Rolle spielen. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Entwicklung und Evaluation von Therapiestrategien zur Regeneration traumatisch oder degenerativ geschädigter muskuloskelettaler Gewebe wie Bandscheiben, Knorpel,

Knochen oder Sehnen durch Verbindung verschiedener Ansätze aus Zelltherapie, Biomaterialforschung, Zelldifferenzierung, Gentherapie, Nanotechnologie und Anwendung von Wachstumsfaktoren und Biomechanik

- Entwicklung von neuen krankheitsrelevanten *in vitro* Modellen und Tiermodellen, die vor allem den chronischen Krankheitsverlauf besser abbilden und damit eine bessere Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen erlauben

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Obwohl das Gebiet des Tissue Engineering die hohen Erwartungen an die Bereitstellung funktioneller Ersatzgewebe für ein breites Spektrum chronischer Krankheiten noch nicht erfüllen konnte, befindet sich das Gebiet nach wie vor in einer dynamischen Entwicklungsphase. Dies zeigen die kontinuierlich neu entstehenden Erkenntnisse zum Beispiel über neue Zellquellen, intelligente Biomaterialien, Strukturierungen von Matrixgerüsten und verbesserte Applikationsstrategien. Durch die Kombination verschiedener Technologien und Verfahren sind in den nächsten Jahren wichtige Fortschritte zu erwarten. Die Weiterentwicklung von regenerativen Therapieansätzen ist für eine verbesserte Versorgung chronischer muskuloskelettaler Erkrankungen von essentieller Bedeutung.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Deutschland ist im Bereich des Tissue Engineering international wettbewerbsfähig. Das interdisziplinäre Arbeitsgebiet ist jedoch strukturell noch nicht optimal entwickelt. Derzeit existiert keine international herausragende Forschergruppe und die entsprechenden Arbeitsgruppen sind über ganz Deutschland verteilt. Zurzeit sind jedoch Ansätze zur Bildung von Netzwerken zu beobachten. Die Unterstützung des Forschungsbereiches durch Industrie und Venture Capital ist im Vergleich zu der führenden Nation, den USA, in Deutschland nur gering ausgeprägt. Dennoch weist das Forschungsgebiet ein enormes Potenzial auf. Ausbaufähige Ansätze sind in Deutschland sowohl in akademischen Einrichtungen als auch in Biotech-Unternehmen vorhanden. Eine mögliche Förderung sollte sich auf die Unterstützung themenbezogener Netzwerke konzentrieren. Dadurch wird es möglich, neue Technologien zum Durchbruch und schließlich zur breiten Anwendung zu bringen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Obwohl sich erste Tissue Engineering-Produkte bereits seit einigen Jahren auf dem Markt befinden, haben diese sich bisher kaum gegenüber bestehenden Therapien durchsetzen können. Die begrenzte Akzeptanz der neuen Therapien hängt wesentlich damit zusammen, dass die mittel- und langfristige Wirksamkeit der neuen Behandlungsansätze bislang nicht

ausreichend durch klinische Studien belegt ist. Auch die wirtschaftlichen Hoffnungen haben sich bislang nicht erfüllt. Die Gründe hierfür liegen in der Überschätzung des technologischen Potenzials, den meist deutlich höheren Preisen im Vergleich zu herkömmlichen Produkten und einer fehlenden Kostenübernahme durch die Gesetzliche Krankenversicherung. Die wirtschaftlichen Hoffnungen richten sich nun auf Produkte der zweiten und dritten Generation, wobei das größte Erfolgspotenzial in der Anwendung von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren gesehen wird.

Literaturhinweise

Caplan, A. I. (2005). Review: mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Engineering*, 11 (7-8), 1198-1211.

Tuan, R. S. (2004). Biology of developmental and regenerative skeletogenesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 427 Suppl, 105.

Atala, A. (2006). Recent developments in tissue engineering and regenerative medicine. *Current Opinion in Pediatrics*. 18 (2), 167-71.

Bandscheiben-bedingte Rückenschmerzen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Entwicklung experimenteller Modelle zur Verbesserung der Diagnostik und der Therapie von Rückenschmerzen, die durch Bandscheibenveränderungen hervorgerufen werden.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die Häufigkeit und die Bedeutung von Rückenschmerzen stehen in eklatantem Gegensatz zu dem geringen Kenntnisstand über Ursachen, Diagnose, Therapie und Prävention. Allgemein werden mechanische Instabilität und degenerative oder entzündliche Ursachen für die Entstehung klinischer Symptome angeführt. Degenerative Veränderungen der Bandscheiben wurden wiederholt als Hauptursache für Rückenschmerzen vorgeschlagen, stehen aber bisher nicht im Fokus der internationalen Forschung. Geeignete *in vitro* Untersuchungen und Tiermodelle der Bandscheibendegeneration gelangen jetzt mehr ins Blickfeld der Forschung. Ihr Einsatz in der Entwicklung und Evaluierung krankheitsrelevanter Marker und krankheitsmodifizierender Therapiestrategien erscheint sehr vielversprechend. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Entwicklung experimenteller Modelle (*in vitro* und Tiermodelle) für die Diagnose und Therapie von Bandscheiben-bedingten Rückenschmerzen
- Verbesserung der Diagnostik und Identifikation der Ursachen von Rückenschmerzen, z. B. durch neue bildgebende Verfahren und/oder neue Marker

- Entwicklung sensitiver Biomarker zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs einschließlich objektiver Schmerzbeurteilung und Therapiemonitoring
- Entwicklung und Erprobung neuer Therapieansätze (z. B. minimalinvasive Applikation von Wachstumsfaktoren oder autologen Zellen zum Wiederaufbau des veränderten Bandscheibengewebes)
- Durchführung klinischer Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Bandscheibenersatzimplantaten

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Rückenschmerzen sind die häufigste Schmerzform und gehören zu den größten Gesundheitsproblemen der westlichen Welt. Die Kosten zur Behandlung von Rückenschmerzen betragen mehr als die Therapiekosten anderer muskuloskelettaler Erkrankungen wie Osteoporose, Osteoarthritis oder rheumatoide Arthritis. Eine verbesserte Diagnostik zur Identifikation der Schmerzquelle ist daher dringend erforderlich. Hierzu müssen die biochemischen und mechanischen Aspekte der Bandscheibendegeneration unter Mitberücksichtigung der Umgebungsstrukturen einbezogen werden. Durch die Weiterentwicklung von Bildgebung und innovativen molekularen Markern ließen sich zum Beispiel Entzündungs- oder Ernährungszustand degenerierter Bandscheiben beurteilen. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und des Erfolgs von Therapiemaßnahmen werden dringend sensitive Biomarker benötigt, die die Schwächen der bildgebenden Diagnostik ausgleichen können. Die Beurteilung der Schmerzen könnte durch Messung zirkulierender Marker (z. B. Tumornekrosefaktor oder Neurotransmitter) objektiviert werden. Fortschritte in Zelltherapie und Tissue Engineering stellen neue regenerative Therapieansätze zum Wiederaufbau des veränderten Gewebes in Aussicht.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Das Gebiet wurde international bisher nur wenig erforscht, erfährt allerdings seit zwei Jahren zunehmende Aufmerksamkeit. Deutschland ist im Bereich der klinischen Anwendung regenerativer Therapieansätze (autologe Bandscheibenzelltransplantation) und neuer experimenteller Tiermodelle bereits gut positioniert und besitzt das Potenzial für eine führende Rolle, wenn die nötigen Fördervoraussetzungen gegeben sind.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Durch den zunehmend inaktiven Lebensstil von Kindern und Erwachsenen sowie den wachsenden Anteilen übergewichtiger und alter Menschen wird der Behandlungsbedarf in Zukunft weiter stark ansteigen. Parallel dazu wächst auch das wirtschaftliche Verwertungspotenzial adäquater therapeu-

tischer Maßnahmen. Die Medizin- und Biotechnik-Industrie widmet sich verstärkt der Entwicklung von permanenten und resorbierbaren Bandscheiben-Ersatzimplantaten. Diese sollten vor einer breiten klinischen Anwendung in klinischen Studien objektiv auf ihre Wirksamkeit geprüft werden.

Literaturhinweise

Intervertebral Disc Degeneration (2005). *Journal of Bone and Joint Surgery American*, Volume 88-A, Suppl 2, (umfasst 21 Review Artikel).

Hurri, H., Karppinen, J. (2004). Discogenic pain. *Pain*, 112, 225-228.

Molekulare Mechanismen der Niere-Knochen-Interaktion

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Erforschung von molekularen Mechanismen bei der Interaktion von Niere und Knochen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Niere und Knochen interagieren bei der Regulation des Kalzium-, Phosphat- und Vitamin D₃-Stoffwechsels auf verschiedenen Ebenen. Vermutlich sind daran mehrere, bisher unbekannte Mechanismen beteiligt. Das erst kürzlich entdeckte Phosphatonin FGF23 geht beispielsweise mit chronischen Nierenerkrankungen einher und steht möglicherweise mit der Entstehung einer Überfunktion der Nebenschilddrüse in Zusammenhang. Störungen des Phosphathaushaltes (z. B. ein erhöhter Phosphatspiegel infolge einer chronischen Nierenerkrankung) sind außerdem mit einem hohen Risiko für Arteriosklerose und daraus resultierenden kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert.

Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Erforschung der molekularen Mechanismen der Interaktionen von Niere und Knochen im Hinblick auf die Regulation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels durch Untersuchung des Knochenabbaus bei chronischen Nierenerkrankungen (renale Osteopenie)
- Untersuchung der Wechselbeziehungen von Osteoporose, Nierenerkrankungen, Hypertonie und Arteriosklerose
- Entwicklung und Validierung neuer Verfahren für die Diagnostik, Therapie und Prävention von renaler Osteopenie und daraus resultierender Osteoporose

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Altersbedingter Knochenabbau und Verschlechterung der Nierenfunktion sind weit verbreitet und von großer Relevanz, weil sie zu multiplen systemischen Folgeschäden wie Gefäß-erkrankungen, Überfunktion der Nebenschilddrüse und Knochen-erkrankungen führen können. Nieren- und Knochen-erkrankungen nehmen aufgrund des steigenden Lebensalters zu und ihre Folgen verursachen hohe Kosten. Auch vor und nach einer Nierentransplantation stellen Erkrankungen des Knochen- und des Gefäßsystems wichtige Probleme dar. Die Aufklärung der systemischen Wechselwirkungen zwischen Niere und Knochen könnte neue Wege zur Beeinflussung der Knochenmasse sowie des Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsels und damit neue präventive und therapeutische Ansätze für die genannten Krankheiten eröffnen. Möglicherweise können die gewonnenen Erkenntnisse auch zu einer verbesserten Behandlung von Harn- und Nierensteinen sowie zum Erhalt von Nierenfunktion und Knochenstruktur im Alter beitragen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Das vorgestellte Forschungsthema wird bislang in Deutschland nur geringfügig bearbeitet, interdisziplinäre Forschungsansätze fehlen. Die Herausforderung besteht darin, die nephrologischen, endokrinologischen und kardiovaskulären Forschungsanstrengungen zu vernetzen, um interdisziplinäre Lösungen für komplexe und häufige Erkrankungen wie Osteoporose, Arteriosklerose und Niereninsuffizienz zu entwickeln.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Neue Maßnahmen zur Therapie und Prävention nierenbedingter Knochen- und Gefäß-erkrankungen bergen wirtschaftliches Potenzial. Denn mit dem wachsenden Anteil älterer Menschen an der Bevölkerung steigt auch der Bedarf an Medikamenten für Erkrankungen mit Nieren-Knochen-Interaktion.

Literaturhinweise

Berndt, T. J., Schiavi, S., Kumar, R. (2005). „Phosphatonins“ and the regulation of phosphorus homeostasis. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*, 289 (6), F1170-1182.

Mondry, A., Wang, Z., Dhar, P. K. (2005). Bone and the kidney: a systems biology approach to the molecular mechanisms of renal osteodystrophy. *Current Molecular Medicine*, 5 (5), 489-496.

Negri, A. L. (2005). The klotho gene: a gene predominantly expressed in the kidney is a fundamental regulator of aging and calcium/phosphorus metabolism. *Journal of Nephrology*, 18 (6), 654-658.

Raggi, P., Giachelli, C., Bellasi, A. (2007). Interaction of vascular and bone disease in patients with normal renal function and patients undergoing dialysis. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 4 (1), 26-33.

Hofbauer, L. C., Brueck, C. C., Shanahan, C. M., Schoppet, M., Dobnig, H. (2007). Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporosis International*, 18 (3), 251-259, Epub 2006 Dec 7.

Molekulare Mechanismen der zellulären Alterung in mesenchymalen Geweben einschließlich altersbedingtem Muskelabbau

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, die molekularen Mechanismen der zellulären Alterung aufzuklären, die bei degenerativen Erkrankungen muskuloskelettaler Gewebe wie Osteoporose, Osteoarthritis, altersbedingtem Muskelabbau und bei der Entwicklung des Immunsystems eine wichtige Rolle spielen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Frühzeitiges Altern bestimmter Gewebe kann durch genetische Ursachen und/oder durch Umwelteinflüsse ausgelöst werden, die in individuell unterschiedlicher Weise für die Manifestation degenerativer muskuloskelettaler Erkrankungen prädisponieren. Die Verkürzung von Telomeren, Akkumulation von Schäden im Genom und im Proteom, Fehlbelastungen und chronische Entzündungen können Apoptose und zelluläre Seneszenz hervorrufen und die Regeneration beeinträchtigen. Die Regeneration von Gewebe geht von adulten Stammzellen aus, die ebenfalls einer Alterung unterliegen, d. h. ihre Proliferations- und Differenzierungskapazität nimmt mit zunehmendem Alter ab. In diesem Forschungsbereich bestehen Überschneidungen mit der Stammzellforschung und der regenerativen Medizin. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Charakterisierung der molekularen Mechanismen der Degeneration und der zellulären Schädigung und Beschreibung von Gegenmaßnahmen
- Molekulare Erforschung der replikativen Seneszenz (Verlust der Zellteilungsfähigkeit) und der damit verbundenen zellulären Alterung und Erarbeitung möglicher Gegenmaßnahmen
- Erarbeitung von Maßnahmen zur Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Regenerationsfähigkeit mesenchymaler Gewebe unter kontrollierten Bedingungen und Vermeidung der Gefahr von Tumorentstehung

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Durch den wachsenden Anteil alter Menschen in unserer Gesellschaft nehmen degenerative Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems zu. Um die Lebensqualität älterer Menschen zu verbessern und ihre Selbstständigkeit zu erhalten, ist es notwendig, sowohl die Prävention als auch die Therapie von Osteoporose und Osteoarthritis zu optimieren. Darüber hinaus ist die Erforschung der zellulären Seneszenz auch für die Versorgung von Erkrankungen anderer Organsysteme, zum Beispiel des Herz-Kreislauf- oder des Nerven-

systems, von großer Bedeutung. Insgesamt kann durch eine verbesserte Vorbeugung und Behandlung muskuloskelettaler Erkrankungen die durch sie verursachte volkswirtschaftliche Belastung abnehmen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Zelluläre Alterung und Seneszenz werden in Deutschland bisher nicht ausreichend erforscht. Um Strategien gegen frühzeitige Alterung und Defizite bei der Regeneration zu entwickeln, müssen auch adulte Stammzellen, die eine wichtige Regenerationsquelle darstellen, untersucht werden. Die Entwicklung der Forschung mit embryonalen Stammzellen ist jedoch in Deutschland durch gesetzliche Bestimmungen eingeschränkt. Regenerative Therapien unter Verwendung adulter Stammzellen sind in Deutschland bereits ein wichtiges Forschungsthema. Sowohl die DFG als auch das BMBF fördern seit jüngster Zeit bereits einige Zentren für regenerative Therapien. Die Etablierung zusätzlicher Forschungsprogramme im Bereich der muskuloskelettalen Erkrankungen würde diese Basis weiter ausbauen und Synergien zwischen diesen Zentren und anderen Universitäten fördern. Damit hätte Deutschland die Möglichkeit, exzellente Forschungseinrichtungen von internationaler Bedeutung zu etablieren.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Neue Ansätze zur Vorbeugung und Behandlung degenerativer Erkrankungen haben angesichts der demographischen Entwicklung wachsende wirtschaftliche Bedeutung. Diese Tendenz betrifft nicht nur die Industrieländer, sondern erfasst zunehmend auch die Schwellenländer, sodass weltweit ein stark steigender Bedarf an entsprechenden Therapeutika zu erwarten ist.

Literaturhinweise

- Argiles, J. M., Busquets, S., Felipe, A., Lopez-Soriano, F. J. (2006). Muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Advances in Gerontology*, 18, 39-54, Review.
- Ben-Porath, I., Weinberg, R. A. (2005). The signals and pathways activating cellular senescence. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 37, 961-976, Review.
- Hadley, E. C., Lakatta, E. G., Morrison-Bogorad, M., Warner, H. R., Hodes, R. J. (2005). The future of aging therapies. *Cell*, 25, 120 (4), 557-567, Review.
- Sethe, S., Scutt, A., Stolzing, A. (2006). Aging of mesenchymal stem cells. *Ageing Research Reviews*, 5 (1), 91-116, Epub 2005 Nov 28, Review.

4.2. Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen

Hintergrund und Perspektiven

Ernährung, Stoffwechsel und endokrine Kontrolle sind eng verknüpfte Prozesse. Die Kontrolle der Homöostase und die Anpassungsfähigkeit des Stoffwechsels reduzieren externe Nahrungseinflüsse und verhindern Ungleichgewichte. Evolutionär ist die Regulation des Stoffwechsels in einer Umwelt entstanden, in der sowohl die Nahrungsenergie als auch die qualitative Versorgung mit Nährstoffen stets begrenzt waren und ein hoher Energieverbrauch zum täglichen Überleben gehörte. Heute bereiten diese Regulationsmechanismen jedoch oft Probleme. Die modernen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten mit einer energiereichen Ernährung bei gleichzeitigem Bewegungsmangel begünstigen Übergewicht und Adipositas, die der primäre pathophysiologische Faktor für die Entwicklung der meisten Lebensstil-bedingten Krankheiten sind. So entstehen durch Übergewicht und Adipositas Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes Typ 2 (DMT2) und diverse Tumorarten. Diese Probleme betreffen alle hochentwickelten Gesellschaften und nehmen zu. In den nächsten zehn Jahren wird eine weitere Zunahme allein des Diabetes Typ 2 in Europa um ca. 25 Prozent erwartet. In Deutschland stieg die Prävalenz des Übergewichts von 8,9 Prozent im Jahr 1994 auf 15,7 Prozent im Jahr 1999 und der Adipositas im Zeitraum von 1994 bis 1998 von 10,1 Prozent auf 13,1 Prozent an. Besonders beachtenswert ist, dass Adipositas und DMT2 bei Kindern und Jugendlichen häufig gemeinsam auftreten. Die Prävalenz des DMT2 in Deutschland liegt bei adipösen Kindern und Jugendlichen ungefähr bei einem Prozent. Die durchschnittlichen Kosten für medizinische Behandlungen eines adipösen Kindes in der Altersgruppe von 5 bis 20 Jahren betragen in Deutschland in 2003 im Mittel 3.500 € und circa 8.500 € pro behandeltem adipösem Kind mit Diabetes Typ 2.

Neben Adipositas, Diabetes und Tumoren werden auch Erkrankungen des Bewegungsapparates, diverse chronische Entzündungsprozesse sowie Demenzen mit lebenslanger kalorienreicher Ernährung in Zusammenhang gebracht. Daher ist das Themenfeld Ernährung, Stoffwechsel und Endokrinologie ein Querschnittsthema, das in verschiedene Krankheits- und Forschungsgebiete ausstrahlt. Die zentrale Aufgabe dieses Forschungsbereiches ist es, die funktionelle Wechselwirkung des Organismus mit seiner Ernährung zu charakterisieren, damit den Zusammenhang zwischen Ernährung und Krankheitsentstehung zu klären und in adäquate Strategien der Prävention und Therapie umzusetzen. Der FUTUR-Prozess des BMBF identifizierte bereits 2001 unter den vier Leitvisionen der Forschungspolitik in Deutschland auch die Prä-

vention. In der Leitvision „Gesund und vital bis ins hohe Alter“ wurde eine Gesellschaft beschrieben, die dieses Ziel durch gesundheitsbewusstes Verhalten und Handeln jedes Einzelnen erreicht und durch „gesundheitsförderliche Lebenswelten“ dazu die Motivation schafft. Aufgabe der Forschung und Entwicklung ist es, die Voraussetzungen für eine effiziente Prävention in der Zukunft zu schaffen.

Vor diesem Hintergrund hat die Arbeitsgruppe Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen eine Reihe von Forschungsthemen als prioritär eingestuft, die hier kurz vorgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung aller empfohlenen Forschungsaufgaben folgt im Anschluss an die Ressourcentabelle (s. Seite 44).

Nutritive und hormonelle Regulation der Nahrungsaufnahme: das Gehirn als Ziel anti-adipöser und anti-diabetischer Therapie

Die Energiehomöostase des Körpers wird über mehrere zum Teil einander überlagernde sensorische Systeme erfasst und reguliert. Das Gehirn integriert alle Informationen über den Ernährungszustand und leitet eine koordinierte Antwort über neuronale oder humorale Signale an die Zielorgane. Dysfunktionen dieser Mechanismen verändern diese homöostatischen Kontrollfunktionen des ZNS und unterstützen die Entstehung von Erkrankungen wie Adipositas und DMT2. Ein erweitertes Verständnis dieser neuronalen Regelkreise und ihrer Signalmoleküle wird daher die Erforschung neuer zentraler, gastro-intestinaler und peripherer Therapieoptionen zur Kontrolle von Adipositas und DMT2 voranbringen. Forschungsergebnisse zu diesem Thema sind auch für die industrielle Verwertung sehr bedeutend.

Molekulare Wirkungsweisen von Nahrungsinhaltsstoffen

Neben dem Energiegehalt greifen auch spezifische Nährstoffe und nichtnutritive Inhaltsstoffe der Nahrung in das Stoffwechselfgeschehen ein. Das belegt die große Zahl nukleärer Rezeptoren für Nahrungsinhaltsstoffe. Diese Rezeptoren beeinflussen in organspezifischer Weise metabolische Antworten, indem sie die Genexpression verändern. Somit kommt dem Verständnis der Wirkungsweise von spezifischen Inhaltsstoffen und der Qualität der Nahrung in gleicher Weise wie ihrem Energiegehalt eine große Bedeutung bei der Entstehung Lebensstil-bedingter Erkrankungen zu.

Entwicklung, Degeneration und Regeneration hormonproduzierender Zellen

Hyperkalorische kohlenhydrat- und fettreiche Ernährung erhöht den Insulinspiegel konstitutiv und führt zu einer Insulinresistenz. Unter Glucotoxizität und Lipidtoxizität werden

dabei die Prozesse zusammengefasst, die die pathophysiologischen Veränderungen in den verschiedenen Geweben auslösen. Davon sind insbesondere hormonproduzierende Zellen (β -Zellen, thyreoidale Zellen) betroffen, die in der Folge ihre Funktionalität verlieren. Neue Forschungsansätze zum „rescue“ der Zellen oder ihrem Ersatz sind daher sehr wichtig.

Fetale und frühkindliche Prägung: Bedeutung für die Entwicklung von Adipositas, Diabetes und anderen chronischen Erkrankungen

Bei Schwangeren beeinflussen metabolisch-endokrinologische Imbalancen die Entwicklung des Fetus offenbar nachhaltig. Sowohl verzögertes intrauterines Wachstum als auch Überernährung *in utero* sind epidemiologisch mit einem erhöhten Risiko für Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im fortgeschrittenen Lebensalter assoziiert. Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Prädispositionen werden im *imprinting* und epigenetischen Veränderungen des Genoms gesehen, sind aber molekular bisher nicht verstanden. Die Erforschung dieser Prozesse in der fetalen und frühkindlichen Prägung hinsichtlich der Prädisposition für Adipositas, DMT2 und anderen chronischen Erkrankungen hat daher hohe Bedeutung.

Ernährungsverhalten: Mechanismen, Umsetzungsstrategien und ökonomische Konsequenzen

Im Ernährungsverhalten spiegelt sich die Compliance jeglicher ernährungsmedizinischer Maßnahmen wider (sowohl bei Mangel- als auch bei Überernährung) sowie deren präventiver, therapeutischer und ökonomischer Erfolg. Neue Strategien zur nachhaltigen Verhaltensmodifikation des Lebensstils sind daher dringend erforderlich.

Mitochondrien, Energiestoffwechsel und Altern

Oxidative Prozesse in den Mitochondrien sind nicht nur für Alterungsvorgänge von besonderer Relevanz. Mitochondriale Fehlfunktionen werden heute auch im engen Zusammenhang mit der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, DMT2, muskulären und neurodegenerativen Erkrankungen und Tumorgenese gebracht. Die Erforschung der nutritiven und endokrinologischen Modulation mitochondrialer Funktionen steht somit im Mittelpunkt präventivmedizinischer Ansätze für ein ganzes Spektrum altersbedingter Erkrankungen.

Weitere wichtige Themen

Ein weiteres bedeutendes Forschungsgebiet ist die intestinale Regulation immunologischer und metabolischer Erkrankungen durch Ernährungsfaktoren. Nahrungsbestandteile beeinflussen das Immunsystem und haben somit eine subklinische Bedeutung. So spielen alimentär induzierte Entzündungsvorgänge sowohl bei DMT2, aber auch in der Kachexie oder bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des Immunsys-

tems eine wichtige Rolle. Ebenso wichtig ist es, die systembiologische Stoffwechselforschung zukünftig mit einer auf klinische Marker ausgerichteten Diagnostik und Therapie von Stoffwechselerkrankungen bzw. auf hormonelle Störungen ausgerichteter Forschung zu verbinden. Dies ist heute dank der umfassenden Profilierung von Stoffwechselanpassungen auf mRNA-, Protein- und Metabolitebene mithilfe von Hochdurchsatztechnologien möglich.

Allgemeine Empfehlungen

Im internationalen Vergleich ist die Forschung im Themenfeld Ernährung, Stoffwechsel und Endokrinologie in Deutschland aus historischen und strukturellen Gründen vielfach unterrepräsentiert. Wenngleich die letzten Jahre an verschiedenen Forschungsstandorten sichtbare Veränderungen hervorgebracht haben und sich erste Schwerpunkte bilden, ist die Beteiligung der Gruppen an Förderprogrammen der DFG, des BMBF und der EU mit Gründung von und Teilnahme an interdisziplinären Forschungsverbänden verbesserungsbedürftig. Gleiches gilt für die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der Grundlagenforschung und der klinisch-endokrinologischen Forschung. Programme der gezielten Nachwuchsförderung im Bereich der Grundlagenforschung und in den klinischen Fächern des Themenfeldes Ernährung, Stoffwechsel und Endokrinologie scheinen dringend notwendig. Metabolische und endokrinologische Erkrankungen betreffen unterschiedliche Organe bzw. Organsysteme, die bisher fragmentiert in zahlreichen Teildisziplinen der Inneren Medizin (Gastroenterologie, Hepatologie), der Ernährungsmedizin, der Pädiatrie, der Kardiologie, sowie der Neurologie/Psychiatrie angesiedelt waren. Die sowohl aus dem Lebensstil wie auch aus der Demographie resultierenden alterungsbedingten Erkrankungen repräsentieren Multimorbiditäten, die nur mit fachgebietsübergreifenden Forschungsanstrengungen bearbeitet werden können. Darüberhinaus ist eine engere Anbindung der grundlagenorientierten Ernährungsforschung in den Universitätsstandorten an andere biomedizinische Disziplinen erforderlich. Ebenso wichtig erscheint es, standortspezifische Forschungsprofile in den Einrichtungen zu entwickeln und durch regionale und überregionale Kooperationen zu stärken.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die zwischen 2000 und 2005 eingesetzten Ressourcen im Krankheitsbereich Ernährung, Stoffwechselerkrankungen und Endokrinologie.

Tabelle 14: Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologischer Erkrankungen

Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 ¹										
Thema	Projektförderung (Mio. EUR)						Summe je Thema	Industrie ²	Außeruniv. Forschung ³	
	BMBF ⁴	BMG ⁵	DFG ⁶	EU ⁷	Stiftungen ⁸	Länder ⁹			Zahl der FG ¹⁰	Zahl der Mitarbeiter
Intestinale Regulation immunologischer Erkrankungen	34,5	2,7	5,0	0,3	0		42,5		2	11
Prävention und Behandlung von Übergewicht und Diabetes durch nutritive und hormonelle Modulation mitochondrialer Fehlfunktionen	23,0	4,4	2,0	8,8	0		38,2		4	82
Molekulare Modulatoren der nutritiven und hormonellen Kontrolle von Stoffwechselprozessen	11,1	0	2,1	1,0	0		14,2		2	82
Metabolische Regulation subklinischer Inflammation	8,9	0	1,5	2,5	0		12,9		0	0
Systembiologie nutritiver und hormoneller Regulation des Intermediärstoffwechsels	3,5	0	0	7,1	0		10,6		0	0
Ernährungsverhalten: Mechanismen, Umsetzungsstrategien und ökonomische Konsequenzen	5,1	0	0,8	2,1	0		8,0		3	66
Leben und Sterben sekretorischer Zellen	1,4	0	1,2	2,2	0		4,8		2	3
Nutritive Faktoren und zentrale Regulation der Nahrungsaufnahme: das Gehirn als molekulares Ziel anti-adipöser und anti-diabetischer Therapie	1,1	0	0	2,3	0		3,4		3	29
Molekulare Mechanismen der Programmierung von Stoffwechselprozessen durch hormonelle oder nutritive Faktoren	0,1	0	0	1,9	0		2,0		0	0
Prävention und Behandlung von Alterungsprozessen und altersassoziierten Erkrankungen durch Modulation mitochondrialer Fehlfunktionen	0,1	0	0	0,8	0		0,9		0	0
Gesamtbereich						11,7	11,7	k. A.		
Summe je Förderer Mio. EUR	88,8	7,1	12,6	29,0	0	11,7	149,2	k. A.	16	273

¹ Zur Durchführung der Ressourcenrecherche und Aussagekraft der ermittelten Zahlenwerte s. Kap. 3.2., S. 17

² Die Angaben der befragten Industrieverbände konnten den einzelnen Themen nicht zugeordnet werden und stellen deshalb nur summarische Angaben dar

³ Die Rechercheergebnisse für die außeruniversitäre Forschung beruhen auf den im Internet recherchierbaren Eigenangaben der Einrichtungen der MPG, HGF, WGL, FhG und der Forschungseinrichtungen des Bundes und der Länder. Oft konnte nicht zwischen institutionellen Mitteln und Drittmitteln unterschieden werden.

⁴ Für das BMBF wurden die Projektmittel der Themenbereiche Gesundheitsforschung, Biotechnologie, NGFN, Ernährung, Ethik und Medizintechnik erfasst.

⁵ Die Angaben für das BMG stellen Eigenangaben zu den Projektmitteln des BMG dar. Angaben zu den dem BMG nachgeordneten Forschungsinstituten sind unter „Außeruniversitäre Forschung“ subsumiert.

⁶ Für die DFG sind die im Internet recherchierbaren Projektmittel bezogen auf die Förderinstrumente SFB, Transregio, Forschungszentren, Klinische Forschergruppen und Forschungsschwerpunkte dargestellt. Die Fördermittel des DFG-Normalverfahrens bezogen auf die einzelnen Themen konnten nicht recherchiert werden und sind hier nicht berücksichtigt.

⁷ Für die EU sind die Fördermittel des 6. Rahmenprogramms bezogen auf die Förderinstrumente NoE, IP und STREP angegeben.

⁸ Für die jeweils einschlägigen Stiftungen sind die Eigenangaben aufgeführt; sie konnten den einzelnen Themen meist nicht zugeordnet werden.

⁹ Eigenangaben der Länder bezogen auf besondere Projektförderungsprogramme; d.h. hier sind weder die Landesförderungsbeiträge an Universitäten noch die Landesforschungseinrichtungen angegeben.

¹⁰ FG: Forschergruppen

4.2.1. Priorisierte Themen

Nutritive und hormonelle Regulation der Nahrungsaufnahme: das Gehirn als Ziel anti-adipöser und anti-diabetischer Therapie

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen, die es ermöglichen, die bei Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 gestörte Sensitivität des Gehirns für Signale, die von nutritiven Faktoren stammen oder induziert werden, wieder herzustellen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die bedeutende Rolle des zentralen Nervensystems in der Kontrolle der Fett- und Glukosehomöostase tritt in jüngerer Zeit zunehmend hervor. Hypothalamische Zentren prüfen die Verfügbarkeit von Nährstoffen in der Peripherie des Körpers über das Vorhandensein und die Konzentration nährstoffinduzierter Signale (z. B. Leptin, Insulin, Serotonin, Amylin, Peptid YY, Inkretine) sowie über direkte metabolische Signale. Sind genügend Nährstoffe vorhanden, üben hypothalamische Regionen einen negativen Rückkopplungseffekt auf Nahrungsaufnahme und endogene Glukoseproduktion aus. Bei Funktionsstörungen dieser Mechanismen kann das zentrale Nervensystem (ZNS) die Homöostase nicht mehr kontrollieren, was die Entstehung von Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 unterstützt. Eine wichtige Forschungs-

aufgabe ist die Identifizierung der neuronalen und molekularen Mechanismen dieser Signalwege und ihre Modulation durch nutritive Faktoren. Einige dieser zentralen Regulatoren werden mit parakriner Funktion aus dem Gastrointestinaltrakt freigesetzt und kontrollieren dort Motilität, Sekretion und Absorption. Der Gastrointestinaltrakt und assoziierte innere (viszerale) Organe haben eine wichtige Sensor- und Signalfunktion in der Physiologie der Energiehomöostase. Der Darm, die pankreatischen Inseln und das Fettgewebe der Eingeweide (viszerales Fettgewebe) kommunizieren mit Kontrollinstanzen im ZNS über neuronale und endokrine Signalwege. Signale mit Informationsgehalt über Energiespeicher und aktuellen Ernährungsstatus werden im ZNS, insbesondere im Hypothalamus integriert, um Energiezufuhr und Energieverbrauch zu koordinieren. Ein erweitertes Verständnis dieser neuronalen Regelkreise und ihrer Signalmoleküle wird daher die Erforschung neuer Therapieoptionen, die am zentralen Nervensystem, am peripheren Nervensystem sowie am Gastrointestinaltrakt bzw. am enterischen Nervensystem (ENS) ansetzen, zur Kontrolle von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 voranbringen.

Zukünftige Forschungsaufgaben sind:

- Verbesserung des Verständnisses der Regelkreise im ZNS, die der Kontrolle von Nahrungsaufnahme und Energiehomöostase zugrunde liegen sowie deren peripheren Signalgebern und -empfängern
- Klärung der Signalwege auf Post-Rezeptorebene und des Mechanismus der Interaktion mit zellulären Sensorsystemen bzw. nutritiven Faktoren (z. B. Glukose, Ketonkörper, Aminosäuren)
- Verständnis der Mechanismen der „Zentralen Resistenz“ bei der Entstehung von Hyperphagie (ungewöhnlich gesteigerte Nahrungsaufnahme) und nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM)
- Identifizierung von Zielstrukturen im ZNS und ENS für pharmakologische und nutritive Interventionsstrategien bei Adipositas und NIDDM
- Bildgebende Verfahren zur Analyse veränderter Wahrnehmung und Prozessierung hedonistischer Inputs, die Essenslust induzieren können

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Es zeichnet sich ab, dass bei Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 die Fähigkeit des Gehirns eingeschränkt ist, aus der Peripherie kommende Signale zu registrieren, die angesichts erhöhter Kalorienzufuhr die Wiederherstellung des Stoffwechselgleichgewichts (der metabolischen Homöostase) zum Ziel haben. Als Konsequenz aus diesen Beobachtungen müssen neue therapeutische Interventionen entwickelt werden, die es

ermöglichen, die Sensitivität des Gehirns für Signale, die von nutritiven Faktoren stammen oder von ihnen induziert werden, wiederherzustellen. Solche Forschungsarbeiten würden nicht nur neue Einblicke in die Physiologie und Pathophysiologie von Neurotransmittern erlauben, sondern auch neue Therapieansätze für Erkrankungen wie Adipositas, Demenz, Depression und Reizdarmsyndrom anbieten, welche alle durch Störungen im Serotonin-System bzw. anderer Neurotransmitter-Systeme mit verursacht werden.

Die besseren Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Volkskrankheiten wie Diabetes, Adipositas und Reizdarmsyndrom sind eine zentrale Herausforderung für unser Gesundheitssystem. Jeder neue Therapieansatz für eine solche Erkrankung ist deshalb von herausragender Bedeutung.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In Deutschland existieren bereits wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die sich mit Bildgebung, Ernährung sowie ZNS- und ENS-Funktionen beschäftigen. Sie sind geeignet, die genannten Forschungsprojekte zu realisieren. Allerdings müssen insbesondere die Translations- und Transferforschung ausgebaut werden, damit die Erkenntnisse auch praktische Bedeutung erlangen können.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die Erforschung der Pathomechanismen bei Adipositas und Diabetes birgt das Potenzial, solche Erkrankungen durch Ernährungsmaßnahmen zu therapieren oder gar zu verhindern. Dieser Bereich ist von großem Interesse für die Industrie, vor allem für Firmen im Bereich Functional Food und Hersteller von Over-the-Counter (OTC)-Produkten.

Literaturhinweise

Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S., Schwartz, M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443, 289-295.

Cota, D., Tschöp, M. H., Horvath, T. L., Levine, A. S. (2006). Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? *Brain Research Reviews*, 51, 85-107.

Canabal, D. D., Song, Z., Potian, J. G., Beuve, A., McArdle, J. J., Routh, V. H. (2007). Glucose, insulin, and leptin signaling pathways modulate nitric oxide synthesis in glucose-inhibited neurons in the ventromedial hypothalamus. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292, R1418-1428.

DelParigi, A., Chen, K., Salbe, A. D., Reiman, E. M., Tataranni, P. A. (2005). Sensory experience of food and obesity: a positron emission tomography study of the brain regions affected by tasting a liquid meal after a prolonged fast. *Neuroimage*, 24, 436-443.

Blackshaw, L. A., Brookes, S. J., Grundy, D., Schemann, M. (2007). Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterology & Motility*, 19 (1 Suppl), 1-19.

Castaneda, T. R., Jurgens, H., Wiedmer, P., Pfluger, P., Diano, S., Horvath, T. L., Tang-Christensen, M., Tschop, M. H. (2005). Obesity and the neuroendocrine control of energy homeostasis: the role of spontaneous locomotor activity. *Journal of Nutrition*, 135, 1314-1319.

Takayasu, S., Sakurai, T., Iwasaki, S., Teranishi, H., Yamanaka, A., Williams, S. C., Iguchi, H., Kawasawa, Y. I., Ikeda, Y., Sakakibara, I., Ohno, K., Ioka, R. X., Murakami, S., Dohmae, N., Xie, J., Suda, T., Motoike, T., Ohuchi, T., Yanagisawa, M., Sakai, J. (2006). A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 7438-7443.

Molekulare Wirkungsweisen von Nahrungsinhaltsstoffen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Identifizierung und Klärung der Wirkungsweisen von Nahrungsinhaltsstoffen (Makro- und Mikronährstoffe sowie nichtnutritiver Komponenten der Kost), die als Signalgeber der hormonellen Stoffwechselkontrolle dienen, um dieses Wissen für die Prävention und ggf. auch die Therapie metabolischer Erkrankungen (Adipositas, Diabetes, Dyslipämien, Arteriosklerose) und hormoneller Störungen (Schilddrüsenerkrankungen, Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS), prä- und postnatale Wachstumsstörungen) zu nutzen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Viele Nahrungsinhaltsstoffe üben neben ihren über spezielle Hormonantworten vermittelten Effekten auf den Stoffwechsel (z. B. Insulin-, IGF-, T4/T3-Steroid-Sekretion) auch direkte Wirkungen auf die Transkription und die Proteinfunktionen aus und beeinflussen somit Stoffwechselforgänge und Hormonantworten in vielfältiger Weise. Beispiele sind die mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Nahrung, Vitamin D- und A-Abkömmlinge als Liganden spezifischer nukleärer Rezeptoren (z. B. PPARs, RXR, RAR, VDR) oder Zink als strukturelles Element vieler Transkriptionsfaktoren. Ebenso ist für eine Reihe von polyphenolischen Inhaltsstoffen der pflanzlichen Kost bekannt, dass sie sowohl die Genexpression beeinflussen als auch Proteinfunktionen modulieren, indem sie z. B. als Proteinkinaseinhibitoren, Rezeptorliganden oder Enzym(ant)agonisten fungieren und damit die Hormonwirkungen und den Stoffwechsel beeinflussen. Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende zukünftige Forschungsaufgaben:

- Molekulare Charakterisierung der Struktur, Funktion und Spezifität der Sensorsysteme für die Wirkung nutritiver Modulatoren auf Ebene der Transkriptionskontrolle und Proteinfunktion

- Entwicklung von „*high content screening*“ Plattformen sowie nichtinvasiver Methoden wie Imaging-Techniken und MR-Spektroskopie zur Darstellung der Wirkungen von Nahrungsinhaltsstoffen in ihrer Funktion als Liganden und als Modulator von metabolischen und hormonellen Stoffwechselantworten in Zellkulturen, Modellorganismen (*C. elegans*, genetisch definierte Mausmodelle) sowie in menschlichen Zellen
- Analyse der genetischen Varianz von zellulären Zielmolekülen (Rezeptoren, Proteindomänen) für das Verständnis unterschiedlicher metabolischer Antworten beim Menschen auf Nahrungsinhaltsstoffe (Nutrigenetics-Ansatz)
- Validierung präventivmedizinischer und ggf. auch therapieunterstützender Wirkungen ausgewählter Nahrungsfaktoren durch Interventionsstudien mit Probanden/Patientenkollektiven bzw. durch Kohortenstudien

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Sowohl der präventionsmedizinische als auch der adjuvanttherapeutische Ansatz gewinnen in diesem Forschungsbe- reich zunehmend an Bedeutung. Er gilt als Innovationsfeld im Bereich der Entwicklung funktioneller, gesundheitsfördernder Lebensmittel für metabolische und/oder degenerative Erkrankungen (Adipositas, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Arteriosklerose, ZNS-Funktionsstörungen).

Die Ergebnisse dieses Forschungsthemas werden vor allem die Prävention ernährungsbedingter bzw. ernährungsabhängiger Erkrankungen verbessern. Die Wirkungen auf Morbidität und Mortalität und in der Folge auf mögliche Einsparungen im Gesundheitssystem sind derzeit kaum abzuschätzen. Sie hängen unter anderem von den gesetzlichen (EU-)Regelungen z. B. für das Inverkehrbringen funktionaler Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel ab.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die experimentelle Forschung in Deutschland zu metabolischen und hormonellen Wirkungen von Nahrungsinhaltsstoffen auf Ebene der Transkriptionskontrolle und der Proteinfunktionen ist für einzelne Stoffgruppen als qualitativ hoch einzustufen und wird international anerkannt.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die zielspezifischen Wirkungen von Nahrungsinhaltsstoffen bergen ein großes Potenzial für die wirtschaftliche Verwertung, insbesondere für die Entwicklung funktioneller bzw. gesundheitsförderlicher Lebensmittel. Allerdings besteht ein wesentliches Verwertungshindernis in Deutschland darin, dass viele der im Lebensmittelsektor angesiedelten KMU keine eigene

Forschung betreiben und deshalb große Schwierigkeiten bei der Adaption und wirtschaftlichen Nutzung von Forschungsergebnissen haben werden.

Literaturhinweise

Desvergne, B., Michalik, L., Wahli, W. (2006). Transcriptional regulation of metabolism. *Physiological Reviews*, 86 (2), 465-514.

Aggarwal, B. B., Shishodia, S. (2006). Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical Pharmacology*, 14, 71(10), 1397-421.

Taylor, L. P., Grotewold, E. (2005). Flavonoids as developmental regulators. *Current Opinion in Plant Biology*, 8 (3), 317-323.

Hadley, E. C., Lakatta, E. G., Morrison-Bogorad, M., Warner, H. R., Hodes, R. J. (2005). The future of aging therapies. *Cell*, 120 (4), 557-567.

Moller, D. E., Kaufman, K. D. (2005). Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annual Review of Medicine*, 56, 45-62.

Entwicklung, Degeneration und Regeneration hormonproduzierender Zellen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, Erkenntnisse über den Zelltod und die Regeneration endokriner Zellen zu gewinnen und Strategien zu entwickeln, mit denen hormonelle Krankheiten verhindert oder geheilt werden können.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Hormonelle Erkrankungen gehen häufig mit einem Verlust spezialisierter hormonproduzierender Zellen einher. Da diese Zellen nur eine begrenzte regenerative Kapazität haben, kommt es zu Unterfunktionen, bis schließlich ein Hormonersatz notwendig wird. Zukünftige Forschungsprojekte sollten sich mit den Mechanismen des Zelltodes (Apoptose) und der Regeneration endokriner Zellen befassen, um Strategien für die Prävention des Zelltodes und für die Zunahme der Zellregeneration sowie neue Zellersatztherapien entwickeln zu können. Hierzu werden sowohl grundlagenorientierte präklinische als auch klinische Forschungsprojekte benötigt, die einen besonderen Schwerpunkt auf Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen legen.

Beispiele für zukünftige Forschungsvorhaben sind:

- Identifizierung genetischer, immunologischer und metabolischer Marker, die einen Verlust endokriner Zellen in Schilddrüse oder Pankreas signalisieren bzw. quantifizieren und dadurch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der Erkrankungen ermöglichen

- Identifizierung von Markern oder Methoden (einschließlich bildgebender Verfahren), die den Tod oder das Überleben von Schilddrüsen- und β -Zellen im Verlauf kontrollieren
- Identifizierung der Autoimmunmechanismen, die zum Untergang endokriner Zellen führen
- Identifizierung der Mechanismen der Gluko- und Lipidtoxizität auf endokrine Zellen
- Entwicklung neuer Strategien zur Prävention des Untergangs von Schilddrüsen- und β -Zellen
- Regeneration und Vermehrung von endokrinen Zellen *in vivo* und *ex vivo* für die Zellersatztherapie
- Entwicklung alternativer funktionaler endokriner Zellen für die Zellersatztherapie

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Hormonersatztherapien können zwar das Überleben sichern, sind jedoch nicht in der Lage, natürliche Regulationsmechanismen zu ersetzen bzw. täglich über 24 Stunden eine den jeweiligen Erfordernissen angepasste, optimale Stoffwechseleinstellung zu gewährleisten. Daher sind hormonelle Erkrankungen mit zunehmender Morbidität verbunden und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien nachhaltig. Darüber hinaus stellen sie einen erheblichen Kostenfaktor für die Gesellschaft dar. In Deutschland ist Diabetes zum Beispiel die häufigste Ursache für Nierenerkrankungen, Amputationen und Blindheit; sie trägt maßgeblich zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen bei. Deshalb sind hohe Aufwendungen für die Langzeitbehandlung und -pflege von chronischen Diabetikern erforderlich. Das Verständnis der pathogenetischen Mechanismen, die zum Zelluntergang führen, und der Mechanismen, die Replikation und Differenzierung spezialisierter endokriner Zellen kontrollieren, ist eine Voraussetzung für die Entwicklung von neuen therapeutischen Strategien. Diese sollen zukünftig die immunvermittelte Zerstörung endokriner Zellen, den Verlust endokriner Zellen durch Überfunktion sowie den Verlust von β -Zellen durch Glukose- und Lipid-Toxizität aufhalten und schließlich die Zellreplikation und Differenzierung endokriner Zellen kontrollierbar machen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In Deutschland gibt es international anerkannte Forschungsprojekte (pioneering research) zur Pathogenese des Typ 1 Diabetes und zu Schilddrüsenerkrankungen, auf dem Gebiet der Insel-Transplantation sowie im Bereich der Translation von Grundlagenforschung in klinische Studien. Außerdem ist in Deutschland die Forschung zu den Mechanismen von Schilddrüsen- und β -Zell-Autoimmunität und dem damit verbundenen Untergang endokriner Zellen sowie zur Insulinsekretion und Fehlfunktion von β -Zellen gut etabliert.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Auf Grundlage der Forschungsergebnisse könnten Biotechnologie-Unternehmen (KMU) neue Produkte für die Prävention des Diabetes entwickeln, für die Pharmaindustrie würden sich neue Strategien bei der Therapie eröffnen. Deutsche Biotechnologie- und Pharmaunternehmen investieren bereits jetzt große Summen in die Entwicklung von Therapeutika zur Diabetes-Prävention und zur Regeneration von β -Zellen. Darüber hinaus existieren auf Zelltherapie und auf bildgebende Verfahren spezialisierte Unternehmen, für die die Forschungsergebnisse wirtschaftliche Anknüpfungspunkte bieten können.

Literaturhinweise

Achenbach, P., Bonifacio, E., Koczwara, K., Ziegler, A. G. (2005). Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 54 (Suppl 2), S25-S31.

Kabelitz, M., Liesenkotter, K. P., Stach, B., Willgeroth, H., Stablein, W., Singendonk, W., Jäger-Roman, E., Litztenborger, H., Ehnert B., Gruters, A. (2003). The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *European Journal of Endocrinology*, 148 (3), 301-307.

Luzi, L., Perseghin, G., Brendel, M. D., Terruzzi, I., Battezzati, A., Eckhard, M., Brandhorst, D., Brandhorst, H., Friemann, S., Socci, C., Di Carlo, V., Piceni Sereni, L., Benedini, S., Secchi, A., Pozza, G., Bretzel, R. G. (2001). Metabolic effects of restoring partial beta-cell function after islet allotransplantation in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 50 (2), 277-282.

Keymeulen, B., Vandemeulebroucke, E., Ziegler, A. G., Mathieu, C., Kaufman, L., Hale, G., Gorus, F., Goldman, M., Walter, M., Candon, S., Schandene, L., Crenier, L., De Block, C., Seigneurin, J. M., De Pauw, P., Pierard, D., Weets, I., Rebello, P., Bird, P., Berrie, E., Frewin, M., Waldmann, H., Bach, J. F., Pipeleers, D., Chatenoud, L. (2005). Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 352 (25), 2598-2608.

Cnop, M., Welsh, N., Jonas, J. C., Jorns, A., Lenzen, S., Eizirik, D. L. (2005). Mechanisms of Pancreatic β -Cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes: Many Differences, Few Similarities. *Diabetes*, 54 (Suppl 2), S97-S107.

Nikolova, G., Jabs, N., Konstantinova, I., Domogatskaya, A., Tryggvason, K., Sorokin, L., Fassler, R., Gu, G., Gerber, H. P., Ferrara, N., Melton, D. A., Lammert, E. (2006). The Vascular Basement Membrane: A Niche for Insulin Gene Expression and β Cell Proliferation. *Developmental Cell* 10 (3), 397-405.

Fetale und frühkindliche Prägung: Bedeutung für die Entwicklung von Adipositas, Diabetes und anderen chronischen Erkrankungen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe**Ziel**

Ziel ist es, die Bedeutung der Ernährung und der Hormone während der fetalen und frühkindlichen Entwicklung für die Entstehung von Adipositas, Diabetes und anderen chronischen Erkrankungen aufzuklären.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Weltweit wird eine deutliche Zunahme der Adipositas bei Erwachsenen und insbesondere bei Kindern beobachtet. Der Anstieg der Fettsucht ist mit einer Erhöhung von Folgeerkrankungen wie Typ 2 Diabetes, Bluthochdruck und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden. Epidemiologische, klinische und tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Beziehung zwischen Ernährung und hormoneller Umgebung der Mutter und des Kindes während der Zeit der fetalen Entwicklung besteht, die prägenden Einfluss auf den Stoffwechsel sowie die Entwicklung der Fettsucht in der frühkindlichen Lebensphase und im Erwachsenenalter hat. Zum Beispiel besteht bei Risikoschwangerschaften mit Diabetes mellitus der Mutter, Schwangerschaftsdiabetes oder sogar nur leicht beeinträchtigter Glukoseverträglichkeit für die Nachkommen ein erhöhtes Risiko, Adipositas zu entwickeln. Auch wurde beobachtet, dass sehr kleine Frühgeborene häufiger einen höheren BMI im Erwachsenenalter, eine Verteilung des Fettgewebes mehr im Viszeralbereich sowie einen insgesamt höheren Körperfettanteil aufweisen. Unzureichende maternale Proteinzufuhr während der Schwangerschaft konnte im Tiermodell in Zusammenhang mit der Entstehung von Bluthochdruck und veränderter hormoneller Regulation und Funktion der Nebennierenachse in der Nachkommenschaft gebracht werden. Basierend auf den epidemiologischen Beobachtungen wurde vermutet, dass der Einfluss der fetalen Umgebung auf das Verhältnis zwischen Geburtsgewicht, postnatalem Stoffwechsel und BMI durch mütterliche und fetale Nährstoff- und Hormonzufuhr gesteuert werden könnte.

Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende zukünftige Forschungsaufgaben:

- Entwicklung neuer Tiermodelle zur Klärung der Bedeutung „kritischer Zeitfenster“ für die Prägung von Nahrungsaufnahme und Nahrungspräferenzen
- Epidemiologische Untersuchungen an gut definierten und phänotypisierten Kohorten aus Schwangeren mit verändertem Ernährungs- und Hormonstatus und aus Säuglingen und Kindern mit verändertem nutritivem und endokrinologischem Umfeld für Langzeitbeobachtungen zur Krankheitsentwicklung
- Analyse genetischer Programmier- und Prägungsmechanismen (z. B. Genmethylierung, Acetylierung und RNA-Interferenz) für Nahrungsaufnahme und Körpermasse
- Untersuchung von ernährungsassoziierten, hormonell bedingten oder das Hormonsystem beeinflussenden fötalen und frühkindlichen Erkrankungen einschließlich assistierter Reproduktion, Schwangerschaftsdiabetes, frühem Ausbruch von Typ-1- und Typ-2-Diabetes sowie Gabe von Wachstumshormon bei nicht Wachstums-

hormon-defizienten Säuglingen und Kindern mit prä- und postnatalen Wachstumsstörungen

- Identifizierung der Wirkweisen von Makro- und Mikronährstoffen sowie von endokrin aktiven Nahrungsbestandteilen auf die (Re-)Programmierung der Sollwerte hormoneller Kontrolle, ihrer Rückkopplungsschleifen für Nahrungspräferenzen und ihre Wirkungsweise auf Entwicklung und Stoffwechselkontrolle

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Häufigkeit der Adipositas nimmt weltweit zu. Das Interesse an fetaler oder frühkindlicher Programmierung für endokrine Erkrankungen im Erwachsenenalter steigt. Eine verbesserte Kenntnis der Wirkung von prä- und postnataler Ernährung und endokrinem Umfeld (z. B. Wirkung endokrin aktiver Substanzen in der Nahrung und hormonelle mütterliche Einflüsse) wird die Entwicklung von bevölkerungsbezogenen Präventionsstrategien sowie zielgerichteten Interventionen für Risikogruppen ermöglichen. Die detaillierte Untersuchung der Auswirkungen von pränatalen Interventionen (assistierte Reproduktion) sowie von verschiedenen Nährstoffen und Hormonen, z. B. Insulin, IGF, Sexualsteroiden *in vitro* und *in vivo*, erlaubt eine fundierte Risikobewertung für Folgeerkrankungen und senkt dadurch die Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Darüber hinaus werden diese Forschungsarbeiten Einblick in die Mechanismen der Entwicklung metabolischer Konsequenzen und Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter geben.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Deutsche Forschungsgruppen haben bereits bedeutend zum gegenwärtigen Kenntnisstand über die Steuerung des Appetits durch den Hypothalamus, Energiebalance und Regulation des Körpergewichts sowie über Aspekte der fetalen Programmierung beigetragen. Diese Arbeitsgruppen sind international anerkannt.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Neben den zu erwartenden Einsparungen im Gesundheitswesen birgt der Forschungsansatz wirtschaftliches Potenzial: zum einen durch die pharmakologische Behandlung der veränderten Sekretion von hypothalamischen Neuropeptiden und zum anderen durch die Entwicklung oder Optimierung von Baby- und Kleinkindnahrung.

Literaturhinweise

Biebermann, H., Castaneda, T. R., van Landeghem, F., von Deimling, A., Escher, F., Brabant, G., Hebebrand, J., Hinney, A., Tschöp, M. H., Gruters, A., Krude, H. (2006). A role for beta-melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation. *Cell Metabolism*, 3(2), 141-146.

Jirtle, R. L., Skinner, M. K. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetic* 8(4), 253-262.

Radetti, G., Renzullo, L., Gottardi, E., D'Addato, G., Messner, H. (2004). Altered thyroid and adrenal function in children born at term and preterm, small for gestational age. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(12), 6320-6324.

Horvath, T. L., Bruning, J. C. (2006). Developmental programming of the hypothalamus: a matter of fat. *Nature Medicine* 12, 52-53.

Xita, N. & Tsatsoulis, A. (2006.) Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 1660-1666.

Ernährungsverhalten: Mechanismen, Umsetzungsstrategien und ökonomische Konsequenzen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, das Ernährungsverhalten effektiver zu beeinflussen, die Compliance bei jeder Form von ernährungsmedizinischer Intervention zu steigern und damit die Effizienz von ernährungsmedizinischen Präventionsprogrammen zur Verhinderung von Über- und Fehlernährung zu verbessern.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Trotz umfangreicher Kenntnisse zur Pathophysiologie der Ernährung und den daraus abgeleiteten Ernährungsempfehlungen steigt die Inzidenz von ernährungsbedingten Erkrankungen wie Adipositas und metabolischem Syndrom bislang weiter an. Diese Tatsache verdeutlicht, dass zur erfolgreichen ernährungsmedizinischen Intervention mehr gehört als eine korrekte Ernährungsempfehlung. Tatsächlich sind die meisten diätetischen oder „Lifestyle“-Interventionen kaum auf Effektivität und Effizienz untersucht. Ein wesentlicher Erfolgsfaktor ist die Berücksichtigung und gezielte Ansprache des individuellen Ernährungsverhaltens. Denn nicht nur psychologische und soziokulturelle Faktoren bestimmen das Ernährungsverhalten, sondern auch komplexe biologische Systeme. Dazu gehören neben kognitiven auch sensorische und neuroendokrine Mechanismen, die bei ausreichender Kenntnis der Details neue Interventionsziele anbieten könnten. Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende zukünftige Forschungsaufgaben:

- Analyse des Ernährungsverhaltens auf kognitiver, sensorischer und neuroendokriner Ebene
- Analyse der genetischen Variabilität der Geruchs- und Geschmackspertzeption
- Untersuchung der genetischen Variabilität der metabolischen Kontrolle und Nahrungsaufnahme
- Aufklärung der Bedeutung gastrointestinaler Sensorsysteme für Essverhalten und metabolische Antworten

- Untersuchung der psychologischen und soziokulturellen Faktoren des Ernährungsverhaltens sowie deren Interaktion mit den biologischen Grundlagen durch interdisziplinäre Kooperation von experimentellen Studien mit Interventions- und epidemiologischen Studien
- Analyse der vielfältigen Ernährungs- und Lebensstile und des Gesundheitsmarktes als zusätzliche Einflussfaktoren („confounding factors“)
- Entwicklung neuer Programme zur Verbesserung des Ernährungs- und Essverhaltens

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Das Essverhalten spielt eine zentrale Rolle bei Volkskrankungen wie Adipositas bei jungen Menschen und Mangelernährung bei alten Menschen. Da beide Formen der Fehlernährung in der Bevölkerung zunehmen, sind effektive und innovative Interventionsstrategien gesundheitspolitisch von hoher Relevanz. Die optimierte, das heißt möglichst flächendeckende und gleichzeitig effiziente, Prävention von Volkskrankheiten wie Diabetes, Adipositas und Kachexie im Alter ist eine zentrale Herausforderung für unser Gesundheitssystem. Jeder Beitrag zum Erreichen dieses Zieles ist von großer Bedeutung für die Lebensqualität der Betroffenen, die Wirtschaftskraft und trägt auch zur Konsolidierung der Sozialsysteme bei.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Der integrative Ansatz, das Zusammenwirken biologischer, psychologischer und soziokultureller Faktoren des Essverhaltens zu untersuchen, ist international bislang wenig verfolgt worden. In Deutschland gibt es führende Gruppen auf den Gebieten der Sensorik von Geruch und Geschmack sowie der Analytik von Geruchs- und Geschmacksstoffen. Insofern bietet sich hier ein hohes Profilierungspotenzial für die ernährungsmedizinische Forschungslandschaft in Deutschland. Auch die institutionellen Voraussetzungen zur Durchführung solcher Projekte wären gegeben.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Das Thema ist in erster Linie von Interesse für die Lebensmittelindustrie (Firmen im Bereich Aromastoffe, Functional Food und Künstliche Ernährung/Supplemente) und für Dienstleistungsunternehmen wie Beratungsinstitutionen im Bereich Arbeitsmedizin, Vorsorge und Wellness sowie neuerdings auch im Bereich Erwachsenenbildung inklusive E-Learning. In Deutschland existieren europaweit führende Unternehmen in der Herstellung von Aromastoffen. Das Thema eignet sich auch als Geschäftsfeld für KMU.

Literaturhinweise

Wren, A. M., Bloom, S. R. (2007). Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology*, 132, 2116-2130.

Ebbeling, C. B., Garcia-Lago, E., Leidig, M. M., Seger-Shippe, L. G., Feldman, H. A., Ludwig, D. S. (2007). Altering portion sizes and eating rate to attenuate gorging during a fast food meal: effects on energy intake. *Pediatrics*, 119, 869-875.

Breer, H., Fleischer, J., Strotmann, J. (2006). The sense of smell: multiple olfactory subsystems. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63, 1465-1475.

Nestle, (2006). M. Food marketing and childhood obesity – a matter of policy *New England Journal of Medicine*, 354, 2527-2529.

Wadden, T. A., Berkowitz, R. I., Womble, L. G., Sarwer, D. B., Phelan, S., Cato, R. K., Hesson, L. A., Osei, S. Y., Kaplan, R., Stunkard, A. J. (2005). Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *New England Journal of Medicine*, 353, 2111-2120.

Mitochondrien, Energiestoffwechsel und Altern

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Entwicklung neuer Konzepte zur Vorbeugung der zellulären Alterung durch die Aktivierung des mitochondrialen Energiestoffwechsels, der einen zentralen Mechanismus in der Pathogenese von Übergewicht, Diabetes und von degenerativen Krankheiten darstellt.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

- Erforschung der Zusammenhänge und der ursächlichen Bedeutung von Störungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels für die Entstehung von Übergewicht und Diabetes auf molekularer und systembiologischer Ebene
- Entwicklung prädiktiver Biomarker (molekulare Signaturen) für Störungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels zur frühen Identifizierung von Krankheitsrisiken
- Entwicklung und wissenschaftliche Validierung neuer Vorsorge- und Interventionskonzepte, die auf der Aktivierung des mitochondrialen Energiestoffwechsels beruhen
- Analyse des Präventionspotenzials von:
 - kontrolliert modifizierter Ernährung
 - neuen synthetischen bzw. neuen natürlichen Wirkstoffen
 - körperlicher Aktivität

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Der Forschungsansatz beschäftigt sich mit einem übergreifenden, patho-biochemischem Konzept der biologischen Alterung. Alterungsbedingte Veränderungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels können dadurch als gemeinsamer Schlüsselmechanismus und früher Indikator für viele Erkrankungen identifiziert werden. Diese umfassen insbe-

sondere Übergewicht und Diabetes, jedoch ebenso spätere Krankheitsmanifestationen wie Herzversagen, Neurodegeneration und Krebs. Dementsprechend sind spezifische Früherkennungs- und Heilungsansätze dieser elementaren Störung geeignet, einige wesentliche Volkskrankheiten signifikant hinauszuzögern bzw. zu vermeiden, und somit einen gesunden Alterungsprozess zu begünstigen.

Stärken in Deutschland und Herausforderungen

In Deutschland ist die Forschung im Bereich der mitochondrialen Funktion und Dysfunktion lange etabliert und international anerkannt. Die kausale Verknüpfung zwischen mitochondrialer Dysfunktion und den oben genannten altersassoziierten Volkskrankheiten kann deshalb sehr gut in Deutschland weiter erforscht werden. Die Zusammenarbeit der grundlagen- und anwendungsorientierten Arbeitsgruppen wurde bislang noch nicht ausreichend vorangetrieben. Die Leibniz-Gemeinschaft betreibt ein außeruniversitäres Institut (Fritz-Lipmann-Institut, Jena) zum Thema Alterung und Stoffwechsel und wird das in Umstrukturierung befindliche Deutsche Diabetes-Zentrum (Düsseldorf) auf dieses Thema bezogen auf Diabetes ausrichten. Weiterhin wird die Max-Planck-Gesellschaft 2008 ein Institut zum Thema „Alterungsprozesse“ in Köln eröffnen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Biochemische Ansätze, die nicht einzelnen Krankheiten vorbeugen, sondern versuchen mehrere altersassoziierte Erkrankungen in einem gemeinsamen, pharmazeutisch einheitlich beeinflussbaren Mechanismus zusammenzufassen, haben ein großes wirtschaftliches Potenzial. Es könnte von mittelständischen Lebensmittel-, Arznei- und Diagnostikproduzenten sowie mittelständischen und größeren Unternehmen der pharmazeutischen Industrie genutzt werden.

Literaturhinweise

- Balaban, R. S., Nemoto, S., Finkel, T. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120, 483-495.
- Chien, K. R., Karsenty, G. (2005). Longevity and lineages: toward the integrative biology of degenerative diseases in heart, muscle, and bone. *Cell*, 120, 533-544.
- Ristow, M. (2006). Oxidative metabolism in cancer growth. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 9, 339-345.
- Schapiro, A. H. (2006). Mitochondrial disease. *Lancet*, 368, 70-82.
- Stanley, W. C., Recchia, F. A., Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological Reviews*, 85, 1093-1129.

4.2.2. Weitere wichtige Themen

Intestinale Regulation immunologischer und metabolischer Erkrankungen durch Ernährungsfaktoren

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist das Verständnis der Induktion immunologischer und inflammatorischer Prozesse durch exogene Einflüsse (z. B. Makro- und Mikronährstoffe, Spurenelemente, intestinale Mikroorganismen, Toxine) in der Pathogenese endokriner und metabolischer Krankheiten (z. B. autoimmune endokrine Erkrankungen, Adipositas, Kachexie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen).

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Charakteristisch für chronisch degenerative Zivilisationserkrankungen scheint die enge Vernetzung immunologischer, inflammatorischer und metabolischer Prozesse zu sein. Nahrungsmittel üben erhebliche krankheitsauslösende (z. B. durch gesättigte Fette, energiedichte Nahrung) aber auch krankheitsverhütende Wirkungen aus (z. B. durch Ballaststoffe, Nüsse, Gemüse, Obst). Diese Wirkungen sind epidemiologisch nachgewiesen, aber ursächlich wenig verstanden. Im Fokus der Forschung steht der Darm als zentrales Stoffwechsel- und Immunorgan. Zukünftige Forschungsaufgaben sind:

- Erforschung der Mechanismen, mit denen Nahrungsinhaltsstoffe immunologische Reaktionen steuern
- Aufklärung der Interaktionen intestinaler Mikroorganismen mit dem Immunsystem des Darms und ihre Rolle bei der Auslösung pathologischer Immunprozesse (z. B. Typ 1 Diabetes, CED, intestinale Allergien)
- Untersuchungen zu Metabolisierung und Wirkungsmechanismen von Nahrungsallegenen und zur Verbesserung ihrer diagnostischen Erfassung
- Überprüfung präventiver Therapieansätze mittels Interventionsstudien (nutritiv, pro- und präbiotisch)

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Intestinale Unverträglichkeiten sind zurzeit diagnostisch schlecht von wirklichen Allergien abzugrenzen. Es existieren nur sehr begrenzte Therapieoptionen. Die Rolle, die intestinale Mikroorganismen bei der Regulation immunologischer Toleranzmechanismen und entzündlicher Reaktionen des Organismus spielen, ist weitgehend unklar. Prä- und Probiotika sind erfolgreich im Lebensmittelmarkt vertreten, obwohl für ihre Wirkung kaum evidenzbasierte Daten existieren. Die Identifizierung von Triggerfaktoren autoimmuner Erkrankungen

könnte durch ihre gezielte Vermeidung (Antigenkarenz) die Erkrankungsinzidenz z. B. von Typ 1 Diabetes und Allergien reduzieren. Forschung zu intestinalen Wirkmechanismen kann in diesem Krankheitsspektrum neue Präventionswege und ursächliche Behandlungskonzepte aufzeigen, deren Umsetzung langwierige, leidvolle Krankheitsprozesse abkürzt und letztlich auch Kosten senkt.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In Deutschland gibt es im Bereich der Epidemiologie, Immunologie, Mikrobiologie, Gastroenterologie und der Stoffwechselregulation sehr gute Arbeitsgruppen, die sich unterschiedlichen Aspekten widmen. Ihre Zusammenarbeit könnte die Forschung weiter verbessern. Kohorten für gezielte Studien sind zum Teil vorhanden und können zur Überprüfung präventiver Strategien eingesetzt werden.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln wird in der Lebensmittelindustrie bereits vielfältig genutzt (Prä- und Probiotika). Mit neuen Erkenntnissen, insbesondere mit einem nachgewiesenen gesundheitlichen Nutzen für Nahrungsergänzungsmittel, wird deren wirtschaftliche Bedeutung noch erheblich steigen. Die Herstellung von Nahrungsmitteln ohne pathologische Immunogene könnte besonders für KMU ein interessantes Produktfeld werden. Auch die Entwicklung und Anwendung neuer Verfahren, z. B. zur Diagnostik der intestinalen Flora, der Allergiediagnostik oder der Autoantikörperdiagnostik, sind für KMU aussichtsreich.

Literaturhinweise

Wen, Z., Fiocchi, C. (2004). Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clinical and Developmental Immunology*, 11, 195-204.

Dubois, B., Goubier, A., Joubert, G., Kaiserlian, D. (2005). Oral tolerance and regulation of mucosal immunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62, 1322-1332.

Chehade, M., Mayer, L. (2005). Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115, 3-12; quiz 13.

Fasano, A., Shea-Donohue, T. (2005). Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2, 416-422.

Holmgren, J., Czerkinsky, C. (2005). Mucosal immunity and vaccines. *Nature Medicine* 11, S45-53.

Systembiologie nutritiver und hormoneller Regulation des Intermediärstoffwechsels

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Charakterisierung des systemischen Zusammenspiels metabolischer Prozesse sowie der zugrunde liegenden molekularen Netzwerke der nutritiven und hormonellen Regulation von Hunger und Sättigung (systembiologischer Ansatz). Außerdem sollen der Energieumsatz und die Makronährstoffflüsse bei Gesunden und Patienten mit metabolischen und endokrinen Erkrankungen (Diabetes, Adipositas, Dyslipämien, Störungen der hypothalamischen und gonadalen Funktionen und des Schilddrüsenhormonstoffwechsels) systembiologisch dargestellt werden.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

- Entwicklung leistungsfähiger Methoden für die umfassende und quantitative Metabolitprofilierung aus biologischen Proben (Modellorganismen und Mensch)
- Charakterisierung der zentralen molekularen Sensorsysteme des Energiestoffwechsels und ihrer Regulation sowie Dysregulation einschließlich der mitochondrialen ATP-Produktion
- Entwicklung neuer biokinetischer Ansätze unter Anwendung stabiler Isotope für die Quantifizierung und das Modeling von Substratflüssen im Interorganstoffwechsel sowie ihres Energieumsatzes und ihrer pathophysiologischen Veränderungen
- Entwicklung von *in silico* Methoden zur Simulation der Dynamik von Makronährstoff- und Energieflüssen (Modelle und experimentelle Verifizierung) sowie Untersuchungen zur Bedeutung von SNP für metabolische Alterationen
- Etablierung und Validierung besserer biochemischer, genetischer oder morphologischer Indikatoren zur Charakterisierung und Diagnose von Störungen bei metabolischen Erkrankungen oder altersbedingten Veränderungen
- Erforschung der nutritiven und hormonellen Interaktionen bei der Entstehung organspezifischer und altersbedingter Veränderungen einschließlich der Entwicklung besserer Zell- und Organismenmodelle
- Erforschung der Zusammenhänge zwischen Energiebilanz sowie pro- und anti-oxidativem System bei degenerativen Erkrankungen und Alterung einschließlich mitochondrialer Dysfunktion und Kalorienrestriktion

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Angesichts der Entwicklung der Alterspyramide in unserer Gesellschaft und der Bedeutung der Prävention von altersbedingten degenerativen Erkrankungen ist die Erforschung

der metabolischen und hormonell bedingten Veränderungen des Stoffwechselgeschehens bei der Entstehung dieser Volkskrankheiten ein gesellschafts- bzw. gesundheitspolitisch bedeutendes Forschungsfeld. Es ist zu erwarten, dass die umfassende Metabolitprofilierung zukünftig in die Krankenversorgung einfließt und sowohl auf der Ebene der klinischen Routinediagnostik wie auch bei der Bereitstellung von Gesundheitsdienstleistungen zur Prävention von Lebensstilerkrankungen eingesetzt wird. Das vorgeschlagene Forschungsfeld ist auch wissenschaftlich aussichtsreich. Ein vertieftes Verständnis der metabolischen Veränderungen erlaubt es unter anderem, frühe Marker für Krankheiten zu identifizieren und entsprechende rationale und evidenzbasierte Interventionsangebote zu entwickeln. Die Metabolitprofilierung sowie das „metabolische Modeling“ werden auch bei der Entwicklung und Validierung von neuen Medikamenten für Stoffwechselerkrankungen und zur frühzeitigen Identifizierung möglicher Nebenwirkungen Einsatz finden. Die Anwendungen werden vor allem in der Diagnostik und Therapie von Adipositas, Diabetes, Dyslipämien, Arteriosklerose sowie anderen hormonellen Störungen (u. a. auch Schilddrüsenerkrankungen) liegen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Entwicklung und Anwendung von „high-performance“ und „high-throughput“ Metabolitprofilierungstechnologien ist in Deutschland im Gegensatz zu vielen europäischen Ländern relativ weit fortgeschritten – wenngleich man den Eindruck gewinnen kann, dass dieser zeitliche wie technologische Vorsprung gegenwärtig eingebüßt wird. Es ist anzunehmen, dass die damit erfassbare große Zahl von Metaboliten ein signifikant erweitertes Spektrum von Markern für eine Reihe metabolischer und hormoneller Erkrankungen liefern wird, die gleichermaßen eine frühzeitigere und differenziertere Diagnostik mit höherem prädiktivem Wert ermöglicht. In gleichem Maße wird die Anwendung von stabilen Isotopen für die grundlagenorientierte wie auch die klinische Forschung an Bedeutung gewinnen, wofür umfangreiche Bibliotheken von markierten Metaboliten nötig werden.

Durch die Fokussierung der Forschungsanstrengungen und Fördermittel auf Genomforschung und Molekularbiologie während der letzten zehn bis 15 Jahre sind Forschung und Ausbildung in den Bereichen Stoffwechselbiochemie und integrativer Physiologie stark vernachlässigt worden. Umfassende neue Erkenntnisse zum Verständnis von Stoffwechselerkrankungen und daraus resultierende Entwicklungen zu neuen Therapieansätzen machen eine stärkere Förderung der methodischen Entwicklungen sowie physiologischer und stoffwechselbiochemischer Arbeiten im engen Zusammenspiel von Grundlagenforschung und klinischer Forschung notwendig.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

KMU können im Bereich der Metabolitprofilierung und metabolischen Kontrolle analytische Plattformen (u. a. in der Instrumenten- und Geräteentwicklung) sowie entsprechende diagnostische Dienstleistungen entwickeln und vermarkten.

Literaturhinweise

Zerhouni, E. A. (2005). US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *The Journal of the American Medical Association*, 294 (11), 1352-1358.

Toscano, W. A., Oehlke, K. P. (2005). Systems biology: new approaches to old environmental health problems. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2 (1), 4-9.

Desiere, F. (2004). Towards a systems biology understanding of human health: Interplay between genotype, environment and nutrition. *Biotechnology Annual Review*, 10, 51-84.

Csete, M., Doyle J. (2004). Bow ties, metabolism and disease. *Trends in Biotechnology*, 22 (9), 446-450.

Entzündungsprozesse bei Kachexie und metabolischem Syndrom

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es herauszufinden, wie zelluläre und hormonelle Mechanismen bestimmte Stoffwechselprozesse (z. B. Stress des Endoplasmatischen Reticulums, intrazelluläre Lipidakkumulation, Redoxprozesse und Zellalterung) steuern und welche Auswirkungen auf die verschiedenen Körpergewebe (z. B. viszerales, pericardiales und subcutanes Fett, Leber, Muskulatur) zu erwarten sind.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Gestörte metabolische Prozesse (Malnutrition, Adipositas) gelten als Ursache für subklinische Entzündungen, die mit Folgeerkrankungen wie Typ 2 Diabetes, Arteriosklerose oder Kachexie assoziiert sind. Daraus ergeben sich folgende Forschungsaufgaben:

- Identifizierung umweltbedingter, altersabhängiger und genetischer Faktoren, die diese entzündlichen Prozesse steuern, mithilfe epidemiologischer Daten
- Weiterentwicklung von ernährungsmedizinischen, hormonellen (z. B. partielle Glucocorticoid- oder PPAR-Modulatoren), physiologischen (Sport) und pharmakologischen (Ω 3-Fettsäuren, ACE-Hemmer, β -Blocker, Megestrol etc.) Ansätzen für die Reduktion entzündlicher Stoffwechselsituationen
- Entwicklung und Überprüfung therapeutischer Konzepte in prospektiven Interventionsstudien

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Klinisch sind nur wenige Therapieoptionen zur Reduktion entzündlicher Stoffwechselsituationen verfügbar. Angesichts ihrer Beteiligung an vielen chronischen Krankheitsbildern (Adipositas, Typ 2 Diabetes, Arteriosklerose, Kachexie) sowie bei Alterungsprozessen sind ihre Bedeutung und Relevanz erheblich. Eine breite Nutzung der künftigen Forschungsergebnisse aus metabolisch-nutritiv orientierten Strategien ist sowohl in der Prävention als auch in der Therapie der genannten chronischen Erkrankungen zu erwarten. Wegen der unmittelbaren Zusammenhänge mit dem Erkrankungsrisiko (z. B. Myokardinfarkt, Typ 2 Diabetes) werden voraussichtlich Morbidität, Mortalität und die Kosten sinken.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Einzelne international anerkannte Beiträge aus Deutschland liegen von grundlagenorientierten, klinischen und epidemiologischen Arbeitsgruppen vor. Sie bilden eine solide Grundlage für den Anschluss des gesamten Forschungsfeldes an die internationale wissenschaftliche Diskussion.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Im Ernährungs- und im verhaltenstherapeutischen Bereich könnten KMU auf Grundlage der wissenschaftlichen Ergebnisse diagnostische, präventive und therapeutische Produkte herstellen. Biotechnologie-Firmen könnten anti-inflammatorische Verfahren und Wirkstoffe entwickeln und vermarkten. Für Pharmaunternehmen zeichnet sich ein großes Potenzial bei den selektiven Modulatoren nukleärer Rezeptoren (z. B. PPAR, Glucocorticoid, Forkhead, Thyreoid-Rezeptoren) und anderen Steuersystemen ab. Pflanzeninhaltsstoffe bieten einen reichen Fundus an Wirkstoffen zur Beeinflussung metabolischer und hormoneller Prozesse. Mit der Erforschung ihres Wirkungsspektrums könnten sie zukünftig risiko- bzw. krankheitsspezifisch in der Ernährung eingesetzt werden. Hierzu könnte die Nahrungsmittelindustrie eine Vielzahl metabolisch vorteilhafter, geschmacklich attraktiver und adipositaspräventiver Nahrungsmittel entwickeln.

Literaturhinweise

Sjoholm, A., Nystrom, T. (2006). Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22, 4-10.

Greenberg, A. S., Obin, M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 461S-465S.

Arkan, M. C., Hevener, A. L., Greten, F. R., Maeda, S., Li, Z. W., Long, J. M., Wynshaw-Boris, A., Poli, G., Olefsky, J., Karin, M. (2006). IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nature Medicine* 11, 191-198.

Springer, J., Filippatos, G., Akashi, Y. J., Anker, S. D. (2006). Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Current Opinion in Cardiology*, 21, 229-233.

Morley, J. E., Thomas, D. R., Wilson, M. M. (2006). Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 735-743.

Prävention und Behandlung von Übergewicht und Diabetes durch nutritive und hormonelle Modulation mitochondrialer Fehlfunktionen**Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe****Ziel**

Ziel ist es, Diabetes und Übergewicht mithilfe der Modulation mitochondrialer Fehlfunktionen durch Ernährung und Nahrungsinhaltsstoffe vorzubeugen bzw. das Fortschreiten der Erkrankungen aufzuhalten.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Sowohl Typ 2 Diabetes mellitus als auch Übergewicht und Adipositas zeichnen sich durch einen gestörten mitochondrialen Stoffwechsel aus. Es ist unklar, ob dieser der Krankheitsentstehung vorangeht und damit kausal für die Entstehung von Übergewicht und Diabetes ist. Jüngere Forschungsergebnisse legen dies nahe. Zukünftige Forschungsaufgaben sind:

- Untersuchungen, wie der mitochondriale Stoffwechsel durch Ernährung und Nahrungsinhaltsstoffe, insbesondere auch durch Spurenelemente und sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe sowie durch hormonelle Faktoren aktiviert werden kann
- Erforschung der kausalen Zusammenhänge zwischen mitochondrialer Fehlfunktion und Diabetes bzw. Adipositas

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Mitochondriale Fehlfunktion ist in kausalen Zusammenhang mit zahlreichen Erkrankungen gestellt worden, unter anderem im Bereich der Stoffwechsel- und Krebserkrankungen, der Neurodegeneration, der Herzinsuffizienz sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit und zugeordneten muskulären Erkrankungen. Die angewandte Forschung zur Entstehung wichtiger Volkskrankheiten durch mitochondriale Fehlfunktion zusammen mit nutritiven und hormonellen Faktoren wird eine völlig neue Wahrnehmung grundlegender pathogenetischer Prozesse ermöglichen. Außerdem werden dadurch neuartige, ernährungsphysiologische, hormonelle und pharmakologische Behandlungsoptionen eröffnet.

Die Morbidität von Diabetes und Adipositas liegt für die beiden Bereiche zusammen genommen derzeit in Deutschland im zweistelligen Millionenbereich. Die nutritive oder hormonelle Modulation der mitochondrialen Kapazität könnte diese ernst

zu nehmenden Volkskrankheiten eindämmen. Dies kann auf präventiver und auf adjuvant-therapeutischer Ebene geschehen, was zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitsfälle führen könnte. Die so eingesparten Therapieaufwendungen für die beiden vorgenannten Primärerkrankungen sowie für ihre Folgeerkrankungen (Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall, Erblindung, Nierenversagen, bestimmte Formen der Demenz und von Krebs) könnten die Kosten für das Gesundheitswesen im einstelligen Milliardenbereich sinken lassen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die deutsche Forschung besitzt ein langjähriges und international anerkanntes Fachwissen im Bereich der mitochondrialen Funktion bzw. Dysfunktion und deren hormoneller Regulation. Diese fachliche Kompetenz ist sowohl in der Grundlagenforschung als auch im klinischen Bereich vorhanden. Die Frage des kausalen Zusammenhangs zwischen mitochondrialer Dysfunktion und den oben genannten Volkskrankheiten könnte daher auf einer guten wissenschaftlichen Grundlage aufbauen und erfolgreich in Deutschland bearbeitet werden.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die Forschungsergebnisse sind für eine Nutzung durch mittelständische Lebensmittelproduzenten sowie mittelständische und größere Unternehmen der pharmazeutischen Industrie geeignet. Zugleich bietet sich die Entwicklung und Anwendung neuer diagnostischer Verfahren an.

Literaturhinweise

Lane, N. (2006). Mitochondria: powerhouse of disease. *Nature*, 440, 600-602.

Lowell, B. B., Shulman, G. I. (2005). Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*, 307, 384-387.

Kelley, D. E., He, J., Menshikova, E. V., Ritov, V. B. (2002). Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*, 51, 2944-2950.

Maechler, P., Wollheim, C. B. (2001). Mitochondrial function in normal and diabetic beta-cells. *Nature*, 414, 807-812.

4.3. Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen

Hintergrund und Perspektiven

Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen sind zusammen die mit Abstand häufigsten Todesursachen in Deutschland und anderen industrialisierten Ländern. Sie führen zu einer signifikanten Verkürzung der Lebensdauer und vielfach über lange Zeit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Dabei steht die koronare Herzerkrankung nach wie vor an erster Stelle. Ihr folgt die Herzinsuffizienz, die zunehmend an Bedeutung gewinnt und vor allem die über 65-Jährigen betrifft. Hinsichtlich Mortalität, Inzidenz, und Prävalenz rangieren die Erkrankungen des Respirationstraktes (einschließlich der entsprechenden Krebserkrankungen) unmittelbar hinter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf Platz zwei. Von einer Nierenerkrankung sind knapp zehn Prozent der Deutschen betroffen und zirka 80.000 Patienten in Deutschland benötigen eine chronische Nierenersatztherapie. Die Ausgaben für Behandlung, Pflege und langjährige Erwerbsunfähigkeit bei Herz-, Kreislauf, Lungen- und Nierenerkrankungen machen einen beachtlichen Teil der Gemeinkosten aus. Inzidenz und Komplikationen der Erkrankungen steigen mit zunehmendem Lebensalter steil an. Angesichts der demographischen Entwicklung ist daher mit einer drastischen Zunahme der Erkrankungen in Deutschland zu rechnen, wenn keine geeigneten Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

Herz-, Kreislauf, Lungen- und Nierenerkrankungen liegen häufig gemeinsame Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Übergewicht, Bluthochdruck oder inhalatives Rauchen zugrunde. Daher treten sie selten isoliert, sondern häufig gemeinsam auf, was zu komplexen Wechselwirkungen führt. Außerdem verstärken sich die Krankheitsprozesse gegenseitig. Zum Beispiel erhöht eine nur geringgradig eingeschränkte Nierenfunktion das kardiovaskuläre Risiko erheblich. So besteht für einen Patienten mit einer Nierenerkrankung eine hundertmal höhere Wahrscheinlichkeit an einer kardiovaskulären Komplikation zu versterben als dialysepflichtig zu werden. Ein weiteres Beispiel ist die gestörte Durchblutung (pulmonale Perfusion) bei vielen Lungenerkrankungen, die sekundär die Herzfunktion beeinträchtigt.

Es existieren zahlreiche therapeutische Konzepte zur Bekämpfung von Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen. Bestimmte Behandlungsverfahren (z. B. Beatmung, Dialyse, Transplantation) kommen allerdings erst dann zum Einsatz, wenn bereits gravierende Komplikationen oder ein Organversagen eingetreten sind. Diese aufwendigen und teuren Verfahren verbessern die Organfunktion oder die Gesamt-

situation des Patienten jedoch nur selten ausreichend und langfristig. Primärpräventive Ansätze sind daher sinnvoll und nach wie vor dringend notwendig. Allerdings können – angesichts der Häufigkeit und der hohen Krankheitslast von Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen – präventive Verfahren allein die Versorgungssituation mittelfristig nicht ausreichend verbessern. Umso wichtiger ist die Entwicklung und Förderung von Konzepten, die auf eine frühzeitige und individualisierte Therapie abzielen.

Vor diesem Hintergrund hat die Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen eine Reihe von Forschungsthemen priorisiert, die hier kurz vorgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung aller empfohlenen Forschungsaufgaben folgt im Anschluss an die Ressourcentabelle (s. Seite 58).

Charakterisierung, Regulation und therapeutischer Nutzen von zirkulierenden und gewebeständigen Stammzellen

Die Stammzelltherapie ist für verschiedene Krankheitsbilder von Herz, Kreislauf, Lunge und Niere relevant. Eine bessere Charakterisierung der verschiedenen Stamm- und Vorläuferzellen erhöht das Verständnis der Mechanismen und birgt ein großes Potenzial für Prävention und Therapie der genannten Erkrankungen. Deutschland ist in der Entwicklung zelltherapeutischer Strategien zur Behandlung von Herzinfarkt und Herzinsuffizienz bereits führend und sollte diese Position weiter ausbauen. Darüber hinaus ist das wirtschaftliche Verwertungspotenzial sehr hoch einzuschätzen, gerade auch für kleine Biotechnologie-Unternehmen.

Bio-Hybrid-Organ – Apparativer Organersatz und Tissue Engineering

Eine Optimierung der Ersatzverfahren durch Bio-Hybrid-Organ könnte die Versorgung und Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern und zu einer Reduktion der Behandlungskosten führen. Auf dem Gebiet der Organunterstützungssysteme steckt in der Kombination von Medizintechnik mit Methoden des Tissue Engineering, den sogenannten Hybridverfahren, ein großes Potenzial. Die deutsche Forschung blickt in diesem Bereich auf eine langjährige Erfahrung zurück. Zahlreiche experimentelle Arbeiten und erste klinische Einsätze sind optimale Voraussetzungen für die weitere Entwicklung. Das Forschungsgebiet bietet wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeiten in der Biotechnologie, Pharmazie und Medizintechnik.

Risikoprädiktion und individualisierte Therapie

Unter der Vielzahl von Patienten, die Risikofaktoren für eine Herz-Kreislauf-, Lungen- oder Nierenerkrankung aufweisen oder bereits von einem frühen Krankheitsstadium betroffen sind, müssen diejenigen rechtzeitig erkannt werden, bei

denen mit einer Progression und dem Auftreten von Komplikationen zu rechnen ist. Denn diese Patienten benötigen eine frühzeitige und effektive Therapie, damit ihre Erkrankung nicht chronifiziert und die Organfunktion erhalten werden kann. In der Diagnostik, aber auch in der Therapie, sind mithilfe genetischer Risikoprofile und der Weiterentwicklung pharmakogenetischer Erkenntnisse Fortschritte erzielbar. Das Forschungsgebiet ist sehr wichtig, da mit den hier erzielten Ergebnissen ein Paradigmenwechsel von einer standardisierten zu einer individualisierten Therapie vollzogen werden kann.

Querschnittsthemen

Molekulare Diagnostik: Bildgebung und Biomarker

Neue Biomarker und weiterentwickelte bildgebende Verfahren könnten frühe Phasen von Krankheitsprozessen oder deren Transformation in eine klinische Komplikation anzeigen und damit die diagnostischen Möglichkeiten verbessern. Ihre Anwendung ist bei verschiedenen medizinischen Problemen denkbar, zum Beispiel bei koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Nierenversagen, respiratorischer Insuffizienz oder Krebserkrankungen. Auf diesem Forschungsgebiet verfügen deutsche Arbeitsgruppen über langjährige Erfahrung und nehmen international eine führende Position ein. Zudem sind in Deutschland bereits wettbewerbsfähige Unternehmen ansässig.

Therapeutisch einsetzbare molekulare Zielstrukturen: Identifikation und präklinische Validierung

Die Identifizierung neuer molekularer Zielstrukturen könnte dazu beitragen, innovative Behandlungsansätze zu entwickeln. Einige deutsche Arbeitsgruppen haben bereits therapeutisch nutzbare Signalwege identifiziert. Kooperationen von wissenschaftlichen Arbeitsgruppen mit forschenden biomedizinischen Unternehmen sollten gefördert werden, um das innovative Potenzial dieser Arbeiten zu nutzen. Von besonderer Bedeutung ist dabei, die Ergebnisse der Grundlagenforschung in therapeutische Ansätze zu übertragen.

Remodellierung einschließlich Organfibrosierung und reverse Remodellierung bei chronischen Erkrankungen

Zahlreiche kardiovaskuläre, pulmonale und renale chronische Erkrankungen sind durch strukturelle Umbauprozesse mit Verlust organspezifischer Zellen und Struktureinheiten und Ersatz durch inadäquat proliferierende und/oder unspezifische Zellpopulationen sowie Umbau und vermehrte Ablagerung extrazellulärer Matrix gekennzeichnet. Die Organfibrosierung, die vaskuläre und parenchymatöse Kompartimente betreffen kann, stellt eine prominente Variante eines solchen Remodellierungsprozesses dar. Der mit diesen strukturellen Umbauvorgängen einhergehende Verlust der Organfunktion galt bislang als irreversibel („fixiert“). Das Konzept der „rever-

sen Remodellierung“ beschreibt einen Paradigmenwechsel mit der Vorgabe, diese pathologischen Umbauprozesse *in vivo* zurückzubilden und somit eine strukturelle wie auch funktionelle Regenerierung des Organs zu erreichen.

Subklinische Fehlfunktion von Herz, Lunge, Niere und metabolischem System – Risikopotenzierung durch Wechselwirkungen

Forschungsgegenstand sind die Wechselwirkungen bei geringgradig ausgeprägten Fehlfunktionen von Herz-Kreislauf, Lunge, Niere sowie bei metabolischen und rheumatischen Erkrankungen. Ein besseres Verständnis der Pathomechanismen und ihres Zusammenwirkens wäre ein entscheidender Schritt zur Verbesserung präventiver und therapeutischer Maßnahmen. Die bestehende Vernetzung forschender Universitätskliniken mit gut organisierten Fach- und Rehabilitationskliniken bietet in Deutschland eine ausgezeichnete Grundlage zur Erforschung dieser Thematik.

Weitere wichtige Themen

Ein weiteres bedeutendes Forschungsthema ist die Optimierung der Verfügbarkeit und der Funktion von Spenderorganen. Mehrere ausgewiesene Transplantationszentren, das Transplantationsgesetz und die Deutsche Stiftung Organtransplantation schaffen in Deutschland gute Voraussetzungen. Ein weiteres wichtiges Forschungsthema ist die erfolgreiche Übertragung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis (translationale Forschung), da hierdurch sowohl Morbidität und Mortalität als auch die Behandlungskosten gesenkt werden können.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die zwischen 2000 und 2005 eingesetzten Ressourcen im Bereich der Themenvorschläge zum Krankheitsbereich von Herz-Kreislauf, Lunge und Niere.

Tabelle 15: Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich der Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen

Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 ¹										
Thema	Projektförderung (Mio. EUR)						Summe je Thema	Industrie ²	Außeruniv. Forschung ³	
	BMBF ⁴	BMG ⁵	DFG ⁶	EU ⁷	Stiftungen ⁸	Länder ⁹			Zahl der FG ¹⁰	Zahl der Mitarbeiter
Charakterisierung und Regulation von zirkulierenden und gewebeständigen Stammzellen	1,4	0	8	5,2	0,1		14,7		2	28
Tissue engineering	2,2	0	0	1,7	0,1		4,0		4	43
Therapeutischer Nutzen von Stammzellen	1,0	0	0,4	0,9	0		2,3		0	0
Molekulare Diagnostik: Bildgebung und Biomarker	5,6	0	12,0	6,8	0,4		24,8		10	94
Therapeutisch einsetzbare molekulare Zielstrukturen: Identifikation und präklinische Validierung	4,2	0	17,3	9,4	0,3		31,2		14	100
Optimierung der Verfügbarkeit und der Funktion von Spenderorganen	0,6	0	7,3	1,8	0		9,7		0	0
Apparative Organunterstützungs- und Ersatzverfahren	7,8	0	0	0,5	0		8,3		0	0
Risikoprädiktion und individualisierte Therapie	12,8	0	0	0,5	0,2		13,5		9	46
Translation von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Praxis	6,9	0,6	3,6	0,9	0,2		12,2		5	22
Remodellierung einschließlich Organfibrosierung und reverse Remodellierung bei chronischen Erkrankungen	2,6	0	17,6	3,0	0,3		23,5		1	4
Systemische Organwechselwirkungen	0,1	0	0	0	0		0,1		3	38
Entwicklung von geeigneten Tiermodellen für chronische Erkrankungen	3,2	0	0	0,3	0,1		3,6		1	5
Gesamtbereich						6,6	6,6	k. A.		
Summe je Förderer Mio. EUR	48,4	0,6	66,2	31,0	1,62	6,6	154,5	k. A.	49	380

¹ Zur Durchführung der Ressourcenrecherche und Aussagekraft der ermittelten Zahlenwerte s. Kap. 3.2., S. 17

² Die Angaben der befragten Industrieverbände konnten den einzelnen Themen nicht zugeordnet werden und stellen deshalb nur summarische Angaben dar

³ Die Rechercheergebnisse für die außeruniversitäre Forschung beruhen auf den im Internet recherchierbaren Eigenangaben der Einrichtungen der MPG, HGF, WGL, FhG und der Forschungseinrichtungen des Bundes und der Länder. Oft konnte nicht zwischen institutionellen Mitteln und Drittmitteln unterschieden werden.

⁴ Für das BMBF wurden die Projektmittel der Themenbereiche Gesundheitsforschung, Biotechnologie, NGFN, Ernährung, Ethik und Medizintechnik erfasst.

⁵ Die Angaben für das BMG stellen Eigenangaben zu den Projektmitteln des BMG dar. Angaben zu den dem BMG nachgeordneten Forschungsinstituten sind unter „Außeruniversitäre Forschung“ subsumiert.

⁶ Für die DFG sind die im Internet recherchierbaren Projektmittel bezogen auf die Förderinstrumente SFB, Transregio, Forschungszentren, Klinische Forschergruppen und Forschungsschwerpunkte dargestellt. Die Fördermittel des DFG-Normalverfahrens bezogen auf die einzelnen Themen konnten nicht recherchiert werden und sind hier nicht berücksichtigt.

⁷ Für die EU sind die Fördermittel des 6. Rahmenprogramms bezogen auf die Förderinstrumente NoE, IP und STREP angegeben.

⁸ Für die jeweils einschlägigen Stiftungen sind die Eigenangaben aufgeführt; sie konnten den einzelnen Themen meist nicht zugeordnet werden.

⁹ Eigenangaben der Länder bezogen auf besondere Projektförderungsprogramme; d.h. hier sind weder die Landeszuführungsbeträge an Universitäten noch die Landesforschungseinrichtungen angegeben.

¹⁰ FG: Forschergruppen

4.3.1. Priorisierte Themen

Charakterisierung, Regulation und therapeutischer Nutzen von zirkulierenden und gewebeständigen Stammzellen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Charakterisierung und Regulation von zirkulierenden und gewebeständigen Stammzellen, um zelltherapeutische Strategien für Herz-, Lungen- und Nierenerkrankungen zu entwickeln und zu optimieren.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Zelltherapeutische Strategien sind für verschiedene Krankheitsbilder von Herz, Lunge und Niere relevant. Eine bessere Charakterisierung der verschiedenen Stamm- und Vorläuferzellen sowie die Aufklärung ihrer Regulationsmechanismen könnten die therapeutischen Verfahren optimieren. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Identifizierung und Phänotypisierung von Stammzellen:
 - mithilfe der Etablierung von Oberflächenmarkern auf gewebeständigen und zirkulierenden Stammzellen (FACS) und funktionellen Markern
 - Standardisierung von Isolations- und Kulturbedingungen für Stammzellen und Entwicklung von Qualitätskontrollen

- Erforschung der Stammzellnische:
 - Aufklärung der Interaktionen von Stammzellen mit ihrer Nische und
 - Untersuchung der Regulation und Aufrechterhaltung des Stammzellpools
- Untersuchungen zur Mobilisierung von Stammzellen aus ihren Geweben, zu Einnistungsprozessen und zur zielgerichteten Integration
- Entwicklung neuer Ansätze zur Verbesserung der Gewebeerintegration von Stammzellen
 - Entwicklung pharmakologischer Behandlungsstrategien
 - genetische Modifikation der Zellen
 - Entwicklung neuer mechanischer Verfahren zur Applikation der Stammzellen
- Durchführung von Phase I und II Studien zum Einsatz adulter Stammzellen in Herz, Lunge und Niere

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Am weitesten fortgeschritten ist die therapeutische Nutzung von Stammzellen in der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Diese gehen mit einer hohen Mortalität, Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität einher und sind in Deutschland nach wie vor Haupttodesursache und ein bedeutender Kostenfaktor im Gesundheitssystem. Die Stammzelltherapie birgt ein großes Potenzial für Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Deutschland ist bereits führend in der Entwicklung zelltherapeutischer Strategien zur Behandlung von Herzinfarkt und Herzinsuffizienz. So wurde die Behandlung von Herzinfarktpatienten mit mononukleären Zellen aus dem Knochenmark erstmalig in Deutschland durchgeführt. Auch die ersten klinischen Studien z. B. die weltweit bisher größte Studie mit 204 Patienten zu diesem Thema fanden in Deutschland statt.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Das Potenzial für eine wirtschaftliche Verwertung ist sehr hoch. Gerade für kleine Biotechnologie-Unternehmen könnten Verfahrens- und Produktentwicklung für Stammzelltherapien interessant sein. Hierzu zählt beispielsweise die Herstellung von Zellpräparaten und Applikationsverfahren. Zukünftig ist die Produktion zusätzlicher Methoden zur Optimierung der Zelltherapie mittels Wachstumsfaktoren, Nanotechnologie o. ä. (z. B. gezielte Anreicherung, Verbesserung des Überlebens und des Homings, gezielte Differenzierung) denkbar.

Literaturhinweise

Dimmeler, S., Zeiher, A. M., Schneider, M. D. (2005). Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *Journal of Clinical Investigation*, 115, 572-583.

Schachinger, V. S., Erbs, A., Elsasser, W., Haberbosch, R., Hambrecht, H., Holschermann, J., Yu, R., Corti, D. G., Mathey, C. W., Hamm, T., Suselbeck, B., Assmus, T., Tonn, S., Dimmeler, S., Zeiher, A. M. (2006). Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 355, 210-221.

Wollert, K. C., Drexler, H. (2005). Clinical applications of stem cells for the heart. *Circulation Research*, 96, 151-163.

Gomperts, B. N., Strieter, R. M. (2007). Stem cells and chronic lung disease. *Annual Review of Medicine*, 58, 285-298.

Scadden, D. T. (2006). The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* 441, 1075-1079.

Bio-Hybrid-Organ – Apparativer Organersatz und Tissue Engineering

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Verbesserung und Entwicklung von Organunterstützungs- und Ersatzverfahren für Lunge, Herz und Niere durch Optimierung der Biokompatibilität des apparativen Organersatzes mithilfe der Zellbesiedelung und durch die Herstellung körpereigener Prothesen aus embryonalen Stammzellen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die Möglichkeiten des rein technologischen Organersatzes sind zurzeit unzureichend. Ursache sind die Fremdoberflächen der verfügbaren Systeme. Sie führen zu massiven Problemen mit der Hämokompatibilität, die eine medikamentöse Hemmung der Blutgerinnung erforderlich machen und häufig zu thromboembolischen Komplikationen führen. Auch die Bildung von Biofilmen durch Bakterien auf dem Fremdmaterial und die damit verbundene Infektionsgefahr stellen limitierende Faktoren dar. So sind die heutigen Lungenersatzverfahren (extrakorporale Oxygenierung) für den permanenten Organersatz, aber auch für die vorübergehende Überbrückung eines akuten Lungenversagens nicht geeignet. Herzunterstützungssysteme (Blutpumpen) sind nur zeitlich begrenzt einsetzbar. Auch die gängigen Nierenersatzverfahren (Dialyse) sind nicht optimal, weil die Elimination der Substanzen weitgehend unselektiv erfolgt.

Mithilfe des Tissue Engineering könnte diese Problematik durch die Entwicklung sogenannter Bio-Hybrid-Organer und körpereigener Prothesen aus embryonalen Stammzellen gelöst werden. Bio-Hybrid-Organer bestehen aus körperfremden Materialien, die mit körpereigenen Zellen des Patienten besiedelt werden. Die Oberflächenveredelung von apparati-

ven Organunterstützungs- und Ersatzverfahren durch Zellbesiedelung stellt einen neuartigen Forschungsansatz dar. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Verbesserung der Hämokompatibilität und Verlängerung der Laufzeit von Lungenersatzsystemen durch Zellbesiedelung der Sauerstoffaustauschmembranen
- Entwicklung eines vollständig implantierbaren bioartificialen Lungenorgans
- Verbesserung der Langzeitfunktion und Hämokompatibilität von Blutpumpen durch Zellbesiedelung von inneren Oberflächen
- Entwicklung eines partiellen Herzersatzes mittels Tissue Engineering durch Applikation und Implantation von funktionsfähigen Herzmuskelzellen mithilfe geeigneter polymerer Startermatrices zur Therapie angeborener Herzfehler und der chronischen Herzinsuffizienz
- Entwicklung eines Hybridsystems zur Verbesserung der Dialysetherapie durch die Besiedelung synthetischer Membranen mit Zellen (z. B. Nieren-Tubuluszellen)
- Entwicklung selektiver absorptiver Eliminationsverfahren für die Dialyse mithilfe von Antikörpern oder Liganden und Identifikation für das Nierenversagen relevanter Substanzen (z. B. Zytokine, Urämietoxine), die möglicherweise mit neueren technischen Methoden effektiver eliminiert werden können
- Untersuchung infektiologischer Fragestellungen und Biofilmforschung
- Entwicklung von Verfahren zum Einsatz von embryonalen Stammzellen zur Gewebezüchtung
- Entwicklung von körpereigenen Prothesen zum Ersatz kardiovaskulärer, pulmonaler und renaler Strukturen

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Das akute Organversagen von Herz, Lunge und Niere nimmt in seiner Häufigkeit zu, ist mit einem sehr hohen Mortalitätsrisiko verbunden und zieht erhebliche Behandlungskosten nach sich. Die Therapie durch mechanische Organersatzsysteme ist begrenzt und erfordert in der Regel langwierige und kostenintensive Krankenhausaufenthalte. Eine Optimierung der Ersatzverfahren durch Bio-Hybrid-Organen könnte die Versorgung und Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern und zu einer Reduktion der Kosten im Gesundheitssystem führen. Sollte die Herstellung von „körpereigenen“ Prothesen gelingen, würden sich komplett neue Möglichkeiten in der Behandlung von angeborenen Herzfehlern und chronisch degenerativen Erkrankungen eröffnen.

Stärken in Deutschland und Herausforderungen

In der Forschung und Entwicklung des bioartificialen Organersatzes blickt Deutschland auf eine langjährige Erfahrung zurück. Eine Reihe grundlagenorientierter Forschungsprojekte wurde initiiert. Ähnlich verhält es sich im Bereich Tissue Engineering. Eine Vielzahl von experimentellen Arbeiten sowie bereits erste klinische Einsätze von besiedelten Materialien stellen optimale Voraussetzungen für die weitere Entwicklung und spätere klinische Anwendung dar. Die deutsche Medizinprodukte-Industrie ist in diesem Segment international sehr präsent. Mit dem vom BMBF bereits geförderten Kompetenznetz Sepsis (SepNet) steht eine hervorragende Struktur für Forschung über akutes Nierenversagen und Organersatz zur Verfügung.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Für den bioartificialen Organersatz besteht ein großes wirtschaftliches Verwertungspotenzial. Mögliche Industriepartner sind vorhanden, insbesondere innerhalb der wachsenden Biotechnologie-Branche. Das Forschungsgebiet des Tissue Engineering berührt Arbeitsbereiche in Pharmazie und Medizintechnik und könnte wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeiten in den zugehörigen Industriezweigen eröffnen.

Literaturhinweise

Lichtenberg, A., Tudorache, I., Cebotari, S., Suprunov, M., Tudorache, G., Goerler, H., Park, J. K., Hilfiker-Kleiner, D., Ringes-Lichtenberg, S., Karck, M., Brandes, G., Hilfiker, A., Haverich, A. (2006). Preclinical testing of tissue-engineered heart valves re-endothelialized under simulated physiological conditions. *Circulation*, 114, I, 559-565.

Andrade, C. F., Wong, A. P., Waddell, T. K., Keshavjee, S., Liu, M. (2007). Cell-based tissue engineering for lung regeneration. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, 292, L, 510-518.

Kuge, H., Ohashi, K., Yokoyama, T., Kanehiro, H., Hisanaga, M., Koyama, F., Bumgardner, G. L., Kosai, K., Nakajima, Y. (2006). Genetic modification of hepatocytes towards hepatocyte transplantation and liver tissue engineering. *Cell Transplantation*, 15, 1-12.

Bleiziffer, O., Eriksson, E., Yao, F., Horch, R. E., Kneser, U. (2007). Gene transfer strategies in tissue engineering. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 11, 206-223.

Padera, R. F. (2006). Infection in ventricular assist devices: the role of biofilm. *Cardiovascular Pathology*, 15, 264-270.

Risikoprädiktion und individualisierte Therapie

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Identifikation und Erforschung molekularer Risikoprädiktoren und die Untersuchung ihres Nutzens für Diagnostik und Therapie.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Unabhängig von den bekannten Risikofaktoren ist die Wahrscheinlichkeit, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung oder einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung wie der COPD zu erkranken und an ihr zu versterben, individuell sehr unterschiedlich. In gleicher Weise profitiert nur ein Teil der Patienten von den etablierten Arzneimitteltherapien, andere erleiden unerwünschte, toxische Wirkungen. Es ist davon auszugehen, dass die individuellen Unterschiede zu einem erheblichen Teil genetisch determiniert sind. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Identifikation von Genvarianten und ihren Kombinationen, die die Erkrankungswahrscheinlichkeit sowie den Verlauf und/oder die Prognose einer Erkrankung wesentlich beeinflussen (Polymorphismen, Suszeptibilitätsgene, Modifiergene). Identifikation risikoprädiktiver Muster von Genvarianten mithilfe bioinformatischer Methoden
- Erfassung veränderter Genexpressionsmuster und Muster abhängiger Signalprozesse in akut betroffenen Organen (Analyse von Transkriptom, Proteom und Metabolom), um Informationen über den Krankheitsverlauf zu gewinnen
- Identifikation von Faktoren im Serum und in betroffenen Geweben, die Krankheiten, ihren Schweregrad und den Verlauf anzeigen (Biomarker)
- Identifikation von Genvarianten und Genexpressionsmustern, die das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie und deren Verträglichkeit beeinflussen (Pharmakogenetik)
- Untersuchung, ob sich aus Genvarianten, Genexpressionsmustern und Biomarkern klinisch valide individualisierte Therapiealgorithmen ableiten lassen, um das klinische Konzept der individualisierten Therapie zu überprüfen

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Die Forschungsrichtung macht den nächsten Schritt von der klinischen (historisch) über die technisch instrumentelle Diagnostik (heute) zur molekularen Definition von Krankheitsprozessen (morgen). Die Pharmakogenetik hat einen zentralen Anteil an dieser Entwicklung. Ziel ist ein Paradigmenwandel von einer allgemeinen Standardtherapie zur individualisierten Therapie.

Die Gen- und Genexpressionsvarianten könnten das heutige Spektrum risikoprädiktiver Parameter (Cholesterin, Blutdruck etc.) erweitern. Ziel ist die frühe Identifikation von Risikopatienten, bei denen gezielte Präventionsmaßnahmen oder eine Therapiemaximierung sinnvoll sind. Gleichzeitig werden unnötige Therapien bei Patienten mit niedrigem Risiko vermieden. Im Ergebnis kommt es zu einer gezielteren und damit effektiveren Therapie, die unnötige Nebenwirkungen und Belastungen vermeidet.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die molekulare Risikoprädiktion ist ein Kernthema der internationalen Forschung. Deutsche Gruppen sind bereits heute international gut ausgewiesen. Partner sowohl für die Arzneimittelforschung, einschließlich biotechnologischer und informationstechnologischer Expertise, sind in Deutschland vorhanden (große und kleine Pharmaunternehmen, Biotechnologie-Unternehmen). Durch eine Förderung des Forschungsgebietes wird ein langfristiger Anreiz geschaffen, genetische und bioinformatische Methoden ebenso wie geeignete Tiermodelle weiterzuentwickeln. Nicht zuletzt könnte in Deutschland eine klinische Infrastruktur etabliert werden, um genügend große Patientenkollektive zu aufzubauen, die für die Überprüfung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens notwendig sind.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Das Forschungsgebiet hat unmittelbare Auswirkungen auf die gesamte Medizin und benachbarte Gebiete. Es besitzt in vielfacher Hinsicht großes wirtschaftliches Potenzial. Erstens lassen sich auf der Basis dieser Daten neue Medikamente entwickeln. Dabei ist im Prinzip jedes Suszeptibilitätsgen und Modifizergen ein Ansatzpunkt. Zweitens hat die Entdeckung neuer Aktivierungsprofile (Transkriptom, Proteom) und Biomarker großes Potenzial für die Bereiche Früherkennungsmethoden und Labordiagnostik (z. B. Troponin, BNP). Das Gleiche gilt für die pharmakogenetische Diagnostik. Um den Effekt von komplexen Genmustern zu analysieren, müssen Softwareprogramme entwickelt bzw. optimiert werden. Das Thema eignet sich exzellent für kleine und mittelständische Unternehmen. Investitionen in diesem Bereich schaffen eine langfristige Perspektive für die gesamte methodisch ausgerichtete Biotechnologie-Branche.

Literaturhinweise

McPherson, R., Pertsemlidis, A., Kavaslar, N., Stewart, A., Roberts, R., Cox, D. R., Hinds, D. A., Pennachio, L. A., Tybjaerg-Hansen, A., Folsom, A. R., Boerwinkle, E., Hobbs, H. H., Cohen, J. C. (2007). A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*, 316 (5830), 1488-1491.

Samani, N. J., Erdmann, J., Hall, A. S., Hengstenberg, C., Mangino, M., Mayer, B., Dixon, R. J., Meitinger, T., Braund, P., Wichmann, H. E., Barrett, J. H., König, I. R., Stevens, S., Szymczak, S., Tregouet D. A., Iles, M. M., Pahlke, F., Pollard, H., Lieb, W., Cambien, F., Fischer, M., Ouwehand, W., Balmforth, A. J., Baessler, A., Ball, S. G., Strom, T. M., Braenne, I., Gieger, C., Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardiogenics Consortium, Deloukas, P., Tobin, M. D., Ziegler, A., Thompson, J. R., Schunkert, H. (2007). Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* (in Revision), Epub www.nejm.org, July 18, 2007.

Giacomini, K. M., Brett, C. M., Altman, R. B., Benowitz, N. L., Dolan, M. E., Flockhart, D. A., Johnson, J. A., Hayes, D. F., Klein, T., Krauss, R. M., Kroetz, D. L., McLeod, H. L., Nguyen, A. T., Ratain, M. F., Relling, M. V., Reus, V., Roden, D. M., Schaefer, C. A., Shuldiner, A. R., Skaar, T., Tantisira, K., Tyndale, R. F., Wang, L., Weinshilboum, R. M., Weis, S. T., Zineh, I. (2007). The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81, 328-345.

Feldman, D. S., Carnes, C. C., Abraham, W. T., Bristow, M. R. (2005). Mechanisms of disease: b-adrenergic receptors – alterations in signal transduction and pharmacogenomics in heart failure. *Nature Clinical Practice*, 2, 475-483.

Schalekamp, T., Brasse, B. P., Roijers, J. F. M., Chahid, Y., van Geest-Daalderop, J. H. H., de Vries-Goldschmeding, H., van Wijk, E. M., Egberts, A. C. G., de Broer, A. (2006). VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: Interaction between genotypes affects overanticoagulation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80,13-22.

Molekulare Diagnostik: Bildgebung und Biomarker

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, neue laborchemische und bildgebende Diagnoseverfahren auf molekularer Ebene zu entwickeln, um Krankheitsprozesse oder die Entwicklung von Komplikationen frühzeitig und spezifisch abzubilden.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Um Erkrankungen oder deren Transformation in eine klinische Komplikation bereits in frühen Stadien erkennen zu können, ist eine Optimierung der diagnostischen Methoden erforderlich. Sowohl laborchemische als auch bildgebende Diagnoseverfahren könnten durch die Identifizierung neuer Biomarker, die als Indikatoren für spezifische Krankheiten dienen, verbessert werden. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Identifikation von krankheitsspezifischen Markermolekülen (Biomarkern)
- Entwicklung von spezifischen Liganden (z. B. Antikörpern) für diese Moleküle
- Entwicklung von geeigneten analytischen Bildgebungsverfahren zur Visualisierung molekularer Marker sowohl *in vitro* (Bioassay, Immunoassay) als auch *in vivo* (MRT, PET)
- Klinische Validierung der neuen diagnostischen Verfahren

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Eine spezifischere Diagnostik, die eine frühe Erkennung von Erkrankungen sowie eine Einschätzung der Krankheitsaktivität und -progression erlaubt, ermöglicht eine wesentlich selektivere und damit letztlich auch bessere und kosteneffizientere

Therapie. Die Anwendung neuer Biomarker ist bei verschiedenen medizinischen Problemen denkbar: z. B. bei koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Nierenversagen, respiratorischer Insuffizienz oder Krebserkrankungen. So wäre es beispielsweise möglich, Biomarker für Arteriosklerose zu identifizieren, die eine Aussage über die Rupturgefahr einer arteriosklerotischen Plaque erlauben. Erforderliche präventive oder therapeutische Maßnahmen könnten daraufhin rechtzeitig eingeleitet werden. Ähnliches ist für eine Vielzahl anderer Erkrankungen denkbar: z. B. in der Herzinsuffizienz-Diagnostik, der molekularen Diagnostik von Lungenschädigungen bei Infektionen oder akutem Lungenversagen sowie von ischämischen Schädigungen des Nierengewebes bei Herzinsuffizienz. Neben der laborchemischen Diagnostik besitzt der Einsatz von hochspezifischen Trägermolekülen auch in der *in vivo* Bildgebung (MRT, nuklearmedizinische Verfahren) ein großes Potenzial.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Der in Deutschland mit BMBF-Mitteln entwickelte Einsatz von Troponin in der Herzinfarkt-Diagnostik gilt heute weltweit als Goldstandard. In der Entwicklung weiterer Biomarker wie NT-pro BNP, CD40 Ligand oder GDF 15 waren deutsche Arbeitsgruppen federführend.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Sowohl in der Laboranalytik als auch in der medizintechnischen Bildgebung existieren in Deutschland international wettbewerbsfähige Unternehmen. Vor diesem Hintergrund könnte ein synergistisches Entwicklungsprogramm angelegt werden. Zunächst sollte die Erarbeitung von grundlegenden Prinzipien gefördert werden. Eine weitere Unterstützung könnte Projekten gewährt werden, die mit KMU kooperieren. Aus dieser Kooperation werden wirtschaftlich verwertbare diagnostische Verfahren entstehen.

Literaturhinweise

Katus, H. A., Remppis, A., Looser, S., Hallermeier, K., Scheffold, T., Kubler, W. (1989). Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 21, 1349-1353.

Wollert, K. C., Kempf, T., Peter, T., Olofsson, S., James, S., Johnston, N., Lindahl, B., Horn-Wichmann, R., Brabant, G., Simoons, M. L., Armstrong, P. W., Califf, R. M., Drexler, H., Wallentin, L. (2007). Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*, 115, 962-971.

Stegger, L., Schafers, K., Kopka, K., Wagner, S., Hermann, S., Kies, P., Law, M., Schober, O., Schafers, M. (2007). Molecular cardiovascular imaging using scintigraphic methods. *European Radiology*, 17, 1422-1432.

Sosnovik, D. E., Nahrendorf, M., Weissleder, R. (2007). Molecular magnetic resonance imaging in cardiovascular medicine. *Circulation*, 115, 2076-2086.

Arab, S., Gramolini, A. O., Ping, P., Kislinger, T., Stanley, B., van Eyk, J., Ouzounian, M., MacLennan, D. H., Emili, A., Liu, P. P. (2006). Cardiovascular proteomics: tools to develop novel biomarkers and potential applications. *Journal of the American College of Cardiology*, 48, 1733-1741.

Therapeutisch einsetzbare molekulare Zielstrukturen: Identifikation und präklinische Validierung

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe Ziel

Ziel ist die Erforschung der molekularen Mechanismen von pathogenetisch relevanten Signalwegen und deren Translation in neue therapeutische Prinzipien.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Bei den aktuellen pharmakologischen Neuentwicklungen im Herz-Kreislauf-Bereich handelt es sich nur selten um innovative Therapiekonzepte, sondern meist um Weiterentwicklungen bestehender Wirkprinzipien. In klinischen Prüfungen trugen sie lediglich zu einer Reduktion der Mortalität um durchschnittlich zehn Prozent bei. Das Verständnis der molekularen Mechanismen von pathogenetisch relevanten Signalwegen könnte hingegen dazu beitragen, neue und effektive Therapieprinzipien zu entwickeln. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Identifikation von molekularen Zielstrukturen, deren Modulation *in vitro* und *in vivo* die zelluläre Funktion beeinflusst
- Entwicklung von therapeutischen Ansätzen auf der Ebene der DNA-Regulation über *small molecules*, siRNA oder Gentherapie
- Tierexperimentelle Validierung der therapeutischen Ansätze
- Durchführung von klinischen Studien der Phase I in Kooperation mit biotechnologischen Firmen
- Identifikation von Projekten, in denen bereits therapeutisch relevante Signalwege durch experimentelle Befunde erforscht sind, und Aufbau einer Screening-Plattform in Kooperation mit der pharmazeutischen oder medizintechnischen Industrie

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Schlüssel zum Erfolg dieses Programms sind die Auswahl aussichtsreicher Projekte mit relevanten Signalwegen und die gezielte Förderung neuer Kooperationen von wissenschaftlichen Arbeitsgruppen mit forschenden biomedizinischen Unternehmen in Deutschland. Dabei ist es wichtig, die Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der Grundlagenforschung zu nutzen und in innovative therapeutische Ansätze zu übertragen, um die notwendigen Fortschritte in der medizinischen Versorgung von chronischen kardiovaskulären, pulmonalen und renalen Erkrankungen zu erzielen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In Deutschland haben wissenschaftliche Arbeitsgruppen an Universitäten und staatlich finanzierten Forschungseinrichtungen bereits therapeutisch wirksame Signalwege identifiziert. Das innovative Potenzial dieser Arbeiten konnte jedoch bisher nicht ausreichend genutzt werden, da es Defizite bei der Kooperation mit der pharmazeutischen Industrie gibt. Die Pharmaindustrie verfolgt bisher andere Fragestellungen und Projekte und wird nicht ausreichend auf verstreute Forschungsergebnisse aufmerksam. Durch eine Zusammenarbeit von Wissenschaft und Industrie könnte langfristig der Anschluss an die internationale biomedizinische Forschung erreicht werden.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Alternative und effektive Therapiekonzepte zur Behandlung von Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen besitzen ein hohes wirtschaftliches Potenzial, da es sich hierbei überwiegend um sehr häufige und chronische Erkrankungen handelt.

Literaturhinweise

Most, P., Remppis, A., Pleger, S. T., Katus, H. A., Koch, W. J. (2007). S100A1: a novel inotropic regulator of cardiac performance. Transition from molecular physiology to pathophysiological relevance. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Review.

Miller, D. T., Ridker, P. M., Libby, P., Kwiatkowski, D. J. (2007). Atherosclerosis: the path from genomics to therapeutics. *Journal of the American College of Cardiology*, 49, 1589-1599, Review.

Ashrafian, H., Watkins, H. (2007). Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype. *Journal of the American College of Cardiology*, 49, 1251-1264, Review.

Ito, T., Ozawa, K., Shimada, K. (2007). Current drug targets and future therapy of pulmonary arterial hypertension. *Current Medicinal Chemistry*, 14, 719-733, Review.

Pravenec, M., Kurtz, T. W. (2007). Molecular genetics of experimental hypertension and the metabolic syndrome: from gene pathways to new therapies. *Hypertension*, 49, 941-952, Review.

Ghofrani, H. A., Osterloh, I. H., Grimminger, F. (2006). Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 689-702. Review.

Remodellierung einschließlich Organfibrosierung und reverse Remodellierung bei chronischen Erkrankungen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Untersuchung von Remodellierungs- und reversen Remodellierungsprozessen bei chronischen Erkrankungen, um diese Vorgänge präventiv und therapeutisch zu beeinflussen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Remodellierung und Fibrose sind zentrale Bestandteile der biologischen Homöostase entzündlicher Prozesse. Zahlreiche kardiovaskuläre, pulmonale und renale chronische Erkrankungen sind durch progrediente strukturelle Umbauprozesse mit Verlust organspezifischer Zellen und Struktureinheiten und Ersatz durch inadäquat proliferierende und/oder unspezifische Zellpopulationen sowie Umbau und vermehrte Ablagerung extrazellulärer Matrix gekennzeichnet. Prototypisches Beispiel ist die Organfibrosierung, die vaskuläre und parenchymatöse Kompartimente betreffen kann. Künftige Forschungsthemen sind:

- Untersuchung der molekularen und zellulären Mechanismen bei Schädigung, Reparaturvorgängen und Remodellierung in Geweben und Gefäßwänden:
 - Analyse der lokalen und systemischen Mechanismen bei der Terminierung von Entzündungen und Initiierung von Reparatur- und Remodellierungsvorgängen
 - Darstellung der Mechanismen, die zu pathologische Remodellierungsprozessen und Fibrosierung mit Struktur- und Funktionsverlust in Geweben und Gefäßwänden führen
 - Erforschung intra- und extrazellulärer Signalmechanismen der Gewebereparatur und der Remodellierung
- Entwicklung von Strategien zur Beeinflussung der molekularen und zellulären Mechanismen, um fehlerhafte oder überschießende Reparaturvorgänge inadäquate Zellproliferation und Fibrosierung in Geweben und Gefäßwänden rückgängig zu machen (reverse Remodellierung)
- Identifizierung von Targets für reverses Remodellierung durch vergleichende Untersuchungen von molekularen und zellulären Mechanismen bei Entwicklungsprozessen, Gewebeschädigung, Reparaturvorgängen und Fibrose und durch Erforschung ihres Stellenwertes
- Entwicklung von geeigneten Tiermodellen für chronische Erkrankungen zur Entwicklung und Erprobung neuartiger Therapiestrategien der reversen Remodellierung

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Die gezielte Induzierung einer „reversen Remodellierung“ würde ein Dogma widerlegen: die bislang als irreversibel geltende strukturelle Umbildung und Fibrosierung von Organen. Chronische Krankheiten sind ein massives klinisches Problem und mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Hinzu kommt, dass die verfügbaren Therapien in den meisten Fällen lediglich auf symptomatische Maßnahmen beschränkt sind. Innovative therapeutische und präventive Strategien sind dringend erforderlich, um den progredienten und irreversiblen Verlauf vieler chronischer Erkrankungen (z. B.

chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Lungenemphysem, Lungenfibrose, Herzschwäche, Nierenschwäche) zu durchbrechen. Die Erforschung von Maßnahmen, die antifibrotisch wirken und eine reverse Remodellierung chronisch veränderter Organstrukturen mit Wiederherstellung physiologischer Gewebearchitektur erzielen, ist daher von enormer Bedeutung.

Stärken in Deutschland und Herausforderungen

Auf dem Gebiet der kardiovaskulären, pulmonalen und renalen Erkrankungen gibt es in Deutschland bereits einige aktive Zentren, deren Leistungsfähigkeit und Kooperation durch eine systematische Förderung erheblich gestärkt wurden. So existieren bereits Strukturen in Form von Forschungsverbänden und Netzwerken (z. B. Kompetenznetze), die eine Integration von Grundlagenforschung, klinischer Forschung und Versorgungsforschung ermöglichen. Durch weitere Förderungen könnte dieser Effekt noch beschleunigt werden. Die deutsche Gesetzgebung für Tierexperimente ist im internationalen Vergleich günstig und stellt einen Standortvorteil für dieses Forschungsgebiet dar.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Erfolgreiche Strategien der reversen Remodellierung wären für die Pharmaindustrie von großer wirtschaftlicher Bedeutung. Alle forschenden Pharmakonzerne wie auch große und kleinere Biotechnologie-Firmen dürften an einer pharmakologischen Beeinflussung von Remodellierung und reverser Remodellierung auf genetischer, zellulärer und organfunktioneller Ebene interessiert sein.

Literaturhinweise

Dumitrascu, R., Weissmann, N., Ghofrani, H. A., Dony, E., Beuerlein, K., Schmidt, H., Stasch, J. P., Gnoth, M. J., Seeger, W., Grimminger, F., Schermuly, R. T. (2006). Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation*, 113, 286-295.

Frigerio, M., Roubina, E. (2005). Drugs for left ventricular remodeling in heart failure. *American Journal of Cardiology*, 96, 10L-18L.

McGee, E. C., Gillinov, A. M., McCarthy, P. M. (2006). Reverse ventricular remodeling: mechanical options. *Current Opinion in Cardiology*, 21, 215-220.

Schermuly, R. T., Dony, E., Ghofrani, H. A., Pullamsetti, S., Savai, R., Roth, M., Sydykov, A., Lai, Y. J., Weissmann, N., Seeger, W., Grimminger, F. (2005). Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *Journal Clinical Investigation*, 115, 2811-2821.

Ghofrani H. A., Seeger W., Grimminger F. (2005). Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine* 353, 1412-1413.

Subklinische Fehlfunktion von Herz, Lunge, Niere und metabolischem System – Risikopotenzierung durch Wechselwirkungen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und geringgradig ausgeprägten nephrologischen, pneumologischen, rheumatischen und metabolischen Erkrankungen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Chronische Lungen- und Nierenerkrankungen, rheumatische Erkrankungen sowie metabolische und endokrinologische Störungen gehen mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher. Über die Zusammenhänge und Pathomechanismen sowie die Epidemiologie ist jedoch wenig bekannt. Der Forschungsgegenstand konzentriert sich auf die Untersuchung der Wechselwirkungen bei geringgradig ausgeprägten Fehlfunktionen und nicht bei fortgeschrittenen Organstörungen. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Niere – Herz-Kreislauf: Erforschung der pathogenetischen Mechanismen der hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz
- Lunge – Herz-Kreislauf: Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (GOLD Stadium 0 bis II) und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität
- Rheumatische Erkrankungen – Herz-Kreislauf: Erforschung der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis
- Metabolisches Syndrom – Herz-Kreislauf: Untersuchung der pathogenetischen und epidemiologischen Zusammenhänge von Herz-Kreislauf- und klinisch stummen Stoffwechselerkrankungen (z. B. unbehandelter Diabetes mellitus mit nur leicht erhöhten Blutzuckerwerten oder mäßige Stammfettsucht)

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Chronische Krankheiten sind mit großen Einbußen der Lebensqualität für die Patienten und mit hohen Kosten für die Gemeinschaft verbunden. Allein die Herz-Kreislauf-Erkrankungen kosten das deutsche Gesundheitssystem jährlich 35 Milliarden Euro – das sind circa 16 Prozent der Gesamtkosten. Ein besseres Verständnis der Zusammenhänge von kardiovaskulärer Morbidität und geringgradigen Gesundheitsstörungen der Niere, der Lunge oder bei rheumatologischen und endokrinen Erkrankungen wäre ein entscheidender Schritt zur Verbesserung präventiver und therapeutischer Maßnahmen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Krankenhausstruktur in Deutschland mit forschenden Universitätskliniken und einer Vielzahl gut organisierter Fach- und Rehabilitationskliniken, insbesondere im Bereich Kardiologie, Pulmologie und Rheumatologie, bietet eine ausgezeichnete Grundlage zur Erforschung dieser Thematik. Diese Strukturen sind bereits vernetzt und können relevante epidemiologische, klinische, pharmakologische und soziologische Gesichtspunkte einbeziehen sowie Fragestellungen aus der Versorgungsforschung berücksichtigen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Besondere Impulse für die Wirtschaft sind hier in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Literaturhinweise

Grundy, S. M. (2007) Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 399-404.

Stafford-Smith, M. (2007). Heart and kidneys: sharing more than just blood. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 20, 65-69.

Balasubramanian, V. P., Varkey, B. (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 12, 106-112.

4.3.2. Weitere wichtige Themen

Spenderorganoptimierung

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, die Verfügbarkeit und Funktion von Spenderorganen zu optimieren.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die Versorgung von Patienten mit lebensnotwendigen humanen Transplantaten ist aufgrund des Mangels an Spenderorganen beschränkt. Viele potenzielle Empfänger versterben infolge der mangelnden Organverfügbarkeit. Neben der Optimierung vorhandener, bisher als nicht transplantabel erachteter Organe sollen auch zusätzliche Möglichkeiten zur Verbesserung der Verfügbarkeit von Spenderorganen exploriert werden. Zukünftige Forschungsaufgaben sind:

- Verbesserte Definition der Akzeptanzkriterien durch Präkonditionierung und genauere Charakterisierung von allo- und xenogenen Spenderorganen mithilfe präoperativer Vergleichbarkeitsuntersuchungen von Spendern und Empfängern
- Optimierung der Protektionsmethoden zur Verbesserung der Ischämietoleranz von Spenderorganen

- Identifikation und Erforschung der Kriterien, die zu einer frühzeitigen Abstoßung führen
- Erweiterung des Organangebotes durch Xenotransplantate, indem die Gefahr von Abstoßungsreaktionen und die Übertragung nicht humaner Krankheiten reduziert wird

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Präkonditionierung und bessere Charakterisierung des Spenderorgans vor der Explantation sowie eine Optimierung der Protektionsmethoden könnten die Ergebnisse von Transplantationen verbessern. Im Einzelnen lassen sich mithilfe dieser Methoden die Akzeptanzkriterien besser definieren und geeignete Spender und geeignete Empfänger identifizieren. Weitere positive Auswirkungen sind die Verlängerung der Organischämiezeit sowie die Reduktion von frühzeitiger Dysfunktion und Abstoßung des Transplantats. Durch diese Verbesserungen könnten auch bisher nicht geeignete Organe (sogenannte „Borderline-Organen“) zukünftig für die Transplantation zur Verfügung stehen. Auch die Verwendung xenogener Transplantate verschiedener Spezies (z. B. Schweine) bei speziellen Indikationen könnte die Zahl der Spenderorgane deutlich erhöhen. Patienten auf den Wartelisten für eine Organtransplantation sind im Endstadium ihrer Erkrankung oft auf kostenintensive stationäre Betreuung angewiesen. Ein erweitertes Organangebot, eine verbesserte Protektion und Selektion der Spenderorgane sowie eine Senkung der Abstoßungsrate reduzieren zudem die Anzahl von Krankenhaustagen und damit auch die Kosten.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Durch das Transplantationsgesetz und die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) sind in Deutschland klare rechtliche Grundlagen und eine hervorragende Organisationsstruktur zur Durchführung der vorgeschlagenen Projekte gegeben. Die deutsche Transplantationsforschung genießt international seit drei Jahrzehnten einen hervorragenden Ruf. Es existieren in Deutschland an mehreren Standorten ausgewiesene und interdisziplinär operierende Transplantationszentren. Damit bestehen gute Voraussetzungen, Evaluationen mit sehr hohen Fallzahlen für die Versorgungsforschung durchzuführen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die pharmazeutische Industrie in Deutschland hat zur Prophylaxe und Therapie des Ischämie/Reperfusionsschadens (I/R) eine Reihe von organspezifischen und -unspezifischen Lösungen entwickelt, die weltweit zum Einsatz kommen (z. B. Konservierungslösungen zur Lungen-, Nieren- und Leberperfusion). Es ist davon auszugehen, dass für die Pharmaunternehmen die Erforschung und Entwicklung neuer Produkte im Bereich der Organkonservierung, der Spenderorgan-Charak-

terisierung und von Verträglichkeitsuntersuchungen bei Spendern und Empfängern im Sinne einer optimalen Organzuteilung auch in Zukunft von Interesse bleiben.

Literaturhinweise

Ambros, J. T., Herrero-Fresneda, I., Borau, O. G., Boira, J. M. (2007). Ischemic preconditioning in solid organ transplantation: from experimental to clinics. *Transplant International*, 20, 219-229.

Cascalho, M., Platt, J. L. (2006). The future of organ replacement: needs, potential applications and obstacles to application. *Transplantation Proceedings*, 38, 362-364.

Gohrbandt, B., Fischer, S., Warnecke, G., Avsar, M., Sommer, S. P., Haverich, A., et al. (2006). Glycine intravenous donor preconditioning is superior to glycine supplementation to low-potassium dextran flush preservation and improves graft function in a large animal lung transplantation model after 24 hours of cold ischemia. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 131, 724-729.

Koneru, B., Fisher, A., He, Y., Klein, K. M., Skurnick, J., Wilson, D. J., et al. (2005). Ischemic preconditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial of safety and efficacy. *Liver Transplantation*, 11, 196-202.

Struber, M., Fischer, S., Niedermeyer, J., Warnecke, G., Gohrbandt, B., Gorler, A., et al. (2007). Effects of exogenous surfactant instillation in clinical lung transplantation: a prospective, randomized trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 133, 1620-1625.

Transfer von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Übertragung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis, um die Krankenversorgung und den Einsatz der Ressourcen zu optimieren. Hier besteht besonders bei Herzinsuffizienz, Hypertonie und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Nachholbedarf.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Registerdaten und epidemiologische Studien stellen die Basis für gezielte und erfolgreiche Implementierungsmaßnahmen dar. Künftige Forschungsfragen sind:

- Analyse, inwieweit akzeptierte Leitlinien in Deutschland in die medizinische Praxis umgesetzt werden
- Untersuchungen, welchen Einfluss das Geschlecht und das Lebensalter auf den Therapieverlauf haben
- Einrichtung bzw. Ausbau von nationalen Registern und epidemiologischen Datensammlungen
- Pharmakoökonomische Analyse, inwieweit die vorhandenen Ressourcen rationell eingesetzt werden und welche Perspektive individualisierte Therapiealgorithmen haben

- Entwicklung von praktischen Modellen, mit denen die medizinische Versorgung verbessert werden kann (z. B. durch Einrichtung von Heart Failure Centers)

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die erfolgreiche Umsetzung vorliegender Forschungsergebnisse im klinischen Alltag kann die Morbidität und Mortalität senken und reduziert durch den gezielten Einsatz der Ressourcen die Behandlungskosten. Die aktuellen Versorgungsdefizite sind in der Regel struktureller Natur. Beispielsweise stehen der optimalen medikamentösen Einstellung von Patienten mit Herzinsuffizienz in der Allgemeinarzt- oder Kardiologiepraxis Budget- und Zeitwänge entgegen. Auch behindert der Wettbewerb zwischen verschiedenen Disziplinen und Ebenen des Gesundheitssystems die Bildung von spezialisierten Zentren. Eine modellhafte Implementierung von klinischen Zentren, die Therapiealgorithmen in der Praxis überprüfen, würde sich daher auf das gesamte Gesundheitssystem positiv auswirken. Der wissenschaftliche Nachweis des Erfolges solcher Zentren würde ihre flächendeckende Implementierung befördern.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Schaffung von weiteren Registern und klinischen Versorgungszentren mit wissenschaftlicher Anbindung könnte in Zukunft hochrangige Studien ermöglichen. Diese sind zurzeit in Deutschland nur schwer durchführbar. Damit würde Deutschland in einem bisher eher unterentwickelten Bereich Anschluss an das internationale Niveau gewinnen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeiten versorgungsmedizinischer Programme bestehen vor allem in der Entwicklung und im Vertrieb von telemedizinischen Geräten für die Forschung und die ambulante Versorgung.

Literaturhinweise

Komajda, M., Follath, F., Swedberg, K., Cleland, J., Aguilar, J. C., Cohen-Solal, A., Dietz, R., Gavazzi, A., van Gilst, W. H., Hobbs, R., Korewicki, J., Madeira, H. C., Moiseyev, V. S., Preda, I., Widimsky, J., Freemantle, N., Eastaugh, J., Mason, J. (2003). The EuroHeart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *European Heart Journal*, 24, 464-474.

Lenzen, M. J., Poersma, E., Scholte op Reimer, W. J. M., Balk, A. H. M. M., Komajda, M., Swedberg, K., Follath, F., Jimenez-Navarro, M., Simoons, M. L., Cleland, C. G. F. (2005). Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on heart failure. *European Heart Journal*, 26, 2706-2713.

Cleland, C. G. F., Louis, A. A., Rigby, A. S., Janssens, U., Balk, A. H. M. M. (2005). Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death. *Journal of the American College of Cardiology*, 45, 1654-1664.

Gadisseur, A. P., Breukink-Engbers, W. G., van der Meer, F. J., van den Besselaar, A. M., Sturk, A., Rosendaal, F. R. (2003). Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, 163, 2639-2646.

Glaab, T., Banik, N., Singer, C., Wencker, M. (2006). Guideline conformance for outpatient management of COPD in Germany. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131, 1203-1208.

4.4. Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen

Hintergrund und Perspektiven

Infektionserkrankungen und Entzündungen stellen eine globale Herausforderung dar. Während in den Entwicklungsländern Infektionskrankheiten wie Malaria, Tuberkulose, HIV und Hepatitis nach wie vor ein großes Problem darstellen, sind in den Industrieländern die Infektionen bei immunsupprimierten Patienten eine besondere Herausforderung. Laut World Health Report der WHO belegten Infektionserkrankungen 2003 mit mehr als 26 Prozent weltweit den zweiten Platz der Todesursachenstatistik. In den Industrienationen ist die Letalität von Infektionskrankheiten dank hoch entwickelter hygienischer und infektionsmedizinischer Standards niedriger. So rangieren sie in Deutschland an dritter Stelle der Todesursachen. Die Morbidität von Infektionserkrankungen ist jedoch auch in Deutschland von enormer medizinischer und gesundheitsökonomischer Bedeutung. Im Jahr 2006 registrierte das Robert Koch-Institut fast 300.000 meldepflichtige Fälle von Infektionen. Hinzu kommen eine nicht zu unterschätzende Dunkelziffer und die große Anzahl nicht meldepflichtiger und chronischer Infektionskrankheiten.

Ansteckende Erkrankungen können sich durch die zunehmende weltweite Mobilität immer schneller und einfacher ausbreiten. Zudem verlieren bewährte anti-infektive Substanzen (z. B. Antibiotika, Antimykotika, Virostatika) ihre Wirksamkeit, weil zahlreiche Krankheitserreger Resistenzen gegen diese Medikamente entwickeln. Die Anzahl der Menschen, die durch ein geschwächtes Immunsystem für Infektionen besonders empfänglich sind – zum Beispiel alte Menschen, Tumorkranke, Transplantierte – steigt. Hinzu kommt, dass Infektionen und Entzündungen häufiger eine Rolle als kausale oder begleitende Faktoren für andere Erkrankungen wie Krebs, Allergien oder Diabetes spielen. So werden einige Autoimmun- und Tumorerkrankungen durch Infektionen oder Entzündungen ausgelöst. Vor diesem Hintergrund werden Infektionskrankheiten und Entzündungen auch zukünftig eine große gesellschaftliche und ökonomische Bedeutung haben und damit das Wissenschafts- und Gesundheitssystem vor große Herausforderungen stellen. Auch Mutationen bekannter Erreger (z. B. multiresistente Bakterien- und Virusstämme) oder vermeintlich neue Erreger (z. B. SARS, HIV), die durch zivilisatorische Faktoren in die humane Population eingeschleust wurden, machen dies noch einmal deutlich.

Intensive Forschungsaktivitäten für die Prävention und Therapie von Infektionskrankheiten sind daher dringend erforderlich. Zentrale Forschungsaufgaben sind die Identifizierung

und Entwicklung neuer Zielstrukturen für anti-infektive Substanzen und die Aufklärung der molekularen Mechanismen der Resistenzentwicklung. Hier bestehen große Defizite, da diese Bereiche lange Zeit vernachlässigt wurden. Gemeinsames Ziel künftiger Forschungsanstrengungen muss es sein, die Mechanismen von Infektionskrankheiten und chronischen Entzündungen und ihre Verlaufs- und Verbreitungsmuster zu verstehen, neue innovative Methoden zu entwickeln, bestehende Verfahren zu optimieren und Interventionsstrategien zu verbessern, die diese Erkrankungen verhindern oder abwehren können. Diese Forschungsfragen sind für die Versorgung von höchster Bedeutung, weil sie langfristig die Morbidität und Letalität von Infektionskrankheiten reduzieren und Strategien liefern, mit denen zukünftigen Epidemien besser begegnet werden kann.

Vor diesem Hintergrund hat die Arbeitsgruppe Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen eine Reihe von Forschungsthemen priorisiert, die hier kurz vorgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung aller empfohlenen Forschungsaufgaben folgt im Anschluss an die Ressourcentabelle (s. Seite 70).

Targets für anti-infektive Therapien

Die Forschung hat bereits viele mögliche Targets für Anti-Infektiva identifiziert (z. B. Virulenzfaktoren, Adhäsine). Bislang fehlen jedoch chemische Substanzen, die an diesen Strukturen ansetzen. Momentan gibt es bei der Suche nach neuen Anti-Infektiva einen Trend zu Naturstoffen. Außerdem finden Immunmodulatoren bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten verstärkt Beachtung. Obwohl es sich hierbei um eine gesundheitspolitisch bedeutsame Fragestellung handelt, wendet sich die pharmazeutische Großindustrie aus ökonomischen Gründen (angeblich zu geringe Marktkapitalisierung) von der Anti-Infektiva-Forschung ab; den kleineren Start-up-Unternehmen mangelt es an Beteiligungskapital. Zur Weiterentwicklung dieses Forschungsbereiches könnte zum Beispiel die Integration von chemischen und biologisch/medizinischen Ansätzen beitragen.

Identifizierung von Immuneffektorprogrammen zur Verbesserung der Immunprophylaxe und -therapie

Die Identifizierung und Modulation von Effektorprogrammen des Immunsystems zur Verbesserung der Immunprophylaxe und -therapie wird bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten zukünftig von wesentlicher Bedeutung sein. Darüber hinaus können diese wissenschaftlichen und therapeutischen Erkenntnisse auch in anderen Krankheitsbereichen wie Krebs, Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates und in der Transplantationsmedizin angewendet werden, da gemeinsame Prinzipien der Vakzinierung und des

adoptiven Transfers von Stamm- und Immunzell-Populationen bestehen. Die Forschung zur Immuntherapie ist in Deutschland gut aufgestellt. Auch in der Industrie gehören die Immuntherapie und die Impfstoff-Entwicklung zu den am schnellsten wachsenden Sektoren. Forschungsbedarf besteht vor allem in der Translationsforschung.

Genetische Determinanten der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten

Ein weiteres sehr wichtiges Forschungsthema ist die Identifizierung genetischer Determinanten und Prädispositionen, die die Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten und chronische Entzündungen beeinflussen. Durch Genom- und Proteomforschung hat dieses Thema an Bedeutung gewonnen. Auch in Deutschland wird es verstärkt bearbeitet. Es besitzt ein sehr großes Forschungspotenzial. Die Bedeutung für die Versorgung und wirtschaftliche Verwertung hingegen ist noch gering.

Querschnittsthemen

Krankheitslast durch Infektionen und Wirksamkeit von populationsbezogenen Interventionen – Epidemiologische Studienansätze und Vernetzung von Daten

Interventionsstudien stellen die einzige Möglichkeit dar, mit der in der Grundlagenforschung erarbeitete Theorien unter den realen Bedingungen des deutschen Gesundheitssystems validiert werden können. Bisher wurden nur wenige qualitativ hochwertige, bevölkerungsbezogene Studien zur Krankheitslast von Infektionskrankheiten durchgeführt. Auch die Datenlage zur Wirkung und Wirksamkeit von Interventionen auf Bevölkerungsebene ist unzureichend. Unter Nutzung moderner Erhebungs- und Auswertungsstrategien sollen valide Daten zu diesen Fragen erhoben und in Datenbanken vernetzt werden. Auch für die Industrie sind bevölkerungsbezogene Daten von Interesse, weil sie als Grundlage für Entscheidungen und Strategien bei der Entwicklung und Markteinführung von Impfstoffen und Anti-Infektiva dienen.

Entwicklung neuer Tiermodelle

Infektions- und Entzündungsprozesse sind an einer Vielzahl von Erkrankungen beteiligt, zum Beispiel auf dem Gebiet der Neurodegeneration, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs oder Autoimmunität und Allergie. In vielen Fällen wird es nur mithilfe von Tiermodellen gelingen, die komplexen Faktoren (z. B. Genom-Umwelt-Interaktionen), die an ihrer Pathogenese beteiligt sind, kausal aufzuklären. Für viele Infektionskrankheiten und nichtinfektiöse chronische Entzündungen gibt es zurzeit jedoch keine oder nur bedingt geeignete Tiermodelle. Seitens der Industrie besteht ein großes Interesse an guten Tiermodellen vor allem für die Drug-Target-Identifizierung und die präklinische Validierung. Es wäre sinnvoll, einen Überblick

über die in Deutschland bereits vorhandenen bzw. verfügbaren Tiermodelle zu erstellen.

Weitere wichtige Themen

Darüber hinaus empfiehlt die Arbeitsgruppe weitere wichtige Forschungsthemen im Bereich Infektion und Entzündung. Hierzu zählt die Identifizierung nicht genetisch bedingter Risikofaktoren, die sowohl die Entstehung als auch den Verlauf von Infektionskrankheiten beeinflussen. Damit könnten die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten individualisiert und verbessert werden. Innovative Methoden zur Diagnostik von Infektionskrankheiten müssen entwickelt und in der Klinik evaluiert werden. Denn eine frühe und spezifische Diagnostik beeinflusst den Therapieerfolg von Infektionen entscheidend und kann Spätfolgen verhindern. Auch die Diagnostik und Therapie von Organfibrosierung bei chronischen Entzündungsprozessen muss dringend verbessert werden. Hierbei handelt es sich um ein organ- und disziplinübergreifendes Thema, das auch für andere Forschungsbereiche (z. B. Herz-Kreislauf-, Lungen-, Nieren und Hauterkrankungen) von Bedeutung ist.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die zwischen 2000 und 2005 eingesetzten Ressourcen im Krankheitsbereich Infektion und Entzündung.

Tabelle 16: Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen

Thema	Projektförderung (Mio. EUR)						Summe je Thema	Industrie ²	Außeruniv. Forschung ³	
	BMBF ⁴	BMG ⁵	DFG ⁶	EU ⁷	Stiftungen ⁸	Länder ⁹			Zahl der FG ¹⁰	Zahl der Mitarbeiter
Nicht genetisch bedingte Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf von Infektionskrankheiten	3,8	1,6	0	0	0		5,4		2	8
Genetische Determinanten der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten	13,1	0	35,1	10,2	0		58,4		9	54
Infektions- und Krankheitslast und Konsequenzen für Prävention und Versorgung	8,2	0	6,8	0	0		15,0		2	8
Identifikation von Immuneffektorprogrammen zur Verbesserung der Immunprophylaxe und -therapie	37,6	0	53,7	11,7	0		103		28	215
Infektiöse und nichtinfektiöse entzündungsbedingte Organschädigungen	9,6	1,6	61,4	1,9	0		74,5		12	102
Targets für Anti-Infektiva: Mechanismen der Resistenzentwicklung gegenüber Anti-Infektiva	9,3	3,6	11,1	24,1	0		48,1		11	56
Gesamtbereich						6,3	6,3	k. A.		
Summe je Förderer Mio. EUR	81,6	6,8	168,1	47,9	0	6,3	310,7	k. A.	64	443

¹ Zur Durchführung der Ressourcenrecherche und Aussagekraft der ermittelten Zahlenwerte s. Kap. 3.2., S. 17

² Die Angaben der befragten Industrieverbände konnten den einzelnen Themen nicht zugeordnet werden und stellen deshalb nur summarische Angaben dar

³ Die Rechercheergebnisse für die außeruniversitäre Forschung beruhen auf den im Internet recherchierbaren Eigenangaben der Einrichtungen der MPG, HGF, WGL, FhG und der Forschungseinrichtungen des Bundes und der Länder. Oft konnte nicht zwischen institutionellen Mitteln und Drittmitteln unterschieden werden.

⁴ Für das BMBF wurden die Projektmittel der Themenbereiche Gesundheitsforschung, Biotechnologie, NGFN, Ernährung, Ethik und Medizintechnik erfasst.

⁵ Die Angaben für das BMG stellen Eigenangaben zu den Projektmitteln des BMG dar. Angaben zu den dem BMG nachgeordneten Forschungsinstituten sind unter „Außeruniversitäre Forschung“ subsumiert.

⁶ Für die DFG sind die im Internet recherchierbaren Projektmittel bezogen auf die Förderinstrumente SFB, Transregio, Forschungszentren, Klinische Forschergruppen und Forschungsschwerpunkte dargestellt. Die Fördermittel des DFG-Normalverfahrens bezogen auf die einzelnen Themen konnten nicht recherchiert werden und sind hier nicht berücksichtigt.

⁷ Für die EU sind die Fördermittel des 6. Rahmenprogramms bezogen auf die Förderinstrumente NoE, IP und STREP angegeben.

⁸ Für die jeweils einschlägigen Stiftungen sind die Eigenangaben aufgeführt; sie konnten den einzelnen Themen meist nicht zugeordnet werden.

⁹ Eigenangaben der Länder bezogen auf besondere Projektförderungsprogramme; d.h. hier sind weder die Landeszuführungsbeträge an Universitäten noch die Landesforschungseinrichtungen angegeben.

¹⁰ FG: Forschergruppen

4.4.1. Priorisierte Themen

Targets für anti-infektive Therapien

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Identifizierung neuer Angriffsziele (Targets) für Anti-Infektiva und die Erforschung der Resistenzentwicklung, um neue Therapien zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten zu entwickeln.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die Entwicklung anti-infektiver Substanzen war in den letzten Jahren bis auf einzelne Ausnahmen wenig erfolgreich und deutlich rückläufig. Auch die pharmazeutische Großindustrie hat sich von der Anti-Infektiva-Forschung abgewendet. Die Grenzen der anti-infektiven Therapie sind in weiten Bereichen, insbesondere wegen zunehmender Resistenz und Multi-Resistenzen gegen heute verfügbare Wirkstoffe, erreicht. Neue Ansätze zur Überwindung der Resistenz und die Definition neuer Targets zur Entwicklung innovativer Anti-Infektiva

sind dringend erforderlich. Die Integration von chemischen, biologischen und medizinischen Ansätzen könnte dies unterstützen. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Identifizierung und Validierung neuer Targets für Anti-Infektiva:
 - Entwicklung von Assays zum Wirkstoffscreening
 - Definition und Validierung neuer Targets auf Erregerseite (z. B. durch systematische, genomweite Screens *in vitro* und im Tiermodell)
 - Identifizierung und Validierung zellulärer Targets bei intrazellulär replizierenden Erregern durch Untersuchung der Replikations- und Pathogenitätsfaktoren
 - Entwicklung von Systemen zur Erhöhung der genetischen Barriere für Resistenz bzw. zur Erhöhung der Fitnessverluste bei der Resistenzentstehung
- Erforschung der molekularen Grundlagen und Evolution der Resistenz:
 - Untersuchung der funktionellen und strukturellen Grundlagen der Resistenzentwicklung

Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen

- Analyse des Zusammenhangs von Resistenzentwicklung und biologischer Fitness
- Untersuchungen zur Evolution der Resistenz *in vivo* und *in vitro*
- Erforschung der Ausbreitung von Resistenzen und der Übertragung von Resistenzen zwischen Individuen und Spezies
- Untersuchungen zum frühen Nachweis des Resistenzpotenzials und der Kinetik der Resistenzentwicklung
- Evaluierung prognostischer Faktoren der Resistenzentwicklung zur Therapiesteuerung

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Das vorgeschlagene Forschungsgebiet ist von zentraler medizinischer Bedeutung. Resistenzentwicklung und zunehmende Ausbreitung von Erregern stellen grundlegende Probleme in der Therapie von Infektionen dar, die ohne neue Wirkstoffe nicht beherrschbar sind. Ein molekulares und strukturelles Verständnis von Grundlagen und Evolution der Resistenzentwicklung sind ein vorrangiges Ziel in der Infektionsforschung und können wichtige Aspekte der Erreger-Wirt-Wechselbeziehung aufklären. Die Erforschung neuer Targets für therapeutische Maßnahmen kann unmittelbar zu einer Verbesserung der Versorgung führen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In Deutschland existieren im Bereich der Erforschung von Erreger-Wirt-Interaktionen für viele wichtige Krankheitsbilder ausgezeichnete Arbeitsgruppen. Diese Gruppen sind geeignet, wichtige Beiträge für die Entwicklung neuer Anti-Infektiva zu leisten. Da dieser Forschungsschwerpunkt in der Agenda der pharmazeutischen Industrie zu wenig berücksichtigt wird, muss die Grundlage im akademischen Bereich gelegt werden. Darüber hinaus ist eine enge Zusammenarbeit von Klinik und Grundlagenforschung einerseits sowie Wissenschaft und Industrie andererseits erforderlich.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Das Forschungsgebiet besitzt ein großes Potenzial für die industrielle Verwertung. Infektionskrankheiten sind häufig und haben weltweit eine zentrale Bedeutung, so dass für neue Anti-Infektiva ein großer Bedarf besteht.

Literaturhinweise

Finch, R., Hunter, P. A. (2006). Antibiotic resistance – action to promote new technologies: report of an EU Intergovernmental Conference held in Birmingham, UK, 12-13 December 2005. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58, Suppl S1, i3-i22.

Payne, D. J., Gwynn, M. N., Holmes, D. J., Pompliano, D. L. (2007). Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, 29-40.

Feher, M., Schmidt, J. M. (2003). Property distributions: differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 43, 218-227.

John, M., Moore, C. B., James, I. R., Mallal, S. A. (2005). Interactive selective pressures of HLA-restricted immune responses and antiretroviral drugs on HIV-1. *Antiviral Therapy*, 10, 551-555.

Reeves, J. D., Piefer, A. J. (2005). Emerging drug targets for antiretroviral therapy. *Drugs*, 65, 1747-1766.

Identifizierung von Immuneffektorprogrammen zur Verbesserung der Immunprophylaxe und -therapie

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe**Ziel**

Ziel ist die Verbesserung der Immunprophylaxe und -therapie durch Aufklärung der Mechanismen des Immunsystems, die vor einer Infektion schützen oder zur Überwindung einer Infektionskrankheit beitragen sowie deren Beeinflussung für therapeutische Zwecke.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Zu den erfolgreichsten pharmakologischen Innovationen gehören derzeit molekularbiologisch hergestellte Therapeutika, die das Immunsystem inhibieren, stimulieren oder modulieren (z. B. Interferone, monoklonale Antikörper, Subunit-Vakzine). Die Erforschung der angeborenen Immunität hat zur Identifizierung von neuen Wirkstoffen geführt, die derzeit in klinischer Erprobung sind (z. B. Toll-like-Rezeptor-Agonisten). Die Untersuchung der Effektormechanismen, die von den genannten Pharmaka moduliert werden, wird einen gezielteren therapeutischen Einsatz dieser neuen Substanzen ermöglichen. Dabei stehen folgende Forschungsfragen im Vordergrund:

- Identifizierung und Charakterisierung neuer molekularer und zellulärer immunologischer Effektoren, die bei der Abwehr und Überwindung von Entzündungen und Infektionen relevant sind
- Identifizierung von Effektorsignalwegen und deren Aktivatoren und Deaktivatoren
- Entwicklung von Strategien, mit deren Hilfe chronische Entzündungen oder Autoimmunkrankheiten beendet werden können, zum Beispiel durch Blockade der verantwortlichen fehlgesteuerten immunologischen Effektorprogramme
- Aufbau von Testsystemen, die das Screening von immunmodulatorischen Substanzen aus Wirkstoffbibliotheken ermöglichen, die zur Aktivierung oder Inaktivierung der Effektorsysteme führen
- Etablierung neuer Surrogatmarker zur Beurteilung des Infektionsverlaufs und der Aktivität von Autoimmunprozessen

- Entwicklung, Verbesserung und immunologisches Monitoring von prophylaktischen und therapeutischen Konzepten (z. B. Vakzine, Zelltherapie, Immunmodulatoren- und Antikörpertherapie)

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Prophylaktische Impfungen gehören zu den effektivsten Maßnahmen der Gesundheitsversorgung. Innovative Immuntherapeutika besitzen das Potenzial, chronische oder therapieresistente Infektionskrankheiten zu verhindern und zu heilen. Insbesondere der adaptive Immuntransfer bietet die Möglichkeit, bisher therapierefraktäre Erkrankungen – wie infektionsbedingte Tumore, Autoimmunkrankheiten, idiopathische chronische Entzündungen und Infektionen – bei immunsupprimierten Patienten günstig zu beeinflussen. Neue immuntherapeutische Ansätze können auch für die Entwicklung innovativer Krebstherapien relevant werden.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Forschung zur Immuntherapie ist in Deutschland gut aufgestellt und kann hervorragende, international führende Wissenschaftsgruppen vorweisen. Viele Drittmittel fließen in diesen Bereich. Auch in der zellulären Forschung besitzt Deutschland international anerkannte Kompetenz. Im Bereich der Immunwissenschaften sowie der Untersuchung und therapeutischen Nutzung von Wechselwirkungen zwischen Wirt und Erreger existiert eine lange Tradition. Forschungsbedarf besteht insbesondere auf dem Sektor der Translationsforschung.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Biologika und Immuntherapeutika gehören zu den umsatzstärksten Produkten unter den neu zugelassenen Pharmaka. Die Immuntherapie und die Vakzine-Entwicklung zählen zu den am schnellsten wachsenden Bereichen in der Pharmaindustrie.

Genetische Determinanten der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Entschlüsselung von genetischen Faktoren auf Erreger- und Wirtsseite, welche die Empfänglichkeit für eine Infektion und/oder den Verlauf einer nachfolgenden Infektionskrankheit determinieren sowie die Nutzung dieser Faktoren zur Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Prävention.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die genetischen Grundlagen molekularer und zellulärer Mechanismen auf Erreger- und Wirtsseite, die sowohl die indi-

viduelle Krankheitsresistenz als auch unterschiedliche Infektionsverläufe und Therapieansprechbarkeit beeinflussen, sollen aufgeklärt werden. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Definition der Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren von Krankheitserregern und Identifizierung ihrer spezifischen (differenziellen, genetisch bedingten) Angriffspunkte im Wirtsorganismus
- Charakterisierung der Wirtsfaktoren, welche die Adhärenz, Kolonisation, Invasion und Replikation des Erregers erleichtern oder eine spezifische Organmanifestation, Persistenz, Reaktivierung bzw. Therapieresistenz des Erregers bedingen
- Erforschung der molekularen Pathomechanismen von Infektionsfolgen (z. B. chronische Entzündung, Autoimmunität, Organdestruktion, Tumorentwicklung) und ihrer Wirtsabhängigkeit (genetische Prädisposition)
- Untersuchung der molekularen Mechanismen unterschiedlicher Infektionsverläufe, der individuellen Krankheitsresistenz und der Therapieansprechbarkeit
- Definition von Risikopersonen und -gruppen und Entwicklung darauf basierender neuer präventiver und therapeutischer Strategien

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Analyse genetischer Wirts- und Erregerfaktoren sowie Untersuchungen zu ihrer Verbreitung und ihrem Einfluss auf den Verlauf von Infektionskrankheiten sind wichtige Voraussetzungen für die Entwicklung neuer individuell angepasster präventiver und therapeutischer Maßnahmen. Die gewonnenen Kenntnisse – beispielsweise zu Gewebeschädigung, Krankheitsentstehung und -progredienz sowie Geweberegeneration, Heilung und Resistenz – tragen auch zum Verständnis nichtinfektiöser entzündlicher Prozesse bei.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die deutsche Grundlagenforschung hat auf dem Gebiet der molekularen und zellulären Pathogenese sowie der Wirtsabwehr von Infektionskrankheiten in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht. In wichtigen Forschungsbereichen ist die deutsche Wissenschaft im internationalen Wettbewerb gut positioniert und teilweise führend. Die Datengrundlage zur Genomik eukaryonten und prokaryonten Organismen hat in den letzten Jahren exponentiell zugenommen. Die rasant fortschreitende technologische Entwicklung und die in Deutschland geförderten Genomik-Netzwerke haben dazu beigetragen. Die große Herausforderung besteht nun in der zielgerichteten Aufarbeitung dieser Datenmenge. Insbesondere die funktionelle Verknüpfung zwischen humanem Genom und dem der jeweiligen Pathogene ist von Bedeutung. Ziel ist die Translation der Erkenntnisse in die klinische Realität.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Zu den industriellen Verwertungsmöglichkeiten zählen neue Geräte und Anwendungen für die Diagnostik, Therapie und Prävention (z. B. Screeningverfahren, Vakzine, Chemotherapeutika).

Literaturhinweise

Appleby, M. W., Ramsdell, F. (2003). A forward-genetic approach for analysis of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 3, 463-471.

Casanova, J.-L., Abel, L. (2004). The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nature Reviews Immunology*, 4, 55-66.

Baudoin, S. V., Saunders, D., Tiangyou, W. (2005). Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. *Lancet*, 366, 2118-2121.

Savill, S. P., Thomas, D. P., López-Ribot, J. L. (2005). Use of genomic information for the study of the pathogenesis of fungal infections and the development of diagnostic tools. *Revista Iberoamericana de Micrologia*, 22, 238-241.

Zhang, R., Zhang, C.-T. (2006). The impact of comparative genomics on infectious disease research. *Microbes and Infection*, XX, 1-10.

Krankheitslast durch Infektionen und Wirksamkeit von populationsbezogenen Interventionen – Epidemiologische Studienansätze und Vernetzung von Daten

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe Ziel

Ziel ist die Erhebung und Vernetzung valider epidemiologischer Daten zur Krankheitslast von Infektionskrankheiten sowie zur Wirksamkeit diagnostischer, therapeutischer und prophylaktischer Maßnahmen in großen Bevölkerungsgruppen, um die Prävention und Versorgung von Infektionskrankheiten zu verbessern.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

International und national wurden bisher nur wenige qualitativ hochwertige, bevölkerungsbezogene Studien zur Krankheitslast (*burden of disease*) von Infektionskrankheiten durchgeführt. Auch die Datenlage zur Wirkung und Wirksamkeit von Interventionen auf Bevölkerungsebene ist unzureichend. Das vorgestellte Forschungsvorhaben soll unter Nutzung moderner Erhebungs- und Auswertungsstrategien valide Daten zu diesen Fragen liefern und die gewonnenen Daten in Datenbanken (Epidemiologie, Klinik, Labor) vernetzen. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Durchführung bevölkerungsbezogener Studien zu Prävalenz, Inzidenz, Morbidität und Letalität sowie zum Verlauf (outcome), Erregerspektrum und zur geographischen und

zeitlichen Verteilung von ausgewählten wichtigen Infektionskrankheiten

- Identifikation von Risikogruppen und Risikofaktoren als Grundlage für gezielte Interventionsmaßnahmen und für die medizinische Versorgung
- Untersuchung der Bedeutung sequentieller Infektionen für die Entwicklung von Folgeerkrankungen bzw. Zweiterkrankungen
- Entwicklung und Anwendung neuer Methoden und Konzepte zur effizienten Erfassung, Verknüpfung und Auswertung von Daten (Datenvernetzung) sowie der Stichprobenziehung (Repräsentativität). Dies umfasst auf der Basis einer validen Schätzung relevanter Parameter auch die mathematische Modellierung bei Infektionskrankheiten (Ausbreitungsdynamik, Hochrechnungen, Effekt und Effizienz von Interventionen, Gesundheitsökonomie)
- Implementierung der entwickelten Datenerfassungssysteme in Studien mit komplexen Datenanalysen
- Bereitstellung von Daten für die Definition realistischer Gesundheitsziele (z. B. quantifizierbare Reduktion der Infektions- und Krankheitslast bestimmter Infektionen)
- Untersuchungen der Wirkung (efficacy) und Wirksamkeit (effectiveness) von bestimmten Interventionen (präventive Maßnahmen wie Impfungen, therapeutische Maßnahmen) in epidemiologisch definierten Populationen bzw. in der Allgemeinbevölkerung
- Validierung der in der Grundlagenforschung erarbeiteten Hypothesen, Konzepte und Theorien zu diagnostischen, therapeutischen und prophylaktischen Methoden bei Infektionen und Entzündungen (z. B. neue Therapien, Impfstoffe) mithilfe neuer methodischer Ansätze und klassischer Studiendesigns in Interventionsstudien und effectiveness-Studien und der Vernetzung von Daten (unterschiedliche Datenquellen, capture-recapture-Analyse, Zusammenführung klinischer und laborbezogener Daten etc.)

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Das Forschungsthema ist von zentraler Bedeutung für die Krankenversorgung. Bevölkerungsbezogene Studien liefern wissenschaftliche Erkenntnisse zur Häufigkeit, Verbreitung und zum Verlauf von wichtigen Infektionskrankheiten. Auf diese Weise erhobene, valide Daten ermöglichen es, effiziente Strategien und Maßnahmen der Intervention und medizinischen Versorgung zu planen, zu implementieren und zu evaluieren. Dadurch können aktuelle Behandlungskonzepte optimiert und die Patientenversorgung verbessert werden. Darüber hinaus bilden die Daten eine Grundlage für gesundheitsökonomische Analysen und evidenzbasierte gesundheits- und wissenschaftspolitische Entscheidungen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In Deutschland bestehen sehr gute Voraussetzungen, um große Studien zu den vorgestellten Fragestellungen erfolgreich durchzuführen: zum einen durch die vorhandenen themenbezogenen infektiologischen Netzwerke und zum anderen durch die systematische Surveillance von Infektionskrankheiten, die im internationalen Vergleich gut positioniert ist. In der Vergangenheit wurden Interventionsstudien in Deutschland kaum als forschungsrelevant erachtet. Interventionsstudien sind jedoch die einzige Möglichkeit, mit der man in der Grundlagenforschung erarbeitete Theorien „in der Wirklichkeit“, insbesondere unter den Bedingungen des deutschen Gesundheitssystems, validieren kann. Die vorgeschlagenen Projekte sollen auch die biostatistischen Forschungen und Anwendungen in Deutschland ankurbeln, Synergien zwischen epidemiologischer, klinischer und Grundlagenforschung nutzen und die Voraussetzungen für künftige europäische Vernetzungen wissenschaftlicher Daten schaffen. Hierdurch könnte die Position der deutschen klinisch-infektiologischen Forschung im internationalen Wettbewerb verbessert werden.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Valide bevölkerungsbezogene Daten sind für die Industrie von besonderem Interesse, obwohl sie kaum Potenzial für neue Produkte oder Dienstleistungen bieten. Sie dienen als Grundlage für Entscheidungen und Strategien bei der Entwicklung und Markteinführung von Impfstoffen und Anti-Infektiva.

Literaturhinweise

Mead P. S., Slutsker L., Dietz V. et al. (1999). Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infectious Diseases*, 5, 607-625.

Paavonen J., Jenkins D., Bosch F. X. et al. (2007). Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 369, 2161-2170.

Thompson W. W., Comanor L., Shay D. K. (2006). Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease. *Journal of Infectious Diseases*, 194 Suppl 2, 82-91.

Tunis S. R., Stryer D. B., Clancy C. M. (2003). Practical clinical trials: Increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *Journal of the American Medical Association*, 290, 1624-1632.

Villa L. L., Costa R. L., Petta C. A. et al. (2005). Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology*, 6, 271-278.

Entwicklung neuer Tiermodelle**Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe****Ziel**

Ziel ist die Entwicklung von Tiermodellen, die dazu beitragen, die Mechanismen von Infektions- und Entzündungsprozessen der Immunabwehr besser zu verstehen. Darauf aufbauend sollen neue Strategien für die Prävention und Therapie dieser Erkrankungen entwickelt werden.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Infektions- und Entzündungsprozesse sind an einer Vielzahl von Erkrankungen beteiligt, zum Beispiel auf dem Gebiet der Neurodegeneration, der Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie von Krebs oder Autoimmunität und Allergie. In vielen Fällen wird es nur mithilfe von Tiermodellen gelingen, ihre komplexen pathogenetischen Faktoren (z. B. Genom-Umwelt-Interaktionen) kausal aufzuklären. Für viele Infektionskrankheiten und nichtinfektiöse chronische Entzündungen gibt es zurzeit jedoch keine oder nur bedingt geeignete Tiermodelle. Künftige Forschungsaufgaben sind daher:

- Entwicklung von transgenen Tiermodellen, zum Beispiel durch genetische Modifizierung (Mutagenese, Genetargeting) oder durch Stammzell-Transplantation (Xenografts, humanisierte Mäuse) und Entwicklung von Tiermodellen unter Einbeziehung von Haus- und Nutztieren
- Entwicklung und Validierung klinisch relevanter Phänotypisierungs-Methoden für Versuchstiere, die eine funktionelle Analyse von Infektionsprozessen und Wirt-Pathogen-Interaktionen erlauben und die Überprüfung und Vorhersagbarkeit der Wirkung und Nebenwirkungen von Impfstoff- und Anti-Infektiva-Kandidaten verbessern
- Entwicklung neuer Präventions- und Behandlungsstrategien für Infektionskrankheiten und Entzündungen mithilfe der systematischen Untersuchung von Tiermodellen zur Identifikation von Targets für Impfstoffe, Anti-Infektiva oder Immuntherapeutika sowie deren präklinische Validierung und klinische Weiterentwicklung
- Erforschung der genetischen Grundlagen der Empfänglichkeit des Menschen für Infektionskrankheiten und chronisch entzündliche Erkrankungen und deren Beeinflussung durch Umweltfaktoren mithilfe von Tiermodellen

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Die enge Zusammenarbeit von Arbeitsgruppen, die mit Modellorganismen arbeiten, und klinischen Forschern ist eine gute Voraussetzung dafür, molekulare und zelluläre Mechanismen der Pathogenese aufzuklären. Die Entwicklung geeigneter Tiermodelle für Infektions- und Entzündungserkrankungen

ermöglicht neue und weiterführende Ansätze in den Bereichen der Targetidentifizierung und der präklinischen Validierung von Impfstoff- und Anti-Infektiva-Kandidaten.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Entwicklungsbiologie besitzt eine lange Tradition in Deutschland. Außerdem wurde in den letzten Jahren umfassend in die Humangenomforschung investiert. Daher existiert in Deutschland ein ausgezeichnetes Know-how im Bereich der Genetik, Genomik, Entwicklungsbiologie, Physiologie und Pathophysiologie von Modellorganismen (z. B. *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*, Zebrafisch, Maus). Kompetenz und eine ausreichende Zahl an Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der Modellorganismen bieten gute Voraussetzungen, eine präklinische Validierung von Targets für neue Medikamente (drug-targets) effizient und schnell durchzuführen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Seitens der Industrie besteht ein großes Interesse an guten Tiermodellen vor allem für die Drug-Target-Identifizierung und die präklinische Validierung. Im Mittelpunkt steht dabei der Einsatz von Tiermodellen, um Konzepte zu validieren (proof of concept). In den frühen Entwicklungsphasen sollte hierbei eine enge Kooperation von klinischen und industriell erfahrenen Experten sichergestellt werden. Für eine Zusammenarbeit mit KMU eignet sich das Thema sowohl im Bereich der technischen als auch der präklinischen Entwicklung.

Literaturhinweise

Tuite, A., Gros, P. (2006). The impact of genomics on the analysis of host resistance to infectious disease. *Microbes and Infection*, 8, 1647-1653.

Wiles, S., Hanage, W. P., Frankel, G., Robertson, B. (2006). Modelling infectious disease-time to think outside the box? *Nature Reviews Microbiology*, 4, 307-312.

Beutler, B., Crozat, K., Koziol, J., Georgel, P. (2005). Genetic dissection of innate immunity to infection: the mouse cytomegalovirus model. *Current Opinion in Immunology*, 17, 36-43.

O'Kane, C. J. (2003). Modelling human diseases in *Drosophila* and *Caenorhabditis*. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 14, 3-10.

Buer, J., Balling, R. (2003). Mice, microbes and models of infection. *Nature Reviews Genetics*, 4, 195-205.

4.4.2. Weitere wichtige Themen

Nicht genetisch bedingte Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf von Infektionskrankheiten

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Entwicklung einer individualisierten Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten mithilfe der Entschlüsselung nicht genetisch bedingter Risikofaktoren.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Zuverlässige Daten zu Entstehung und Verlauf von Infektionskrankheiten bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren (z. B. hohes Lebensalter, Ko- und Multimorbidität) fehlen, da diese Risikogruppen in infektiologischen Studien bisher meistens ausgeschlossen wurden. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Charakterisierung und Untersuchung von Risikofaktoren für Infektionskrankheiten, welche die Pathogenität und Virulenz von Krankheitserregern sowie die Abwehrfunktion (Immunität) des Wirtes beeinflussen. Folgende Faktoren sollen in Beobachtungs- und Fall-Kontrollstudien sowie unter Anwendung geeigneter Tiermodelle analysiert werden:
 - Alter, Geschlecht, Gewicht, bestehende Grunderkrankungen (z. B. Diabetes, Herzinsuffizienz, chronische Lungen-, Leber- und Nierenerkrankungen, allergische Erkrankungen), Medikamente (Antibiotika, Statine und andere die Immunfunktion beeinflussende Substanzen), Genussmittel (Nikotin, Alkohol, Drogen), psychosoziale Umweltfaktoren (Lebens- und Arbeitsplatzbedingungen), prophylaktische Maßnahmen (Impfungen)
- Identifizierung von Risikofaktor-Profilen und Entwicklung von individuell zugeschnittenen und risikoadaptierten Präventions-, Diagnostik- und Therapieprogrammen für Infektionskrankheiten

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Im Zuge der veränderten demographischen Entwicklung sowie neuer Lebens- und Umweltbedingungen steigt der Anteil infektionskranker Patienten mit Risikofaktoren kontinuierlich an und ihre Versorgung gewinnt zunehmend an Bedeutung. Das Verständnis, wie Risikofaktoren die Entstehung und den Verlauf von Infektionskrankheiten beeinflussen, ermöglicht die Entwicklung einer risikoadaptierten, individualisierten Diagnostik und Therapie. Hierdurch könnte eine effektive, nebenwirkungsarme und kosteneffiziente Versorgung von Patienten mit

Infektionskrankheiten gewährleistet werden. Die am Beispiel von Infektionskrankheiten entschlüsselten Mechanismen, wie genetische Faktoren biologische Systeme beeinflussen, können für Interaktionen in vielen anderen Bereichen beispielgebend sein

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Im Rahmen der vom BMBF geförderten Kompetenznetze in der Medizin wurden in Deutschland eine Vielzahl neuer Risikofaktoren identifiziert und prophylaktische und therapeutische Ansätze zur Modulation des Risikos entwickelt. Eine zentrale Herausforderung für Deutschland ist, diese Ansätze konsequent weiterzuentwickeln und die Interaktionen zwischen Infektion und Organdysfunktion zu erforschen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Industrielle Verwertungsmöglichkeiten bestehen in der Entwicklung von virulenzfaktorbasierten Vakzinen, mikrobiologischen Diagnostika und Therapeutika.

Literaturhinweise

Arcavi, L., Benowitz, N. L. (2004). Cigarette smoking and infection. *Archives of Internal Medicine*, 164 (20), 2206-2216, Review.

Dombrovskiy, V. Y., Martin, A. A., Dunderram, J., Paz, H. L. (2007). Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical Care Medicine*, 35 (5), 1244-1250.

Candore, G., Balistreri, C. R., Listi, F., Grimaldi, M. P., Vasto, S., Colonna-Romano, G., Franceschi, C., Lio, D., Caselli, G., Caruso, C. (2006). Immunogenetics, gender, and longevity. *Annals of the New York Academy of Science*, 1089, 516-537, Review.

Muller, L. M., Gorter, K. J., Hak, E., Goudzwaard, W. L., Schellevis, F. G., Hoepelman, A. I., Rutten, G. E. (2005). Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Infectious Diseases*, 41 (3), 281-288.

Entzündungsbedingte Organfibrosierung

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Erforschung der Mechanismen, die entzündlichen Gewebereaktionen und insbesondere der entzündungsbedingten Organfibrose zugrunde liegen sowie die Entwicklung innovativer diagnostischer und therapeutischer Verfahren für chronisch entzündliche Erkrankungen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Entzündlich bedingte Organschäden entstehen nicht nur infolge von Infektionen, sondern auch durch andere Mechanismen, wie hypertensive oder immunologische Vorgänge. Sie verursachen eine Vernarbung der Organe (Organfibrose),

die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Auf diese Weise entstehen zahlreiche chronische Krankheiten, wie die Myokardfibrose mit resultierender Herzinsuffizienz, das Nierenversagen, die Leberzirrhose oder seltenere Erkrankungen mit Modellcharakter, wie die Lungenfibrose oder Sklerodermie. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Untersuchung der Mechanismen der entzündlichen Gewebereaktion, Granulombildung, Fibrosierung, entzündlich induzierten Karzinogenese und Tumorphysion, des entzündlich bedingten Organversagens (z. B. Leberzirrhose/-fibrose, Nieren-, Lungen- und Myokardfibrose, Sklerodermie, chronisch entzündliche Darm-erkrankungen)
- Entwicklung nichtinvasiver Diagnoseverfahren für die Fibrose und für frühe Stadien der Entzündungs-Tumor-Sequenz
- Entwicklung von geeigneten Tiermodellen für chronisch entzündliche und fibrosierende Erkrankungen
- Entwicklung kausaler Therapieansätze für chronisch entzündliche und fibrosierende Erkrankungen

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die meisten Entzündungsprozesse, die zu Fibrosierung und Organversagen führen, laufen vermutlich nicht organspezifisch ab. Das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen könnte daher für eine Vielzahl von Erkrankungen relevant sein. Angesichts der hohen Prävalenz chronisch entzündlicher Erkrankungen und den damit verbundenen hohen Kosten für das Gesundheitssystem, ist das Forschungsgebiet von großer Bedeutung für die Krankenversorgung.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Entzündungsforschung ist in Deutschland sehr gut aufgestellt. Es existieren vom BMBF geförderte Kompetenznetze für chronisch entzündliche Erkrankungen und mehrere Sonderforschungsbereiche der DFG in der Entzündungs-Grundlagenforschung, die jedoch in der Regel organspezifisch ausgerichtet sind. Förderungen in diesem Bereich könnten die interdisziplinären Kompetenzen bündeln und zu einer Intensivierung der translationalen Forschung führen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

In Deutschland haben KMU und große Pharmaunternehmen die Fibrose-Therapie und die Behandlung chronisch entzündlicher Hautkrankheiten bereits als Markt entdeckt. Damit existieren ausreichend potenzielle Industriepartner, die innovative diagnostische und therapeutische Ansätze (z. B. zur Primär- und Verlaufsdagnostik, Aktivitäts- bzw. Chronizitätsbeurteilung) in neue Produkte umsetzen könnten.

Literaturhinweise

Berk, B. C., Fujiwara, K., Lehoux, S. (2007). ECM remodeling in hypertensive heart disease. *Journal of Clinical Investigation*, 117, 568-575, Review.

Boor, P., Sebekova, K., Ostendorf, T., Floege, J. (2007). Treatment targets in renal fibrosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, im Druck, Review.

Iredale, J. P. (2007). Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *Journal of Clinical Investigation*, 117, 539-548, Review.

Varga, J., Abraham, D. (2007). Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *Journal of Clinical Investigation*, 117, 557-567, Review.

Wynn, T. A. (2007). Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *Journal of Clinical Investigation*, 117, 524-529, Review.

Innovative Diagnostikmethoden und deren Evaluation in der Klinik**Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe****Ziel**

Ziel ist die Entwicklung neuer Methoden zur Diagnostik von Infektionskrankheiten und deren klinische Evaluation, um die Therapie zu verbessern und Spätfolgen zu verhindern.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie von Infektionskrankheiten ist eine schnelle und möglichst spezifische Diagnose. Neue diagnostische und klinisch relevante Tests sind hierfür dringend erforderlich. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Entwicklung und klinische Evaluation neuer Methoden zur spezifischen und schnellen Diagnostik von Infektionskrankheiten und deren Entstehungsbedingungen (z. B. Suszeptibilitätsmarker, Erreger, Virulenzfaktoren, Resistenzen, Krankheitsaktivität)
- Entwicklung von Diagnostiktests zur Einschätzung des Risikoprofils von Patienten (z. B. für die Entwicklung einer Sepsis oder Pneumonie)
- Validierung der Diagnoseverfahren in definierten klinischen Patientenpopulationen

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Dieser Forschungsbereich ist von hoher klinischer Relevanz und könnte die Versorgung unmittelbar verbessern. Die frühe und schnelle Diagnostik stellt ein wichtiges Instrument in der effektiven Bekämpfung von Infektionskrankheiten dar und ist entscheidend für Therapieerfolg und Prognose.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die technologischen Voraussetzungen für die Entwicklung innovativer diagnostischer Methoden sind in Deutschland vorhanden. Gut definierte und organisierte Patientenkohorten wurden in den letzten Jahren durch intensive Fördermaßnahmen etabliert und können zur Evaluation rasch herangezogen werden.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Neue Methoden in der Diagnostik besitzen ein hohes Potenzial für eine wirtschaftliche Verwertung. Vor allem die europäischen Diagnostika-Hersteller könnten an einer industriellen Umsetzung interessiert sein. Abhängig von Anwendung und Technologie ist auch für KMU eine Beteiligung denkbar.

Literaturhinweise

Boeckh, M., Gooley, T. A., Myerson, D., Cunningham, T., Schoch, G., Bowden, R. A. (1996). Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*, 88, 4063-4071.

Brakstad, O. G., Maeland, J. A., Tveten, Y. (1993). Multiplex polymerase chain reaction for detection of genes for *Staphylococcus aureus* thermonuclease and methicillin resistance and correlation with oxacillin resistance. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 101, 681-688.

Christ-Crain, M., Jaccard-Stolz, D., Bingisser, R., Gencay, M. M., Huber, P. R., Tamm, M., Müller, B. (2004). Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 366, 600-607.

Durant, J., Clevenbergh, P., Halfon, P., Delgiudice, P., Porsin, S., Simonet, P., Montagne, N., Boucher, C. A., Schapiro, J. M., Dellamonica, P. (1999). Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 353, 2195-2199.

Holler, E., Rogler, G., Herfarth, H., Brenmoehl, J., Wild, P. J., Hahn, J., Eissner, G., Scholmerich, J., Andreesen, R. (2004). Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GVHD following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 104, 889-894.

4.5. Krebserkrankungen

Hintergrund und Perspektiven

Krebserkrankungen sind nach den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Aufgrund der zunehmend älter werdenden Bevölkerung wird ihre Inzidenz weiter ansteigen. Für einige Krebserkrankungen, wie Leukämien oder bestimmte maligne Tumore im Kindesalter, haben sich die Chancen der Patienten auf eine dauerhafte Heilung in den letzten zehn bis fünfzehn Jahren deutlich verbessert. Bei häufigen Tumoren, wie Brust- und Darmkrebs, konnte die Fünfjahresüberlebensrate auf über 50 Prozent gesteigert werden. Diese positive Entwicklung ist einer optimierten Diagnostik und der interdisziplinären Therapie mit neuen Behandlungsansätzen zu verdanken. Dennoch sind die Möglichkeiten zur Verbesserung der Prognose von Krebspatienten noch nicht ausgeschöpft. Weitere wissenschaftliche Anstrengungen sind notwendig: Die Erkenntnisse aus der biomedizinischen Grundlagenforschung müssen in die klinische Anwendung umgesetzt, die interdisziplinäre Zusammenarbeit durch die Bildung von Tumorzentren verbessert und die Tumorthherapie unter Berücksichtigung neuer (molekular)biologischer Befunde sowie biographischer und psychosozialer Aspekte individualisiert werden.

Die klinische Anwendung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung hat bisher in kaum einem medizinischen Gebiet ein derartiges Potenzial entwickelt wie in der Onkologie. Die Prinzipien der deregulierten Wachstumskontrolle bei Krebserkrankungen sind grundsätzlich verstanden. Schlüssel-moleküle und viele intrazelluläre Signalwege, die Wachstum, Differenzierung, Proliferation und Zelltod regulieren, sind identifiziert. Die pharmazeutische Industrie hat diese Erkenntnisse genutzt und mit Grundlagenwissenschaftlern in den letzten zehn Jahren neue Medikamente entwickelt. Diese können als „Target-Therapien“ eingesetzt werden, um defekte Signalwege zu reparieren und abweichende Signalübertragungen in Tumorzellen zu hemmen.

Die Genomforschung der letzten zehn bis zwanzig Jahre zeigte, dass es sich bei Krebs um eine genetische Erkrankung somatischer Zellen handelt. Die Entschlüsselung von chromosomalen Veränderungen, Translokationen und Genamplifikationen etc. führte zur Entwicklung zahlreicher molekulargenetischer Methoden, mit denen die genetischen Aberrationen bei Tumorerkrankungen detailliert diagnostiziert werden können. Ergebnisse über aberrante Genregulation in Tumoren durch epigenetische Regulation und über genomische Veränderungen wie Mutationen und Deletionen haben darüber hinaus neue Aufschlüsse über fehlregulierte Wachstumskontrolle und neue therapeutische Zielstrukturen in Tumoren eröffnet.

Mithilfe dieser neuen molekularen Verfahren ist nun eine individuelle Tumordiagnostik und -therapie möglich. Bisher war die onkologische Medizin vor allem organspezifisch ausgerichtet und damit den jeweiligen organorientierten Fachdisziplinen vorbehalten. Zukünftig wird sich die Onkologie zu einem interdisziplinären Spezialgebiet entwickeln, das methoden- und anwendungsorientiert vorgeht. Die konservative Therapie von Krebserkrankungen – ob Leukämie, Prostata-, Brust-, Dickdarmkrebs oder Hirntumor – wird durch neue Medikamente, welche die Signaltransduktion hemmen oder das Immunsystem gegen den Tumor aktivieren, zukünftig noch größere Bedeutung erlangen. Diese individualisierte, zielstrukturgerichtete Tumorthherapie sollte in interdisziplinären Krebszentren erfolgen, in denen operative und zielgerichtete medikamentöse Therapie, Strahlentherapie und Immuntherapie zusammenfinden. Um die neuen Therapiekonzepte wissenschaftlich weiterzuentwickeln, sollten sie unter Ausnutzung des gesamten Spektrums molekularer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten in gut organisierte, repräsentative klinische Studien integriert werden. Die Grundlage dafür stellen die strukturierten Therapiekonzepte der pädiatrischen Onkologie und von Organzentren und Tumor-boards in Comprehensive Cancer Centers dar.

Die Individualisierung der Krebstherapie berücksichtigt nicht nur die somatische Behandlung, sondern stellt auch psychonkologische Aspekte in den Vordergrund wie die Begleitung des Patienten und die Verbesserung seiner Lebensqualität. Dies ist insbesondere für jene Krebspatienten wichtig, die zwar nicht geheilt werden, aber dennoch lange mit ihrer Erkrankung leben können. Dabei spielen die Wechselwirkungen zwischen Tumor und Wirtsorganismus eine große Rolle.

Vor diesem Hintergrund hat die Arbeitsgruppe folgende Forschungsthemen priorisiert, die hier kurz vorgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung aller empfohlenen Forschungsaufgaben folgt im Anschluss an die Ressourcentabelle (s. Seite 81).

Migration, Invasion, Metastasierung, Tumorstammzellen, Dormancy

Invasion und Metastasierung sind die zentralen klinisch relevanten Probleme der Krebserkrankung. Wichtige Fragestellungen betreffen die Tumorzellendifferenzierung – und damit das gesamte Tumorstammzellkonzept – und die Unvorhersehbarkeit des zeitlichen Ablaufes der Tumorprogression. Aus diesen Forschungsgebieten werden wesentliche Impulse für die Therapie erwartet und die hier erzielten Ergebnisse werden auch für die Industrie interessant sein.

Therapieresistenz, Sensitivität

Auch dieser Forschungsbereich wird sowohl für die Versorgung als auch die Industrie immer wichtiger werden. Denn das Verständnis der Mechanismen, die zur Therapieresistenz bei Krebspatienten führen, könnte die Grundlage für neue therapeutische Ansätze bilden. Hierzu sollen die Signaltransduktionswege, welche die Therapieresistenz vermitteln, identifiziert und entschlüsselt werden. Auch die Entwicklung molekular orientierter bildgebender Verfahren ist erforderlich. Sie sollen Aufschluss darüber geben, ob der Patient auf die Therapie anspricht oder molekulare Veränderungen im Tumor durch die Behandlung hervorgerufen werden.

Tumor-Wirt-Beziehung, Mikroenvironment, Alter, Seneszenz

Das Thema besitzt großes innovatives Potenzial, da es Krebs auf einer übergeordneten systemischen Ebene und nicht als Phänomen einzelner neoplastischer Zellen betrachtet. Es ist davon auszugehen, dass ein besseres Verständnis der grundlegenden molekularbiologischen und genetischen Eigenschaften des Tumors und seiner Wechselwirkungen mit dem Wirtorganismus neue therapeutische Möglichkeiten eröffnet.

Immuntherapie, Gentherapie und Tumorstabilisierung

Die Immuntherapie ist ein anwendungsnahe Forschungsgebiet mit großer Bedeutung für die industrielle Verwertung. Die „klassische Immuntherapie“ wird jedoch noch nicht im erhofften Umfang bei den Patienten eingesetzt. Bei der Tumorstabilisierung wurden hingegen schon versorgungsrelevante Durchbrüche erlangt, wie die Entwicklung eines Impfstoffes gegen humane Papilloma-Viren (HPV) zur Prävention des Gebärmutterhalskrebses zeigt. Auch Antikörper-Therapien haben eine große Versorgungsrelevanz. Die Industrie erzielt mit ihnen (z. B. Herceptin) bereits heute hohe Umsätze.

Langzeitüberleben und Therapiefolgen

Die Analyse der Langzeiteffekte und Nebenwirkungen der medikamentösen Tumorstabilisierung, die Definition von Kriterien für die Lebensqualität und das Langzeitüberleben sowie palliativmedizinische Fragestellungen spielen eine wichtige Rolle. Dieses Thema wird bisher nur von wenigen Forschungsgruppen bearbeitet, verfügt jedoch über ein großes Innovationspotenzial und wird zukünftig sowohl für die Forschung als auch für die Versorgung sehr bedeutend sein.

Querschnittsthemen**Clinical Genomics: Implementierung von diagnostischen Methoden in Studien; prädiktive und prognostische genetische und transkriptionelle Muster (Signaturen)**

Dieses Thema ist auch für andere Forschungsbereiche wie Kardiologie oder Entzündungen wichtig, weshalb es als Querschnittsthema eingestuft wurde. Für die Tumordiagnostik entstehen durch die konsequente Anwendung von „Clinical Genomics“ und die Implementierung diagnostischer Methoden und Signaturen in klinischen Studien völlig neue Ansätze. Aufbauend auf den hier erzielten Forschungsergebnissen können neue Zielstrukturen entwickelt und Signalwege identifiziert werden. Die klinische Genomik wird bislang gut gefördert, vor allem durch die Mittel aus dem Nationalen Genomforschungsnetz haben sich die Entwicklungsdefizite deutlich verringert. Die Forschungsergebnisse werden mittlerweile auch industriell umgesetzt. Ebenso hat sich die Implementierung der Resultate in klinische Genanalysen in den letzten Jahren verbessert. Zukünftig sollte dieser Forschungsbereich noch enger mit der klinischen Forschung zusammenarbeiten, um das Material aus klinischen Studien für die Entwicklung neuer Therapien besser zu nutzen.

Innovative Bildgebung

Die innovative Bildgebung, insbesondere die funktionelle molekulare Bildgebung, ist ein sehr wichtiges und innovatives Thema. Sie spielt auch in den anderen Arbeitsgruppen eine große Rolle und wurde daher als Querschnittsthema eingestuft. Das Thema ist für die Industrie und die Versorgung relevant. Die deutsche Forschung liefert in diesem Bereich viele wissenschaftliche Impulse und gehört hier zu den führenden Nationen.

Weitere wichtige Themen

Weitere wichtige Themen der Krebsforschung sind die Entwicklung neuer Surrogatmarker und Outcomekriterien sowie das Monitoring des individuellen Ansprechens auf eine Tumorstabilisierung. Beide Gebiete umfassen Bereiche der molekularen Bildgebung, der Therapieresistenz sowie Fragestellungen des Langzeitüberlebens und der „Clinical Genomics“. Ebenso spielen Aspekte der genetischen Instabilität, Genregulation/Epigenetik und die Optimierung der lokalen Tumorstabilisierung bei vielen der oben genannten Forschungsbereiche eine Rolle. Screeningverfahren und Früherkennungsprogramme sollten weiterentwickelt und evaluiert werden, hier mangelt es in Deutschland insbesondere an Bewertungsstudien. Die Palliativmedizin wird bislang von der Forschung vernachlässigt. Nachwuchsprogramme könnten dieses äußerst versorgungsrelevante Thema stärken. Auch die Psychoonkologie und die Erforschung der komplementären Therapieverfahren spielen für die Patientenversorgung eine große Rolle. Dies gilt auch

Krebserkrankungen

für die Identifizierung von genetischen, sozio-ökonomischen, infektiösen- und umweltbedingten Risikofaktoren für Krebs.

Allgemeine Empfehlungen

Bei allen vorgeschlagenen Themen existieren Defizite in der versorgungsnahen und in der klinischen Forschung. Außerdem müsste die Grundlagenforschung besser mit der anwendungsorientierten Forschung zusammenarbeiten. Damit soll zum Beispiel erreicht werden, dass eine Gewebeuntersuchung

zukünftig nur noch an Material aus klinisch gut charakterisierten Kollektiven erfolgt. Wünschenswert ist auch eine stärkere Vernetzung der Grundlagenforschung mit anderen Fächern, wie der Bioinformatik, um neue Impulse zu erhalten.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die zwischen 2000 und 2005 eingesetzten Ressourcen im Krankheitsbereich Krebs.

Tabelle 17: Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Krebserkrankungen

Thema	Projektförderung (Mio. EUR)							Industrie ²	Außeruniv. Forschung ³	
	BMBF ⁴	BMG ⁵	DFG ⁶	EU ⁷	Stiftungen ⁸	Länder ⁹	Summe je Thema		Zahl der FG ¹⁰	Zahl der Mitarbeiter
Entwicklung innovativer immun- und gentherapeutischer Ansätze zur Krebsforschung	21,2	0	4,6	18,8	8,5		53,0	20	230	
Identifizierung von Risikofaktoren für Krebs, inkl. genetischer, sozio-ökonomischer, Lifestyle- und Umweltfaktoren	5,5	0	16,5	6,4	0		28,3	19	154	
Evaluation und Verbesserung von Screening Methoden	0,8	0	0	4,5	0,3		5,5	2	7	
Molekulare Parameter für Therapieansprechen und Outcome, molekulare Marker und/oder Surrogatmarker für Monitoring, Entwicklung von Outcome Kriterien	5,6	0	0,6	1,1	8,9		16,2	6	29	
Methoden zur lokalen Therapie von Krebs inkl. Steuerung durch Bildgebung	5,9	0	3,7	3,7	4,2		17,5	3	105	
Innovative medizinische Bildgebung	9,4	0	0	3,7	1,4		14,4	9	74	
Migration, Invasion, Ruhestadium, und Wachstum von metastatischen Vorläuferzellen: Mechanismen der aberranten, metastatischen Organogenese	3,2	0	8,9	5,9	6,7		24,7	14	161	
Tumor-Wirt-Beziehung: Zelluläre Interaktionen und systemische Einflüsse auf Tumorentstehung, Progression und Krebs als chronische Erkrankung	13,8	0	9,1	1,4	3,6		27,9	13	131	
Versorgungsforschung in der Psychoonkologie	7,7	0	0	0,5	1,8		10,0	0	0	
Mechanismen der Therapieresistenz gegenüber Tumorthherapie	4,7	0	0	1,1	1,6		7,4	6	70	
Genetische Instabilität, Epigenetik und Genregulation in Tumorzellen	17,8	0	15,9	11,0	12,5		57,0	16	167	
Klinische Genomik	45,9	0	17,0	10,9	5,5		79,3	6	154	
Komplementärmedizin und Phytotherapie in der Palliativ- und Supportivmedizin	2,4	0	0	0	0,7		3,1	2	8	
Palliativmedizin: Kernsymptome, psychosoziale und spirituelle Begleitung und Entscheidung am Lebensende	0,2	0	0	0,4	0,6		1,2	0	0	
Langzeitüberleben und Behandlungsfolgen bei Krebspatienten	3,7	0	0	0	0,6		4,4	1	1	
Gesamtbereich						16,7	16,7	2,3 Mrd.*		
Summe je Förderer Mio. EUR	147,7	0	76,2	69,6	56,7	16,7	366,9	2,3 Mrd.*	117	1291

* Ausgaben im Bereich F&E bezogen auf Europa

¹ Zur Durchführung der Ressourcenrecherche und Aussagekraft der ermittelten Zahlenwerte s. Kap. 3.2., S. 17

² Die Angaben der befragten Industrieverbände konnten den einzelnen Themen nicht zugeordnet werden und stellen deshalb nur summarische Angaben dar

³ Die Rechercheergebnisse für die außeruniversitäre Forschung beruhen auf den im Internet recherchierbaren Eigenangaben der Einrichtungen der MPG, HGF, WGL, FhG und der Forschungseinrichtungen des Bundes und der Länder. Oft konnte nicht zwischen institutionellen Mitteln und Drittmitteln unterschieden werden.

⁴ Für das BMBF wurden die Projektmittel der Themenbereiche Gesundheitsforschung, Biotechnologie, NGFN, Ernährung, Ethik und Medizintechnik erfasst.

⁵ Die Angaben für das BMG stellen Eigenangaben zu den Projektmitteln des BMG dar. Angaben zu den dem BMG nachgeordneten Forschungsinstituten sind unter „Außeruniversitäre Forschung“ subsumiert.

⁶ Für die DFG sind die im Internet recherchierbaren Projektmittel bezogen auf die Förderinstrumente SFB, Transregio, Forschungszentren, Klinische Forschergruppen und Forschungsschwerpunkte dargestellt. Die Fördermittel des DFG-Normalverfahrens bezogen auf die einzelnen Themen konnten nicht recherchiert werden und sind hier nicht berücksichtigt.

⁷ Für die EU sind die Fördermittel des 6. Rahmenprogramms bezogen auf die Förderinstrumente NoE, IP und STREP angegeben.

⁸ Für die jeweils einschlägigen Stiftungen sind die Eigenangaben aufgeführt; sie konnten den einzelnen Themen meist nicht zugeordnet werden.

⁹ Eigenangaben der Länder bezogen auf besondere Projektförderungsprogramme; d.h. hier sind weder die Landesförderbeträge an Universitäten noch die Landesforschungseinrichtungen angegeben.

¹⁰ FG: Forschergruppen

4.5.1. Priorisierte Themen

Migration, Invasion, Metastasierung, Tumorstammzellen, Dormancy

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel dieser Forschungsaufgabe ist es, den Prozess der Metastasierung bei Krebserkrankungen besser zu verstehen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Folgende Schwerpunkte sollten bearbeitet werden:

- Zellbiologie der Migration und des ektopen Überlebens: Erforschung der molekularen Grundlagen für Migrationsfähigkeit und Resistenz gegenüber Anoikis (Absterben durch Verlust der Zellverankerung), die eine wesentliche Voraussetzung für die Metastasierung sind.
- Mechanismen der systemischen Krebsausbreitung: Insbesondere Untersuchung der Selektion von Tumorzellen in bestimmte Organe, ihre Einnistung (homing), ihre Auswanderung (Extravasation) sowie die Bedingungen, die ein erfolgreiches Auswachsen (Kolonisierung) bewirken.
- Vorläuferzellen der Metastasen: Wichtig ist hierbei, die Hierarchie der Tumorzellen und ihre Bedeutung für die Progression des Tumors besser zu verstehen (Stammzellkonzept der Krebserkrankung).
- Embryonale Programme und aberrante metastatische Organogenese: Interdisziplinäre Anstrengungen von Entwicklungsbiologen und Krebsforschern sollten zu einem echten Prozessverständnis führen, das über Datenpunkte einzelner Gene und Proteine (wie die bei zahlreichen Tumorerkrankungen aktivierten Notch-, Hedgehog- und Wnt-Signalwege) hinausführt.
- Tumor dormancy (Konzept der schlafenden Tumorzellen): Erforschung der Suppressions-, Selektions- und Reaktivierungsvorgänge, die während der Latenz einer Tumorerkrankung ablaufen, um etwa das individuelle Risiko von Patienten für eine mehrfache und zeitlich versetzte (metachrone) Metastasierung besser einschätzen zu können und möglicherweise auch Impulse für eine therapeutische Verlängerung von Latenzzeiten zu entdecken.

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Metastasierung ist das zentrale Problem der Krebserkrankung und ein wichtiges Thema der Grundlagenforschung. International arbeiten erstaunlich wenige Gruppen fokussiert auf dieses Problem. Eine Neuausrichtung der Forschung auf molekulare Therapieansätze, die nicht an Zellen des Primär-

tumors sondern an den eigentlichen Vorläuferzellen der Metastasen ansetzen, bietet große Chancen. Aufgrund der herausragenden Bedeutung der Metastasierung für das Überleben der Patienten sind durch diesen Forschungsschwerpunkt entscheidende Fortschritte in der Versorgung zu erwarten. Hierbei werden zahlreiche Aspekte der klinischen Medizin berührt, wie die Früherkennung, Prognoseabschätzung und Prävention metachroner Metastasen, sowie möglicherweise auch die Behandlung bereits metastasierter Patienten.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Stärke Deutschlands auf diesem Gebiet besteht in einer relativ großen Anzahl von klinisch orientierten Forschergruppen, die nach Vorläuferzellen von metastatischen Stammzellen im Patienten suchen, und der damit gewachsenen Verflechtung von Grundlagen- und klinisch angewandter Forschung. Diesen „klinischen“ Standortvorteil gilt es zu nutzen und auszubauen. Eine große Herausforderung liegt in der Entwicklung von in vivo und in vitro Modellen, in denen die Mechanismen der zellulären Interaktion von Tumorzellen und Mikromilieu erarbeitet werden können.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die Definition neuer Zielstrukturen auf den Vorläuferzellen von Metastasen wird unmittelbar Innovationen im Bereich der Therapieentwicklung bewirken. Hierin liegt sicherlich ein großes Potenzial für neue Produktentwicklungen und ggf. auch für biotechnologisch ausgerichtete KMU.

Literaturhinweise

Pardal, R., Clarke, M. F., Morrison, S. J. (2003). Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3, 895-902.

Mehlen, P., Puisieux, A. (2006). Metastasis: a question of life or death. *Nature Reviews Cancer*, 6, 449-458.

Klein, C. A. (2003). The systemic progression of human cancer: a focus on the individual disseminated cancer cell--the unit of selection. *Advances in Cancer Research*, 89, 35-67.

Uhr, J. W., Scheuermann, R. H., Street, N. E., Vitetta, E. S. (1997). Cancer dormancy: opportunities for new therapeutic approaches. *Nature Medicine*, 3, 505-509.

Therapieresistenz, Sensitivität

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel dieser Forschungsaufgabe ist das Verständnis der Pathomechanismen, die zur Entwicklung von Therapieresistenzen bei Krebspatienten führen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Trotz der großen Tragweite dieses Gebietes ist bisher relativ wenig über die zentralen Prozesse von bestehenden oder entstehenden Therapieresistenzen bekannt: Arbeiten zur Strahlenresistenz beziehen sich weitgehend auf die Untersuchung von DNA-Reparatursystemen, Arbeiten zur Chemoresistenz weitgehend auf das Auftreten von Kreuzresistenzen, die Charakterisierung von zellulären Transportermolekülen, molekularen Abbauprozessen, die Inhibition von Apoptose-Signalwegen und die Induktion von Angiogenese.

Forschungsprojekte zu Resistenzen bei zielgerichteten molekularen Therapien konzentrieren sich auf die Analyse von Mutationen im für das Zielmolekül kodierenden Gen. Diese Untersuchungen haben aber noch nicht zu einem Verständnis der Pathomechanismen geführt, das ausreichend wäre, um effektive Ansätze zum Überwinden der Therapieresistenzen aufzuzeigen. Außerdem ist weitgehend unverstanden, wie sich Zellen durch ein besonderes Nischenverhalten einer Therapie vollständig entziehen können. Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Forschungsaufgaben:

- Erforschung von Pathomechanismen und möglicher genetischer Prädispositionen für Therapieresistenzen bei Strahlen-, Chemotherapie und zielgerichteter molekularer Therapie
- Untersuchung der Mechanismen einer Resistenzentwicklung im Laufe einer Krebsbehandlung

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Die Fragestellung betrifft ein weltweit akutes Problem in der Behandlung von Tumorpatienten. Die Bandbreite der Reaktionen auf eine Therapie lässt sich durch die Pole „Resistenz“ und „Sensitivität“ wiedergeben. Eine Fokussierung der Grundlagenforschung auf das Verständnis von Therapieresistenz-Mechanismen kann unmittelbare, positive Folgen in der Krankenversorgung haben, da neue Ansätze zur Überwindung dieser Resistenzbarrieren entwickelt werden, die in neue Therapien münden. Darüber hinaus kann die Kenntnis über Dispositionen für bestimmte Resistenzen eine wichtige Entscheidungsgrundlage für oder gegen bestimmte Therapieprotokolle sein. Das führt zu einer effektiveren und für den Patienten nutzbringenden Therapie und hilft zudem, Behandlungsformen zu vermeiden, von denen ein Patient keinen Nutzen haben sondern sogar geschädigt werden könnte. Letztlich ist das Verständnis von Resistenz bzw. Sensitivität gegen Therapiemodalitäten eines der dringendsten Probleme bei der Behandlung von Krebspatienten. Jede entscheidende Verbesserung wird sowohl die Morbidität als auch die Mortalität der Patienten reduzieren.

Neben den krebspezifischen Inhalten solcher Untersuchungen sind gerade beim Verständnis von Chemotherapie-Resistenzen generelle Mechanismen der Verteilung von Medikamenten im Körper, der zellulären Aufnahme bzw. des Abbaus oder Ausschleusens aus der Zelle von großer Bedeutung. Diese Mechanismen sind grundlegend für alle anderen Erkrankungen, die medikamentös behandelt werden.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Das Thema Therapieresistenz wird bislang weder national noch international ausreichend bearbeitet. Eine fokussierte nationale Anstrengung auf diesem Gebiet würde daher zu einem Aufstieg in die internationale Spitze der Krebsforschung führen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Aufgrund abzusehender neuer Therapieoptionen hat die Bearbeitung dieses Themas ein großes Potenzial für die wirtschaftliche Verwertung. Dies gilt vor allem für die Pharmaindustrie in Deutschland. Die Umsetzung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung bis zu klinischen Phase II Studien ist für biomedizinisch ausgerichtete KMU interessant.

Literaturhinweise

- Szakács, G., Paterson, J. K., Ludwig, J. A., Booth Genthe, C., Gottesman, M. M. (2006). Targeting multidrug resistance in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 219-234.
- Belzile, J. P., Choudhury, S. A., Cournoyer, D., Chow, T. Y. (2006). Targeting DNA repair proteins: a promising avenue for cancer gene therapy. *Current in Gene Therapy*, 6, 111-123.
- Milas, L., Raju, U., Liao, Z., Ajani, J. (2005). Targeting molecular determinants of tumor chemo-radioresistance. *Seminars in Oncology*, 32, 78-81.
- Seliger, B. (2005). Strategies of Tumor Immune Evasion. *Novel Therapeutic Strategies*. *BioDrugs*, 19, 347-354.
- Lee, J. J., Swain, S. M. (2005). Development of Novel Chemotherapeutic Agents to Evade the Mechanisms of Multidrug Resistance (MDR). *Seminars in Oncology*, 32, 22-26.
- Di Nicolantonio, F., Bardelli, A. (2006). Kinase mutations in cancer: chinks in the enemy's armour? *Current Opinion in Oncology*, 18, 69-76.
- Ferrara N., Kerbel, R. S. (2005). Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 438, 967-974.

Tumor-Wirt-Beziehung, Mikroenvironment, Alter, Seneszenz

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, die evolutionären Prozesse von Selektion und Mutation bei der Tumorentstehung und -progression in einem multizellulären Organismus zu verstehen, um die Grundlage für neue Therapieansätze in der Krebsbehandlung zu schaffen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Über lange Zeit dominierte das Verständnis von Krebs als einer zellautonomen Erkrankung, bei der über die Akkumulation von somatischen Mutationen in einzelnen Tumorzellen irgendwann „vollständig maligne“ Zellen generiert werden, die für den Patienten tödlich sind. Die Vorstellung war in erster Linie aus Tumormodellen geboren, bei denen die Tiere innerhalb weniger Wochen nach Tumorzelltransplantation verstarben. In Patienten wachsen Metastasen jedoch oft über mehrere Jahre, was bereits auf komplexe zelluläre Interaktionen und Entwicklungen hinweist. Daraus leiten sich folgende Forschungsaufgaben ab:

- Erforschung von Substanzen, die die Angiogenese im wachsenden Tumor beeinflussen
- Systematische Untersuchungen zur spezifischen Funktion des Immunsystems bei der Krebsentstehung und bei der Progression. Dabei gilt es zu verstehen, wie Immunsystem und Tumore sich gemeinsam entwickeln, wie Tumore die suppressiven Funktionen des Immunsystems überwinden und diese sogar als stimulatorische Impulse für sich nutzen
- Untersuchung von Tumor-Stroma-Interaktionen
- Aufklärung der Rolle humoraler Faktoren bei der Tumorphysion, insbesondere Untersuchung der Stimulation oder Inhibition metastatischer Zellkolonien durch humorale Faktoren, um den Zusammenhang von Tumorgröße und Metastasen aufzuklären. Die Entwicklung neuer Verfahrensweisen, die Proteomanalysen mit komplexen Körperflüssigkeiten (Serum) erlauben, könnte für das Verständnis der systemischen Beteiligung und für die Entwicklung von Früherkennungs- und Verlaufsparemtern wichtig werden
- Untersuchung der Bedeutung von zellulären Interaktionen zwischen verwandten und nicht verwandten Zellen und der Rolle von humoralen Faktoren für die physiologische Gewebemöostase
- Untersuchung von Alterungsmechanismen und ihres Zusammenhangs mit dem Auftreten von Krebserkrankungen

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Entwicklung erfolgreicher Therapien setzt ein adäquates Verständnis der Krebserkrankung voraus. Auf dem Gebiet der

Tumor-Wirt-Beziehung wird Krebs nicht mehr nur auf der Zellebene sondern eingebunden in ein komplexes System betrachtet. Der Übergang von der isolierten Zellbetrachtung zur Systemebene mit Fokus auf den Interaktionen zwischen Tumor und Organismus bedeutet einen Paradigmenwechsel und besitzt viel Potenzial für Innovationen. Ohne ein differenziertes Verständnis dieser Interaktionen bleibt gerade die Entwicklung neuer verbesserter Medikamente oft ein langwieriger und aufwendiger Prozess von Versuch und Irrtum. Über ein besseres Systemverständnis wird auch die Entwicklung von besseren präklinischen Modellen möglich, was letztlich zu deutlich effizienteren Screenings und kürzeren klinischen Erprobungsphasen neuer Medikamente führen wird. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass sich aufgrund eines besseren systemischen Verständnisses der Unterschiede zwischen einem Krebspatienten und einem Nicht-Krebspatienten (zelluläre Faktoren, Serummarker etc.) auch neue Chancen zur Früherkennung und zur Verlaufskontrolle ergeben werden – mit unmittelbaren Konsequenzen für die Versorgung. Die Forschungsentwicklungen im Bereich Angiogenese deuten darauf hin, dass sich auch direkte therapeutische Konsequenzen ergeben können.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Gegenwärtig lassen sich für dieses Gebiet keine spezifischen Stärken in Deutschland identifizieren. Die Publikationsleistung ist international durchschnittlich. Allerdings gibt es in Deutschland zahlreiche Arbeitsgruppen, die über die notwendigen experimentellen Voraussetzungen verfügen, um exzellente Forschungsbeiträge zu leisten. Gerade hier lässt sich mit den vorhandenen Ressourcen ein neuer Schwerpunkt definieren.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Ein verbessertes Verständnis der Progression von Tumoren in multizellulären Organismen wird nicht direkt in die industrielle Verwertung führen. Es ist jedoch zu erwarten, dass sich aus den Erkenntnissen neue Produkte (Biomarker, diagnostische Tests, Medikamente) entwickeln lassen, die dann zu wirtschaftlichen Impulsen (z. B. Gründung von Biotech-Unternehmen) führen werden.

Literaturhinweise

- de Visser, K. E., Eichten, A., Coussens, L. M. (2006). Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*, 6 (1), 24-37.
- Bissell, M. J., Labarge, M. A. (2005). Context, tissue plasticity, and cancer: are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? *Cancer Cell*, 7 (1), 17-23.
- Folkman, J. (2007). Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nature Reviews Drug Discovery*, 6 (4), 273-86.
- Campisi, J. (2005). Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*, 120 (4), 513-22.

Immuntherapie, Gentherapie und Tumorstabilisierung

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, effiziente, kostengünstige und breit einsetzbare Immun- und Gentherapien für die Krebsbehandlung zu entwickeln.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Bei Gen- und Immuntherapien kommen meist Wirkmechanismen gegen Tumorzellen zum Einsatz, die als ‚natürlich‘ gelten: vor allem die Induktion von programmiertem Zelltod (Apoptose) und die Aktivierung im Körper vorhandener Immunzellen. Die Kombination aus gezielter Erkennung von Tumorzelle, Auslösen von natürlichem Zelltod und der Stimulierung des Immunsystems durch neuartige Gen- und Immuntherapien verspricht eine besser verträgliche sowie effizientere Therapie von Krebserkrankungen. Zukünftige Forschungsaufgaben sind:

- Entwicklung neuartiger Therapieansätze, um Krebszellen gezielt zu eliminieren mithilfe von
 - Monoklonalen Antikörpern und Derivaten (z. B. Immuntoxine oder Radioimmunkonjugate)
 - Bi- und trispezifischen Antikörpern
 - Tumorstabilisierungen
 - Immunstimulatoren
 - Gentherapeutischer Einschleusung von Genen
 - Knockdown von Genen durch siRNA oder Antisense

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Immuntherapien (vorrangig monoklonale Antikörper) sind erst seit kurzem zu einer weiteren wichtigen Säule der Krebstherapie geworden, z. B. bei der Behandlung von Brustkrebs, Lymphomen und Dickdarmkrebs. Noch sind bei vielen Tumorerkrankungen solche Ansätze nicht etabliert oder noch nicht getestet worden. Auch sind bestehende Immuntherapien zurzeit sehr kostspielig, was auf hohe Produktions- und Entwicklungskosten, hohe Dosierung, sowie dem Fehlen von Generika beruht. Von einigen der oben gelisteten Ansätze wird erwartet, dass sie wesentlich wirksamer als konventionelle monoklonale Antikörper sind, was zu geringeren Produktionskosten und somit kostengünstigeren Therapien führt. Gleichzeitig werden durch die neuen Gen- und Immuntherapien zum Teil andere Wirkmechanismen induziert, die Tumorzellen eventuell noch umfassender und nachhaltiger dezimieren. Dies sollte sich positiv auf das Gesamtüberleben und das rückfallfreie Intervall nach Therapie auswirken.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Deutschland nimmt bei der Entwicklung neuartiger Immuntherapien international bereits eine konkurrenzfähige Position in den vorderen Rängen ein, die es auszubauen gilt. Derzeit sind in Deutschland viele neuartige Therapieansätze in der Entwicklung, die bereits vielversprechende Ergebnisse in klinischen Studien geliefert haben. Dazu gehören besondere Ansätze zur Tumorstabilisierung sowie hochwirksame bi- und trispezifische Antikörperderivate. Bei den vielversprechenden Ansätzen mit Nukleinsäuren sind eine globale Immunstimulierung mit Tollrezeptorliganden zu nennen sowie das Ausschalten von Genen durch siRNA. Bei den gentherapeutischen Ansätzen für die Krebsbehandlung ist noch sehr viel Entwicklungsarbeit nötig, an der sich eine hochtechnisierte Gesellschaft wie Deutschland aber unbedingt beteiligen sollte.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Innovative Gen- und Immuntherapien können bei positiver klinischer Datenlage (hohe Ansprechraten, dauerhafte Tumorkontrolle, gute Verträglichkeit) relativ schnell kommerziell entwickelt werden. Die hohe Notwendigkeit für neuartige Therapieansätze, die Krebs langfristig kontrollieren oder gar heilen, bewirkt, dass Zulassungen beschleunigt (‚fast track‘) und mit reduzierter Patientenzahl erlangt werden können. Durch die hohe Zahl bedürftiger Patienten kann das wirtschaftliche Potenzial von Gen- und Immuntherapien enorm sein. So betragen die Umsätze einer einzigen Immuntherapie zur Behandlung des Non-Hodgkin Lymphoms (monoklonaler Antikörper Rituxan) derzeit jährlich ca 2,5 Milliarden Euro.

Literaturhinweise

- Schrama, D., Reisfeld, R. A., Becker, J. C. (2006). Antibody targeted drugs as cancer therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 147-159.
- Melero, I., Hervas-Stubbs, S., Glennie, M., Pardoll, D. M., Chen, L. (2006). Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 7, 95-106.
- Bhardwaj, N. (2007). Harnessing the immune system to treat cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 117, 1130-1136.
- Acres, B., Limbacher, J. M., Bonnefoy, J. (2007). Discovery and development of therapeutic cancer vaccines. *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 10, 185-192.
- Yang, Z. R., Wang, H. F., Zhao, J., Peng, Y. Y., Wang, J., Guinn, B. A., Huang, L. Q. (2007). Recent developments in the use of adenoviruses and immunotoxins in cancer gene therapy. *Cancer Gene Therapy*, 14 (7), 599-615.

Langzeitüberleben und Therapiefolgen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Verbesserung der Diagnostik, Therapie und Prävention von Nebenwirkungen der Krebstherapie.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Für viele Tumorerkrankungen haben sich die Therapieergebnisse in den letzten Jahren wesentlich verbessert. Dadurch wandeln sich viele Krebserkrankungen von akuten in chronische Krankheitsbilder um. Das Risiko, therapiebedingte Nebenwirkungen zu erleiden, nimmt mit der Überlebenszeit zu. Zu den wichtigsten Therapiefolgen, die die Lebensqualität von Tumorpatienten beeinträchtigen, zählen erstens neurokognitive Störungen des Gehirnschädels nach Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie im Kindes- und Erwachsenenalter, zweitens Reifungsstörungen und hormonelle Störungen nach Tumortherapie im Kindesalter, sowie drittens Sekundärschäden vor allem bei/nach kombinierter Radiochemotherapie an Lunge, Speiseröhre sowie Bauchorganen bei den soliden Tumoren des Erwachsenenalters. Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Forschungsaufgaben:

- Aufklärung von Schädigungsmechanismen des Normalgewebes durch Strahlentherapie und Chemotherapie
- Entwicklung von Strategien für die Therapie und Prävention von Schäden des Normalgewebes durch Strahlentherapie und Chemotherapie

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Bisher haben sich die Forschungsbemühungen in der Onkologie im Wesentlichen darauf konzentriert, die Wirksamkeit der Tumortherapie (Strahlentherapie, Chemotherapie) zu verbessern. Erst in den letzten Jahren ist die Frage der Beeinträchtigung der Lebensqualität bei den längere Zeit überlebenden Patienten in den Vordergrund gerückt. Die Verbesserung der Lebensqualität dieser chronisch von der Krebserkrankung und ihren vielfältigen Folgen betroffenen Patienten ist ein neuer Aspekt für die Therapie. Außerdem könnte eine verbesserte Prävention von therapieassoziierten Nebenwirkungen zukünftig eine Dosisescalation der tumorspezifischen Therapie erlauben, was diese auch verbessern würde.

Aufgrund des breiten Einsatzes von Strahlen- und Chemotherapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen ist das Potenzial für die Nutzbarkeit neuer Erkenntnisse zu Diagnostik, Therapie und Prävention von therapieassoziierten Nebenwirkungen enorm. Die Zahl derzeit in Deutschland lebender

Tumorpatienten, für die bisher Behandlungsmöglichkeiten für therapieassoziierte Nebenwirkungen fehlen, ist sehr hoch. Insbesondere die Prävention kann in Zukunft dazu führen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und Kosten in den Sozialversicherungssystemen zu vermeiden.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Das Gebiet der therapieassoziierten Nebenwirkungen ist in der Wissenschaft international bisher eher vernachlässigt worden. Sowohl in den USA als auch in Deutschland wird jedoch in klinischen Studien, zum Beispiel im Rahmen der Hirntumorbehandlung und in der pädiatrischen Onkologie, zunehmend auf die Dokumentation und Quantifizierung therapieassoziiierter Schäden am Nervensystem und anderen Organsystemen geachtet, um mit den Studienergebnissen Einfluss auf die Versorgungspraxis zu nehmen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Mögliche Strategien zur Prävention und Behandlung therapieassoziiierter Nebenwirkungen werden z. T. nur über die Entwicklung spezifischer neuer Medikamente erreicht werden können, weshalb pharmazeutische Unternehmen an dieser Forschung interessiert sind. Die bisher verfügbaren Präparate haben lediglich wegen geringer Wirksamkeit keine größeren Marktanteile erzielt. Auch pharmazeutische Unternehmen, die selbst Therapeutika gegen Tumorerkrankungen entwickeln und vertreiben, haben Interesse an der Prävention therapieassoziiierter Nebenwirkungen.

Literaturhinweise

Bradley, J., Movsas, B. (2004). Radiation esophagitis: Predictive factors and preventive strategies. *Seminars in Radiation Oncology*, 14, 280-286.

Cavaliere, R., Schiff, D. (2006). Neurologic toxicities of cancer therapies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 6, 218-226.

Duffner, P. K. (2004). Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist*, 10(6), 293-310.

Kong, F. M., Ten, Haken R., Eisbruch, A., Lawrence, T. S. (2005). Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis. *Seminars in Oncology*, 32 (2 Suppl 3), S42-S54.

Yeh, E. T., Tong, A. T., Lenihan, D. J., Yusuf, S. W., Swafford, J., Champion, C., Durand, J. B., Gibbs, H., Zafarmand, A. A., Ewer, M. S. (2004). Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*, 109, 3122-3131.

Clinical Genomics: Implementierung von diagnostischen Methoden in Studien; prädiktive und prognostische genetische und transkriptionelle Muster (Signaturen)

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel der klinischen Genomik ist die Implementierung von modernen Hochdurchsatztechnologien der Genomforschung in klinische Studien zu Krebs. Zu den Hochdurchsatztechnologien gehören die Erstellung von Genexpressionsprofilen (DNA-Microarray-Technologie), die Analyse von Einzelnukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNP) und DNA copy number alterations (array CGH), Proteomik, Analyse von Mikro-RNA-Profilen, umfassende Analyse des Methylierungsstatus und verschiedene andere Technologien (Phosphatomik, Cytomik), insbesondere auch die Analyse epigenetischer Veränderungen in Tumor-Genomen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

- Molekulare Analysen von Tumorproben aus prospektiven klinischen Krebsstudien unter Einsatz moderner Hochdurchsatzverfahren (DNA-Microarrays, SNP-Analysen etc.)
- Suche nach Krebs-Suszeptibilitätsgenen durch Sequenzierung bestimmter Gene aus Tumorgewebe des Patientenkollektivs der Studien bzw. von zusätzlichen, größeren Populationen
- Umfassende parallele Analyse von Veränderungen der Tumor- und Keimbahn-DNA nach dem Vorbild des US-amerikanischen Cancer Genome Atlas-Projektes (TCGA-Project). In diesem Zusammenhang sollten auch epigenetische Veränderungen analysiert werden.

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze in Forschung oder Versorgung

In zahlreichen Publikationen wurde in retrospektiven Analysen gezeigt, dass mit modernen Hochdurchsatzverfahren Tumorentitäten auf molekularer Ebene besser definiert und prognostisch relevante Subgruppen herausgearbeitet werden können. Die prognostische Relevanz molekularer Marker muss jedoch an Studienkollektiven von Tumorpatienten validiert werden, da nur in diesen Kollektiven eine standardisierte Therapie erfolgt. Die Untersuchungen werden zur Entwicklung neuer molekularer Marker für die Diagnostik, Früherkennung und Detektion einer minimalen Resterkrankung (MRD) führen. Diese Erkenntnisse lassen sich in neue Testverfahren umsetzen, welche industriell verwertbar sind. Die Identifikation neuer Zielmoleküle, die für die Entstehung bestimmter Tumoren von entscheidender Bedeutung sind, wird die Entwicklung neuer Medikamente spürbar stimulieren.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Prospektive Krebsstudien in Deutschland zählen bei einigen Tumoren zur internationalen Spitze (z. B. Leukämien, Lymphome), sodass sich diese Kollektive sehr gut für eine molekulare Analyse der Tumorproben eignen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

„Clinical Genomics“ bieten herausragende Chancen für die Entwicklung neuer Testverfahren (z. B. zur Bestimmung neuer molekularer Marker) und insbesondere für die Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapeutika. Dafür stehen in Deutschland zahlreiche Industriepartner zur Verfügung, die auf diesen Gebieten eine ausgewiesene Expertise besitzen. Das internationale Marktpotenzial ist sehr groß.

Literaturhinweise

- Sears, C., Armstrong, S. A. (2007). Microarrays to identify new therapeutic strategies for cancer. *Advances in Cancer Research*, 96, 51-74.
- Ludwig, J. A., Weinstein, J. N. (2005). Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nature Reviews Cancer*, 5(11), 845-856.
- Irish, J. M., Kotecha, N., Nolan, G. P. (2006). Mapping normal and cancer cell signalling networks: towards single-cell proteomics. *Nature Reviews Cancer*, 6(2), 146-155.
- Petricoin, E. F., Belluco, C., Araujo, R. P., Liotta, L. A. (2006). The blood peptidome: a higher dimension of information content for cancer biomarker discovery. *Nature Reviews Cancer*, 6(12), 961-967.

Innovative Bildgebung

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Innovative Bildgebungsmodalitäten und -techniken ermöglichen es, neben der Morphologie (*in vivo* Patho-Anatomie) funktionelle und molekulare Gewebe- und Organparameter bei Krebserkrankungen sichtbar zu machen. Wenn es gelingt, die Erkenntnisse der „*in vivo* Molekularbiologie“ als „molekulare Bildgebung“ diagnostisch nutzbar zu machen, können Tumorerkrankungen früher entdeckt und genauer charakterisiert sowie Therapieeffekte sensitiver und exakter gemessen werden. Methodische Entwicklungen der morphologischen, funktionellen und molekularen Bildgebung (Biomedical Imaging) lassen für die Tumormedizin folgende, neue Forschungsaufgaben bzw. -ziele erkennen:

- Krankheitsbilder vor einer klinischen Manifestation zu erfassen
- Erkrankungen zu phänotypisieren (biologisch aggressive versus weniger aggressive Tumorerkrankungen)

- Krankheitsrisiken zu erkennen und einzuschätzen (Wahrscheinlichkeit und Zeitpunkt eines Risikoeintritts)
- Nichtinvasive Surrogatparameter für Histomorphologie und Stoffwechsel bereitzustellen
- Arzneimittelwirkungen direkt am therapeutischen Angriffspunkt zu messen (Alternative zu herkömmlichen zeitaufwendigen und kostenintensiven Studiendesigns)
- Die formale (und eventuell auch kausale) Pathogenese von Krankheitsprozessen aufzuklären
- Substanzen für die medikamentöse Therapie zu identifizieren
- Bildgesteuerte Behandlungsmethoden zu entwickeln, die entweder als minimalinvasive Interventionen einen herkömmlichen Eingriff (mit höheren Kosten, höherer Komplikationsrate und demzufolge restriktiverer Indikationsstellung) ersetzen oder als prinzipiell neue Therapieoption (ohne Konkurrenzstellung gegenüber einem konventionellen Behandlungskonzept) dem Patienten nützen

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Moderne Bildgebungsmethoden wie Flachdetektor-Radiographie, hochaufgelöster Ultraschall, Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT), Magnetresonanz-Verfahren (MRI), Positronenemissionstomographie (PET), Magnetenzephalographie (MEG), optische Bildgebungsverfahren (zum Beispiel Nah-Infrarot-Fluoreszenz-Bildgebung) und Kombinationen von Techniken (Hybridverfahren) erlauben in unterschiedlichem Ausmaß Untersuchungen an der Zelle, am Tiermodell und am Patienten. Die nachfolgend genannten Kernprojekte sollten mithilfe weiterentwickelter Technologieplattformen für makro-/mikromorphologische, funktionelle und molekulare Bildgebung vorrangig bearbeitet werden:

- Schwerpunkte der Grundlagenforschung und Methodenentwicklung
 - Entwicklung neuer, dedizierter Kontrastmittel (Optik, MR)
 - Hardware-Entwicklung
 - Aufklärung biologischer Systeme (Grundlagenwissenschaft)
 - Entwicklung quantitativer Mess- und Auswertungsverfahren für Tumorerkrankungen
- Klinische Forschungsschwerpunkte
 - Entwicklung sensitiver Surrogatparameter zur Tumorerkennung und -klassifizierung sowie zum Therapiemonitoring mittels parametrischer Bildgebungsverfahren
 - Fortentwicklung quantitativer Messmethoden in der Bildgebung
 - Präzisierung der Gewebecharakterisierung (zum Beispiel durch Target-affine Kontrastmittel zur Rezeptormarkierung)

- systematischer Einsatz unterschiedlicher bildgebender Verfahren (ohne/mit Röntgenstrahlen) zur Entdeckung präklinischer Tumorerkrankungen im Bereich der onkologischen Erkrankungsschwerpunkte (Screening)
- Entwicklung von Verfahren entweder als Ersatz für herkömmliche invasive Diagnostik oder als weiterführende (neue) diagnostische Option (zum Beispiel CT-Colonographie, Darstellung der Tumorangiogenese)
- Objektivierung funktioneller und metabolischer Erkrankungsparameter
- Etablierung neuer und Fortentwicklung schon eingesetzter bildgesteuerter Interventionen (Erweiterung von Therapieoptionen, Senkung der Therapieinvasivität und damit des therapiespezifischen Risikos)

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Moderne bildgebende Verfahren ermöglichen es, biologische Systeme und deren pathologische Varianten auf makroskopischem, mikroskopischem, funktionellem und molekularem Niveau darzustellen und relevante pathologische Phänomene zu quantifizieren. Insbesondere die funktionelle molekulare Bildgebung ist ein sehr innovatives und wichtiges Entwicklungsfeld, das sowohl versorgungs- als auch industrie-relevant ist. So wird die Anwendung der Entwicklungen im Bereich der bildgebenden Verfahren das Verständnis der Tumorbio-logie und das klinische Management von Tumorerkrankungen wesentlich beeinflussen. Durch die neuen Techniken und durch entsprechend validierte diagnostische und therapeutische Verfahren kann die Mortalität gesenkt werden.

Eine verbesserte Früherkennung wird auch die Kosten für das Gesundheitssystem verringern.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Struktur des deutschen Hochschulsystems bietet ideale Bedingungen für translationale Forschung auf dem Gebiet der Bildgebung. Voraussetzung ist eine fächerübergreifende Verbindung grundlagenorientierter Wissenschaftler mit an ausgewählten Standorten realisierbaren, zentralen und technisch hervorragend ausgestatteten Bildgebungszentren an Kliniken. Diese Zentren erproben die Verbindung von zellulärer und tierexperimenteller Bildgebung und setzen sie bis zum klinischen Einsatz um. Bereits jetzt ist Deutschland im Bereich der Bildgebung führend und liefert viele wissenschaftliche Impulse. Die Weiterentwicklung von bildgebenden Verfahren ist auch für viele andere Krankheitsbereiche und für F&E-Fortschritte in der Biotechnologie von großer Bedeutung.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Angesichts der rasanten Geschwindigkeit technischer Entwicklungen und der in Verbindung damit in relativ kurzen Zeitabständen jeweils notwendigen Neuinvestitionen sind kontinuierliche Kooperationen zwischen der Wissenschaft und medizintechnischen Industrieunternehmen notwendig. Das Projekt birgt ein großes Potenzial für die industrielle Verwertung durch führende Medizingerätehersteller, insbesondere Großgerätehersteller und für neue Patentierungen. Im Bereich der zellulären und tierexperimentellen Bildgebung wird eine Zusammenarbeit mit kleinen und mittleren Unternehmen wichtig.

Literaturhinweise

Hendee, W. R. et al. (2002). The National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering: History, Status and Potential Impact. *Radiology*, 222, 12-18.

Biomedical Imaging Research Workshop: Report and Recommendations (2003). *Academic Radiology*, 10, 882-886.

Webseite des National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB): <http://www.nibib.nih.gov/HomePage>

4.5.2. Weitere wichtige Themen**Molekulare Parameter für Therapieansprechen und Outcome, molekulare Marker und/oder Surrogatmarker für Monitoring, Entwicklung von Outcome Kriterien****Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe
Ziel**

Ziel ist die Entwicklung molekular orientierter Therapieansätze für eine individualisierte Behandlung von Krebspatienten. Hierfür müssen klinische Studien zukünftig grundsätzlich entsprechend standardisierte Parameter beinhalten, die geeignet sind:

- Das Ansprechen der Tumorthherapie vorherzusagen
- Erfolge der Tumorthherapie zuverlässig zu messen
- Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease) zuverlässig zu erkennen
- Lebensqualität und Symptomkontrolle differenzierter und patientenbezogen zu messen
- Individualisierte Therapien systematisch zu unterstützen

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die Identifizierung von molekularen Prozessen in Tumoren, die für ihre Entstehung, Progression und/oder Metastasierung verantwortlich sind, eröffnet neue Therapiemöglichkeiten. Neue zellbiologische und molekularbiologische Methoden

sind notwendig, um festzustellen, ob eine bestimmte Therapie bei einem Tumorpatienten zum Erfolg führt. Hierfür sind folgende Schritte erforderlich:

- Entwicklung eines prätherapeutischen Screenings für molekulare Zielstrukturen
- Entwicklung von Parametern bzw. Markern, die ein Therapieansprechen und/oder die Voraussage eines Behandlungszieles ermöglichen
- Definition einer erfolgreichen Therapie
- Schaffung neuer Zugangsmöglichkeiten zum primären Tumormaterial des Patienten, das ad hoc molekular und zellbiologisch untersucht werden kann
- Etablierung von Parametern, die die Lebensqualität zuverlässig messen

Begründung der Empfehlung**Innovatives Potenzial**

Neue Parameter können helfen, die Therapieauswahl zu optimieren und effizienter zu gestalten. Insbesondere können sie dazu beitragen, eine stärker auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Behandlung zu entwickeln, die ein möglichst gutes Outcome hinsichtlich Überleben und Lebensqualität bewirkt. Die molekular individualisierte Tumorthherapie kann außerdem als Schrittmacher für ähnliche Entwicklungen bei anderen Krankheiten mit fehlgeleiteter Signaltransduktion fungieren. Neue Parameter für Lebensqualität und Symptomkontrolle haben potenziell Relevanz auch für andere nichtonkologische Erkrankungen (z. B. HOPE Dokumentation palliativmedizinisch relevanter Problembereiche oder das Messinstrument SAHD-D für die unterschiedlichen Intensitäten eines Todeswunsches, das derzeit im Kölner Teil des DFG-geförderten Projektes „Das Lebensende gestalten“ entwickelt wird).

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Erkenntnisse von Therapiestudien mit diesen neuen Parametern haben direkten Einfluss auf die Auswahl von Therapien. Parameter, die als Surrogatmarker für Krankheitsaktivität und Lebensqualität entwickelt und herangezogen werden, können auch für andere schwere chronische Erkrankungen von Bedeutung sein (z. B. HOPE, SAHD-D, s.o.). Durch effektiveren Einsatz therapeutischer Maßnahmen bestehen außerdem Möglichkeiten, die Kosteneffektivität zu erhöhen.

Stärken in Deutschland und Herausforderungen

Die molekularbiologische Krebsforschung ist in Deutschland sehr gut entwickelt. Im Bereich der klinischen Onkologie werden für verschiedene Patientengruppen international ausgewiesene klinische Studien zur Behandlung verschiedener Tumorentitäten in standardisierter Weise durchgeführt. Deutschland bietet aufgrund der Stärke der molekularen onko-

logischen Forschung sowie der klinischen Onkologie und der Stärke der pharmazeutischen Industrie gute Voraussetzungen dafür, dass es in diesem Bereich zukünftig an der internationalen Spitze der Forschung stehen kann.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Partner in der pharmazeutischen Industrie können die Wirksamkeit neuer therapeutischer Prinzipien testen. Durch systematische Analyse individueller molekularer Prognoseparameter, Parameter für Monitoring und/oder Surrogatmarker kann die Pharmaindustrie neue Tests entwickeln und vertreiben. Aktuell interessieren sich bereits zahlreiche große Pharmaunternehmen für diesen Forschungsbereich.

Literaturhinweise

Borasio, G. D., Voltz, R. (2005). Palliative care in neurology. *Journal of Palliative Care*, 21, 188-189.

Breitbart, W., Rosenfeld, B., Pessin, H., Kaim, M., Funesti-Esch, J., Galiotta, M., Nelson, C. J., Brescia, R. (2000). Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. *The Journal of the American Medical Association*, 284, 2907-2911.

Gartner, J., Voltz, R., Golla, H., Ostgathe, C. (2006). Pain and symptom management in palliative care. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 49 (11), 1097-1103.

Nauck, F., Ostgathe, C., Klaschik, E., Bausewein, C., Fuchs, M., Lindena, G., Neuwöhner, K., Schulenberg, D., Radbruch, L. (2004). Working Group on the Core Documentation for Palliative Care Units in Germany. *Drugs in palliative care: results from a representative survey in Germany. Palliative Medicine*, 18(2), 100-107.

Radbruch, L., Ostgathe, C., Elsner, F., Nauck, F., Bausewein, C., Fuchs, M., Lindena, G., Neuwöhner, K., Schulenberg, D. (2004). What is the profile of palliative care in Germany. Results of a representative survey. *Schmerz*, 18 (3), 179-188.

Rosenfeld, B., Breitbart, W., Galiotta, M., Kaim, M., Funesti-Esch, J., Pessin, H., Nelson, C. J., Brescia, R. (2000). The schedule of attitudes toward hastened death: Measuring desire for death in terminally ill cancer patients. *Cancer*, 88(12), 2868-2875.

Genetische Instabilität, Epigenetik und Genregulation in Tumorzellen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist ein besseres Verständnis der Pathomechanismen bei Krebs unter besonderer Berücksichtigung der genetischen Instabilität und Genregulation, insbesondere der epigenetischen Genregulation, um auf dieser Basis neue Medikamente zu entwickeln.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Zusätzlich zu den bekannten menschlichen Genen, die für Proteine kodieren, existiert eine möglicherweise ebenso große Zahl nicht kodierender Gene, die in RNA transkribiert wird. Diese nicht kodierenden Gene regulieren die Genexpression über verschiedene anti-sense-RNA vermittelte Mechanismen, einschließlich der sogenannten Mikro-RNAs. Ihr Beitrag zur Entwicklung von Krebs ist bisher nur für wenige Beispiele ansatzweise gezeigt. Diese Mechanismen schließen alternatives Splicing und epigenetische Regulation ein.

Die Analyse genomischer Veränderungen in Tumorzellen hat wesentlich zum Verständnis der Ätiologie, der Progression und des klinischen Verhaltens von Tumoren beigetragen und letztlich zur Entwicklung einer Reihe erfolgreicher neuer Medikamente geführt. Diese Medikamente sind gegen spezifische Zielmoleküle gerichtet, welche im Tumor charakteristisch verändert vorliegen. Die Untersuchungen dienen auch einem grundlegenden Verständnis der Rolle von spezifischen Genmutationen, die zu malignem Wachstum beitragen, gegenüber Mechanismen, die zu einer generellen genetischen Instabilität führen (z. B. chromosomale Instabilität, Mikrosatelliteninstabilität). In jüngster Zeit wurde deutlich, dass jede Tumorzelle wahrscheinlich mehr als 100 Punktmutationen in ihrem Genom trägt, ohne dass jedoch verstanden wäre, in welchem Maße diese Mutationen auch in kodierenden DNA-Regionen kausale Funktionen haben oder eher unbedeutend sind. Insbesondere die epigenetische Genregulation ist hinsichtlich ihres Beitrags zur Entstehung und Ausbreitung von Tumorzellen lange Zeit stark unterschätzt worden. Heute sind mehr epigenetische Läsionen bekannt, die für einen bestimmten Tumortyp charakteristisch sind, als entsprechende Genmutationen. So belegen die unterschiedlichen Häufigkeiten im Spektrum von Tumoren in verschiedenen Teilen der Weltbevölkerung – und die Anpassung dieser Spektren an die Situation des Wohnlandes nach der zweiten Generation von Emigranten – einen deutlichen Einfluss von Umweltfaktoren auf die Tumorzinzidenz. Solche Einflüsse können sich in aller Regel nicht in genetischen, wohl aber in epigenetischen Veränderungen niederschlagen. Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Forschungsaufgaben:

- Untersuchung der Bedeutung der RNA-vermittelten Genregulation für die Krebsentstehung unter Einsatz neuer Technologien der Genom- und Proteomforschung und mit Berücksichtigung der Informationen aus dem Human-genom-Projekt
- Untersuchung der Rolle der epigenetischen Genregulation bei der Krebsentstehung

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Durch diese Arbeiten werden neue therapeutische Zielmoleküle definiert, wie sie zurzeit beispielsweise bereits mit den DNA-Methyltransferasen und den Histon-Deacetylasen erfolgreich in der präklinischen und klinischen Situation getestet werden.

Therapeutische Ansätze auf der Ebene der Genregulation und der epigenetischen Kontrolle haben den Vorteil, dass sie reversibel sind und daher therapeutisch flexibel genutzt werden können. Sie bieten somit neue Therapieoptionen, die weit über gegenwärtige Behandlungsmöglichkeiten hinausgehen. Neben den therapeutischen Ansätzen ist auch die Identifizierung von neuen prädiktiven und prognostischen Profilen auf der Basis epigenetischer Veränderungen ein wichtiger Aspekt, um risikoadaptierte Therapieentscheidungen zu treffen. Ergebnisse aus diesem Schwerpunkt können wesentlich zu einem Rückgang der Morbidität und der Mortalität führen. Außerdem wird die Bearbeitung dieser Frage zu einem grundlegenden Verständnis der Mechanismen für eine Vielzahl von Erkrankungen (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Stoffwechselstörungen) führen, von denen die Krebserkrankung nur eine, allerdings in ihrer Bedeutung besonders herausragende ist.

Stärken in Deutschland und Herausforderungen

Deutschland hat auf dem Gebiet der Genomforschung inzwischen einen international anerkannten Status. Bei der Erforschung der Genregulation und Epigenetik gibt es in Deutschland einige Arbeitsgruppen, die zur internationalen Spitze gezählt werden können. Eine Verbindung dieser Expertisen in einem Schwerpunkt für die Untersuchung von Krebserkrankungen würde zu Synergien führen und einen wichtigen Schritt zur weiteren Profilierung der Krebsforschung in Deutschland bedeuten.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Aufgrund neuer Optionen für Diagnostik, Prognose und Therapie hat das Thema großes Potenzial für eine wirtschaftliche Verwertung. Dies betrifft insbesondere die Pharmaindustrie in Deutschland. Für eine Umsetzung von den Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung bis in die Klinik scheinen KMU auf dem biomedizinischen Sektor geeignet zu sein. Einige deutsche KMU haben die Epigenetik für die Entdeckung prädiktiver oder prognostischer Profile bzw. neuer Zielmoleküle bereits als wesentlichen Faktor in ihre Businesspläne aufgenommen.

Literaturhinweise

Esteller, M. (2006). Epigenetics provides a new generation of oncogenes and tumour-suppressor genes. *British Journal of Cancer*, 94, 179-183.

Lyko, F., Brown, R. (2005). DNA Methyltransferase Inhibitors and the Development of Epigenetic Cancer Therapies. *Journal of the National Cancer Institute*, 97, 1498-1506.

Andersons, K. C. (2005). Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action - similarities and differences. *Seminars in Hematology*, 42, 3-8.

Laird, P. W. (2005). Cancer Epigenetics. *Human Molecular Genetics*, 14, 65-76.

Mai, A., Massa, S., Rotili, D., Cerbara, I., Valente, S., Pezzi, R., Simone, S., Ragno, R. (2005). Histone deacetylation in epigenetics: An attractive target for anticancer therapy. *Medical Research Reviews*, 25, 261-309.

Methoden für die lokale Tumordestruktion einschließlich bildgesteuerter Therapien**Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe****Ziel**

Ziel ist es, Technologien zur schonenderen Lokalthherapie für nahezu alle Krebsarten mit soliden Tumoren zu entwickeln.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Methoden der minimalinvasiven Chirurgie (MIC), robotergesteuerten bzw. -assistierten Chirurgie, minimalinvasive radiologische Maßnahmen und moderne Formen der Strahlentherapieplanung und -durchführung wurden in den letzten Jahren speziell für eine verbesserte lokale Therapie bei Krebserkrankungen weiterentwickelt. Vor diesem Hintergrund sollen

- chirurgische Maßnahmen optimiert und
- die Radiotherapie mithilfe bildgesteuerter Therapien verbessert werden.

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Die wesentliche Innovation stellt die Entfernung von gutartigen und bösartigen Tumoren mit einer deutlich geringeren Belastung für den Patienten dar. Die Verbesserung der lokalen Therapieverfahren soll dabei insbesondere die therapieassoziierte Morbidität reduzieren. Chirurgische Maßnahmen mit höherer Zielgenauigkeit und spezifischere Radiotherapien verringern Nebenwirkungen an nicht betroffenen Organen deutlich. Geht man von einer Erhöhung der Behandlungsintensität im direkten Tumorbereich bei insgesamt gleichbleibender Strahlendosis aus, ist eine Verbesserung der Heilungsraten zu erreichen. Die Gesamtkosten der Behandlung verringern sich, da insbesondere Kosten für langwierige Nachbehandlungen und Rehabilitationsmaßnahmen geringer ausfallen. Außerdem wird der Patient schneller wieder gesund und arbeitsfähig.

Durch die Technik der bildgesteuerten Therapie, die sowohl für die Radiotherapie als auch in der Feinsteuerung chirurgischer Eingriffe eingesetzt werden kann, lassen sich begleitende Krankheitsereignisse grundsätzlich früher als ohne Bildgebung erkennen und damit auch früher behandeln. Beispiele hierfür sind traumatische und entzündliche Veränderungen der Weichteile und der Knochen, die so erkannt und therapiert werden können.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In vielen Bereichen der minimalinvasiven und robotergesteuerten Chirurgie sowie der modernen Strahlentherapie und minimalinvasiver Radiologie befindet sich Deutschland in einer Vorreiterrolle. Beispiele hierfür sind die intensitätsmodulierte Strahlentherapie und die Radiotherapie mit Ionenstrahlen. Einer der wesentlichen Gründe liegt darin, dass medizintechnische Entwicklungen und die Weiterentwicklung von Verfahren in der klinischen Anwendung an einer Reihe von Universitäten einen Forschungsschwerpunkt darstellen. Ergänzend dazu bestehen vielfach enge Kooperationen mit kleinen und größeren Unternehmen. Deshalb können technische und verfahrensbezogene Neuerungen im Rahmen von klinischen Studien getestet und schnell umgesetzt werden.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Das Schwerpunktthema hat ein hohes wirtschaftliches Potenzial. Erwartbare Ergebnisse lassen vielfältige Anwendungsmöglichkeiten erkennen. Für die Realisierung sind sowohl große Firmen, mittelständische Unternehmen der Medizintechnik als auch kleine Ausgründungen der Universitäten als Partner denkbar. Aufgrund der Besonderheiten medizintechnischer Entwicklungen mit elektronischen und mechanischen Komponenten und auch im Bereich der Softwareentwicklung ergeben sich durchaus auch Möglichkeiten für KMU.

Evaluation und Weiterentwicklung von Screeningverfahren und Früherkennung

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel der Forschungsaufgabe ist es, Screeningverfahren und Früherkennungsprogramme für Krebs zu verbessern.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

- Die in Deutschland bereits bestehenden Früherkennungsprogramme für Brust-, Darmkrebs und Zervixkarzinom evaluieren
- Überprüfen, ob Früherkennungsprogramme für Haut- und Prostatakrebs zur Mortalitätsreduktion beitragen

- Neue Verfahren zur Früherkennung von Krebs (z. B. Lungenkrebs) weiterentwickeln und evaluieren

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung und Versorgung

Eine verbesserte Früherkennung reduziert die Mortalität. Außerdem senkt das Abschaffen von nicht effektiven Maßnahmen die Kosten. Wissenschaftliche Erkenntnisse über Screeningverfahren und Früherkennungsprogramme könnten darüber hinaus die öffentliche Diskussion versachlichen. Die Evaluation des Neuroblastom-Screenings in einer quasirandomisierten Studie in Deutschland zeigt, wie wichtig derartige Studien sind: Aus ihr geht hervor, dass die Einführung eines Früherkennungsprogramms derzeit nicht zu einer Reduktion der Mortalität und auch nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen würde.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In Deutschland mangelt es an Bewertungsstudien für Screeningverfahren und Früherkennungsprogramme. Deutschland hätte damit die Chance, den Anschluss an die internationale Forschung zu finden. Da die deutsche Gesundheitspolitik zunehmendes Gewicht auf Prävention und Vorsorgeprogramme legt, bieten sich hier auch besondere Chancen, vor der Einführung von Früherkennungsmaßnahmen Evaluationsprogramme anzustoßen und durchzuführen. Bei der Evaluierung des Neuroblastom-Screenings sind die Ergebnisse der deutschen Studie z. B. international relevant.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die pharmazeutische Industrie hat ein sehr großes Interesse daran, Screeningverfahren zur Krebsfrüherkennung zu entwickeln.

Literaturhinweise

Mittendorf, T., Petry, K. U., Iftner, T., Greiner, W., von der Schulenburg, J. M. (2003). Economic evaluation of human papillomavirus screening in Germany. *The European Journal of Health Economics*, 4(3), 209-215.

Petry, K. U., Menton, S., Menton, M., van Loenen-Frosch, F., de Carvalho Gomes, H., Holz, B., Schopp, B., Garbrecht-Buettner, S., Davies, P., Boehmer, G., van den Akker, E., Iftner, T. (2003). Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer*, 88(10), 1570-1577.

Berrington de Gonzalez, A., Reeves, G. (2005). Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *British Journal of Cancer*, 93(5), 590-596.

Pasetto, L. M., Monfardini, S. (2007). Colorectal cancer screening in elderly patients: When should be more useful? *Cancer Treatment Reviews*. [Epub ahead of print].

Dehavenon, A. (2007). CT screening for lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 356(7), 745-746, author reply 746-747.

Palliativmedizin: Kernsymptome, psychosoziale und spirituelle Begleitung und Entscheidungen am Lebensende

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Optimierung der Versorgung von Tumorpatienten, wenn das primäre Therapieziel der Lebensverlängerung nicht mehr realistisch erscheint und die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund der Bemühungen steht.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Um dieses Ziel zu erreichen, müssen in drei wesentlichen Bereichen neue Erkenntnisse gewonnen werden:

- Behandlung von Kernsymptomen (z. B. Schmerzen, Fatigue, Schwäche - Kachexie, Atemnot, gastrointestinale Symptome, Delir). Um die medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlung zu optimieren, muss verstärkt Grundlagenforschung zur Pathophysiologie der Kernsymptome und zu molekularen Wirkmechanismen der Therapeutika geleistet werden. Außerdem müssen die Hindernisse aufgedeckt werden, welche die Umsetzung von neuen Erkenntnissen in die Praxis verzögern.
- Psychosoziale und spirituelle Begleitung. Die Bedeutung der psychosozialen und spirituellen Begleitung für die Lebensqualität von Palliativpatienten und ihren Angehörigen ist in den letzten Jahren immer deutlicher zu Tage getreten und Gegenstand erster wissenschaftlicher Untersuchungen geworden. Sie reichen aber noch nicht aus, um eine entsprechende Begleitung als Teil der stationären oder ambulanten Versorgung breit anbieten und leisten zu können.
- Therapieentscheidung: Um die Entscheidungsfindung zur Therapiezieländerung oder -ergänzung im Rahmen der palliativmedizinischen Versorgung zu optimieren und patientenorientierter zu gestalten, muss vermehrt grundlegendes Wissen zum Zusammenspiel wichtiger Parameter in der Routineversorgung generiert werden: „shared decision making“, Patientenkompetenz, Arztkompetenz, Patientenverfügungen, Ermittlung des mutmaßlichen Willens, Bedürfnisse der Angehörigen, Gegebenheiten des Versorgungssystems.

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung und Versorgung

Die palliativmedizinische Forschung ermöglicht Verbesserungen in einer Krankheitsphase, die bisher nicht Schwerpunkt der medizinischen Forschung war, für die Patienten und Angehörigen jedoch eine besonders belastende Situation darstellt. Gerade hier machen sich Hürden wie sektorenbezogene Organisation, fehlende Aus- und Fortbildung sowie fehlende Forschung für die Betroffenen direkt bemerkbar. Somit steht

auch zu erwarten, dass Fortschritte in diesem Bereich rasch eine Verbesserung der Versorgung nach sich ziehen können. Die palliativmedizinische Forschung ist sehr relevant für die Versorgung in der Onkologie, aber auch in anderen Krankheitsgebieten, zum Beispiel der Neurologie und der Kardiologie. Das Potenzial für den direkten Nutzen von Patienten und ihren Angehörigen ist sehr hoch. Hierfür ist es wichtig, sektorübergreifendes Zusammenarbeiten zu etablieren.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Auch wenn die palliativmedizinische Forschung – historisch bedingt – derzeit vor allem Impulse aus Großbritannien erhält, so bieten die dynamische Entwicklung des Gebietes in den letzten Jahren in Deutschland und die Stärke der onkologischen Forschung gute Voraussetzungen dafür, dass in diesem Bereich auch aus Deutschland wesentliche Forschungsbeiträge zu erwarten sind.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Erkenntnisse dieser Forschung haben ggf. direkte Auswirkungen auf das Angebot von Dienstleistungen in der Versorgung final kranker Menschen.

Literaturhinweise

Mularski, R. A., Curtis, J. R., Billings, J. A., Burt, R., Byock, I., Fuhrmann, C., Mosenthal, A. C., Medina, J., Ray, D. E., Rubenfeld, G. D., Schneiderman, L. J., Treece, P. D., Truog, R. D., Levy, M. M. (2006). Proposed quality measures for palliative care in the critically ill: a consensus from the Robert Wood Johnson Foundation Critical Care Workgroup. *Critical Care Medicine*, 34 (11 Suppl), S404-411.

Dorman, S., Byrne, A., Edwards, A. (2007). Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliative Medicine*, 21 (3), 177-191

Hudson, P. L., Kristjanson, L. J., Ashby, M., Kelly, B., Schofield, P., Hudson, R., Aranda, S., O'Connor, M., Street, A. (2006). Desire for hastened death in patients with advanced disease and the evidence base of clinical guidelines: a systematic review. *Palliative Medicine*, 20(7), 693-701.

Kaasa, S., Hjermstad, M. J., Loge, J. H. (2006). Methodological and structural challenges in palliative care research: how have we fared in the last decades? *Palliative Medicine*, 20(8), 727-734.

McPherson, C. J., Wilson, K. G., Murray, M. A. (2007). Feeling like a burden to others: a systematic review focusing on the end of life. *Palliative Medicine*, 21(2), 115-128.

Psychoonkologische Versorgungsforschung

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Validierung und Verbesserung des Angebots in der psychoonkologischen Versorgung.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Gegenstand der Forschungsarbeiten sind die

- Ermittlung des Bedarfs für psychoonkologische Angebote
- Entwicklung und Erprobung valider Instrumente für die klinische Diagnostik zur Identifikation von komorbiden psychischen Störungen
- Prüfung unterschiedlicher Versorgungsangebote psychoonkologischer Interventionen und deren Wirksamkeit und Effizienz unter Routinebedingungen

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Mit Forschungen in diesem Bereich können wesentliche Impulse in der Versorgungsforschung und in der Zusammenarbeit klinischer und nichtklinischer Fächer angestoßen werden. Dabei zielt diese Forschung auf die Schaffung von Evidenz in einem Feld, in dem dafür noch wenige Grundlagen gelegt sind. Damit werden zugleich wesentliche Voraussetzungen einer breiten bedarfsgerechten Implementierung psychoonkologischer Angebote in der Routineversorgung geschaffen.

National wie international fehlen bisher diagnostische und Interventionsstudien, die die Übertragbarkeit von bisher erarbeiteten Verfahren auf die Routineversorgung bestätigen oder korrigieren.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

International ist für psychoonkologische Interventionen die Verbesserung von lebensqualitätsbezogenen Parametern in kontrollierten Studien inzwischen sehr gut belegt. In Deutschland besteht bezüglich kontrollierter Studien ein erhebliches Defizit. An einer Reihe von Universitätskliniken gibt es jedoch inzwischen eine gut ausgebaute Infrastruktur für psychoonkologische Versorgung, die die Durchführung von versorgungsbezogenen Untersuchungen ermöglicht.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Kliniken können durch eine Optimierung der Versorgungsangebote ihre Konkurrenzfähigkeit steigern.

Literaturhinweise

Koch, U., Weis, J. (Hrsg). (1998). Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung. Stuttgart: Schattauer.

Holland, J. C., Breitbart W. (Eds). (1998). Psycho-Oncology. New York: Oxford University Press.

Holland, J. C., Lewis, S. (200). The Human Side of Cancer: Living With Hope, Coping With Uncertainty, New York: Harper Collins.

Grundlagen und Wirksamkeit komplementärer Therapieverfahren und Naturstoffe**Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe****Ziel**

Ziel ist es, die Wirkmechanismen von Komplementär- und Phytotherapien aufzuklären.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Phytotherapeutika (sowohl phytotherapeutische Mono- wie auch Kombinationspräparate) sind komplexe Arzneimittel mit multiplen strukturellen und funktionellen Zusammenhängen ihrer vielfältigen Inhaltsstoffe. Wirkstoffe sind nicht Einzelsubstanzen sondern die jeweiligen Vielstoffgemische. Erst durch diesen vielstofflichen Synergismus sind die Präparate wirksam. Solche Therapien lassen sich als „multi-target drugs“ oder „multi-target combinatorial therapies“ charakterisieren (im Gegensatz zu single-target drugs). Häufig besitzen „multi-target drugs“ nur relativ geringe Bindungsaffinitäten. Das Prinzip der synergistischen Vielstoffgemische und die niedrige Bindungsaffinität könnten unter anderem die relative Seltenheit und das eingeschränkte Spektrum unerwünschter Wirkungen erklären. Die komplexen Wirkungsmechanismen lassen sich mit Netzwerkmodellen erklären. Solche Modelle lassen darauf schließen, dass – vor allem bei multikausalen und multifaktoriellen Erkrankungen – partielle Hemmung und/oder partielle Aktivierung wirksamer und sinnvoller sein können als eine vollständige Hemmung bzw. Aktivierung eines einzelnen Targets. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Erforschung der Wirkmechanismen von Komplementär- und Phytotherapie
- Untersuchungen zur Komplementär- und Phytotherapie in der Chemoprävention von Tumoren und in der Palliativ- und Supportivmedizin

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Am häufigsten wird die Naturheilkunde (Komplementärmedizin) bei vielfältigen chronischen funktionellen Erkrankungen einschließlich zahlreicher somatischer Krankheiten angewendet. Zu den Anwendungsschwerpunkten gehören außerdem verschiedenartige Schmerzsyndrome. Spezielle und weiterhin häufige Anwendungssituationen sind die ergänzende Einbeziehung in konventionelle Therapien (und Sekundär-/Tertiärprävention) von Menschen mit bösartigen Erkrankungen (einschließlich Supportiv- und Palliativmedizin) und rheumatischen Krankheiten sowie chronischen Stoffwechselerkrankungen. Ein mutmaßlich positiver Einfluss auf die Mortalität (krankheitsbezogen, gesamthaft) lässt sich nur abschätzen. Eine überraschend unterschätzte, aber bei authentischer

Anwendung spezifische Rolle spielen sie im Rahmen von Vorbeugung und Prävention sowie bei der Gesundheitsförderung.

Mit naturheilkundlichen Ansätzen werden patienteneigene Ein- und Vorstellungen über Gesundheit, Krankheit, Genesung und Gesunderhaltung aufgegriffen und als potenziell bedeutsame Wirkfaktoren verfügbar gemacht.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Deutschland wird als eine Art Kompetenzzentrum sowohl für Naturheilkunde als auch für große Teile der Komplementärmedizin (Complementary and Alternative Medicine, CAM) angesehen, da auf diesem Gebiet bereits viel Erfahrung existiert. Soweit es die bisherigen öffentlichen und firmenbezogenen Forschungsmittel zulassen, haben sich, vor allem auch in internationalen Forschungsk Kooperationen, Arbeitsgruppen herausgebildet, die präzise Fragestellungen und Entwicklungen aus den Bereichen Naturheilkunde und Komplementärmedizin bearbeiten können.

Ein wissenschaftlich relevanter Bereich ist die qualifizierte Forschung und Entwicklung im Bereich der Phytotherapie (phytogene Arzneimittel). Gerade in deutschsprachigen Ländern werden Phytotherapeutika sachgerecht als moderne und durch qualifizierte Herstellungsprozesse in ihrer Zusammensetzung definierte Vielstoffgemische mit Arzneimittelcharakter beforscht und verwendet. Deutschland gehört hier bezüglich Herstellung sowie Markt und Anwendung zu den weltweit führenden Ländern.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Das wirtschaftliche Potenzial ist bei Entwicklung bzw. Weiterentwicklung von Phytotherapeutika (herbal drugs) als sehr hoch anzusehen. Innovations- und forschungsorientierte mittelständische Firmen sind in Deutschland vorhanden.

Identifizierung von Risikofaktoren für Krebs, einschließlich genetischer und sozio-ökonomischer Faktoren sowie Einflüssen von Lebensstil und Umwelt

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Verbindung von traditionell beschreibenden und analytisch epidemiologischen Methoden mit genetischen und molekularen Techniken, um das Wissen über Risikofaktoren für Krebs zu erhöhen und gezielte Präventionsstrategien zu entwickeln.

Forschungsfrage und Forschungsgegenstand

- Identifikation von Genen, die das Krebsrisiko erhöhen
- Durchführung von Studien, die den Zusammenhang zwischen Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren untersuchen und quantifizieren
 - Durchführung klassischer epidemiologischer Studien
 - Entwicklung neuer Studiendesigns, z. B. Familienstudien, Zwillingsstudien
 - Integration von molekularen und genetischen Techniken in die epidemiologische Forschung

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Ergebnisse dieser Studien können gezielt in der Prävention eingesetzt werden und langfristig dazu beitragen, die Morbidität zu reduzieren. Zum Beispiel ermöglicht die Identifikation bestimmter Risikogruppen, gezielte Präventionsmaßnahmen zu entwickeln.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Voraussetzungen sind in Deutschland gut, da vorhandene bevölkerungsbezogene Daten (teilweise mit genetischen Untersuchungen) genutzt werden können. Dies gilt zum Beispiel für die KORA-Plattform. Außerdem könnten die seit etwa zehn Jahren bestehenden epidemiologischen Krebsregister und klinischen Krebsregister stärker in diese Forschung eingebunden werden. Viele Hürden, zum Beispiel beim Datenschutz, wurden in den letzten Jahren abgebaut.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Mittelfristig ergeben sich aus diesem Forschungsbereich erhebliche Vermarktungsmöglichkeiten für die Lebensmittel- bzw. Ernährungsindustrie und sogenannte „Lifestyle“-Unternehmen.

Literaturhinweise

Thiebaut, A. C., Kipnis, V., Chang, S. C., Subar, A. F., Thompson, F. E., Rosenberg, P. S., Hollenbeck, A. R., Leitzmann, M., Schatzkin, A. (2007). Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(6), 451-462.

Pischon, T., Lahmann, P. H., Boeing, H., Friedenreich, C., Norat, T., Tjonneland, A., Halkjaer, J., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M. C., Guernec, G., Bergmann, M. M., Linseisen, J., Becker, N., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Sieri, S., Palli, D., Tumino, R., Vineis, P., Panico, S., Peeters, P. H., Bueno-de-Mesquita, H. B., Boshuizen, H. C., Van Guelpen, B., Palmqvist, R., Berglund, G., Gonzalez, C. A., Dorronsoro, M., Barricarte, A., Navarro, C., Martinez, C., Quiros, J. R., Roddam, A., Allen, N., Bingham, S., Khaw, K. T., Ferrari, P., Kaaks, R., Slimani, N., Riboli, E. (2006). Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*, 98(13), 920-931.

Mu, L. N., Cao, W., Zhang, Z. F., Yu, S. Z., Jiang, Q. W., You, N. C., Lu, Q. Y., Zhou, X. F., Ding, B. G., Chang, J., Chen, C. W., Wei, G. R., Cai, L. (2007). Polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), fruit and vegetable intake, and the risk of stomach cancer. *Biomarkers*, 12(1), 61-75.

Sak, S. C., Barrett, J. H., Paul, A. B., Bishop, D. T., Kiltie, A. E. (2007). DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and bladder cancer risk. *BMC Genetics*, 8, 13. www.biomedcentral.com/1471-2156/8/13.

Campa, D., Hashibe, M., Zaridze, D., Szeszenia-Dabrowska, N., Mates, I. N., Janout, V., Holcatova, I., Fabianova, E., Gaborieau, V., Hung, R. J., Boffetta, P., Brennan, P., Canzian, F. Association of common polymorphisms in inflammatory genes with risk of developing cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Causes and Control*, 18(4), 449-455 (7).

4.6. Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane

Hintergrund und Perspektiven

Infolge der steigenden Lebenserwartung und der veränderten Lebensbedingungen werden neurologische und psychische Erkrankungen dramatisch zunehmen. Dies betrifft Schlaganfälle, Parkinson- oder Alzheimer-Erkrankungen, Depressionen, Suchterkrankungen sowie Funktionsverluste der Sinnesorgane gleichermaßen. Schon heute leiden 27 Prozent der europäischen Bevölkerung an einer Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), in Deutschland sogar fast 32 Prozent. Am häufigsten sind hierzulande Angststörungen, gefolgt von Migräne, affektiven Störungen, Abhängigkeit, Psychosen, Demenzen, Epilepsie, Parkinson, Schlaganfall, Trauma, Multipler Sklerose und Gehirntumoren. Im Jahr 2004 betrug die Kosten für ZNS-Krankheiten in Europa 386 Milliarden Euro. Psychische Störungen verursachten dabei mit 62 Prozent den größten Teil der Ausgaben, gefolgt von neurologischen Erkrankungen mit 22 Prozent. Vor allem neurologische Erkrankungen, die primär (z. B. Demenzen, Multiple Sklerose) oder sekundär (z. B. Schlaganfall, diabetische Neuropathie) mit einem Verlust an Nervengewebe einhergehen, führen bei den Betroffenen oft zu schweren funktionellen Beeinträchtigungen. Die Folge ist ein erheblicher und langfristiger Pflege- und Versorgungsaufwand. Die Mehrzahl der Erkrankungen des ZNS ist derzeit nicht heilbar und oftmals nur unzureichend in ihrem Verlauf zu beeinflussen. Der Bedarf an zielgerecht kurativen Therapien ist daher sehr hoch. Auch in der Diagnostik sind neue analytische Verfahren, die eine sichere und frühzeitige Diagnose erlauben, dringend erforderlich.

Das menschliche Gehirn ist vermutlich das komplexeste Organ, das die Natur hervorgebracht hat. Etwa hundert Milliarden Nervenzellen und weitaus mehr Gliazellen bilden weit verzweigte Netzwerke, die täglich Außergewöhnliches leisten. Sie kontrollieren u. a. unsere Wahrnehmung, das Lernen, Erinnern/Vergessen und alle Formen der Kommunikation bis hin zu unserem Sozialverhalten. In keinem anderen Organ werden auch nur annähernd so viele Gene exprimiert wie im Nervensystem. Die Neurowissenschaften haben sich daher zu einer Leitdisziplin der biomedizinischen Grundlagenforschung entwickelt und waren maßgeblich an der Aufklärung zahlreicher fundamentaler zellulärer Prozesse beteiligt. Dazu gehören die Strukturen und Funktionen von Ionenkanälen, Rezeptoren und Zelloberflächenmolekülen, die Rollen von intra- und extrazellulären Botenstoffen, molekulare Signalkaskaden, intrazelluläre Transportmechanismen aber auch Steuerungsmechanismen für Zellwachstum, Zellanpassung, Zellüberleben und Zelltod sowie die Integrationsprinzipien der zahllosen zellulären Ein-

zelinformationen innerhalb von komplexen Zellnetzwerken. Im nächsten Schritt gilt es, diese grundlegenden Erkenntnisse zur Klärung der Ursachen von neurologischen und psychischen Störungen und Erkrankungen einzusetzen und in die klinische Anwendung zu übertragen (Translationsforschung). Das heißt, es sind effektive und innovative Strategien für eine die Ursachen klärende Diagnostik und an den Ursachen orientierte (kausale) Therapien zu entwickeln. Hierin besteht die große Herausforderung der nächsten Jahrzehnte.

Nachfolgend werden Forschungsthemen zu verschiedenen Krankheitsbildern oder -mechanismen vorgeschlagen wie z. B. Schlaganfall, Parkinson- und Alzheimer-Erkrankungen, Depressionen, Suchterkrankungen sowie Funktionsverluste von Sinnesorganen. Die Entwicklung kausaler Therapien für die genannten Krankheiten kann langfristig nur durch die Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung gelingen. Hierzu wurden im Einzelnen sechs Forschungsthemen mit höchster Priorität formuliert, die methodisch einen Bogen vom Molekül bis zum Verhalten spannen und in der Regel Tiermodelle für die entsprechenden Erkrankungen einschließen. Diese sechs Themen werden hier kurz vorgestellt. Eine ausführliche Darstellung aller empfohlenen Forschungsaufgaben folgt im Anschluss an die Ressourcens-tabelle (s. Seite 99).

Physiologie und Pathologie synaptischer Prozesse

Bei diesem Thema sollte die Untersuchung der pathologischen Veränderungen von Synapsen (Synaptopathien) im Vordergrund stehen. Wenn auch die physiologischen Vorgänge an Synapsen einschließlich der grundlegenden molekularen Mechanismen schon recht gut verstanden sind, so gehen doch zahlreiche Erkrankungen, z. B. Schizophrenie, Depression und Epilepsie, mit Synaptopathien einher. Daher ist eine Erforschung der Ursachen und Konsequenzen zwingend notwendig. Im Vordergrund künftiger Forschungsanstrengungen sollte die interdisziplinäre Zusammenarbeit grundlagenorientierter und klinischer Arbeitsgruppen stehen. Geeignete Tiermodelle müssen entwickelt werden, die die Erforschung unterschiedlicher krankheitsspezifischer Fragestellungen ermöglichen. Angesichts der schnellen Entwicklung des Forschungsgebietes können schon in absehbarer Zeit wichtige Ergebnisse erwartet werden, die in die Medikamentenentwicklung einfließen können.

Neurobiologie und Psychobiologie von aggressivem, impulsivem und Suchtverhalten

Die gesundheits- sowie die gesellschaftspolitische Relevanz fehlgeleiteten Verhaltens kann nicht hoch genug eingeschätzt werden. Das Thema umschreibt ein breites Forschungsgebiet zur Untersuchung der Grundlagen des Verhaltens und

seiner pathologischen Störungen. Die Fortschritte der letzten Jahre gerade auch in der Methodenentwicklung, z. B. in der funktionellen Bildgebung, ermöglichen ein erhebliches Entwicklungspotenzial für dieses Forschungsgebiet. Von wissenschaftlichem Interesse ist insbesondere die Entstehung der Aggression in ihren frühen Formen. Die künftige Forschung sollte ihren Schwerpunkt auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit unterschiedlicher Fachrichtungen (Genetik, Neurologie, Psychiatrie und Psychologie) sowie auf translationale Aspekte legen. Begleitend müssen auch hier geeignete Tiermodelle entwickelt werden, die einen direkten analytischen Forschungsansatz ermöglichen.

Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen

Dieses Thema umfasst degenerative Prozesse bei Erkrankungen von Nervenzellen und den von ihnen gesteuerten Regelprozessen. Neben verschiedenen anderen degenerativen Krankheiten erscheinen die Demenzen bedeutend und angesichts der demographischen Entwicklung gesellschaftspolitisch und volkswirtschaftlich vorrangig. Forschungsbedarf besteht im Bereich der Strukturbiochemie und der molekularen Mechanismen von Proteinaggregationen. Die Ergebnisse dieser Forschung werden unmittelbar zur Verbesserung der Frühdiagnostik benötigt. Ebenso wichtig ist es, basierend auf der Kenntnis der pathogenetischen Mechanismen, Biomarker zu identifizieren und zu validieren. Denn solange die frühzeitig erfassbaren Risikofaktoren für eine Demenzerkrankung nicht bekannt sind, können keine wirksamen, in der Versorgung umsetzbaren Therapierichtlinien entwickelt werden.

Neurosensorik

Die Neurosensorik umfasst die Themen „Degenerative Netzhauterkrankungen“ und „Sensorineurale Schwerhörigkeit und Vestibulopathie“. Die zu untersuchenden Sinnessysteme (Auge, Ohr/Gleichgewichtssinn) haben eng verwandte Funktionsweisen. Bei verschiedenen Erkrankungen ist eine gemeinsame genetische Grundlage für gestörte Transduktionsprozesse beider Sinnessysteme vorhanden. Die Komorbidität sensorischer Erkrankungen ist dementsprechend sehr hoch. Forschungsfragen bezüglich Rezeptormechanismen oder zentraler Verarbeitungsprozesse sind in weiten Bereichen ähnlich. Für beide Sinnessysteme sind die peripheren Transduktionsmechanismen gut erforscht und es existieren auch brauchbare Tiermodelle. Akuter Forschungsbedarf besteht in der Entwicklung diagnostischer Instrumente und therapeutischer Ansätze. Auch gentherapeutische Verfahren erscheinen vielversprechend. Eine stärkere Kooperation von chirurgisch und neurologisch/internistisch ausgerichteten Wissenschaftlern bei der Entwicklung neuer Therapieoptionen ist wünschenswert. In der Entwicklung von Neuroprothesen besteht enger Kontakt zur Medizintechnik. Hier ist ein starkes industrielles Entwicklungs- (KMU) und Verwertungspotenzial gegeben.

Altersabhängige funktionelle Hirnentwicklung und ihre Störungen im Hinblick auf Lern- und Gedächtnisprozesse

Die Themen „Neurobiologie und Pathologie von Lernen und Gedächtnis“ sowie „Strukturelle und funktionelle Hirnentwicklung und ihre Störungen“ wurden zusammengefasst. Vorgänge des Lernens und der Gedächtnisbildung gehen mit strukturellen Veränderungen des Gehirns einher, die auch in unterschiedlichen Phasen der Hirnentwicklung beobachtet werden. Außerdem liegen den Entwicklungsstörungen und Störungen von Lernen und Gedächtnis vermutlich die gleichen pathologischen Mechanismen zugrunde. Das Thema umfasst nicht nur die (früh)kindlichen Entwicklungsstadien, sondern alle Altersstufen. Selbst im alternden Gehirn findet in Regionen, die für Lernen und Gedächtnis relevant sind, Neurogenese statt und damit eine Wiederholung bestimmter Entwicklungsvorgänge.

Die Forschungsaufgaben stehen insbesondere in Bezug zum menschlichen Lernen. Für das Verständnis der Pathogenese von Entwicklungs- und Lernprozessen ist die Entwicklung von geeigneten Tiermodellen erforderlich. Fortschritte werden auch von der methodischen Weiterentwicklung des genetischen Imaging erwartet. Die deutsche Forschungsszene ist insbesondere auf dem Gebiet der Kognitionsforschung sehr gut aufgestellt, jedoch zu klein. Es gibt nur wenige Zentren, die sich mit der Gedächtnisforschung beim Menschen oder bei Primaten beschäftigen. Auch auf dem Gebiet der Neuropädiatrie bestehen Defizite. Insbesondere zur frühkindlichen Entwicklung und zur Problematik Frühgeborener muss die Datenlage verbreitert werden. Zum Thema Entwicklung von Lernen und Gedächtnis in allen Altersstufen sind prospektive Langzeitstudien notwendig.

Neurostimulation und Neurobionik

Die Themen „Neurobionik“ und „Grundlagen der Neuromodulation durch Stimulation“ behandeln unterschiedliche Teilaspekte desselben Forschungsgebietes. Sie sind durch gemeinsame Fragestellungen und gemeinsame technologische Probleme gekennzeichnet. Es handelt sich um ein sehr neues, sich explosionsartig entwickelndes Forschungsgebiet, das sowohl von Fortschritten hinsichtlich Methodik und Erkenntnis in den Neurowissenschaften als auch in der Materialforschung und der Nanotechnologie profitiert. Deshalb ist eine verstärkte Zusammenarbeit dieser Disziplinen erforderlich. Deutsche Arbeitsgruppen sind auf technologischem Gebiet und im Hinblick auf nichtinvasive Therapieverfahren sehr gut aufgestellt. Langfristig wird jedoch auch der Einsatz invasiver Techniken (invasive Neuroprothetik und invasive Neurostimulation) beim Menschen unumgänglich sein. Hierzu fehlt es bisher an den nötigen grundlegenden tierexperimentellen Untersuchungen mithilfe des Neuroimaging. Weiterhin müssen Technologieaspekte verstärkt in die Forschungsfragestellungen einbezogen werden.

gen werden, damit der Transfer der Forschungsergebnisse in die industrielle Anwendung und Verwertung besser gelingt.

Weitere wichtige Themen

Ein weiteres gesundheitspolitisch wichtiges Thema ist die chronische und therapierefraktäre Depression. Die oben genannten Themen beinhalten verschiedene Forschungsfragen auch zur Depression und zu affektiven Störungen: z. B. zählen Depressionen zu den Erkrankungen, bei denen synaptische Funktionen pathologisch verändert sind. Auch werden bei Patienten mit Depressionen oft Störungen von Lern- und Gedächtnisprozessen beobachtet. Wechselwirkungen zwischen Immun- und Nervensystem treten bei verschiedenen Prozessen der Schädigung, Regeneration und Protektion des zentralen Nervensystems immer mehr in den Vordergrund des Forschungsinteresses. Um innovative Therapien für Gefäßkrankungen des Gehirns und der Sinnesorgane zu entwickeln, muss die Pathogenese von Mikroangiopathien weiter aufgeklärt werden. Auch die Erforschung der Chronifizierung pathologischer Sinneseindrücke wie Schmerz oder Tinnitus bedarf verstärkter Anstrengungen, um zukünftig zu verhindern, dass aus einer akuten eine chronisch pathologische Sinnesinformation entsteht.

Allgemeine Empfehlungen

Für den Bereich der Neurologie, Psychiatrie und Sinnesorgane und auch darüber hinaus werden die folgenden Hindernisse für die Forschung in Deutschland identifiziert:

- Grundsätzlich muss darauf geachtet werden, größere Freiräume für klinische Grundlagenforschung zu schaffen. Dazu gehört auch eine Problemlösung der unterschiedlichen Besoldung von Ärzten und medizinischen Wissenschaftlern.
- Auf dem Gebiet der klinischen Forschung fehlen Förderinstrumente zur langfristigen Erhaltung populationsbezogener Daten- und Biobanken bzw. von Begleitstrukturen wie der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze e. V. (TMF). Außerdem mangelt es an geeigneten Förderinstrumenten zur Durchführung von Langzeitstudien. Das Potenzial für den Transfer von Ergebnissen aus der Forschung in die industrielle Verwertung wird zu häufig nicht rechtzeitig erkannt oder gar nicht genutzt. Neue Studiengänge zur Biomedizintechnik, die qualifizierte Nachwuchskräfte ausbilden und fördern, müssen etabliert werden und sollten diesen Aspekt integrieren. Die Methoden des (Neuro-)Imaging spielen eine zunehmend große Rolle bei der Bearbeitung verschiedener Forschungsfragen, auch in der tierexperimentellen Forschung.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die zwischen 2000 und 2005 eingesetzten Ressourcen im Krankheitsbereich Neurologie, Psychiatrie, Sinnesorgane.

Tabelle 18: Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane

Thema	Projektförderung (Mio. EUR)						Summe je Thema	Industrie ²	Außeruniv. Forschung ³	
	BMBF ⁴	BMG ⁵	DFG ⁶	EU ⁷	Stiftungen ⁸	Länder ⁹			Zahl der FG ¹⁰	Zahl der Mitarbeiter
Neurobiologie und Pathologie von Lernen und Gedächtnis	4,8	0	25,2	0,8	7,4		38,2		10	144
Physiologie und Pathologie synaptischer Prozesse	1,2	0	13,5	0,7	3,3		18,7		17	353
Neurobiologie und Psychobiologie von aggressivem, impulsivem und Suchtverhalten	16,9	25,8	0	1,9	0		44,6		3	42
Interaktion von Immun- und Nervensystem: Schädigung, Protektion und Regeneration	3,9	0,4	11,6	0,7	7,7		24,3		5	71
Mikroangiopathien als gemeinsame Basis bei Hirnerkrankungen	18,2	0	8,5	2,3	0		29,0		1	1
Chronifizierung pathologischer Sinneseindrücke	15,0	2,0	2,1	1,3	0		20,4		1	27
Degenerative Netzhauterkrankungen	7,3	0	15,1	4,0	0		26,4		1	30
Sensorineurale Schwerhörigkeit und Vestibulopathie	5,1	0	0,6	1,0	1,2		7,9		1	21
Neurobionik	12,5	0	0	2,6	2,1		17,2		5	58
Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen	52,8	4,0	10,9	4,7	3,8		76,2		11	119
Grundlagen der Neuromodulation durch Stimulation	1,7	0	0	0,1	0,4		2,2		1	17
Strukturelle und funktionelle Hirnentwicklung und ihre Störungen	15,8	0,2	28,1	1,8	0,6		46,5		5	35
Chronische und therapierefraktäre Depression	12,2	0,2	0	0,7	0		14,1		10	117
Gesamtbereich						38,0	38,0	k. A.		
Summe je Förderer Mio. EUR	167,4	33	115,6	22,6	26,5	38,0	404,1	k. A.	71	1035

¹ Zur Durchführung der Ressourcenrecherche und Aussagekraft der ermittelten Zahlenwerte s. Kap. 3.2., S. 17
² Die Angaben der befragten Industrieverbände konnten den einzelnen Themen nicht zugeordnet werden und stellen deshalb nur summarische Angaben dar
³ Die Rechercheergebnisse für die außeruniversitäre Forschung beruhen auf den im Internet recherchierbaren Eigenangaben der Einrichtungen der MPG, HGF, WGL, FhG und der Forschungseinrichtungen des Bundes und der Länder. Oft konnte nicht zwischen institutionellen Mitteln und Drittmitteln unterschieden werden.
⁴ Für das BMBF wurden die Projektmittel der Themenbereiche Gesundheitsforschung, Biotechnologie, NGFN, Ernährung, Ethik und Medizintechnik erfasst.
⁵ Die Angaben für das BMG stellen Eigenangaben zu den Projektmitteln des BMG dar. Angaben zu den dem BMG nachgeordneten Forschungsinstituten sind unter „Außeruniversitäre Forschung“ subsumiert.
⁶ Für die DFG sind die im Internet recherchierbaren Projektmittel bezogen auf die Förderinstrumente SFB, Transregio, Forschungszentren, Klinische Forschergruppen und Forschungsschwerpunkte dargestellt. Die Fördermittel des DFG-Normalverfahrens bezogen auf die einzelnen Themen konnten nicht recherchiert werden und sind hier nicht berücksichtigt.
⁷ Für die EU sind die Fördermittel des 6. Rahmenprogramms bezogen auf die Förderinstrumente NoE, IP und STREP angegeben.
⁸ Für die jeweils einschlägigen Stiftungen sind die Eigenangaben aufgeführt; sie konnten den einzelnen Themen meist nicht zugeordnet werden.
⁹ Eigenangaben der Länder bezogen auf besondere Projektförderungsprogramme; d.h. hier sind weder die Landeszuführungsbeträge an Universitäten noch die Landesforschungseinrichtungen angegeben.
¹⁰ FG: Forschergruppen

4.6.1. Priorisierte Themen

Physiologie und Pathologie synaptischer Prozesse

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, die Physiologie und die Ursachen der Pathologie synaptischer Vorgänge (Synaptopathien) aufzuklären.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die Forschung zum Thema „Synapsen“ kann die Voraussetzung für ein besseres Verständnis von Physiologie und Pathologie des Nervensystems liefern, beispielsweise im Hinblick auf

wichtige Funktionen des Gehirns wie Lernen und Gedächtnis. Zum anderen bildet diese Forschungsrichtung eine Grundlage für die bessere Erforschung vieler, bislang molekular und zellulär wenig verstandener neuropsychiatrischer Erkrankungen wie Depression, Suchterkrankungen, Schizophrenie, Demenzerkrankungen wie Morbus Alzheimer und viele andere. Ohne das Verständnis der zugrunde liegenden zellulären und molekularen Prozesse auf Ebene der Synapsen ist die Entwicklung dringend notwendiger kausaler Therapien für diese Erkrankungen schwer denkbar. Deshalb ergeben sich folgende künftige Forschungsansätze:

- Entwicklung neuer methodischer Ansätze (durch Verbindung molekularer und zellulärer sowie experimenteller und klinischer Forschungsfragen), um die Entstehung von Synapsen, synaptische Funktionen sowie Erkrankungen, die auf synaptischen Fehlfunktionen beruhen, zu verstehen.
- Entwicklung von Forschungsansätzen und experimentellen Strategien (an spezifischen Tiermodellen), die letztlich in klinische Studien beim Menschen münden. In diesem Zusammenhang ist es wichtig:
 - die Grundlagen synaptischer Interaktionen zu erforschen,
 - die Modulation synaptischer Funktionen und der Synaptogenese zu untersuchen,
 - die synaptische Beteiligung bei degenerativen und regenerativen Prozessen aufzuklären.
- Erforschung der Rolle synaptischer und synaptogener Fehlfunktionen bei neurodegenerativen Erkrankungen, chronischer Depression, Schizophrenie, Autismus, Epilepsie, Alkoholismus/Suchterkrankungen, chronischen Schmerzen und Tinnitus
- Entwicklung und Einsatz genetischer und pharmakologischer Tiermodelle, um die Bildung und die Funktion von Synapsen zu untersuchen

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse in die Versorgung erfordert in den meisten Bereichen sicherlich noch Geduld. Zurzeit gibt es kaum wirksame Therapien für Demenzerkrankungen wie Morbus Alzheimer und andere neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Huntington oder die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). Selbst die Diagnostik ist für viele dieser Erkrankungen derzeit noch unbefriedigend. Die Weiterentwicklung moderner bildgebender Verfahren, die in der Grundlagenforschung bei der Analyse neuronaler Netze bereits eingesetzt werden, ist auch für die klinische Diagnostik wichtig. Bildgebung wird hier insbesondere für Verlaufsbeobachtungen neurodegenerativer Erkrankungen gebraucht. Darüber hinaus ist die Weiterentwicklung bildgebender Verfahren für die Überprüfung der Ergebnisse bei neuen Therapiestudien wichtig. Das gilt vor allem für Demenzerkrankungen, bei denen zurzeit nur neuropsychologische Parameter, aber nicht die Funktion von Synapsen in relevanten Hirnarealen getestet werden können. Neue Geräte und Methoden für die klinische Diagnostik werden deshalb gerade auf diesem Gebiet zukünftig eine größere Rolle spielen. Alle pharmakologischen Verfahren, welche eine Verbesserung und Modulation der synaptischen Plastizität ermöglichen, könnten relativ bald in ersten klinischen Pilotstudien zum Nachweis der Wirksamkeit getestet werden.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Deutschland ist auf dem Gebiet der Physiologie und Pathologie synaptischer Prozesse traditionell sehr stark. So gibt es mehrere herausragende und international konkurrenzfähige Forschergruppen. Die translationale Komponente des Forschungsgebietes Pathologie synaptischer Prozesse (Synaptopathien) ist derzeit jedoch noch defizitär. Deshalb sollte die Zusammenarbeit grundlagenorientierter Forscher mit Klinikern ausgebaut werden. Ebenso fehlen noch geeignete Tiermodelle für die Erforschung unterschiedlicher krankheitsspezifischer Fragestellungen bei Synaptopathien.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die Industrie kann zukünftig von Forschungsentwicklungen des aussichtsreichen Bereiches „Synapsen“ nachhaltig profitieren. Auch wenn hier noch viel Grundlagenforschung erforderlich ist, können angesichts des sich schnell entwickelnden Forschungsgebietes voraussichtlich in absehbarer Zeit wissenschaftliche Ergebnisse auch für die Medikamentenentwicklung genutzt werden.

Literaturhinweise

Haass, C., Selkoe, D. J. (2007). Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8, 101-112.

Kerschensteiner, M., Schwab, M. E., Lichtman, J. W., Misgeld, T. (2005). In vivo imaging of axonal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. *Nature Medicine*, 11, 572-577.

Kittel, R. J., Wichmann, C., Rasse, T. M., Fouquet, W., Schmidt, M., Schmid, A., Wagh, D. A., Pawlu, C., Kellner, R. R., Willig, K. I., Hell, S. W., Buchner, E., Heckmann, M., Sigrist, S. J. (2006). Bruchpilot promotes active zone assembly, Ca²⁺ channel clustering, and vesicle release. *SCI*, 312, 1051-1054.

Krey, J. F., Dolmetsch, R. E. (2007). Molecular mechanisms of autism: a possible role for Ca²⁺ signaling. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 112-119.

Varoqueaux, F., Aramuni, G., Rawson, R. L., Mohrmann, R., Missler, M., Gottmann, K., Zhang, W., Sudhof, T. C., Brose, N. (2006). Neuroligins determine synapse maturation and function. *Neuron*, 51(6), 741-754.

Neurobiologie und Psychobiologie von aggressivem, impulsivem und Suchtverhalten

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Anwendung neuer wissenschaftlicher Verfahren in der Neurobiologie und Psychobiologie, um aggressives, impulsives und Suchtverhalten im Hinblick auf neue oder verbesserte Therapieoptionen grundlegend zu verstehen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Aggressives und Suchtverhalten stehen in einer engen Beziehung zueinander und haben gemeinsame ätiologische (z. B. genetische) Ursachen. Bei beiden treten eine beeinträchtigte Erregungskontrolle und Affektregulation sowie reduzierte Hemmung, Aufmerksamkeitsstörungen, „novelty seeking“ („Neuigkeitsuche“) und eine verringerte Bereitschaft auf, Belohnungs- bzw. Befriedigungsaufschub hinzunehmen. Forschungsarbeiten in diesem Bereich haben sehr davon profitiert, dass Aggression und Abhängigkeit in Maus- und Rattenmodellen untersucht werden können. Beim Menschen ist die Erforschung der Bereiche soziale Kognition und Lernen besonders wichtig, damit die Betroffenen ihr Aggressions- und Suchtverhalten regulieren können. Künftige Forschungsaufgaben sind:

- Erforschung der genetischen Ursachen und ihres Zusammenspiels mit Umweltfaktoren bei anti-sozialem, von der Norm abweichendem Verhalten und Aggression
- Aufklärung der hohen vorübergehenden Besserungsraten und niedrigen Heilungsraten bei aggressivem Verhalten und Drogenkonsum trotz pharmakologischer Behandlung und Verhaltenstherapien mithilfe
 - verbesserter bildgebender Verfahren mit einer höheren räumlichen und zeitlichen Auflösung, um auch ein neurobiologisches Verständnis von Verhaltensextremen zu erzielen
 - der Identifizierung von zugrunde liegenden DNA-Varianten und ihrem Zusammenspiel mit sozialen Risikofaktoren
- Entwicklung neuer, definierter Tiermodelle und Durchführung großer Populationsstudien und Studien mit Risikogruppen zur Resilience (Widerstandskraft)

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Das Thema hat eine sehr große Bedeutung für die Patientenversorgung. Auch die gesellschaftspolitische Relevanz fehlgeleiteten Verhaltens kann nicht hoch genug eingeschätzt werden.

Im Themengebiet liegt ein erhebliches Entwicklungspotenzial, wenn es gelingt, die Fächer, die hierzu bisher schon wesentliche Einzelbeiträge geleistet haben, noch stärker zu interdisziplinärer Zusammenarbeit zu motivieren. Wünschenswert wäre z. B. eine intensivere Zusammenarbeit von Arbeitsgruppen aus der Bildgebung, der Genetik und der Psychiatrie. Grundsätzlich käme es dabei auch darauf an, die Lücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung zu schließen.

Aggression: Aggressive Menschen laufen Gefahr, ihr Leben lang sozial ausgegrenzt zu werden, was ihrem aggressiven Verhalten eher weiteren Vorschub leistet. Soweit sich Aggression als Gewalt gegen andere Menschen richtet, ist es für die

Gewaltopfer oftmals mit Leid, Schmerz, Behinderung und psychischen Folgeschäden verbunden. Für die Gesellschaft sind darüber hinaus manifest aggressive Verhaltensweisen zumeist mit hohen Kosten verbunden, z. B. durch Bestrafung und Sicherungsverwahrung aggressiver Gewaltverbrecher, durch Unterbringung von gewalttätigen Jugendlichen in Heimen oder durch besondere Erziehungsprogramme.

Sucht: Frühe Interventionen, die auf einem verbesserten Verständnis der neurobiologischen und umweltbedingten ursächlichen Faktoren dieser Krankheit beruhen, können asoziales Verhalten und Drogenkonsum bereits in der Kindheit vermindern. Gerade frühe Interventionen können großen Einfluss auf die Lebenschancen und die Lebensqualität suchtgefährdeter Menschen haben; zudem können damit hohe gesellschaftliche Kosten vermieden werden.

Stärken in Deutschland und Herausforderungen

In Deutschland gibt es zahlreiche international anerkannte Forschungsgruppen, die auf den Gebieten Abhängigkeit, Hyperaktivität und Aggression arbeiten. Auch in der genetischen Forschung und beim Neuroimaging ist Deutschland gut vertreten. Diese Forschungsbereiche müssen jedoch zukünftig stärker zusammenarbeiten. Defizite bestehen in der tierexperimentellen Grundlagenforschung. Es fehlt an geeigneten Tiermodellen, die neben einer deskriptiven auch eine analytische Forschung ermöglichen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Es ist noch erhebliche Grundlagenforschung und nachfolgend auch klinische Forschung erforderlich, um Entwicklungschancen von pharmakologischen Interventionen, die zum Beispiel auf eindeutigen Genotypen basieren, abschätzen zu können. Gegebenenfalls ergeben sich nach weiteren Forschungsfortschritten Möglichkeiten für die pharmazeutische Industrie, geeignete Medikamente zu entwickeln, die über sedierende Wirkungen bei Aggression oder Ersatzstoffe bei Sucht hinausgehen.

Literaturhinweise

- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., Taylor, A., Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.
- Herpertz, S. C., Mueller, B., Qunaibi, M., Lichterfeld, C., Konrad, K., Herpertz-Dahlmann, B. (2005). Response to emotional stimuli in boys with conduct disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1100-1107.
- Lesch, K. P., Merschdorf, U. (2000). Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behavioral Sciences & the Law*, 18, 581-604.
- Racz, I., Bilkei-Gorzo, A., Toth, Z. E., Michel, K., Palkovits, M., Zimmer, A. (2003). A critical role for the cannabinoid CB1 receptors in alcohol dependence and stress-stimulated ethanol drinking. *Journal of Neuroscience*, 23(6), 2453-2458.

Sterzer, P., Stadler, C., Krebs, A., Kleinschmidt, A., Poustka, F. (2005). Abnormal neural responses to emotional visual stimuli in adolescents with conduct disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 7-15.

Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, die Früherkennung und Prävention von häufigen neurodegenerativen Erkrankungen zu verbessern.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die meisten neurodegenerativen Erkrankungen sind genetisch komplexe Krankheiten mit einer variablen genetischen Prädispositionskomponente. Mit den kürzlich erzielten Fortschritten bei der Single Nucleotide Polymorphism (SNP)-Genotypisierung und anderen Genotypisierungsmethoden (Array-Technologie) werden zunehmend zuverlässigere Tests für prädisponierende Gene zur Verfügung stehen, die bei neurodegenerativen Erkrankungen angewendet werden sollten. Darüber hinaus werden immer mehr sogenannte Biomarker entdeckt, die im Zusammenhang mit frühen neurodegenerativen Veränderungen stehen. In manchen Fällen wird die Analyse von peripheren Geweben (Blut, Fibroblasten, Riechschleimhaut) es ermöglichen, frühe Krankheitsstadien zu erkennen.

Auch die spektakulären Fortschritte bei der Anwendung der Neuroimaging-Technologie für strukturelle und funktionelle Untersuchungen des menschlichen Gehirns eröffnen neue Wege für die Früherkennung von neurodegenerativen Veränderungen. Mit dem Einsatz höherer Feldstärken von drei und sieben Tesla werden diese Methoden immer leistungsfähiger. Künftige Forschungsfragen sind:

- Identifizierung von prädisponierenden Genen bei neurodegenerativen Erkrankungen mittels Genotypisierung
- Entwicklung und Validierung neuer Biomarker durch
 - die Erstellung von Proteom-Profilen der Hirnflüssigkeit (Liquor) und des Serums
 - Untersuchung bestimmter pathogener Genprodukte (z. B. Amyloid-Fragmente) und Moleküle, die mit neuronalen Schäden assoziiert sind
 - Weiterentwicklung der funktionellen Bildgebung des Gehirns mittels Magnetresonanztomographie (MRT)
 - Kombination spezifischer molekularer Krankheitsmarker mit sensitiven bildgebenden Verfahren wie Positronenemissionstomographie-(PET)-Scanning oder MRT und molekularen Kontrastmitteln für die rechtzeitige Identifikation funktioneller Veränderungen des Gehirns

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und andere neurodegenerative Krankheiten stellen eine der größten Herausforderungen für die biomedizinische Forschung und für unser Gesundheitssystem dar. Die Inzidenz dieser Krankheiten nimmt ständig zu. Die meisten neurodegenerativen Erkrankungen entwickeln erst in einem relativ späten Stadium signifikante klinische Symptome, wenn das Gehirn bereits erheblich und irreversibel geschädigt ist. In einem Gewebe mit einem so geringen regenerativen Potenzial wie dem zentralen Nervensystem reduziert dies die Erfolgchancen für jegliche medizinische Intervention.

Fortschritte in den molekularen und klinischen Neurowissenschaften haben wesentliche pathogene Mechanismen der Entwicklung von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, vaskulärer Demenz und weiteren neurodegenerativen Prozessen aufgedeckt. Dieses Wissen wird es ermöglichen, spezielle Behandlungen zu entwickeln, die an den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen ansetzen. Um diese neuen Therapien erfolgreich einsetzen zu können, noch bevor das betroffene Gehirn irreversible Schäden erlitten hat, ist die Früherkennung von allergrößter Bedeutung.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Bei den psychiatrischen Erkrankungen genießen deutsche Labore im Bereich der Genotypisierung bereits internationales Ansehen. Die Bereiche Früherkennung, Prävention und spezielle zielgerichtete Therapien von neurodegenerativen Erkrankungen entwickeln sich schnell. In manchen Gebieten, z. B. genetische Epidemiologie, SNP-Genotypisierung und funktionelle Bildgebung des Gehirns, gehören deutsche Arbeitsgruppen zur Spitze der internationalen Forschung.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Fortschritte in diesem Bereich haben große wirtschaftliche Bedeutung. Viele der angesprochenen Teilthemen eignen sich sehr gut für Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft („private-public partnership“), weil hier schließlich auch Produktentwicklungen auf den Weg gebracht werden müssen, die für diagnostische oder für therapeutische Ziele eingesetzt werden können.

Literaturhinweise

Berg, D., Becker, G., Zeiler, B., Tucha, O., Hofmann, E., Preier, M., Benz, P., Jost, W., Reiners, K., Lange, K. W. (1999). Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, 53, 1026-1031.

Hampel, H., Teipel, S. J., Fuchsberger, T., Andreasen, N., Wiltfang, J., Otto, M., Shen, Y., Dodel, R., Du, Y., Farlow, M., Moller, H. J., Blennow, K., Buerger, K. (2004). Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Molecular Psychiatry*, 9, 705-710.

Maraganore, D. M., de Andrade, M., Lesnick, T. G., Strain, K. J., Farrer, M. J., Rocca, W. A., Pant, P. V., Frazer, K. A., Cox, D. R., Ballinger, D. G. (2005). High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *The American Journal of Human Genetics*, 77, 685-693.

Mondadori, C. R., Buchmann, A., Mustovic, H., Schmidt, C. F., Boesiger, P., Nitsch, R. M., Hock, C., Streffer, J., Henke, K. (2006). Enhanced brain activity may precede the diagnosis of Alzheimer's disease by 30 years. *Brain*, 129, 2908-2922.

Reiman, E. M. I., Chen, K. I., Alexander, G. E., Caselli, R. J., Bandy, D., Osborne, D., Saunders, A. M., Hardy, J. (2005). Correlations between apolipoprotein E epsilon4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102, 8299-8302.

Degenerative Netzhauterkrankungen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, neue Therapien für degenerative Netzhauterkrankungen zu entwickeln.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Mehr als 150 Gene sind bekannt, deren Mutation zur Degeneration retinaler Neurone führt, häufig gefolgt von Blindheit. Auch von einer Reihe veränderter Proteine ist bekannt, dass sie an diesem langsamen Abbau beteiligt sind. Monogenetische retinale Degenerationen konnten mithilfe der Gentherapie bei Hunden erfolgreich behandelt werden, die Zellen überlebten fünf Jahre (Acland, 2001). Erst kürzlich zeigte sich, dass Komplement Faktor H Polymorphismen stark mit der altersbedingten Makuladegeneration assoziiert sind. Die Fülle der Entdeckungen und Entwicklungen in der Grundlagenforschung eröffnet neue Möglichkeiten für die Entwicklung neuartiger Therapien bei diesen beiden weit verbreiteten Netzhauterkrankungen. Künftige Forschungsfragenstellungen sind:

- Identifizierung der genetischen Ursachen, der pathophysiologischen Mechanismen und exogener Ursachen der erblichen und der altersbedingten Makuladegeneration
- Entwicklung von Strategien, um den Verlust retinaler Neurone und des Pigment-Epithels zu verhindern, zu verlangsamen oder funktionell zu ersetzen
- Untersuchung der Sicherheit und Effektivität dieser Strategien
- Entwicklung von Biomarkern, um Risikopatienten zu identifizieren

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Zehn Millionen Europäer sind gefährdet, ihre Sehkraft durch eine altersbedingte Makuladegeneration (AMD) zu verlieren. Ab einem Alter von 65 Jahren wächst die Anzahl der Betroffenen stetig. Sie wird im Jahr 2025 sechsmal größer sein als heute (National Institutes of Health) und somit zu einer Epidemie werden. Der häufigste Grund für einen Verlust des Sehvermögens ist bei jungen Erwachsenen die monogenetische retinale Degeneration (MRD) und bei älteren Personen die AMD. Die Entwicklung therapeutischer Strategien ist zwingend erforderlich. Sie wird nicht nur dazu beitragen, Mobilität, Lebensqualität und Unabhängigkeit zu erhalten, sondern auch die jährlichen Kosten für Erblindung reduzieren, die in Deutschland derzeit ca. 500 Millionen Euro pro Jahr betragen und die ohne neue therapeutische Instrumente angesichts der zunehmenden Zahl alter Menschen stark ansteigen werden.

Stärken in Deutschland und Herausforderungen

Deutschland hat in diesem Forschungsbereich eine bedeutende Rolle und begann bereits in den frühen 90er Jahren mit zwei DFG-Forschungsprogrammen (Monogenetic retinal Degeneration (MRD) 1992-1998, Age related macula Degeneration (AMD) 1999-2005), der BMBF-Förderung (retinale Prothesen 1995-2007) und einem EU integrativen Projekt (Paris, London, Coimbra, Tübingen) verstärkt auf diesem Gebiet zu forschen. Durchbrüche wurden in den Bereichen molekulare Genetik, Phenotyp-Genotyp-Korrelation, Pathophysiologie, frühe Risikoidentifizierung und neue Therapieansätze erzielt. Dadurch entstand ein konstanter Strom sehr guter Publikationen. Das Forschungsgebiet entwickelt sich zurzeit mit der Demonstration effektiver neuer pharmakologischer Interventionen bei AMD und MRD sehr schnell weiter. Es ist jetzt an der Zeit und nötig, eine intensivere deutsche Zusammenarbeit für diesen Forschungsbereich anzustreben, um eine führende Rolle in Forschung, Anwendung und Verwertung wissenschaftlicher Erkenntnisse zu gewinnen. Eine intensive Zusammenarbeit wird insbesondere auch nötig sein, um klinische Studien zur Behandlung der Neurodegeneration bei AMD und MRD auf den Weg zu bringen und rasch umzusetzen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Anti-angiogenetische, anti-apoptische und neuroprotektive Maßnahmen, intraokulare medikamentöse Verabreichungswege, Ansätze mit Stammzellen und Neuroprothesen werden zurzeit von einigen Firmen und Forschungseinrichtungen entwickelt. Es existieren viele Nischen für KMU. Insbesondere durch die Schnittstelle mit der Medizintechnik, z. B. in der Entwicklung von Neuroprothesen, ist das Verwertungspotenzial für die Industrie sehr hoch.

Literaturhinweise

Edwards, A. O. et al. (2005). Complement factor H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Science*, 308, 421-424.

Hageman, G. S. et al. (2005). A common haplotype in the complement regulatory gene, factor H. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102, 7227-7232.

Klein, R. J. et al. (2005). Complement factor H. Polymorphism in age related macular degeneration. *Science*, 308, 385-389.

Acland, G. M. et al. (2001). Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nature Genetics*, 28, 92-95.

Ali, R. R. et al. (2000). Restoration of photoreceptor ultrastructure and function in retinal degeneration. *Nature Genetics*, 25, 306-310.

Sensorineurale Schwerhörigkeit und Vestibulopathie**Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe****Ziel**

Ziel ist es, die Grundlagen der physiologischen und pathologischen Gehör- und Vestibularfunktion (Innenohr und Gleichgewichtsorgan) aufzuklären, um neue diagnostische Methoden, eine Physiologie-basierte Definition der sensorineuralen Schwerhörigkeit, Audiogramme der schwerhörigen Person, differenzierte Testung der Gleichgewichtsfunktion und eine erfolgreiche ursächliche Behandlung oder eine funktionelle Wiederherstellung der Hörfähigkeit und des Gleichgewichtssinns zu entwickeln.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

In den letzten Jahren haben Wissenschaftler Schlüsselmechanismen der auditiven und vestibulären Physiologie und Pathologie identifiziert. Folgende wichtige Mechanismen der Innenohrfunktion sind jedoch noch nicht verstanden und sollen erforscht werden:

- Molekulare Identifizierung und Charakterisierung des Transduktionssystems der cochleären und vestibulären Haarsinneszellen
- Verstärkung im Innenohr und Ionenhomöostase
- Molekulares und zelluläres Verständnis der sensorischen Verarbeitung an den Ribbon-Synapsen (Bänder-Synapsen) der Haarsinneszellen
- Differenzierung und Regeneration von Haarsinneszellen
- Verbesserung der vestibulären Funktion und zentralen Kompensation vestibulärer Störungen

Darüber hinaus sollen

- die Charakterisierung von Pathomechanismen bei Schwerhörigkeit und vestibulären Funktionsstörungen von gut definierten Tiermodellen zu monogenetischen Erkrankungen

auf häufige multifaktorielle Krankheiten ausgedehnt werden, wie z. B. altersbedingte Schwerhörigkeit und mit dem Alter fortschreitende vestibuläre Funktionsstörungen;

- elektrophysiologische und psychophysische Testreihen durch Zusammenarbeit von Grundlagenforschung und klinischer Forschung entwickelt werden, um die Bedeutung eines primären Defektes auf eine vorliegende Innenohr-Erkrankung abzuschätzen. Diese Diagnostik wird eine individuelle funktionelle Wiederherstellung des Gehörs und des Gleichgewichtssinns ermöglichen;
- die Plastizität des vestibulären und auditiven Systems bei Gesunden mithilfe der Psychophysik, funktionellen Bildgebung, Elektrophysiologie und Neuropsychologie untersucht werden, um wichtige Erkenntnisse über zentrale auditive und vestibuläre Vorgänge zu erhalten;
- die zentrale auditive und vestibuläre Fehlfunktion bei Patienten mit Innenohr- oder ZNS-Erkrankungen erforscht werden;
- Hörhilfen wie Hörgeräte sowie auditive und vestibuläre Implantate weiterentwickelt werden, um die funktionelle Wiederherstellung zu verbessern. Diese Weiterentwicklung kann nur mit einem multidisziplinären Ansatz gelingen, bei dem Neurobiologie, Biophysik, Werkstoffkunde, Maschinenbau, Elektrotechnik, Neurologie und Otolaryngologie zusammenarbeiten.

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Sensorineurale Schwerhörigkeit und Vestibulopathie sind weit verbreitete sensorische Schäden. Verschlechterungen des Gehörs betreffen zurzeit rund 14 Millionen Deutsche und werden angesichts einer alternden Bevölkerung stetig zunehmen. Trotzdem gibt es noch keine kausale Therapie für die häufigste Form der Schwerhörigkeit: den sensorineuralen Gehörverlust. Schwindel ist eines der häufigsten Leitsymptome und ein bedeutsames Problem (Prävalenz bei 80-Jährigen: 39 Prozent), die dadurch verursachten Stürze sind häufig Ursache für eine schwerwiegende Morbidität. Für viele Störungen des Vestibularorgans, vor allem neurodegenerative, gibt es keine kausalen Behandlungsansätze.

Das Thema ist sehr relevant für die Versorgung, da die erzielbaren Ergebnisse zu einer verbesserten individualisierten Diagnostik und Patientenversorgung führen werden. Eine funktionelle Wiederherstellung verbessert die Kommunikationsfähigkeit und Mobilität der Betroffenen. Außerdem reduziert sie die Rehabilitationskosten.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Der Zusammenschluss der vorhandenen, jedoch bundesweit verteilten, exzellenten Gruppen auf den Gebieten der Physiologie, Genetik, Audiologie, Neurootologie, Psychologie,

Neurologie, Akustik und Hörgerätetechnologie in einem Forschungsprogramm verspricht starke Synergien und international konkurrenzfähige Beiträge zur Physiologie des Hörens bzw. des Gleichgewichtssinns sowie zu Pathologie, Diagnostik und Behandlung der sensorineuralen und zentralen Schwerhörigkeit bzw. vestibulären Störungen hervorzubringen. Die Zusammenarbeit von biomedizinischer Grundlagenforschung über klinische Forschung bis hin zur technologischen Forschung und Anwendung ermöglicht eine schnelle Umsetzung der Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in Produkte. Es wäre wünschenswert, dass Vertreter chirurgischer und konservativer Richtungen für die Entwicklung von Therapieoptionen verstärkt kooperieren.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Der Forschungsbereich hat hohe Relevanz für die wirtschaftliche Verwertung durch mittelständische Hörgeräteindustrie, Hersteller von Cochlea- und Hirnstamm- sowie vestibulären Implantaten und Biotech-Firmen (Innenohr-Regeneration).

Literaturhinweise

Heil, P., Neubauer, H. (2003). A unifying basis of auditory thresholds based on temporal summation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 100, 6151-6156.

Khimich, D., Nouvian, R., Pujol, R., Tom Dieck, S., Egner, A., Gundelfinger, E. D., Moser, T. (2005). Hair cell synaptic ribbons are essential for synchronous auditory signalling. *Nature*, 434, 889-894.

Klinke, R., Hartmann, R., Heid, S., Tillein, J., Kral, A. (2001). Plastic changes in the auditory cortex of congenitally deaf cats following cochlear implantation. *Audiology and Neurotology*, 6, 203-206.

Kubisch, C., Schroeder, B. C., Friedrich, T., Lutjohann, B., El-Amraoui, A., Marlin, S., Petit, C., Jentsch, T. J. (1999). KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell*, 96, 437-446.

Weber, T., Zimmermann, U., Winter, H., Mack, A., Kopschall, I., Rohbock, K., Zenner, H. P., Knipper, M. (2002). Thyroid hormone is a critical determinant for the regulation of the cochlear motor protein prestin. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 99, 2901-2906.

Neurobiologie und Pathologie von Lernen und Gedächtnis

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Kombination von Forschungsstrategien klinischer und präklinischer Disziplinen, um neue krankheitsspezifische Behandlungsansätze für Lern- und Gedächtnisschwächen zu entwickeln.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Rund 20 Prozent der in Europa lebenden Menschen leiden an Lern- und Gedächtnisstörungen bzw. Defiziten in diesen Bereichen. Nationale Anstrengungen für neue und effektive Therapiestrategien sind daher eine wesentliche Chance, die Lebensqualität dieses Teils der Bevölkerung wesentlich zu verbessern. Die künftigen Forschungsfragen sind:

- Identifizierung von Lern- und Gedächtnismechanismen auf unterschiedlichen neuronalen Organisationsebenen durch die Kombination molekularer, zellulärer, biochemischer und bildgebender Verfahren mit Forschungsansätzen zur Untersuchung von Kognition und Verhalten. Dabei stehen verschiedene Krankheitsbilder im Mittelpunkt:
 - Kortikale und subkortikale Demenzen – neurodegenerative Veränderungen, vaskuläre Demenz
 - Schädel-/Hirntraumata
 - Epilepsie
 - Autismus
 - Schizophrenie
 - Entwicklungsbedingte Sprachstörungen
 - Legasthenie
 - Aufmerksamkeitsdefizite
 - Pathologische Lernbedingungen, z. B. bei Medikamenten- und Alkoholabhängigkeit
- Entwicklung von Therapieansätzen mit neuen kognitiven, pharmakologischen und neuromodulatorischen Strategien. Als Beispiele seien hier genannt: Medikamente mit gezielten Eingriffen in die Neurotransmission bzw. synaptische Plastizität, die Tiefenhirnstimulation und feedback-Trainingseinheiten
- Entwicklung adäquater Modellorganismen
- Weiterentwicklung der genetischen Bildgebung („genetic imaging“)

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Störungen der Lern- und Gedächtnisfunktionen, die infolge unterschiedlicher Erkrankungen (wie Hirnschäden, Entwicklungsstörungen, fortschreitenden degenerativen Erkrankungen, Abhängigkeiten und psychischen Beschwerden) auftreten, machen deutlich, wie verminderte Lern- und Gedächtnisfunktionen die Lebensqualität und individuelle Unabhängigkeit beeinträchtigen. Besonders deutlich wird dies am Beispiel der Schizophrenie. Dort bleiben lern- und gedächtnisassoziierte Störungen auch bei den Patienten bestehen, die erfolgreich auf eine Akutbehandlung mit Psychopharmaka ansprechen. Mit dem zunehmenden Anteil alter Menschen in unserer Gesellschaft stellen Lern- und Gedächtnisdefizite, die mit dem Alterungsprozess einhergehen, auch eine Herausforderung für alle Pfleger, Mediziner und für betreuende Ange-

hörige dar. Nicht zuletzt bedeutet dies aber auch eine große Herausforderung für die Gesellschaft und die sozialen Sicherungssysteme. Die Entwicklung effektiver Therapien für Lern- und Gedächtnisfunktionen unter Berücksichtigung unterschiedlicher Alters- und Krankheitsgruppen ist daher eine der anspruchsvollsten, aber eindeutig notwendigen Aufgaben der Neurowissenschaften.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Entwicklung geeigneter Therapien ist abhängig von einem umfassenden Verständnis der Lern- und Gedächtnisfähigkeiten des Gehirns, der relevanten Neurotransmitter-Systeme und ihrer genetischen Grundlage bis hin zu den molekularen Prozessen, die den Veränderungen der synaptischen Kommunikation zwischen den Nervenzellen und der Neuroplastizität zugrunde liegen und letztlich unser Gedächtnis ausmachen. Einige deutsche Forschungszentren haben wichtige Fortschritte bezüglich des Verständnisses unterschiedlicher Gedächtnis- und Gehirnsysteme erzielt. Sie finden in diesem international hoch kompetitiven Feld ausgeprägt Beachtung. Die deutsche Forschungsszene ist auf dem Gebiet der Grundlagenforschung recht stark, aber nicht auf dem Gebiet der translationalen Medizin. Es gibt bisher nur wenige Zentren, deren Fokus auf der Gedächtnisforschung beim Menschen oder beim Primaten liegt. Auch die Fachrichtung Neuropädiatrie, die das Thema der Entwicklung von Gedächtnis und Lernen beim Kind aufgreifen könnte, ist wenig entwickelt.

Fehlende Fördermöglichkeiten für prospektive Langzeitstudien stellen ein besonders gravierendes Hindernis für Untersuchungen der Entwicklung von Lernen und Gedächtnis in jeder Altersstufe dar. Insbesondere gibt es keine hinreichende Datenlage über die Entwicklung von sehr kleinen Kindern oder zur Problematik Frühgeborener.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die wirtschaftliche Verwertbarkeit liegt vor allem in der Entwicklung von Pharmaka, die die Auffassungsgabe, das Lernen und das Erinnern verbessern. Diese könnten bei angeborenen Defiziten, Hirnentwicklungsstörungen oder erworbenen Demenzen eingesetzt werden und mit Vorbehalt auch zur Leistungssteigerung bei Gesunden. Weitere Verwertungsmöglichkeiten betreffen die Entwicklung und Vermarktung von Trainingsgeräten und Programmen zum Einsatz in klinischen Einrichtungen sowie nach Anleitung in der häuslichen Umgebung (PC). Schließlich entsteht derzeit ein vielversprechender medizintechnischer (medical engineering) Forschungs- und Wirtschaftsbereich mit dem Ziel, der „alternden Gesellschaft“ apparative Hilfen zur Substitution von Gedächtnisdefiziten und Erhalt der Selbstständigkeit zur Verfügung zu stellen (z. B. automatische Überwachung der Arbeitsvorgänge in der Küche).

Literaturhinweise

- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M., Tsai, L. H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling. *Nature*, 447(7141), 178-82.
- Berger, Z., Roder, H., Hanna, A., Carlson, A., Rangachari, V., Yue, M., Wszolek, Z., Ashe, K., Knight, J., Dickson, D., Andorfer, C., Rosenberry, T. L., Lewis, J., Hutton, M., Janus, C. (2007). Accumulation of pathological tau species and memory loss in a conditional model of tauopathy. *Journal of Neuroscience*, 27(14), 3650-3662.
- Froyen, G., Bauters, M., Voet, T., Marynen, P. (2006). X-linked mental retardation and epigenetics. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 10, 808-825.
- Sun, X., He, G., Qing, H., Zhou, W., Dobie, F., Cai, F., Staufenbiel, M., Huang, L. E., Song, W. (2006). Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103(49), 18727-18732.
- Schott, B. H., Henson, R. N., Richardson-Klavehn, A., Becker, C., Thoma, V., Heinze, H.-J., Duezel, E. (2005). Redefining implicit and explicit memory: The functional neuroanatomy of priming, remembering, and control of retrieval. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102, 1257-1262.

Strukturelle und funktionelle Hirnentwicklung und ihre Störungen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Erforschung der normalen und gestörten Gehirnentwicklung.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die Entwicklung des menschlichen Gehirns ist ein dynamischer, komplexer und lebenslanger Prozess. Insbesondere die sehr frühen Entwicklungsphasen (während der fetalen Entwicklung und während der ersten beiden Lebensjahrzehnte) sind essentielle Abschnitte. Aufgrund der Fortschritte beim Neuroimaging können Entwicklungsprozesse jetzt nicht nur im Tiermodell sondern auch in Längs- und Querschnittstudien bei Kindern und Erwachsenen unterschiedlicher Altersstufen untersucht werden.

Störungen der Gehirnentwicklung können die Gehirnfunktion in unterschiedlichem Ausmaß betreffen. Verstärkte Forschung ist deshalb in folgenden Bereichen notwendig:

- Untersuchungen der normalen/gesunden Gehirnentwicklung
 - Zusammenspiel von Genen und Umwelteinflüssen mit ihren Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung
 - Zusammenhang zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen während der Gehirnentwicklung

Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane

- Perioden, die für spezielle kognitive Verstärkungsprozesse empfindlich sind
- Einfluss von Steroidhormonen auf geschlechtsabhängige Unterschiede im Gehirn
- Untersuchungen der gestörten Gehirnentwicklung bei
 - neuropsychiatrischen Krankheiten des Kindesalters (wie Autismus, Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADHS) oder Psychosen)
 - kognitiven Funktionsstörungen, die sich in einer Vielzahl syndromaler und nichtsyndromaler Formen der geistigen Behinderung niederschlagen, die häufig noch nicht einmal abgegrenzt sind
 - pränataler Exposition gegenüber Substanzen, die Fehlbildungen hervorrufen können (wie das fetale Alkoholsyndrom) und pränataler Mangelernährung
 - Frühgeborenen
- Langzeitwirkungen pharmakologischer Interventionen auf die Gehirnentwicklung

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Neue Daten der WHO belegen, dass neuropsychiatrische Erkrankungen im Kindesalter bis zum Jahr 2020 international um mehr als 50 Prozent ansteigen und sich so zur fünfthäufigsten Ursache für Morbidität und Mortalität bei Kindern entwickeln werden. Solche Erkrankungen stellen eine enorme Belastung dar. Sie reduzieren die Lebensqualität der Kinder und beeinträchtigen ihre spätere Leistungsfähigkeit. Keine anderen Krankheiten hinterlassen bei so vielen Kindern derart schwere Schäden.

Aktuelle Daten aus Europa legen nahe, dass rund zehn Prozent aller Kinder und Erwachsenen an schweren Verhaltensstörungen leiden und dass neun Prozent Entwicklungsstörungen haben. Der häufigste Grund für Beeinträchtigungen der Lebensqualität sind bei Erwachsenen und Jugendlichen Depressionen (16 Prozent), Alkoholismus und Schizophrenie (je fünf Prozent). Obwohl die Entwicklungsperspektiven allgemein anerkannt sind, liegen vielen Interventionen bei Kindern und Jugendlichen noch immer nur Übertragungen von Modellen für Erwachsene zugrunde, wobei das Basiswissen (z. B. wie sich spezifische Gehirnprozesse entwickeln und im soziokulturellen Kontext variieren) wenig beachtet wird. Konzeptionelle Ansätze und Entwicklungstheorien sind nötig, um fundierte Interventionsmöglichkeiten im klinischen und pädagogischen Zusammenhang zu erarbeiten. Nach den Ergebnissen der PISA-Studie gibt es ein großes Interesse für die Entwicklung und Anwendung theoretisch fundierter Lehr- und Präventionsmethoden. Dieser Forschungsbereich könnte deshalb auch für die Vorschul- und Schulpraxis sehr relevant sein.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Weltweit gibt es nur wenige neurowissenschaftliche Forschungszentren, die die normale und die gestörte Gehirnentwicklung untersuchen. Diese Art der Forschung benötigt koordinierte Anstrengungen innerhalb einer Disziplin und zwischen verschiedenen Disziplinen, wie Neurowissenschaften, Genetik, Epidemiologie, Pädiatrie, Kinder- und Erwachsenenpsychiatrie, Verhaltens- und Sozialwissenschaften. Aufgrund vorangegangener Förderinitiativen (wie die Einrichtung der Brain Imaging Center, des Nationalen Genomforschungsnetzes, Kompetenznetze) und einer Reihe technischer Fortschritte (verbesserte Neuroimaging-Techniken, die auch bei kleinen Kindern eingesetzt werden können, Fortschritte in der molekularen Genetik) sind die institutionellen und technischen Voraussetzungen für dieses neue und vielversprechende Forschungsgebiet in Deutschland nun optimal. Darüber hinaus werden Psychopharmaka für Kinder in Deutschland zurückhaltender verschrieben (im Vergleich zur Verschreibungspraxis in den USA). Das eröffnet die große Chance, Studien zur gestörten Gehirnentwicklung auch bei medikationsfreien jungen Patienten durchzuführen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Neuropsychiatrische Erkrankungen bei Kindern, zum Beispiel ADHS, finden angesichts steigender Inzidenz auch ein wachsendes Interesse der pharmazeutischen Industrie. Der direkte Zusammenhang zwischen pharmakologischen Wirkungen und spezifischen Gehirnmechanismen könnte im Hinblick auf die zukünftige Entwicklung von Medikamenten und die Langzeitwirkung von Medikamenten von besonderem Wert für die Pharmaindustrie sein. Darüber hinaus werden diese Forschungsarbeiten auch das Wissen zur Neuroprotektion während der Gehirnentwicklung erweitern.

Literaturhinweise

- Toga, A. W., Thompson, P. M., Sowell, E. R. (2006). Mapping brain maturation. *Trends in Neurosciences*, 29, 148-159.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 104-110.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Fossella, J. (2002). Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Developmental Psychobiology*, 40, 237-254. Review.
- Mao, R., Pevsner, J. (2005). The use of genomic microarrays to study-chromosomal abnormalities in mental retardation. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 11, 279-285.
- Ropers, H. H. (2006). X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. *Current Opinion in Genetics & Development*, 16, 260-269.

Neurobionik

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist die Entwicklung von Neuroprothesen, um verloren gegangene neurale – sensorische, motorische und kognitive – Funktionen zu ersetzen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Neuroprothesen umfassen künstliche oder natürliche Gliedmaßen, die durch neurale/elektrische Aktivität des Gehirns, des Rückenmarks oder der peripheren Nerven angetrieben werden. Auch Retina-, Cochlea-, Vestibularis- und Gehirn-Implantate für die Wiederherstellung der Sinneswahrnehmung gehören dazu. Gehirn-Computer-Interfaces (BCI) oder Gehirn-Maschine-Interfaces (BMI) benutzen die Gehirnaktivität, um Computer oder andere Geräte anzusteuern. So können motorische und kognitive Funktionen sowie die Kommunikation bei Lähmungen, Schlaganfall und anderen Erkrankungen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems ersetzt oder wiederhergestellt werden. Invasive Neuroprothesen und invasive BCI benötigen chirurgische oder andere medizinische Verfahren, um ihre Aufgabe zu erfüllen. Die nichtinvasive Neurobionik nutzt hingegen nichtinvasive Aufzeichnungen vom Gehirn oder anderen neuronalen Substraten oder Quellen zur Aktivierung. Künftige Forschungsfragestellungen sind:

- Entwicklung und Überprüfung von Algorithmen sowie Erstellung mathematischer Modelle für Algorithmen, die neurale Aktivität in Signale für externe Hilfsmittel wie Computer und Prothesen übersetzen
- Entwicklung von Retina- und Gehirn-Implantaten für Blinde und sensorisch Beeinträchtigte
- Entwicklung von Gehirn-Computer-Interfaces zur Kommunikation, für die Wiederherstellung der Mobilität bei Lähmung und nach einem Schlaganfall und für die Behandlung von bisher unheilbaren neurologischen und psychischen Krankheiten
- Entwicklung und Überprüfung von neuen Materialien sowie mikroskopischen und submikroskopischen Vorrichtungen, um große Mengen neuraler elektrischer Aktivität aufzeichnen und online übertragen zu können

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Forschung über Neuroprothesen und BCI benötigt neben Expertise in den Neurowissenschaften und der Verhaltensbiologie auch ausgereiftes Wissen in den Ingenieurwissenschaften und beim Erstellen mathematischer Modelle. Die weltweite Akzeptanz der Cochlea-Implantate für Schwerhörige und Taube verdeutlicht das Potenzial von Neuroprothesen.

Neurobionische Geräte können in vielen Krankheitsbereichen nützlich sein. Deshalb ist es für Forschung und Entwicklung geboten, sich auf die besonders schwerwiegenden und besonders verbreiteten Krankheitsgruppen zu konzentrieren. Dazu gehören:

- Wahrnehmungsstörungen, insbesondere des Sehvermögens und der Gleichgewichtsfunktion
- Schlaganfall, Rückenmarksverletzungen und andere motorische Störungen (Amputationen, Dystrophien)
- Kommunikationsstörungen (locked-in-Syndrom, Aphasie, Gehirnverletzungen)
- Psychische und emotionale Störungen (Psychopathie, Angstzustände, Depression)
- Entwicklungsstörungen (Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom, zerebrale Lähmung, Autismus)

Wesentliche Grundlagenforschung in der Neurobionik wurde bisher von kleinen, aber hervorragenden Gruppen geleistet. Für die genannten Aufgaben sind jedoch noch umfangreiche Entwicklungsarbeiten notwendig, die nur in Zusammenarbeit mit einer fundierten Grundlagenforschung geleistet werden können. In der klinischen Forschung sollten allerdings anstelle kleiner isolierter Studien bundesweite Multicenter-Studien unter Einbezug der relevanten Einrichtungen durchgeführt werden. Viele Projekte zur Schaffung von Neuroprothesen haben bereits wichtige Entwicklungsphasen und erste Tests durchlaufen. Die Auswirkungen für das deutsche und für andere europäische Gesundheitssysteme könnten enorm positiv sein in Anbetracht der zunehmenden Zahl (z. B. Schlaganfall) und Schwere der Probleme.

Stärken in Deutschland und Herausforderungen

Zurzeit ist Deutschland auf vielen Gebieten der neurobionischen Forschung führend. Neue Initiativen in den USA durch die National Institutes of Health und das National Institute of Bioengineering fechten diese führende deutsche Position jedoch an, insbesondere im Bereich der invasiven BCIs für die Wiederherstellung der Motorik bei Lähmungen und im Bereich der Retina- und Gehirn-Implantate für Blinde. Die deutschen Gruppen, die Retina- und kortikale Implantate, BCIs für Kommunikation und motorische Kontrolle, mathematische Algorithmen sowie neue Materialien für Implantate entwickeln, müssen deshalb stärker unterstützt werden. Außerdem könnten große kontrollierte klinische Studien innerhalb eines Netzwerkes der fortgeschrittensten deutschen Labore die momentane Position der deutschen Forschung stabilisieren. Insbesondere erfordern die Entwicklung invasiver Gehirn-Computer-Interfaces und angewandte Forschung zur Gehirn-gesteuerten Wiederherstellung motorischer Funktionen bei unterschiedlichen Lähmungsformen (Rückenmarksverletzungen, Schlag-

anfall, Muskeldystrophien) weitere Förderung. Auch die Entwicklung von kleinen Geräten zur Aufzeichnung von definierten Aktivitäten mikroskopischer Hirnareale und peripherer Nerven sollte vorangetrieben werden

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die neurobionische Forschung wird nur dann erfolgreich sein, wenn Neurowissenschaftler und Ingenieure eng zusammenarbeiten. Mikroelektronik, ausgereifte online-Analyse spezifischer neuronaler Signale und Aufzeichnungsgeräte sowie die Neuroprothesen-Hardware können in der frühen Forschungs- und Entwicklungsphase nur in enger Zusammenarbeit mit der Industrie entstehen. Die Ministerien und staatlichen Fördereinrichtungen sollten in ihren Programmen auf einen internationalen Patentschutz der im Rahmen ihrer Förderung erzielten Ergebnisse drängen. Außerdem sollten die Industriepartner über institutionalisierte Kooperationen mit den forschenden klinischen Institutionen verbunden sein.

Literaturhinweise

Birbaumer, N., Cohen, L. (2007). Brain-Computer-Interfaces (BCI): Communication and Restoration of Movement in Paralysis. *The Journal of Physiology*, 579 (3), 621-636.

Birbaumer, N., Ghanayim, N., Hinterberger, T., Iversen, I., Kotchoubey, B., Kübler, A., Perelmouter, J., Taub, E., Flor, H. (1999). A spelling device for the paralysed. *Nature*, 398, 297-298.

Nicolelis, M. A. L. (2003). Brain-machine interfaces to restore motor function and probe neural circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 417-422.

Zrenner, E. (2002). Will retina implants restore vision? *Science*, 295, 1022-1025.

Grundlagen der Neuromodulation durch Stimulation

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, in einem interdisziplinären Ansatz die neurowissenschaftlichen Grundlagen der Neuromodulation bei neuropsychiatrischen Erkrankungen zu erforschen und hierdurch zur Verbesserung dieser Methode und zur Erweiterung des klinischen Anwendungsbereiches beizutragen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Die Neuromodulation hat ein wachsendes Indikationsspektrum, zu dem zahlreiche chronische neuropsychiatrische Erkrankungen gehören, die zu erheblicher Behinderung bei den Betroffenen führen und eine hohe gesundheitsökonomische Relevanz für die Gesellschaft haben. Hierzu gehören die Parkinson-Krankheit, Dystonien, Tremor, Depression, Angst- und Zwangsstörungen sowie Epilepsie.

Die Neurostimulation führt zu komplexen und teilweise divergierenden Effekten auf die verschiedenen neuronalen Elemente (afferente Axone, „fibers of passage“, efferente Axone, Synapsen, Zellsomata) in einem Hirnareal. Sowohl synaptische Effekte als auch direkte physiologische Effekte an der Nervenzellmembran wurden bei hochfrequenter Stimulation beobachtet. Welche Effekte allein oder in Kombination die therapeutischen Effekte der Hochfrequenzstimulation hervorrufen, ist bis heute unbekannt.

Neuromodulation wirkt auf krankhaft veränderte Nervenzellaktivität ein. Derzeit kann durch hochfrequente Dauerstimulation nur eine „Blockierung“ der Nervenzellaktivität erreicht werden. Verbesserte, aus theoretisch-physikalischen Modellen abgeleitete Stimulationsverfahren setzen z. B. auf die gezielte Desynchronisation pathologischer Oszillationen durch zeitlich genau abgestimmte Einzelreize.

Die Neuromodulation setzt eine Schnittstelle zwischen Nervengewebe und technischem Apparatesystem voraus. Bislang werden einfache Ringelektroden aus Platin-Iridium für die tiefe Hirnstimulation verwendet. Wirkung und Nebenwirkungen der tiefen Hirnstimulation hängen entscheidend von der lokalen Ausbreitung der elektrischen Impulse im Hirngewebe ab. Die Kenntnisse über die lokale Verteilung und die Wirkung elektrischer Impulse im Hirngewebe sind völlig unzureichend. Es ist nicht bekannt, durch welche neuronalen Elemente in der Umgebung einer Stimulationselektrode der „blockierende“ Effekt der Hochfrequenzstimulation vermittelt wird. Konkrete Forschungsfragestellungen sind:

- Zelluläre und systemische Effekte der Neurostimulation im Tiermodell
 - Entwicklung von *in vitro*- oder *in vivo*-Modellen der Neuromodulation, die im zweiten Schritt auch genutzt werden können, um die Stimulationsmodi zu optimieren
- Verbesserung der Stimulationsmodi
 - Mithilfe signalanalytischer Verfahren sollen die Natur der pathologisch veränderten Nervenzellaktivität charakterisiert und geeignete Stimulationsmodi zur Unterdrückung entwickelt werden; Fernziel ist die technische Entwicklung von Rückkopplungs-Stimulationssystemen.
- Verbesserung des neuroelektrischen Interface
 - Optimierung der lokalen Wirkung der elektrischen Stimulation, die letztlich zur Entwicklung verbesserter „Elektroden“ (Stichwort: Neurochip) führt
- Identifikation neuer Zielgebiete für die Neuromodulation bei neuropsychiatrischen Erkrankungen
 - Untersuchung der systemphysiologischen Grundlagen neuropsychiatrischer Erkrankungen am Tiermodell oder durch Patientenuntersuchungen (z. B. invasive Ableitung,

funktionelle Bildgebung und neuropsychologische Funktionsuntersuchung), um mögliche Zielgebiete für eine therapeutische Neuromodulation zu identifizieren – Verbindung dieser Arbeiten mit klinischen „Proof of Principle“-Studien zur therapeutischen Wirkung

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Die Erforschung der grundlegenden Mechanismen der Neuromodulation ist von größter Bedeutung für die Verbesserung der Therapie zahlreicher neuropsychiatrischer Störungen, die mit dysfunktionaler Nervenzellaktivität in umschriebenen Hirnarealen einhergehen (Epilepsie, neurologische Bewegungsstörungen, Depression, Zwangsstörungen). Sie liefert aber auch wichtige Impulse für die Grundlagenwissenschaften, indem sie hilft, die Signalübertragung im Gehirn, deren Störungsmuster und die Modulation dieser Signale besser zu verstehen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Deutschland ist auf technologischem Gebiet im internationalen Vergleich sehr gut positioniert. In Deutschland besteht eine international einmalige klinische Studiengruppe auf dem Gebiet der tiefen Hirnstimulation (THS), die sich im Rahmen der Förderung des Kompetenznetzes Parkinson-Syndrom durch das BMBF gebildet hat. Diese Gruppe hat bereits zwei hochrangige multizentrische Studien zur Wirkung der THS bei der Parkinson-Krankheit und der Dystonie abgeschlossen. Weitere klinische Studien laufen derzeit über diese etablierte Plattform. Mehrere international kompetitive Gruppen forschen in Deutschland auf dem Gebiet der Grundlagen der tiefen Hirnstimulation, der repetitiven Magnetstimulation und der Gleichstromstimulation. Besonders hervorzuheben sind Forschungsaktivitäten zur therapeutischen Anwendung der tiefen Hirnstimulation bei therapieresistenten Depressionen und Zwangserkrankungen, bei denen deutsche Gruppen im internationalen Vergleich führend sind. Bislang ist die Aktivität dieser Gruppen aber kaum koordiniert, Ansätze zur Kooperation beruhen auf der Initiative einzelner Personen. Durch gezielte Förderung von vertikal und horizontal vernetzten Verbundprojekten könnte in Deutschland eine im internationalen Vergleich einmalige Struktur geschaffen werden, in der die Neuromodulation von den theoretischen Grundlagen über das Tiermodell bis zur klinischen Anwendung bearbeitet wird und grundlagenwissenschaftliche Ergebnisse unmittelbar in die klinische Forschung übertragen werden können. Über vernetzte Verbundprojekte können sowohl psychiatrische wie auch neurologische Fachgebiete synergistisch verknüpft werden.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Das Potenzial für eine wirtschaftliche Verwertung ist hoch, da die Forschungsergebnisse unmittelbar in die Entwicklung neuer

technischer Systeme zur Neuromodulation einfließen sollen. Kooperationen mit der medizintechnischen Industrie sind daher zu erwarten. Insbesondere kleine und mittlere Unternehmen aus dem Bereich der Biotechnologie oder Medizintechnik sind geeignet, Teillösungen für die Neuromodulation zu entwickeln.

Literaturhinweise

- Deuschl, G. et al. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 355 (9), 896-908.
- Kupsch, A. et al. (2006). Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *New England Journal of Medicine*, 355 (19), 1978-1990.
- McIntyre, C. C. et al. (2004). How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 21(1), 40-50.
- Schlaepfer, T., Lieb, K. (2005). Deep Brain Stimulation for Treatment Refractory Depression. *Lancet*, 366, 1420-1422.
- Tass, P. A., Majtanik, M. (2006). Long-term anti-kindling effects of desynchronizing brain stimulation: a theoretical study. *Biological Cybernetics*, 94 (1), 58-66.

4.6.2. Weitere wichtige Themen

Chronische und therapieresistente Depression

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, die Therapie chronischer und therapieresistenter Depressionen zu verbessern.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Depressionen sind die häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems in Europa. Sie haben eine Lebenszeit-Prävalenz von 20 Prozent und eine hohe Mortalität. 20 bis 30 Prozent der Betroffenen entwickeln einen chronischen Verlauf (zumindest Restsymptome für mehr als zwei Jahre) mit einem erheblichen Risiko, neue akute und schwere depressive Episoden zu durchleben. Künftige Forschungsfragesellungen sind:

- Aufklärung der Mechanismen der Non-response auf Behandlung und Entwicklung von Restsymptomen mithilfe von Modellsystemen (einschließlich der Entwicklung von Tiermodellen für Non-response auf Antidepressiva)
- Klinische Charakterisierung der Non-response, Entwicklung von Prädiktoren und Frühindikatoren für Genesung, Non-response und Chronizität unter antidepressiver Behandlung (insbesondere Biomarker, genetische Marker, Expressionsprofile) mit geeigneten klinischen Proben unter Einsatz kürzlich entwickelter Technologien der Genomik, Proteomik, Endokrinologie und des Neuroimaging

Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane

- Erforschung der Ursachen und Entwicklungswege der Chronizität und der Non-response auf Behandlung (Pharmakotherapie, Psychotherapie) bei Depressionen durch klinische Studien mit molekularen, genetischen, epidemiologischen und Neuroimaging-Methoden
- Identifizierung von Gemeinsamkeiten und wechselseitiger Beeinflussung von chronischen Depressionen und anderen Krankheiten wie Herz-Kreislauf- oder Stoffwechsel-Erkrankungen
- Entwicklung neuer Behandlungsstrategien, um therapieresistente Zustände von Depressionen zu überwinden (z. B. neue Zielstrukturen für Antidepressiva, neue psychotherapeutische Methoden, Gehirnstimulation)

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Chronische Depressionen sind ein bedeutender Kostenfaktor im Gesundheitssystem. Depressionen gehen mit einer anhaltenden maladaptiven Stressreaktion einher. Insbesondere chronische Depressionen sind zurzeit der Hauptgrund für Frühberentungen in Deutschland. Laut der WHO werden sie 2010 die häufigste Ursache für den Verlust der *Quality of life-adjusted years* in den Industrienationen sein. Hierzu trägt die hohe Komorbidität mit häufigen somatischen Erkrankungen wesentlich bei. Trotz ihrer Bedeutung für das Gesundheitssystem werden chronische und therapieresistente Depressionen nicht ausreichend erforscht. Das wissenschaftliche Interesse in diesem Bereich richtet sich fast ausschließlich auf Depressionen und bipolare Störungen im Allgemeinen. Dabei wird die noch immer nicht geklärte ätiologische, pathophysiologische und klinische Heterogenität dieser sehr häufigen Erkrankungen nicht beachtet. Die Zusammenführung dieser Kompetenzen in ganzheitliche Projekte zu chronischen Depressionen wird wichtige Zusatzeffekte hervorbringen.

Stärken in Deutschland und Herausforderungen

Mehrere deutsche Gruppen haben maßgeblich zu den wissenschaftlichen Fortschritten der genetischen und molekularen Grundlagen bei Depressionen, der Reaktion auf antidepressive Behandlungen, dem Neuroimaging von Stressreaktionen und der Etablierung von Biomarkern beigetragen. Vor allem in der Pharmakogenetik und in der Entwicklung von Tiermodellen ist die deutsche Forschung auch international gut etabliert.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Die Entwicklung neuer Biomarker und neuer Zielstrukturen für die antidepressive Therapie kann für Partner aus der Pharmaindustrie und auch für Biotech-Unternehmen ein künftiges Geschäftsfeld werden.

Literaturhinweise

Barkow, K., Maier, W., Üstün, T. B. et al. (2002). Risk factors for new depressive episodes in primary health care: an international prospective 12-month follow-up study. *Psychological Medicine* 32, 595-607.

Binder, E. B., Salyakina, D., Lichtner, P. et al. (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genetics*, 36, 1319-1325.

Manji, H. K., Quiroz, J. A., Sporn, J. et al. (2003). Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry*, 53, 707-742.

Nemeroff, C. B., Mayberg, H. S., Krahl, S. E. et al. (2006). VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1345-1355.

Stimpson, N., Agrawa, I N., Lewis, G. (2002). Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. *The British Journal of Psychiatry*, 181, 284-294.

Interaktion von Immun- und Nervensystem: Schädigung, Regeneration und Protektion**Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe****Ziel**

Ziel ist es, die Mechanismen der Interaktion zwischen Immun- und Nervensystem aufzuklären und ihre Rolle bei der Schädigung, Protektion und Regeneration von Erkrankungen des zentralen Nervensystems zu verstehen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Zwischen Gehirn und Immunsystem findet eine intensive Kommunikation statt, die zum Teil durch anatomische Integration über Innervation bedingt ist, aber vor allem über humorale und zelluläre Signalwege abläuft. Das lange Zeit gültige Dogma, dass das zentrale Nervensystem (ZNS) weitgehend vom Immunsystem abgeschottet (immun-privilegiert) sei, wurde durch ein moderneres Konzept ersetzt, wonach das Immunsystem das zentrale Nervensystem permanent „überwacht“. Tatsächlich besitzt das ZNS ein eigenes Immunsystem, das hauptsächlich aus Gliazellen besteht. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass Immunzellen eine wichtige Rolle bei der Initiierung, Aufrechterhaltung, Beendigung und Reparatur akuter und chronischer Erkrankungen des ZNS spielen.

Das wichtigste Beispiel einer entzündlichen Erkrankung des ZNS ist die Multiple Sklerose, die wahrscheinlich durch autoreaktive T- und B-Zellen ausgelöst wird. Darüber hinaus zeigen jüngste Forschungsergebnisse, dass periphere Immunzellen gleichermaßen an HIV, Prionen-Infektionen des ZNS, dem fortschreitenden Gewebeschaden nach einem Schlag-

anfall und dem anfallartigen Status epilepticus beteiligt sind. Interessanterweise haben Wissenschaftler zeitgleich herausgefunden, dass Immunzellen auch wichtig für den Schutz und die Reparatur des Gehirns sind. Bei degenerativen neurologischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer scheint das Immunsystem an der Beseitigung potenziell pathogener Proteinreste beteiligt zu sein.

Eine andere interessante Verbindung zwischen Immun- und Nervensystem wurde kürzlich entdeckt, als Wissenschaftler zeigten, dass akute Gehirnverletzungen die periphere Immunabwehr schwächen können. Diese Entdeckung hat eine hohe klinische Relevanz. Denn die durch ZNS-Verletzungen induzierte Immunsuppression ruft Infektionen hervor, die die wichtigste Komplikation und ein Zeichen für eine schlechte Entwicklung bei vielen ZNS-Störungen wie Schlaganfall, Schädelhirntrauma und Verletzungen des Rückenmarks sind. Zukünftige Forschungsaufgaben sind:

- Entwicklung von Biomarkern, die es erlauben, die Aktivität und das Ausmaß von immunbedingten Schäden des ZNS zu erfassen (zum Beispiel bei Multipler Sklerose)
- Entwicklung von Biomarkern, mit denen sich neuro-reparative und neuro-protective Prozesse möglichst präzise erfassen lassen
- Entwicklung neuer Therapien, die die schädigende Rolle des Immunsystems bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems dämpfen bzw. die protektive Rolle stärken

Diese Ansätze sind relevant für entzündliche, ischämische und degenerative ZNS-Erkrankungen (d. h. Multiple Sklerose, Schlaganfall und Alzheimer).

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Funktionsstörungen des Gehirns sind die häufigste Ursache für eine beeinträchtigte Lebensqualität. Nach Schätzungen der WHO leiden mehr als eine Milliarde Menschen an Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Mit der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung, insbesondere in den hoch industrialisierten Ländern wie Deutschland, wird die Anzahl noch steigen, da die Inzidenz z. B. der neurodegenerativen Erkrankungen rasch zunimmt. Wechselwirkungen zwischen Immun- und Nervensystem spielen bei allen bedeutenden ZNS-Erkrankungen eine Rolle, von Multipler Sklerose über Schlaganfall bis zum Morbus Alzheimer. Eine Reihe von Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die zur Debilität führen, profitiert bereits von der therapeutischen Modulation der Interaktion zwischen Gehirn und Immunsystem. Zurzeit werden einige neue präventive (z. B. Impfung) und therapeutische Strategien in klinischen randomisierten Phase II- und

III-Studien untersucht. Systematische Kosten-Nutzen-Analysen und Wirtschaftlichkeitsstudien legen nahe, dass sich verstärkte Forschungsinvestitionen in diesem Bereich für die Allgemeinheit lohnen werden.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Die Interaktion zwischen Immun- und Nervensystem gehört in einer Reihe von europäischen Ländern und in den USA zu den wichtigsten Forschungsgebieten. Auch deutsche Wissenschaftler befinden sich auf diesem Gebiet ganz vorne, da sie wichtige Beiträge zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien geleistet haben.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Verschiedene immunmodulatorische Therapien, vor allem für Multiple Sklerose, stellen bereits einen nennenswerten Anteil des weltweiten pharmazeutischen Marktes dar. Zurzeit werden große Anstrengungen unternommen, um immunologische Behandlungen (Impfungen) für Morbus Alzheimer und andere neurodegenerative Erkrankungen zu entwickeln. Deutsche Pharmaunternehmen, Start-up-Firmen und andere KMU spielen international eine wichtige Rolle, insbesondere für die Entwicklung von ZNS-Therapeutika.

Literaturhinweise

Kerschensteiner, M., Stadelmann, C., Dechant, G., Wekerle, H., Hohlfeld, R. (2003). Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: Implications for neurological diseases. *Annals of Neurology*, 53, 292-304.

Hohlfeld, R., Wekerle, H. (2004). Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101, 14599-14606.

Meisel, C., Schwab, J. M., Prass, K., Meisel, A., Dirnagl, U. (2005). Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, 6 (10), 775-786.

Weiner, H. L., Selkoe, D. J. (2002). Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. *Nature*, 420, 879-884.

Wyss-Coray, T., Mucke, L. (2002). Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword. *Neuron*, 35 (3), 419-432.

Mikroangiopathien als gemeinsame Basis bei Hirnerkrankungen

Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe

Ziel

Ziel ist es, die Pathogenese von Mikroangiopathien aufzuklären und innovative Therapien zu entwickeln, die an den zugrunde liegenden molekularen Mechanismen ansetzen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Gefäßkrankungen des Gehirns und der Sinnesorgane entstehen durch kortikale Makroangiopathien, Herzembolien oder subkortikale Mikroangiopathien. Mikroangiopathien werden durch pathologische Endothelin-vermittelte Konstriktionen, Hyalinosen und degenerative Veränderungen in kleinen Gefäßen hervorgerufen. Bluthochdruck und Diabetes mellitus sind die Hauptrisikofaktoren. Außerdem gibt es eine genetische Komponente. Mikroangiopathien sind eine häufige Ursache für lakunäre Schlaganfälle, diabetische Retinopathien und plötzlichen sensorineuralen Hörverlust. Außerdem stellen sie die zweithäufigste Ursache für Demenzen dar und spielen eine wichtige Rolle beim Morbus Alzheimer. Künftige Forschungsfragestellungen sind:

- Durchführung von Interventionsstudien, die untersuchen, ob eine strikte Kontrolle von Risikofaktoren das Fortschreiten der Krankheit beeinflusst
- Aufklärung der Rolle der antiaggregatorischen Therapie und Interferenz mit dem Endothelin-Signalweg
- Untersuchungen zum Einsatz moderner (Sartane = Angiotensin II-Rezeptorblocker) versus traditioneller Antihypertensiva (Diuretika)
- Untersuchung der Rolle aggressiver versus herkömmlicher Behandlung von Diabetes
- Identifikation von Pathomechanismen der Hyalinose in kleinen Gefäßen mithilfe von genetischen Varianten

Begründung der Empfehlung**Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung**

Das durch Übergewicht hervorgerufene metabolische Syndrom zeigt in den Industrienationen bereits epidemische Ausmaße. Dadurch steigt die Prävalenz von Bluthochdruck, Schlaganfall und Diabetes mellitus. Diese Erkrankungen gehören zusammen mit den Demenzen zu den teuersten Krankheiten in modernen Gesellschaften. Therapeutische Strategien, die die Entstehung und Entwicklung von Mikroangiopathien zu verhindern helfen, werden daher dringend benötigt. Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie könnten zu möglichen Präventions- und Behandlungsansätzen von Mikroangiopathien führen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

Mit über 170 sogenannten „Stroke Units“ gibt es in Deutschland bereits eine ideale Infrastruktur zur Untersuchung von Patienten mit Schlaganfall oder vaskulären Risikofaktoren. Deutschland ist auch federführend bei einer Vielzahl von klinischen Studien zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls. Forschungsstrukturen wurden durch das Kompetenznetz Schlaganfall des BMBF geschaffen.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Angesichts eines wachsenden Bedarfs ist zu erwarten, dass sich die Industrie zukünftig verstärkt auf die Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von Mikroangiopathien konzentrieren wird. Dies beinhaltet absehbar insbesondere die Entwicklung verbesserter antihypertensiver und neuroprotektiver Substanzen, neuer Medikamente für die Diabetes-Therapie, von Medikamenten zur Verbesserung der Endothel-Funktionen in kleinen Gehirnarterien und von Wirkstoffen, die die zugrunde liegenden pathogenen Mechanismen beeinflussen (z. B. Antagonisten des Endothelin-Signalweges).

Literaturhinweise

Desmond, D. W. (2004). Vascular dementia. *Clinical Neuroscience Research*, 3, 437-448.

Hachinski, V. C., Potter, P., Merskey, H. (1987). Leuko-araiosis. *Archives of Neurology*, 44, 21-23.

Nakashima, T., Naganawa, S., Sone, M., Tominaga, M., Hayashi, H., Yamamoto, H., Liu, X., Nuttall, A. L. (2003). Disorders of cochlear blood flow. *Brain Research Reviews*, 43, 17-28.

Scherer, E. Q., Herzog, M., Wangemann, P. (2002). Endothelin-1-induced vasospasms of spiral modiolar artery are mediated by rho-kinase-induced Ca(2+) sensitization of contractile apparatus and reversed by calcitonin gene-related Peptide. *Stroke*, 33, 2965-2971.

Monfared, A., Blevins, N. H., Cheung, E. L., Jung, J. C., Popelka, G., Schnitzer, M. J. (2006). In vivo imaging of mammalian cochlear blood flow using fluorescence microendoscopy. *Otol Neurology*, 27, 144-152.

Chronifizierung pathologischer Sinneseindrücke**Beschreibung der empfohlenen Forschungsaufgabe****Ziel**

Ziel ist es, Mechanismen aufzuklären, die dem Übergang von physiologischer Sinnesempfindung zu pathologischer sensorischer Verarbeitung zugrunde liegen.

Forschungsfrage, Forschungsgegenstand

Akute Verletzungen der Sinnesorgane oder sensorischer Nerven einschließlich zentraler Strukturen können vollständige Genesung, partielle Genesung oder lang anhaltende sensorische Defizite und pathologische sensorische Wahrnehmungen zur Folge haben. Typische Beispiele sind chronische neuropathische Schmerzen nach Verletzung von Spinalganglien durch Herpes zoster (postherpetische Neuralgie) oder Chronifizierung von Kopfschmerzen (chronische Migräne). Ein weiteres Beispiel ist chronischer Schwindel nach akuter Neuritis vestibularis. Zukunftsträchtige Forschungsfragen sind:

- Untersuchungen in Tiermodellen zum chronisch neuropathischen Schmerz und zu chronischen Kopfschmerzen, Tinnitus und Schwindel
- Ergänzende Untersuchungen bei Patienten mit akuten Schmerzen, Tinnitus oder Schwindel
- Identifizierung prognostischer Biomarker für die Chronifizierung
- Identifizierung von Risikopatienten im Stadium der akuten Verletzung bzw. Schädigung
- Entwicklung von medikamentösen und Verhaltenstherapien, um Chronifizierung zu vermeiden

Begründung der Empfehlung

Neue Ansätze für Forschung oder Versorgung

Fünf Prozent der Bevölkerung leiden an neuropathischen Schmerzen und drei Prozent unter chronischen Kopfschmerzen. Rund fünf Prozent der Bevölkerung geben an, einen chronischen Tinnitus zu haben. Über 30 Prozent der älteren Menschen klagen über Schwindelgefühl. Neue Konzepte und translationale Forschung sind daher sehr wichtig um zu verhindern, dass akute in chronisch pathologische Sinnesinformationen übergehen. Tinnitus-Forschung ist ein neues, sich entwickelndes Gebiet; es gründet auf der Zusammenarbeit von Hals-Nasen-Ohren-Spezialisten, Verhaltenspsychologen und Neurologen.

Stärken und Herausforderungen in Deutschland

In Deutschland wurden die Transkranielle Magnetstimulation und die Verabreichung von Reizströmen gegen die Chronifizierung maßgeblich entwickelt. In den Forschungsbereichen chronisch neuropathische Schmerzen und chronische Kopfschmerzen sowie in der vestibulären Forschung ist Deutschland sehr gut vertreten. Das gilt sowohl für die Grundlagenforschung als zum Teil auch für die klinische Anwendung. Mit diesen klinisch relevanten Themen kann Deutschland in die Spitzengruppe der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft vorrücken. Das Forschungsgebiet ist auch durch Gruppen aus anderen Ländern vertreten, aber es existiert keine koordinierte Forschungszusammenarbeit.

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeit

Zurzeit entwickelt die Industrie schon neue und wirksamere Medikamente für die Behandlung chronischer Schmerzen und Kopfschmerzen. Diese Medikamente werden den Schmerz wahrscheinlich wirksamer als bisher verfügbare Medikamente reduzieren, aber nicht zu einem schmerzfreien Zustand führen. Für das Ziel völliger Schmerzfreiheit müssen noch neue Wirkstoffe und Stimulationsmethoden entwickelt werden, um eine Chronifizierung auf der peripheren, spinalen, zentralen und der Ebene des Hirnstamms zu verhindern. Da es sich dabei um einen komplexen Prozess handelt, kann dies wahr-

scheinlich nicht mit einer Monotherapie erreicht werden: Es wird eine Kombination von Medikamenten mit unterschiedlicher Wirkungsweise in Kombination mit nichtmedikamentöser Therapie benötigt.

Literaturhinweise

Dworkin, R., Backonja, M., Rowbotham, M., Allen, R., Argoff, C., Bennett, G., Bushnell, M., Farrar, J., Galer, B., Haythornthwaite, J., Hewitt, D., Loeser, J., Max, M., Saltarelli, M., Schmader, K., Stein, C., Thompson, D., Turk, D., Wallace, M., Watkins, L., Weinstein, S. (2003). Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Archives of Neurology*, 60, 1524-1534.

Scher, A., Stewart, W., Ricci, J., Lipton, R. (2003). Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 106, 81-89.

Silberstein, S. D., Lipton R. B. (1997). Chronic daily headache. In: Goadsby P. J., Silberstein S. D., editors. *Headache*. Boston: Butterworth-Heinemann; p. 201-225.

Henry, J. A., Dennis, K. C., Schechter, M. A. (2005). General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects, and management. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 48, 1204-1235.

4.7. Querschnittsthemen

Die Arbeitsgruppen und die Koordinierungsgruppe haben mehrere übergreifende Querschnittsthemen identifiziert, die für mehrere der sechs Krankheitsbereiche relevant sind. Sie lassen sich unter den Kategorien klinische Methodenentwicklung, organübergreifende translationale Forschung und Versorgungsforschung zusammenfassen. Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die genannten Querschnittsthemen. Die detaillierte Darstellung ist in Form der Themenbeschreibungen in den Abschnitten 4.1. bis 4.6. erfolgt.

Die Durchführung von **Langzeitstudien** sowohl für klinische als auch für **epidemiologische Fragestellungen** wurde als besonders dringend angesehen, ebenso der Aufbau und die langfristige Erhaltung von populationsbezogenen **Daten- und Biobanken** und von **Begleitstrukturen zur Vernetzung** wie z. B. der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze e. V. (TMF). Von klinisch und/oder genetisch gut charakterisierten Patientenkohorten ist ein großer Erkenntnisgewinn zu erwarten.

Großes Entwicklungspotenzial wurde in der Weiterentwicklung **innovativer Bildgebung** gesehen. Bildgebende Verfahren spielen in der modernen Gesundheitsforschung eine herausragende Rolle, weil sie in vielfältiger Weise bei der Entschlüsselung von Pathomechanismen und in der klinischen, patientenorientierten Forschung eingesetzt werden. Zunehmend gewinnen sie auch in der tierexperimentellen Forschung an

Bedeutung. Die Verfügung über den Einsatz der bildgebenden Großgeräte liegt in den Universitätskliniken zumeist bei den radiologischen Abteilungen, die vielfach die Forschung anderer Abteilungen – zumal wenn sie nicht maßgeblich an entsprechenden Projekten beteiligt sind – nicht nachhaltig unterstützen. Dabei werden Erfordernisse der Krankenversorgung und Erprobungen im Auftrag der medizintechnischen Industrie anderen Forschungsinteressen vorgezogen. Ganz überwiegend fehlen die Interessen ausgleichende Entscheidungsverfahren über die Nutzung der bildgebenden Großgeräte an den Universitätskliniken.

Die **Molekulare Diagnostik mit Bildgebung und Biomarkern** zielt auf die Entwicklung von krankheitsspezifischen Markermolekülen, Liganden für diese Moleküle und die Entwicklung von geeigneten Bildgebungsverfahren zur Visualisierung der Interaktion und schließlich die klinische Validierung solcher Verfahren. Sie soll eine frühere Erkennung von Erkrankungen und eine Einschätzung der Krankheitsprogression erlauben. Ihre Anwendung ist bei verschiedenen Erkrankungen denkbar.

„**Clinical Genomics**“ einschließlich Transkriptom- und Proteom-Analytik bieten herausragende Chancen für die Entwicklung neuer Testverfahren, z. B. zur Bestimmung neuer molekularer Marker, und für die Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapeutika. Mit modernen Hochdurchsatzverfahren lassen sich z. B. Tumorentitäten auf molekularer Ebene besser definieren und prognostisch relevante Subgruppen herausarbeiten. Die

Kategorie

Querschnittsthemen

Klinische Methodenentwicklung

- Langzeitstudien, Kohortenbildung, Biobanken
- Krankheitslast (z. B. durch Infektionen) und Wirksamkeit von populationsbezogenen Interventionen – Epidemiologische Studienansätze und Vernetzung von Daten
- Innovative Bildgebung
- Molekulare Diagnostik: Bildgebung und Biomarker
- Clinical Genomics: Implementierung von diagnostischen Methoden in Studien; prädiktive und prognostische genetische und transkriptionelle Muster (Signaturen)

Organübergreifende translationale Forschung

- Therapeutisch einsetzbare molekulare Zielstrukturen
- Entwicklung von neuen geeigneten Tiermodellen
- Entzündungsbedingte Organfibrosierung
- Remodellierung einschließlich Organfibrosierung und reverse Remodellierung bei chronischen Erkrankungen
- Organregeneration durch Stammzellen

Versorgungsforschung

- Zellalterung
- Individualisierte Medizin
- Forschung zur Implementierung des aktuellen Wissens zu chronischen Erkrankungen in die Routineversorgung
- Forschung zum Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Praxis
- Evaluation von multimodalen Therapiekonzepten
- Palliativmedizin

prognostische Relevanz molekularer Marker muss jedoch an Studienkollektiven von (Tumor-)Patienten validiert werden.

Die **translationale Forschung** – also die Forschung am Übergang von der Präklinik zur Klinik – soll künftig eine zentrale Rolle spielen. Dabei werden insbesondere Verfahren angewandt, mit denen Aussagen zu den möglichen Erfolgschancen einer Substanz oder eines therapeutischen oder diagnostischen Verfahrens im klinischen Bereich gewonnen werden können. Dazu gehören sowohl Untersuchungen im präklinischen Bereich (Zellkultur, Tiermodelle) als auch die klinische Testung in Form von Phase I- bis Phase III-Studien. Außerdem umfasst der Begriff die Umsetzung von Forschungsergebnissen in ein Produkt oder ein Verfahren, also auch die Zusammenarbeit mit der Industrie. Wesentliche Fragestellungen hierzu sind die **Identifizierung von therapeutisch einsetzbaren Zielstrukturen und klinische Studien zur Evaluation von molekularen Diagnostikmethoden sowie von prädiktiven und prognostischen genetischen und transkriptionellen Mustern (Signaturen)**.

Krankheitsspezifische Tiermodelle erlauben die Analyse der den humanen Krankheiten zugrunde liegenden Pathogenesemechanismen. Mit ihrer Hilfe sind große Fortschritte im Verständnis humaner Erkrankungen sowie in der Targetidentifizierung und der präklinischen Validierung von potenziell therapeutischen oder präventiven Substanzen zu erwarten. Für viele Krankheiten gibt es zurzeit jedoch keine oder nur bedingt geeignete Tiermodelle. Seitens der Industrie besteht großes Interesse an diesem Forschungsgebiet; im Mittelpunkt steht dabei der Proof-of-Concept. Oft fehlt ein Überblick über bereits vorhandene bzw. verfügbare Tiermodelle, ihre Aussageprofile und ihre Limitationen. Die für Deutschland ausgewiesene Kompetenz und eine ausreichende Zahl an Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der Modellorganismen sind eine sehr gute Voraussetzung für die weitere Entwicklung auf diesem Feld.

Zahlreiche kardiovaskuläre, pulmonale und renale Erkrankungen sind durch strukturelle Umbauprozesse mit Verlust organspezifischer Zellen und Struktureinheiten und vermehrte Ablagerungen extrazellulärer Matrix gekennzeichnet (**Remodellierung**). Die **Organfibrosierung**, die vaskuläre und parenchymatöse Kompartimente betreffen kann, stellt eine prominente Variante eines solchen Remodellierungsprozesses dar. Der mit diesen strukturellen Umbauvorgängen einhergehende Verlust der Organfunktion galt bislang als irreversibel („fixiert“). Das Konzept der **„reversen Remodellierung“** beschreibt einen Paradigmenwechsel mit der Vorgabe, diese pathologischen Umbauprozesse *in vivo* zurückzubilden und somit eine

strukturelle wie auch funktionelle Regenerierung des Organs zu erreichen.

Die **Organregeneration durch Stammzellen** stellt ein hoch relevantes Thema mit großem Entwicklungspotenzial für viele Forschungsbereiche von der Krebsforschung über die kardiovaskuläre/pulmonale/renale Forschung, die Forschung zum Bewegungsapparat bis zur Endokrinologie dar. Das zentrale Anliegen ist das Verständnis der molekularen Regulation von Stamm- und Progenitorzelldifferenzierung und -proliferation bei der Entwicklung und Regeneration der Gewebe. Die vollständige Kenntnis aller beteiligten Gene und Signalwege ist die Voraussetzung für eine gezielte Steuerung der Geweberegeneration durch Stammzellen.

Die **Zellalterung** ist ein zentrales Thema sowohl für die Krebsentstehung als auch für degenerative Erkrankungen z. B. des Bewegungsapparates oder auch des zentralen Nervensystems (ZNS). Die zelluläre Alterung und der mitochondriale Energiestoffwechsel stellen auch einen zentralen Mechanismus in der Pathogenese von Übergewicht und Diabetes dar. Der Verlust spezialisierter hormonproduzierender Zellen ist häufig die Ursache für hormonelle Erkrankungen.

Die zunehmende molekulare Definition von Krankheitsprozessen kann eine individuelle molekulare Risikoprädiktion ermöglichen, die die Identifikation von Risikopatienten, eine **individualisierte Diagnostik, Therapie und Therapiemaximierung** erlaubt. Dies vermeidet gleichzeitig unnötige Therapien bei Patienten mit niedrigem Risiko und unnötige Belastungen. Das Thema stellt ein Kernthema der internationalen Forschung dar, dem ein hohes wirtschaftliches Potenzial sowohl für die Entwicklung neuer Therapien als auch für Früherkennungsmethoden und Labordiagnostik beigemessen wird.

Der Forschung zum **Transfer und zur Implementierung von neuen Erkenntnissen der Wissenschaft in die Routineversorgung** wurde ein hoher Stellenwert eingeräumt, da eine große Diskrepanz zwischen dem Erkenntnisstand und der Anwendung in der klinischen Praxis existiert. Bisher wurde dieser Forschungszweig zu sehr vernachlässigt bzw. nicht in dem erforderlichen Maß betrieben. Entsprechende Forschungsergebnisse, die zu einer Umsetzung bereits bekannter Therapieprinzipien in der Alltagspraxis führen würden, wären sehr effektiv für die Verbesserung der konkreten Versorgungssituation. Ein wichtiger Parameter, der dabei berücksichtigt werden muss, ist die häufige Multimorbidität bei chronischen Erkrankungen, sodass ein singulärer organbezogener Therapieansatz vielfach zu kurz greift.

Bei der Behandlung von chronischen Krankheiten werden vielfach **komplexe multimodale Therapiekonzepte** eingesetzt. Sie beruhen allerdings zum großen Teil auf Erfahrungswissen, welches gerade unter den Alltagsbedingungen der medizinischen Versorgung nur in geringem Maße solide belegt ist. Die Evaluation von Therapieverfahren wurde bislang weitgehend durch industrielles Interesse bestimmt (z. B. Phase III/IV-Studien bei neuen Medikamenten). International handelt es sich um ein expandierendes Gebiet von enormem gesundheitspolitischem Interesse und wachsender volkswirtschaftlicher Bedeutung. Deutschland zählt hier zu den führenden Forschungsnationen, wenn auch in kleinem Rahmen. Dieses Gebiet gilt deshalb als ausbaufähig.

Die **palliativmedizinische Forschung** ermöglicht Innovationen für eine Krankheitsphase, die bisher nicht Schwerpunkt der medizinischen Forschung war. Für die Patienten und Angehörigen kann sie zu wichtigen Entlastungen in der existenziellen Situation der letzten Lebensphase beitragen. Hier machen sich Hürden wie sektorenbezogene Organisation, fehlende Forschung sowie fehlende Aus- und Fortbildung der Ärzte und Pfleger direkt bei den Betroffenen bemerkbar. Somit steht zu erwarten, dass Fortschritte in diesem Bereich rasch eine Verbesserung der Versorgung nach sich ziehen können. Die Erforschung der psychosozialen und spirituellen Betreuung sowie der Mechanismen der Entscheidungsfindung und der Limitationen der gegenwärtigen Versorgungsstrukturen kann bei vielen zum Tode führenden, aber auch bei chronischen Verläufen nicht lebensbedrohlicher Erkrankungen bedeutsam werden.

Anhang

Übersicht über die Ressourcen aller Krankheitsbereiche

Im Folgenden werden zur Übersicht die recherchierbaren Ressourcen der Jahre 2000 bis 2005 für die im Roadmap-Prozess betrachteten sechs großen Krankheitsbereiche einander gegenübergestellt.

Tabelle 19: Übersicht über die recherchierbaren Ressourcen aller Krankheitsbereiche in den Jahren 2000–2005

AG	Summe der Projektförderung (Mio. EUR)							Industrie ²	Außeruniv. Forschung ³	
	BMBF ⁴	BMG ⁵	DFG ⁶	EU ⁷	Stiftungen ⁸	Länder ⁹	Summe je Krankheitsbereich		Zahl der FG ¹⁰	Zahl der Mitarbeiter
Muskuloskeletale Erkrankungen	53,0	2,6	26,4	10,1	0	1,7	93,8	k. A.	26	226
Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	88,8	7,1	12,6	29,0	0	11,7	149,2	k. A.	16	273
Herz-Kreislauf, Lungen- und Nierenerkrankungen	48,4	0,6	66,2	31,0	1,6	6,6	154,5	k. A.	49	380
Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	81,6	6,8	168,1	47,9	0	6,3	310,7	k. A.	64	443
Krebserkrankungen	147,7	0	76,2	69,6	56,7	16,7	366,9	2,3 Mrd.*	117	1291
Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	167,4	33	115,6	22,6	26,5	38,0	404,1	k. A.	71	1035

* Ausgaben im Bereich F&E bezogen auf Europa

¹ Zur Durchführung der Ressourcenrecherche und Aussagekraft der ermittelten Zahlenwerte s. Kap. 3.2., S. 17

² Die Angaben der befragten Industrieverbände konnten den einzelnen Themen nicht zugeordnet werden und stellen deshalb nur summarische Angaben dar

³ Die Rechercheergebnisse für die außeruniversitäre Forschung beruhen auf den im Internet recherchierbaren Eigenangaben der Einrichtungen der MPG, HGF, WGL, FhG und der Forschungseinrichtungen des Bundes und der Länder. Oft konnte nicht zwischen institutionellen Mitteln und Drittmitteln unterschieden werden.

⁴ Für das BMBF wurden die Projektmittel der Themenbereiche Gesundheitsforschung, Biotechnologie, NGFN, Ernährung, Ethik und Medizintechnik erfasst.

⁵ Die Angaben für das BMG stellen Eigenangaben zu den Projektmitteln des BMG dar. Angaben zu den dem BMG nachgeordneten Forschungsinstituten sind unter „Außeruniversitäre Forschung“ subsumiert.

⁶ Für die DFG sind die im Internet recherchierbaren Projektmittel bezogen auf die Förderinstrumente SFB, Transregio, Forschungszentren, Klinische Forschergruppen und Forschungsschwerpunkte dargestellt. Die Fördermittel des DFG-Normalverfahrens bezogen auf die einzelnen Themen konnten nicht recherchiert werden und sind hier nicht berücksichtigt.

⁷ Für die EU sind die Fördermittel des 6. Rahmenprogramms bezogen auf die Förderinstrumente NoE, IP und STREP angegeben.

⁸ Für die jeweils einschlägigen Stiftungen sind die Eigenangaben aufgeführt; sie konnten den einzelnen Themen meist nicht zugeordnet werden.

⁹ Eigenangaben der Länder bezogen auf besondere Projektförderungsprogramme; d.h. hier sind weder die Landesführungsbeträge an Universitäten noch die Landesforschungseinrichtungen angegeben.

¹⁰ FG: Forschergruppen

Tabellen

Tabellen		Seite
Tabelle 1	Priorisierte Forschungsthemen	10
Tabelle 2	Querschnittsthemen	11
Tabelle 3	Ablauf des Verfahrens	16
Tabelle 4	Statistik zur Online-Expertenbefragung	18
Tabelle 5	Zusammensetzung der Kerngruppe	20
Tabelle 6	Zusammensetzung der Koordinierungsgruppe (Kerngruppe- und AG-Vorsitzende)	20
Tabelle 7	Arbeitsgruppe Muskuloskeletale Erkrankungen	21
Tabelle 8	Arbeitsgruppe Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	22
Tabelle 9	Arbeitsgruppe Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen	23
Tabelle 10	Arbeitsgruppe Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	24
Tabelle 11	Arbeitsgruppe Krebserkrankungen	25
Tabelle 12	Arbeitsgruppe Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	26
Tabelle 13	Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Muskuloskeletale Erkrankungen	30
Tabelle 14	Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	44
Tabelle 15	Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen	58
Tabelle 16	Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	70
Tabelle 17	Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Krebserkrankungen	80
Tabelle 18	Recherchierbare Ressourcen der Jahre 2000–2005 im Bereich Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	99
Tabelle 19	Übersicht über die recherchierbaren Ressourcen aller Krankheitsbereiche in den Jahren 2000–2005	118

Abkürzungen

Abkürzungen	
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
BCI	Brain Computer Interfaces (Gehirn-Computer-Schnittstellen)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index, auch: Brain Machine Interface (Maschine-Gehirn-Schnittstellen)
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
CT	Computertomographie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DIFE	Deutsches Institut für Ernährungsforschung
DLR	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e. V.
DMTS2	Diabetes mellitus Typ 2
EATRIS	European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine
ENS	enterisches Nervensystem
ESFRI	European Strategy Forum for Research Infrastructure
F&E	Forschung und Entwicklung
FhG	Fraunhofer Gesellschaft
GFR	Gesundheitsforschungsrat
GSF	Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (früher: Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung)
HGF	Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren
IP	Integrated Project (Förderinstrument der EU)
KMU	Klein- und Mittelunternehmen
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (Infrastruktur für genetisch-epidemiologische Forschung)
MEG	Magnetenzephalographie
MIC	minimalinvasive Chirurgie
MPG	Max Planck Gesellschaft
MRD	minimal residual disease (minimale Resterkrankung), auch: monogenetische retinale Degeneration
MRI	Magnetresonanz-Verfahren
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
NGFN	Nationales Genomforschungsnetz
NIH	National Institutes of Health (USA)
NoE	Network of Excellence (Förderinstrument der EU)
PET	Positronenemissionstomographie
POPGen	Populationsgenetische Rekrutierung von Patienten und Kontrollgruppen (Biodatenbank)
SCIE	Science Citation Index Expanded
SFB	Sonderforschungsbereich (der DFG)
STREP	Specific Targeted Research Projects (Förderinstrument der EU)
THS	tiefe Hirnstimulation
TMF	Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze e. V.
UMTS(-Mittel)	Erlöse aus der Versteigerung von Mobilfunk-Lizenzen in Jahr 2000
WGL	Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen
WR	Wissenschaftsrat
ZNS	zentrales Nervensystem

