



Roadmap

*für das Gesundheitsforschungsprogramm
der Bundesregierung*

Kurzfassung

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-Bödiger
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

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.

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.¹ 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.

¹ Die Mitglieder der Arbeitsgruppen sind in der Langfassung des Roadmap-Berichts (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Roadmap-Bericht.pdf) aufgeführt.

Es wurden Arbeitsgruppen für die folgenden sechs großen Krankheitsgebiete gebildet:

- Muskuloskeletale 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 vorneherein 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.²

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 Ausge-

staltung 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 Einhäupl
Werner Seeger

²Referenzen:

- *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	6
2.	Ausgewählte Forschungsthemen	11
2.1.	Muskuloskelettale Erkrankungen	11
2.2.	Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	14
2.3.	Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen	17
2.4.	Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	20
2.5.	Krebserkrankungen	23
2.6.	Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	27
2.7.	Querschnittsthemen	31

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 gewichtigsten 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 Wissenschaftler³ 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.

³ Die in dieser Publikation verwendete Sprachform („Wissenschaftler“ u. ä.) dient der leichteren Lesbarkeit und meint immer auch das andere Geschlecht.

Die von den einzelnen Arbeitsgruppen priorisierten Forschungsthemen (Tabelle 1) und Querschnittsthemen (Tabelle 2) sind nachfolgend aufgeführt. Die Ausarbeitung der Themen ist in der Langfassung des Roadmap-Berichts (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Roadmap-Bericht.pdf) detailliert dargestellt. Die nachfolgenden Kapitel zu den einzelnen Krankheitsschwerpunkten (2.1. bis 2.6.) stellen eine Zusammenfassung der vorgeschlagenen Themen dar.

Die von den Arbeitsgruppen vorgeschlagenen Querschnittsthemen sind in Kapitel 2.7. im Überblick zusammengestellt.

Tabelle 1: Priorisierte Forschungsthemen

Arbeitsgruppen und jeweilige Forschungsthemen	Seite
AG Muskuloskelettale Erkrankungen	
Molekulare Mechanismen von Entzündung und Regeneration	12
Stammzellen und molekulare Signalwege bei der Entwicklung, Aufrechterhaltung und Regeneration mesenchymaler Gewebe	13
Translationalen Forschung zu Frakturheilung, Knochendefekten und Osteoporose	13
Evaluation komplexer Therapiestrategien bei muskuloskelettalen Erkrankungen unter Alltagsbedingungen	13
AG Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen	
Nutritive und hormonelle Regulation der Nahrungsaufnahme: das Gehirn als Ziel anti-adipöser und anti-diabetischer Therapie	15
Molekulare Wirkungsweisen von Nahrungsinhaltsstoffen	15
Entwicklung, Degeneration und Regeneration hormonproduzierender Zellen	16
Fetale und frühkindliche Prägung: Bedeutung für die Entwicklung von Adipositas, Diabetes und anderen chronischen Erkrankungen	16
Ernährungsverhalten: Mechanismen, Umsetzungsstrategien und ökonomische Konsequenzen	16
Mitochondrien, Energiestoffwechsel und Altern	16

AG Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen	
Charakterisierung, Regulation und therapeutischer Nutzen von zirkulierenden und gewebeständigen Stammzellen	18
Bio-Hybrid-Organ – Apparativer Organersatz und Tissue Engineering	18
Risikoprädiktion und individualisierte Therapie	18
Molekulare Diagnostik: Bildgebung und Biomarker	19
Therapeutisch einsetzbare molekulare Zielstrukturen: Identifikation und präklinische Validierung	19
Remodellierung einschließlich Organfibrosierung und reverse Remodellierung bei chronischen Erkrankungen	19
Subklinische Fehlfunktion von Herz, Lunge, Niere und metabolischem System – Risikopotenzierung durch Wechselwirkungen	19
AG Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen	
Targets für anti-infektive Therapien	21
Identifizierung von Immuneffektorprogrammen zur Verbesserung der Immunprophylaxe und -therapie	21
Genetische Determinanten der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten	22
Krankheitslast durch Infektionen und Wirksamkeit von populationsbezogenen Interventionen – Epidemiologische Studienansätze und Vernetzung von Daten	22
Entwicklung neuer Tiermodelle	22
AG Krebserkrankungen	
Migration, Invasion, Metastasierung, Tumorstammzellen, Dormancy	24
Therapieresistenz, Sensitivität	25
Tumor-Wirt-Beziehung, Mikroenvironment, Alter, Seneszenz	25
Immuntherapie, Gentherapie und Tumorstammzellvaksinierung	25
Langzeitüberleben und Therapiefolgen	25
Clinical Genomics: Implementierung von diagnostischen Methoden in Studien; prädiktive und prognostische genetische und transkriptionelle Muster (Signaturen)	25
Innovative Bildgebung	26

AG Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane	
Physiologie und Pathologie synaptischer Prozesse	28
Neurobiologie und Psychobiologie von aggressivem, impulsivem und Suchtverhalten	28
Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen	28
Neurosensorik	28
Altersabhängige funktionelle Hirnentwicklung und ihre Störungen im Hinblick auf Lern- und Gedächtnisprozesse	29
Neurostimulation und Neurobionik	29

Tabelle 2: Querschnittsthemen

Klinische Methodenentwicklung	31
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	32
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	33
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. Ausgewählte Forschungsthemen

2.1. Muskuloskelettale Erkrankungen

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 Bruttosozialproduktes.

Akuter und chronischer Rückenschmerz, Osteoarthritis, Osteoporose und die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind zentrale muskuloskelettale Krankheitsbilder. Aufgrund ihrer Häufigkeit und ihres hohen individuellen Schwere-

grades 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 Osteoarthrose verlangsamen oder sogar eine Wiederherstellung des geschädigten Knorpels bewirken können. Ursache ist die Komplexität des pathophysiologischen Geschehens. Für die Pathogenese der Osteoarthrose 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 muskuloskeletalen Erkrankungen führen. Daher sind dringend 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 muskuloskeletalen Erkrankungen und Verletzungen erstmals als vorrangige Forschungsbereiche identifiziert.

Vor diesem Hintergrund hat die Arbeitsgruppe Muskuloskeletale Erkrankungen eine Reihe von Forschungsthemen priorisiert, die hier kurz vorgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung aller empfohlenen Forschungsaufgaben ist in der Langfassung des Roadmap-Berichts (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Roadmap-Bericht.pdf) enthalten.

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 muskuloskeletalen 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 Interaktionen 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.

2.2. Ernährung und Stoffwechselerkrankungen sowie endokrinologische Erkrankungen

Ernährung, Stoffwechsel und endokrine Kontrolle sind eng verknüpfte Prozesse. Die Kontrolle der Homöostase und die Anpassungsfähigkeit des Stoffwechsels reduzieren externe Nahrungseinflüsse und verhindern Ungleichgewichte. Evolutiv 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 Prävention. 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 priorisiert, die hier kurz vorgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung aller empfohlenen Forschungsaufgaben ist in der Langfassung des Roadmap-Berichts (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Roadmap-Bericht.pdf) enthalten.

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 Strate-

gien 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 Immunsystems 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.

2.3. Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenerkrankungen

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 Bei-

spiel 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 Gesamtsituation 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 ist in der Langfassung des Roadmap-Berichts (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Roadmap-Bericht.pdf) enthalten.

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 betrof-

fen 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 biome-

dizinischen 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 „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.

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 Rehabilitations-

Kliniken 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.

2.4. Infektionen, chronische Entzündung sowie entzündliche Hauterkrankungen

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 ist in der Langfassung des Roadmap-Berichts (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Roadmap-Bericht.pdf) enthalten.

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 Identifikation 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 Bewegungs-

apparates 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 Datengrundlage 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 Diag-

nostik 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.

2.5. Krebserkrankungen

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 eine Reihe von Forschungsthemen priorisiert, die hier kurz vorgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung aller empfohlenen Forschungsaufgaben ist in der Langfassung des Roadmap-Berichts (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Roadmap-Bericht.pdf) enthalten.

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 Tumortherapie, 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 Tumorthherapie. 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 Tumordstrukturen 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 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 anwen-

dungsorientierten 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.

2.6. Neurologische und psychische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Sinnesorgane

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 betragen 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 zielgerichteten 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 Mil-

liarden 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 Einzelinformationen 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 Forschungs-

themen 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 Forschungsthemen ist in der Langfassung des Roadmap-Berichts (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Roadmap-Bericht.pdf) enthalten.

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 Technologie-

aspekte verstärkt in die Forschungsfragestellungen einbezogen 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.

2.7. 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 (siehe Tabelle 2, Seite 10). Die detaillierte Darstellung ist in Form der Themenbeschreibungen in der Langfassung des Roadmap-Berichts (http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Roadmap-Bericht.pdf) enthalten.

Klinische Methodenentwicklung

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 ande-

rer 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 Entscheidungsprozeduren 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 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 Erfolgchancen einer Substanz oder eines therapeutischen oder diagnos-

tischen 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)**.

Organübergreifende translationale Forschung

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 Target-identifizierung 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 Ausnahmeprofile 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.

Versorgungsforschung

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 weitge-

hend 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.