



Aktuelle Ergebnisse der  
**Gesundheitsforschung**

**Dezember  
2023**

### Aus dem Inhalt

- Aufrecht das Leben geben ..... 2
- Integration von menschlichen Netz-  
hautzellen im Tiermodell gelungen ..... 5
- KI im Klinikalltag: Es braucht  
anwenderorientierte Systeme ..... 7
- Hautkrebs: Immuntherapie gegen  
Merkelzellkarzinom ..... 12
- Im Wettlauf gegen Antibiotika-  
Resistenzen: Neuer Wirkstoff  
entschlüsselt ..... 15
- 5 Fragen an Dr. Stefanie Houwaart ..... 18

# Inhaltsverzeichnis

Aktuelle Themen	2
<hr/>	
Aufrecht das Leben geben .....	2
Integration von menschlichen Netzhautzellen im Tiermodell gelungen .....	5
KI im Klinikalltag: Es braucht anwenderorientierte Systeme .....	7
Gefährliche Gehirntumore – Computermodell ermittelt individuelles Rückfallrisiko .....	10
Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung	12
<hr/>	
Hautkrebs: Immuntherapie gegen Merkelzellkarzinom .....	12
Im Wettlauf gegen Antibiotika-Resistenzen: Neuer Wirkstoff entschlüsselt .....	15
Nationale Dekade gegen Krebs	18
<hr/>	
5 Fragen an Dr. Stefanie Houwaart .....	18

## Aktuelle Themen

### Aufrecht das Leben geben

**Kann die Ausstattung des Kreißsaals Frauen dabei helfen, ihre Kinder auf natürlichem Wege zu gebären, und Kaiserschnitte verhindern? Eine bundesweite Studie erbrachte hierzu positive, aber auch überraschende Ergebnisse.**

Beeinflussen die Umgebung und Ausstattung des Gebärraums den Verlauf einer Geburt? Und wirkt sich eine aufrechte Geburtsposition auf das Gefühl der Selbstbestimmtheit von gebärenden Frauen aus? Diese Fragen untersuchte die deutschlandweite „Be-Up-Studie“ mit Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unter der Leitung von Hebammenwissenschaftlerin Dr. Gertrud M. Ayerle vom Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaften der Universitätsmedizin Halle.

Anlass für die Studie war die hohe Anzahl von Kaiserschnitten in Deutschland – so erfolgten im Jahr 2021 rund 32 Prozent der Geburten auf diesem Wege.

Ein großer Anteil davon war ursprünglich als vaginale Geburt geplant. „Wunschkaiserschnitte“ ohne medizinische Indikation und medizinisch notwendige Kaiserschnitte liegen Schätzungen zufolge bei circa 14 Prozent. Mit ihrer Arbeit möchten die Forschenden einen Beitrag dazu leisten, dass mehr Frauen ihre Kinder wie gewünscht auf natürliche Weise gebären können.

„Ein Kaiserschnitt führt im Vergleich zur vaginalen Geburt häufiger zu Komplikationen. Dieser Eingriff erhöht das Risiko für gesundheitliche Beeinträchtigungen des Kindes und der Mutter. Auch führt er



Im Vergleich mit anderen europäischen Ländern hat Deutschland eine der höchsten Kaiserschnitt-raten – die Be-Up-Studie trug dazu bei, vaginale Geburten zu fördern.

zu einer zusätzlichen Belastung des Gesundheitssystems“, fasst Studienleiterin Ayerle zusammen. Sie ergänzt mit Blick auf die vaginale Geburt: „In der wissenschaftlichen Literatur gibt es Hinweise darauf, dass Bewegung und aufrechte Körperhaltungen während der Wehen und der Geburt für Mutter und Kind vorteilhaft sind. Diese Aktivitäten der Frau fördern den natürlichen Geburtsvorgang und vermeiden eher einen Kaiserschnitt. Wir haben daher in unserer Studie eine alternative Geburtsumgebung entwickelt, die eine aufrechte Haltung und körperliche Bewegung der Gebärenden fördert sowie ihre Selbstbestimmtheit stärkt.“

### Möbel rücken für die Forschung

Für die Kreißsaalteams in den bundesweit 22 teilnehmenden Kliniken bedeutete die Studie zunächst einmal, gemeinsam Möbel zu rücken: Das klassische Gebärbett wurde mit einem Paravent verdeckt oder ganz aus dem Raum entfernt und der Raum stattdessen mit Bodenmatte, bequemen Schaumstoffelementen, einem Sitzsack und Postern mit Beispielen von aufrechten Körperhaltungen eingerichtet. Auch gab es einen Monitor mit Naturszenen, eine kleine Snackbar und eine dimmbare Stehlampe. Das Gebärbett konnte jedoch im Verlauf der Geburt geholt werden, wenn die Frau dies wünschte oder das Klinikteam dies als notwendig ansah.

3.719 Teilnehmerinnen konnten für die Studie gewonnen werden. Alle wurden über den alternativ ausgestatteten Gebärraum aufgeklärt, zum Zeitpunkt der Geburt aber zufällig dem Be-Up-Raum oder einem klassischen Kreißsaal zugewiesen. Tatsächlich wurden im Be-Up-Raum rund 89 Prozent der Kinder vaginal geboren – eine deutliche Steigerung im Vergleich zur durchschnittlichen Rate vaginaler Geburten in den 22 teilnehmenden Kliniken, die bei 74 Prozent lag.

### Be-Up-Studie



Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) förderte die klinische Studie „Effekt der Geburtsumgebung auf den Geburtsmodus und das Wohlbefinden von Frauen am Geburtstermin: eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) (BE-UP)“ mit rund 1,1 Millionen Euro. Koordiniert wurde das Projekt von Dr. Gertrud M. Ayerle vom Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaften der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die stellvertretende Projektkoordination übernahmen Professorin Dr. Rainhild Schäfers von der Hochschule für Gesundheit Bochum, jetzt am Institut für Hebammenwissenschaft der Universität Münster, und Dr. med. Gregor Seliger von der Universitätsklinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Halle (Saale). Die Perspektive der Betroffenen wurde durch die Zusammenarbeit mit den Elterninitiativen Mother Hood e. V. und Doulas in Deutschland e. V. eingebracht.



Blick in einen Be-Up-Gebärraum.

„Auch konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen den mütterlichen Körperpositionen während der Wehen und dem Empfinden von Selbstbestimmtheit bei den Frauen nachweisen“, erklärt Ayerle. „Ein erhöhtes Risiko bestand durch diese alternative Gebärumgebung in der Klinik nicht.“

### Positiver Effekt auch auf die Kontrollgruppe

Überraschend waren jedoch die Ergebnisse der Kontrollgruppe, die in klassischer Umgebung geboren hatte: Auch in dieser nach dem Zufallsprinzip ausgewählten Gruppe ging die Kaiserschnitttrate deutlich zurück und der Anteil an natürlichen Geburten lag mit 88,5 Prozent ebenfalls deutlich höher als im Durchschnitt. Diese Ergebnisse wurden im Team um Hebammenwissenschaftlerin Ayerle intensiv diskutiert und als wichtiger Beitrag zur Reflexion geburtshilflicher Tätigkeit gesehen: Lag es an der Vorbereitung der Schwangeren durch Informationsmaterial zur Studie? Wurde im Kreißaal anders vorgegangen? „Unsere Studienergebnisse zeigen, dass der Gebärraum keinen unabhängigen Effekt auf die Rate vaginaler Geburten hat, sondern dass die Motivation zu einer vaginalen Geburt aufseiten der Frauen und des Personals eine wichtige Rolle spielt“, fasst Ayerle zusammen. Die Forschenden empfehlen daher, in geburtshilflichen Kliniken einen Be-Up-Raum als Möglichkeit für die Gebärenden einzurichten. Entscheidend scheinen jedoch Aufklärung und Motivation von begleitenden Hebammen, Ärztinnen und Ärzten sowie den Schwangeren selbst zu sein, um Kaiserschnitte zu vermeiden und eine Geburt selbstbestimmt zu erleben.

### Originalpublikationen:

Ayerle, G. M., Mattern, E., Striebich, S., Oganowski, T., Ocker, R., Haastert, B. et al. (2023). Effect of alternatively designed hospital birthing rooms on the rate of vaginal births: Multicentre randomised controlled trial Be-Up. *Women Birth* 2023; 17:S1871-5192(23)00041-0. DOI: [10.1016/j.wombi.2023.02.009](https://doi.org/10.1016/j.wombi.2023.02.009)

Ayerle, G. M., Mattern, E., Oganowski, T., Schäfers, R., Striebich, S. (2021). Evidenzbasierte Gebärumgebung: die Be-Up-Studie [Evidence-based birth environment: the Be-Up study]. *Public Health Forum*. 2021; 29(2):81–84. DOI: [10.1515/pubhef-2021-0002](https://doi.org/10.1515/pubhef-2021-0002)

Ayerle, G. M., Schäfers, R., Mattern, E., Striebich, S., Haastert, B., Vomhof, M., Icks, A., Ronniger, Y., Seliger, G. (2018). Effects of the birthing room environment on vaginal births and client-centred outcomes for women at term planning a vaginal birth: BE-UP, a multicentre randomised controlled trial. *Trials* 2018; 19:641. DOI: [10.1186/s13063-018-2979-7](https://doi.org/10.1186/s13063-018-2979-7)

---

### Ansprechpartnerin:

Elke Mattern, M. Sc.  
 Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaften  
 Medizinische Fakultät  
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
 Magdeburger Straße 8  
 06112 Halle (Saale)  
 E-Mail: [elke.mattern@uk-halle.de](mailto:elke.mattern@uk-halle.de)

---

# Integration von menschlichen Netzhautzellen im Tiermodell gelungen

**Bisher sind Augenerkrankungen, bei denen die Netzhautzellen absterben, nicht heilbar. Eine mögliche zukünftige Behandlung für Betroffene liegt in der Transplantation gesunder Zellen. Dies ist Forschenden nun im Tiermodell gelungen.**

Über zwei Millionen Menschen müssen allein in Deutschland damit rechnen, dass sie erblinden. Grund dafür sind eine ausgeprägte altersbedingte Makuladegeneration (AMD) oder eine Retinitis Pigmentosa (RP). Beide Erkrankungen entstehen durch unwiederbringliche Schäden an der Netzhaut – dem Anteil unseres Auges, der eine Schlüsselrolle beim Sehen spielt. „Seit über 20 Jahren versucht die Wissenschaft Verfahren zu finden, die verloren gegangenen lichtempfindlichen Zellen der Netzhaut durch Transplantation gesunder Zellen zu ersetzen – bislang mit mäßigem Erfolg“, berichtet Professor Marius Ader von der Technischen Universität Dresden. Der Neurobiologe leitet das Forschungsprojekt ReSight, das durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird.

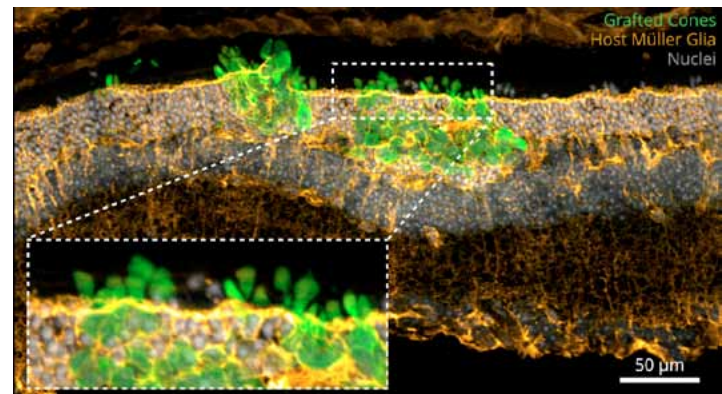
Den wohl entscheidenden Grund für die bisherigen Misserfolge hatte die Wissenschaft schon vor einigen Jahren herausgefunden und Aders Arbeitsgruppe war daran maßgeblich beteiligt: Die Ersatzzellen wurden zwar nicht abgestoßen, aber auch nicht fest im vorhandenen Empfängergewebe verankert. „Damit stellte sich grundsätzlich die Frage, ob man Sehzellen überhaupt ersetzen kann“, erklärt Ader.

Nun ist ihm gemeinsam mit seinem ReSight-Team ein Durchbruch gelungen: Die Forschenden entwickelten ein Verfahren, mit dessen Hilfe Ersatzzellen in ausreichender Menge und Qualität gezüchtet und stabil in das noch verbliebene Netzhautgewebe integriert werden können. „Noch sind unsere Arbeiten auf Tiermodelle beschränkt. Sie ebnen aber den Weg für eine mögliche Zellersatztherapie beim Menschen, mit der die teilweise Wiederherstellung der Sehkraft bei Erkrankungen wie AMD oder RP künftig machbar erscheint“, sagt Ader.

## Transplantierbare Zellen und ganze Organoide hergestellt

Voraussetzung für eine Transplantation sind geeignete Ersatzzellen. Hierfür nutzen die Forschenden künstlich induzierte Stammzellen. Diese

verfügen – wie natürliche, pluripotente Stammzellen – über die Fähigkeit, sich in jede Zellart weiterzuentwickeln. „Die Herausforderung für uns bestand darin, eine ausreichende Anzahl an Sehzellen zu erhalten, die für eine erfolgreiche Transplantation erforderlich ist“, erklärt Ader. Dem ReSight-Partner Professor Mike Karl gelang es, Retinazellen in großen Mengen herzustellen sowie dreidimensionale Netzhaut-Organoide in der Zellkulturschale wachsen zu lassen, die eine große Anzahl an Sehzellen enthalten.



Die Aufnahme zeigt, dass sich die transplantierten Sehzellen (grüne Zapfen) erfolgreich in das noch verbliebene Netzhautgewebe des Empfängers integriert haben.

Hierbei ist es wichtig, Suspensionen mit einer großen Anzahl der gewünschten Sehzellen zu gewinnen. Netzhaut-Organoide, die aus induziert-pluripotenten Stammzellen hergestellt werden, enthalten aber neben dem gewünschten Zelltyp noch viele weitere Zellarten. Eine Aufreinigung ist daher unabdingbar. Bei den bisherigen Experimenten wurden mittels eines gentechnischen Eingriffs die Sehzellen durch einen Farbstoff sichtbar und somit sortierbar gemacht. Eine solche genetische Veränderung der Spenderzellen ist aber für die Anwendung in der Klinik nicht wünschenswert. Die ReSight-Partner von Miltenyi Biotech und die Arbeitsgruppe von Professor Karl optimierten deshalb das Herstellungsverfahren und entwickeln derzeit eine Sortiertechnik, welche die jeweiligen Zellen an ihrer Oberflächenbeschaffenheit erkennt und entsprechend klassifiziert

und separiert. „Die Methode ist nicht grundsätzlich auf Netzhautzellen beschränkt, sondern könnte auch bei anderen Zellkulturen zur Qualitätskontrolle anhand der jeweiligen Oberflächensignatur der Zellen genutzt werden“, ergänzt Ader.

### Integration gelungen, erste Wirkung nachgewiesen

Ein weiterer wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer erfolgreichen Transplantation ist der chirurgische Eingriff selbst: Die Zellsuspensionen sind so an und unter die noch verbliebene Netzhaut zu platzieren, dass möglichst wenig Zellen verloren gehen und zugleich das noch vorhandene Gewebe unverletzt bleibt. Der Netzhautchirurg Dr. Boris Stanzel aus der ReSight-Projektgruppe hat hierfür unterschiedliche Operationsverfahren getestet und geeignete identifiziert. Am Ende muss aber geprüft werden, ob die transplantierten Netzhautzellen auch wirklich eine Verbindung mit den nachgeschalteten Zellen in der Empfänger-Netzhaut bilden, um letztlich Signale zum Gehirn leiten zu können. Auch dafür hat ein ReSight-Partner, Professor Günther Zeck, ein Verfahren entwickelt. Dabei wird das Auge des Versuchstieres mit den Ersatzzellen verschiedenen Lichtreizen ausgesetzt;

### Altersbedingte Makuladegeneration und Retinitis Pigmentosa



Bei der Altersbedingten Makuladegeneration (AMD) sind hauptsächlich Sehzellen (Zapfen-Photorezeptoren) der Makula betroffen, dem zentral gelegenen Bereich des „schärfsten“ Sehens der Netzhaut; deshalb geht bei der AMD insbesondere das zentrale Sichtfeld verloren. Die Zapfen sind bei Tageslicht aktiv und vermitteln zudem unseren Farbeindruck. Im Gegensatz dazu sterben bei einer Retinitis Pigmentosa (RP) zuerst die mehr seitlich gelegenen Sehzellen (Stäbchen-Photorezeptoren) ab, die für das Sehen bei Dämmerung und Nacht zuständig sind. Neben der Nachtblindheit entsteht dabei auch ein sogenannter Tunnelblick, bei dem nur noch Teile des zentralen Sichtfeldes wahrgenommen werden. Im weiteren Verlauf der RP sterben auch die Sehzellen in der Makula ab, und es kommt zu einer vollständigen Erblindung. Derzeit gibt es keine etablierten Therapien für den Ersatz von Sehzellen.



Professor Dr. Marius Ader

gibt es eine Reaktion, war die Transplantation erfolgreich. Und dies geschah immer dann, wenn die implantierten Zellen stabil in das vorhandene Netzhautgewebe eingebaut waren.

„Unsere Ergebnisse legen nahe, dass wir auf dem richtigen Weg sind. Jetzt gilt es, die Mechanismen der Zellintegration noch genauer zu untersuchen und die Methoden weiter zu optimieren“, resümiert ReSight-Projektleiter Ader und nennt beispielhaft den Zeitfaktor. Denn im Projektverlauf habe sich herausgestellt, dass die Transplantation erfolgreicher verläuft, wenn die Ersatzzellen mehr Zeit als bislang angenommen für die Reifung haben – sowohl in der Phase der Umwandlung von einer Stammzelle in eine Sehzelle im Labor als auch später für die stabile Integration in das noch verbliebene Netzhautgewebe.

#### Originalpublikation:

Gasparini, J., Tessmer, K., Reh, M., et al. (2022). Transplanted human cones incorporate into the retina and function in a murine cone degeneration model; *The Journal of Clinical Investigation* 2022; 132(12):e154619. DOI: [10.1172/JCI154619](https://doi.org/10.1172/JCI154619)

#### Ansprechpartner:

Prof. Dr. Marius Ader  
Zentrum für Regenerative Therapien  
Technische Universität Dresden  
Fetscherstraße 105  
01307 Dresden  
Tel.: 0351 458-82203  
E-Mail: [marius.ader@tu-dresden.de](mailto:marius.ader@tu-dresden.de)

# KI im Klinikalltag: Es braucht anwenderorientierte Systeme

**Künstliche Intelligenz (KI) hält Einzug in den Klinikalltag: Zunehmend stützen sich medizinische Entscheidungen auf selbstlernende Systeme. Im Projekt vALID untersuchten Forschende, welche rechtlichen und ethischen Herausforderungen damit einhergehen.**

Künstliche Intelligenz kann – und soll – menschliche Expertise nicht ersetzen, doch haben computer- und KI-gestützte Systeme immer größeren Anteil an ärztlichen Entscheidungen. Datenanalysen zum Beispiel können das Verständnis von Krankheiten grundlegend verändern und Medizinerinnen und Mediziner bei der Wahl der bestmöglichen Therapie unterstützen. Je mehr Daten Ärztinnen und Ärzte auch mithilfe von KI analysieren können, desto präziser können sie ihre Patientinnen und Patienten beraten und behandeln. Umgekehrt können auch Patientinnen und Patienten sich dank der Digitalisierung besser informieren und sich damit stärker als zuvor in ärztliche Entscheidungen einbringen.

All dies wird nicht nur die Rolle von Behandelnden und Betroffenen verändern, sondern wirft auch grundsätzliche ethische und rechtliche Fragen auf. Wie vertrauenswürdig und transparent sind solche Systeme? Welche Erwartungen richten sich an ihre Entwicklung und Herstellung? Was müssen Ärztinnen und Ärzte von der Funktionsweise einer KI verstehen, um ihrer Empfehlung folgen zu können oder sie zu verwerfen? Im Interview erläutert der ehemalige Vorsitzende des Deutschen Ethikrates, der Theologe Professor Dr. Peter Dabrock, Erkenntnisse aus dem von ihm geleiteten Verbundvorhaben vALID, das sich diesen Fragen mit finanzieller Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) widmete.



Digitalisierung und KI revolutionieren auch die medizinische Forschung und Versorgung – hier gilt es, ethische, rechtliche und soziale Fragen von Anfang an mitzudenken.



*Welche Voraussetzungen müssen KI-Anwendungen erfüllen, um nutzbringend im Klinikalltag eingesetzt zu werden?*

Die Einsatzmöglichkeiten reichen von der Unterstützung bei administrativen Aufgaben bis hin zu konkreten Diagnosevorschlägen. Daher kann die Antwort auf diese Frage sehr unterschiedlich ausfallen. Wenn man davon ausgeht, dass ein KI-System für die Behandlung eingesetzt wird, spielen zunächst rechtliche Rahmenbedingungen eine Rolle, beispielsweise die Zulassung als Medizinprodukt.

Bevor ein solches Produkt endgültig zugelassen werden kann, muss in der Entwicklung bereits ein langer Weg zurückgelegt werden, um den Nutzen des jeweiligen Systems sicherzustellen. Denn selbst wenn ein KI-System die ihm zugedachte Aufgabe gut lösen kann, ist das noch kein Garant dafür, dass es im praktischen Einsatz auch tatsächlichen Nutzen bringt. Die Verwendung und Akzeptanz des jeweiligen Systems hängen stark vom Kontext ab. Es kommt darauf an, wie Ärztinnen und Ärzte es tatsächlich einsetzen, ob Patientinnen und Patienten es akzeptieren und wie es in bestehende Kommunikationsprozesse und Klinikstrukturen integriert werden kann.

*Sind die Kliniken darauf überhaupt schon ausreichend vorbereitet?*

In vielerlei Hinsicht besteht hier noch Handlungsbedarf, gerade was den Umgang mit großen Datenmengen angeht, die ja die Voraussetzung für leistungsfähige KI-Systeme sind. Eine wichtige Aufgabe ist hier zunächst, die elektronische Patientenakte flächendeckend einzuführen, und selbst diesbezüglich gibt es noch einiges zu tun. So könnte man medizinische Daten standardisieren und auf diese Weise auch für die Forschung im KI-Bereich besser verfügbar machen. Für den Gesundheitssektor gilt jedoch immer mehr auch, dass nicht medizinisch erhobene Daten wie solche von Fitness- oder Ernährungsapps fruchtbar genutzt werden können. Hier gibt es in Deutschland ebenfalls nach wie vor Diskussionsbedarf, wie die individuelle Freiheit sowie Privatsphäre der Menschen hochgehalten werden kann und dennoch Möglichkeiten gefunden werden können, Daten für die Entwicklung relevanter KI-Systeme bereitzustellen. Ein erster, aber keineswegs hinreichender Schritt wird die Ausarbeitung und Verabschiedung des Gesundheitsdatennutzungsgesetzes

## BMBF-Förderung für vALID



Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützte das Verbundvorhaben vALID im Rahmen der Forschung zu ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekten (ELSA) der Digitalisierung, von Big Data und Künstlicher Intelligenz in der Gesundheitsforschung und -versorgung. Die Federführung lag bei Professor Peter Dabrock; gemeinsam mit Projektpartnern an der Leibniz Universität Hannover, am Deutschen Forschungszentrum für Künstliche Intelligenz und der Berliner Charité analysierten die Forschenden die Frage, wie KI-gesteuerte klinische Entscheidungsunterstützungssysteme mit dem Ideal der Arzt- und Patientensouveränität in Einklang gebracht werden können. Eine empirische Fallstudie untersuchte, wie vertrauenswürdig und transparent solche Systeme sind. Hierzu entwickelten die Forschenden Versuchsmodelle (sog. Mock-up-Simulationen), um die Einstellung von Behandelnden und Betroffenen zu einer Bandbreite von Designs und Implementierungen systematisch zu erfassen.

sein. Als Ethiker ergänze ich, dass die Themen Datenspende und Vertrauenswürdigkeit der Systeme von entscheidender Bedeutung sein werden.

*Bei KI geht es immer auch um Transparenz und Verantwortung. Wer hat das letzte Wort und trägt die rechtliche und moralische Verantwortung?*

Wie können KI-Systeme so entwickelt werden, dass sie vertrauenswürdig sind? Wie kann Transparenz hergestellt werden? Wem kann Verantwortung für potenzielle Fehler zugesprochen werden? Dies ist eine der zentral debattierten Fragen beim Einsatz von KI in der Klinik. Klar ist, dass unter Berücksichtigung von informierter Einwilligung und von Shared-Decision-Making Ärztinnen und Ärzten aufgrund ihrer Rolle als medizinisch Letztentscheidenden oft auch die Verantwortung für den Einsatz von KI-Systemen zukommt. Tatsächlich haben wir in unseren empirischen Studien auch festgestellt, dass Medizinerinnen und Mediziner selbst schnell bereit sind, die Verantwortung zu übernehmen. Ob das immer gerecht ist, ist jedoch eine andere Frage, zumal davon

ausgegangen werden kann, dass eine vollständige Transparenz komplexer KI-Systeme in Zukunft nicht realistisch ist. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass Behandelnde jederzeit in Gänze verstehen können, wie genau ein KI-System zu seinen Einschätzungen kommt. Es wird daher wichtig sein, Methoden zu entwickeln, die relevante Eigenschaften von KI-Systemen auch ohne vollständiges Verständnis des Systems erklärbar darstellen können. Dazu kann man überlegen, Verantwortungsfragen neu auszugestalten. Beispielsweise gibt es bereits Ansätze, bei denen durch sogenannte Quotelungen auch Entwickler und Hersteller rechtlich zur Verantwortung gezogen werden können. Aber für all das muss das Patientenschutz-, Produkt- und Arzthaftungsrecht nicht grundlegend neu erfunden werden.

*Ein Ziel des vALID-Verbundes war die Entwicklung von Handlungsempfehlungen – wo besteht aus Ihrer Sicht der dringendste Handlungsbedarf?*

Am wichtigsten ist aus unserer Sicht eine anwendungsorientierte Entwicklung. All die ethischen, rechtlichen und sozialen Herausforderungen über die Frage nach Vertrauen und Transparenz bis hin zur Veränderung der Beziehung zwischen Ärztinnen und Ärzten und Patientinnen und Patienten müssen in der Entwicklung der KI-Systeme von Beginn an eine Rolle spielen. Deshalb gilt es, alle beteiligten Akteure partizipativ in die Entwicklung und Implementierung neuer KI-Systeme einzubeziehen.

*Wie geht es nach dem Abschluss des Vorhabens weiter?*

Oft werden im Forschungsprozess mehr Fragen aufgeworfen als beantwortet. Besonders relevant ist unserer Ansicht nach, mehr empirische Daten darüber zu sammeln, wie KI-Systeme die Arzt-Patienten-Beziehung beeinflussen. Dieser Frage geht eine ethische Debatte darüber voraus, wie klinische Entscheidungsfindung überhaupt ausgestaltet werden sollte. Als Goldstandard gelten hier das sogenannte Shared-Decision-Making bzw. die partizipative Entscheidungsfindung. Bei diesem Konzept geht es



Professor Dr. Peter Dabrock

darum, gemeinsame und patientenorientierte Entscheidungen möglich zu machen. Die Erkenntnisse aus vALID wollen wir nutzen, um weiter an der Frage zu forschen, wie der Einsatz von KI mit dem Konzept des Shared-Decision-Making vereinbart werden kann.

**Originalpublikation:**

Samhammer, D., Beck, S., Budde, K., Dabrock, P., et al. (2023). Klinische Entscheidungsfindung mit Künstlicher Intelligenz. Ein interdisziplinärer Governance-Ansatz. Springer 2023, Open Access. DOI: [10.1007/978-3-662-67008-8](https://doi.org/10.1007/978-3-662-67008-8)

**Ansprechpartner:**

Prof. Dr. Peter Dabrock  
 Philosophische Fakultät und Fachbereich Theologie –  
 Institut für Systematische Theologie – Lehrstuhl für  
 Systematische Theologie II (Ethik)  
 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
 Kochstraße 6  
 91054 Erlangen  
 E-Mail: [peter.dabrock@fau.de](mailto:peter.dabrock@fau.de)

# Gefährliche Gehirntumore – Computermodell ermittelt individuelles Rückfallrisiko

**Patientinnen und Patienten mit einem Glioblastom haben meist eine geringe Lebenserwartung. Oft kehrt der Tumor kurz nach der Operation zurück. Ein internationales Forschungsteam will die Nachsorge optimieren und nimmt dabei den Tumorrand in den Blick.**

Das Glioblastom ist die häufigste Form eines bösartigen Gehirntumors. In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 4.800 Menschen daran. Oft wächst der Tumor über einen längeren Zeitraum hinweg unbemerkt; wenn erste Symptome wie Sehstörungen oder epileptische Anfälle auftreten, kann das Glioblastom schon einen Durchmesser von mehreren Zentimetern erreicht haben. Nach der Diagnose wird der Gehirntumor zunächst operativ entfernt – sofern seine Lage dies erlaubt. Dann folgen

Strahlen- und Chemotherapien. Doch trotz dieser intensiven Erstbehandlung liegt die Lebenserwartung vieler Betroffener bei weniger als zwei Jahren. In vielen Fällen kehrt der Tumor sogar bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Operation zurück. Ein internationales Forschungsteam mit Partnerinstitutionen aus Deutschland, Luxemburg, Frankreich und Italien entwickelt ein Computermodell, das das individuelle Rückfallrisiko jedes einzelnen Erkrankten vorher-sagen soll, um schneller gegensteuern zu können. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt das Projekt im Rahmen der europäischen Fördermaßnahme ERACoSysMed.

Es gibt gleich mehrere Gründe, warum die Behandlung von Glioblastomen so schwierig ist. Chemotherapeutika schlagen häufig nicht bei allen Zellen des Tumors gleich gut an, weil diese sehr variabel und damit teilweise sehr widerstandsfähig sind. Die Folge: Durch die Behandlung werden nicht immer alle Areale des Gehirntumors erreicht. Ähnlich ist dies bei der Wirkung der Strahlentherapie, auf die die Tumorzellen ebenfalls unterschiedlich reagieren



Glioblastome treten in allen Hirnregionen auf. Das macht Operationen oftmals schwierig, weil wichtige Funktionen des Gehirns durch den Eingriff beeinträchtigt werden könnten.

können. Hinzu kommt, dass sich im Randbereich von Glioblastomen einzelne Zellen auch im umliegenden, noch gesunden Gewebe ausbreiten. Wenn Glioblastome in Hirnregionen liegen, die für die Hirnfunktion besonders wichtig sind, können diese Ausläufer des Tumors bei einer Operation nicht vollständig entfernt werden.

## Zellen am Tumorrand entscheidend für Krankheitsverlauf

Generell können Chirurgeninnen und Chirurgen einen Gehirntumor nicht wie an anderen Stellen des Körpers mit einem großzügigen Sicherheitsabstand entfernen. Denn neben der Entfernung des Tumors gilt es, eine Schädigung des Gehirns zu vermeiden. „Trotz optimierter Operationsverfahren bleibt fast unausweichlich ein kleiner Rand zurück, der vom Tumor als Ausgangspunkt in das übrige Gewebe genutzt werden könnte“, erklärt Projektkoordinator Dr. Peter Raab von der Medizinischen Hochschule Hannover. Der Neuroradiologe und seine Kolleginnen und Kollegen des internationalen Forschungsteams interessieren sich daher vor allem für das Verhalten

der Glioblastom-Zellen am Tumorrand. „Denn das kann entscheidend sein für das weitere Verhalten des Tumors“, so Raab. „Je präziser wir hierfür eine Prognose stellen können, desto genauer kann die Nachsorge angepasst und die Therapieplanung optimiert werden.“

### Systemmedizin



Ob Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Demenz oder Krebs – viele Krankheiten haben eines gemeinsam: Entstehung, Verlauf und Therapieerfolg hängen von zahlreichen Faktoren ab. Dazu gehören die genetische Veranlagung, der persönliche Lebensstil und die äußeren Einflüsse. Das Wissen über die Rolle dieser Faktoren wächst dank der modernen Forschung rasant an. Aufgabe der Systemmedizin ist es, das Zusammenspiel all dieser Faktoren umfassend und mithilfe von mathematischen Modellen zu entschlüsseln – und so den Weg für neue Therapien und Präventionsstrategien zu ebnen. Dafür verzahnt sie neueste Erkenntnisse aus der lebenswissenschaftlichen Grundlagenforschung und der Medizin mit dem Wissen und den Methoden aus Informatik, Mathematik und Physik.

Um das Verhalten der Tumorzellen möglichst treffsicher vorhersagen zu können, haben die Forschenden mithilfe neuer computerbasierter Methoden unterschiedliche Daten von Patientinnen und Patienten analysiert und ausgewertet. Mit diesen großen Datenmengen, unter anderem aus Schnittbilduntersuchungen des Tumors und Informationen aus den histologischen Untersuchungen des Gewebes vom Tumorrand, haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ein Computermodell „gefüttert“ und trainiert. Hierbei kam ihnen die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den einzelnen biomedizinischen Fachdisziplinen auf der einen sowie mit Expertinnen und Experten aus Mathematik sowie Bioinformatik auf der anderen Seite zugute.

### Zeitpunkt der Therapie optimieren

Besteht die Gefahr, dass der Tumor an derselben Stelle wieder nachwächst? Hat sich das Glioblastom bereits im umliegenden Gewebe ausgebreitet? Künftig soll das datenbasierte Modell diese und weitere zentrale

Fragen zu jeder und jedem einzelnen Erkrankten im Rahmen der Nachsorge beantworten und so individuelle Risikoeinschätzungen für den weiteren Verlauf der Krankheit ermöglichen. „Dieses neu gewonnene Wissen wird wesentlich dazu beitragen, künftige Therapieentscheidungen zu verbessern und den Zeitpunkt für Nachsorgeuntersuchungen, weitere Operationen sowie den Einsatz von Strahlen- und Chemotherapien zu optimieren“, sagt Raab. In den beteiligten medizinischen Zentren in Hannover und Luxemburg könnte das Analysetool bald schon zum Einsatz kommen. In einigen Jahren, so hoffen die Forschenden, könnte der neue Ansatz dann auch weit verbreitet in der klinischen Praxis genutzt werden. Bis dahin wollen sie das Modell auf Basis weiterer Datensätze stetig verbessern.

Doch schon jetzt eröffnen sich weitere Perspektiven. Im Rahmen des Projekts hat das Forschungsteam auch die Interaktion der Tumorzellen mit den Abwehrzellen im Gehirn untersucht. „Wir haben Hinweise gefunden, dass bestimmte Immunzellen des Gehirns das Wachstum des Tumors teilweise begünstigen können“, erklärt Professor Dr. Friedrich Feuerhake vom Institut für Neuropathologie an der Medizinischen Hochschule Hannover. „Wenn sich diese Vermutungen erhärten, können sich völlig neue Ansätze für die Behandlung von Glioblastomen ergeben. Denkbar wäre zum Beispiel der Einsatz neuartiger Medikamente, die zielgerichtet das Immunsystem beeinflussen, um so indirekt die Ausbreitung und das Wachstum des Tumors auszubremsen.“

---

#### Ansprechpartner:

Dr. Peter Raab  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
Tel.: 0511 532-6654  
E-Mail: [raab.peter@mh-hannover.de](mailto:raab.peter@mh-hannover.de)

Prof. Dr. Friedrich Feuerhake  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
Tel.: 0511 532-4500  
E-Mail: [Feuerhake.Friedrich@mh-hannover.de](mailto:Feuerhake.Friedrich@mh-hannover.de)

---

## Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung



# Hautkrebs: Immuntherapie gegen Merkelzellkarzinom

**dkfz.**

Deutsches Konsortium für  
Translationale Krebsforschung  
Kernzentrum Heidelberg

**Um die Therapie beim Merkelzellkarzinom zu optimieren, haben Forschende des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) in einer Studie erfolgreich eine adjuvante Behandlung mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor getestet.**

Merkelzellen sind Sinneszellen der Haut, die nach ihrem Entdecker, dem Göttinger Medizinprofessor Friedrich Sigmund Merkel, benannt wurden. Sie galten als Ursprungszellen des Merkelzellkarzinoms. Heute gehen Medizinerinnen und Mediziner allerdings davon aus, dass dieser sehr aggressive Krebs aus Stammzellen der obersten Hautschicht entsteht, die aufgrund von Tumorzellen oder einer über einen längeren Zeitraum einwirkenden UV-Strahlung zu Krebszellen entartet sind.

Das Merkelzellkarzinom geht mit einer schlechten Prognose und einer hohen Rückfallquote für die Patientinnen und Patienten einher. Obwohl es zu den seltenen Krebsarten gehört, erkranken in Deutschland jährlich zwischen 800 und 1.000 Menschen daran.

Studienergebnisse des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) legen nun nahe, dass das Rückfallrisiko dieser Krebserkrankung deutlich sinkt, wenn die Patientinnen und Patienten unmittelbar in Anschluss an die Erstbehandlung – als sogenannte adjuvante Therapie – den Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab erhalten. Bislang werden diese Arzneistoffe nur dann eingesetzt, wenn ein Rückfall bereits eingetreten ist oder der Tumor durch eine Operation nicht vollständig entfernt werden konnte.

### Die Immunantwort frühzeitig unterstützen

Patientinnen und Patienten mit Merkelzellkarzinom haben häufig bereits zum Zeitpunkt der Diagnose

kleinste, mit diagnostischen Untersuchungen nicht erkennbare Metastasen. Dadurch kann der Krebs leicht zurückkehren. Hier greifen Immun-Checkpoint-Inhibitoren wirkungsvoll ein, indem sie die körpereigene Abwehr im Kampf gegen die verbliebenen Krebszellen stärken.

Wird diese Therapie allerdings als adjuvante Behandlung durchgeführt, besteht die Möglichkeit, dass auch die Patientinnen und Patienten behandelt werden, die frei von Tumorzellen sind und eigentlich keiner zusätzlichen Behandlung bedürftig sind. „Daher ist es besonders wichtig, Medikamente einzusetzen, die bereits gut untersucht sind, um mögliche Nachteile

### Immun-Checkpoint-Inhibitoren



Immun-Checkpoints sind wichtige Schaltstellen des Körpers zur Steuerung von Immunantworten. Dabei handelt es sich um Zellrezeptoren, die auf der Membran von Immunzellen (T-Zellen) vorkommen und deren Aktivität steuern. Krebszellen können das ausnutzen, indem sie bestimmte Checkpoints und damit die gegen sie gerichtete Abwehr ausschalten. Immun-Checkpoint-Inhibitoren wirken dem entgegen und verstärken die Immunantwort gegen die Tumorzellen. Sie werden bereits bei vielen Krebserkrankungen erfolgreich eingesetzt.

und Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten“, erklärt DKTK-Professor Dr. Dr. Jürgen C. Becker, Leiter der Abteilung „Translational Skin Cancer Research“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am DKTK-Partnerstandort Essen/Düsseldorf an der Universitätsmedizin Essen (UME).

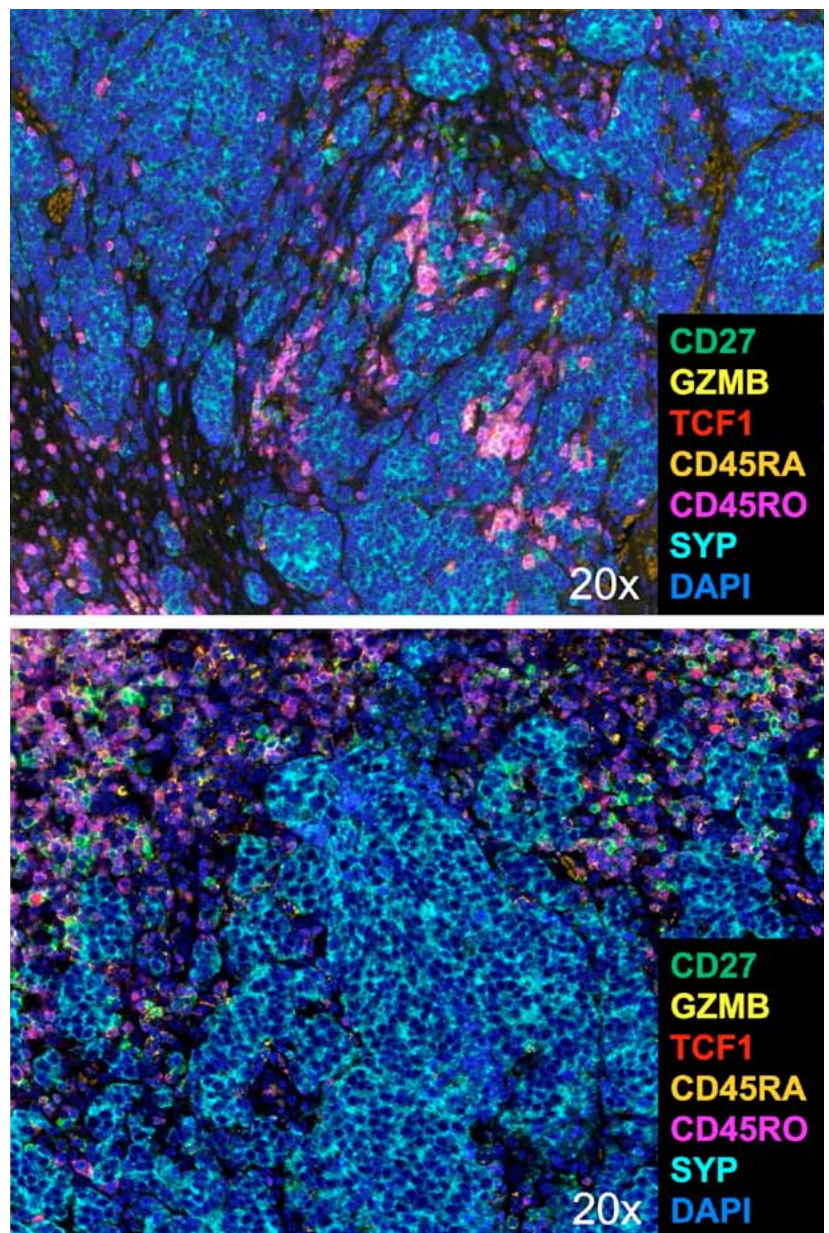
Für ihre multizentrische Studie entschieden sich die DKTK-Forschenden daher für Nivolumab, da der monoklonale Antikörper in der Therapie eine gute Wirkung mit verhältnismäßig geringem Nebenwirkungsspektrum zeigte. „Mögliche Nebenwirkungen gehen, wie bei einer Immuntherapie üblich, mit der gewünschten Wirkung einer gesteigerten Immunantwort einher. Diese kann sich nicht nur gegen den Tumor, sondern auch als Autoimmunreaktion gegen das körpereigene Gewebe richten und zu Entzündungen in verschiedenen Körperregionen führen, meist an der Haut oder im Darm“, erklärt Becker.

### Studie zeigt deutlich verringertes Rückfallrisiko

In Essen werden seit Jahren zahlreiche Patientinnen und Patienten mit Merkelzellkarzinom behandelt. Für die Studie war es aber aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wichtig, die Rekrutierung auf weitere Standorte und Zentren auszuweiten. Die Studienzentren untersuchten zwischen 2014 und 2020 insgesamt 179 Patientinnen und Patienten mit Merkelzellkarzinom, die auch nach operativer Entfernung ein hohes Risiko für einen Rückfall hatten. Sie erhielten monatliche Dosen von jeweils 480 mg Nivolumab über einen Zeitraum von zwölf Monaten; die Kontrollgruppe wurde entsprechend dem aktuellen Therapiestandard regelmäßig überwacht.

„Das relative Risiko, innerhalb der ersten beiden Jahre einen

Rückfall der Erkrankung zu erfahren, reduzierte sich um ungefähr 40 Prozent, das ist ein bemerkenswerter Fortschritt für eine so aggressive Hautkrebsvariante“, fasst Becker die Studienergebnisse zusammen. „Insbesondere Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, profitieren unserer Studie zufolge von der adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab.“ Die beobachteten Nebenwirkungen ähneln denen, die bei der Behandlung anderer Tumoren mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren auftreten.



Multiplexe Immunfluoreszenz-Färbungen für T-Zellen und deren Differenzierungsstadien, die ein intratumorales (oben) und ein peritumorales Infiltrat im Merkelzellkarzinom (Syp – Synaptophysin) zeigen. Die oben gezeigte Struktur ist mit einer besseren Prognose verbunden.

### Suche nach prognostischen Biomarkern

„Es gibt jedoch weiteren Forschungsbedarf, bevor konkrete Therapieleitlinien formuliert werden können“, sagt Becker. Zukünftig wollen die Forschenden des DKTK die gewonnenen Daten daher eingehend analysieren. „Wir haben dafür Gewebeproben gesammelt, zudem wurden die Krankheitsverläufe sehr gut dokumentiert. Das gibt uns die Möglichkeit, im Nachgang zu analysieren, welche Patientinnen und Patienten ein hohes Risiko für die Bildung von Metastasen aufweisen und damit besonders von einer adjuvanten Therapie profitieren würden“, sagt Becker über die nächsten Schritte. Sie hoffen prognostische und prädiktive Biomarker zu finden, um diese Hochrisikopatienten und -patientinnen gezielt bestimmen zu können. Neben den Markern könnte zudem in einer Folgestudie eingehender untersucht werden, wie sich beispielsweise eine Änderung des Behandlungsbeginns oder der Behandlungsdauer auswirken würde.

#### Originalpublikation:

Becker, J. C., Ugurel, S., Leiter, U., et al. (2023). Adjuvant immunotherapy with nivolumab versus observation in completely resected Merkel cell



Professor Dr. Dr. Jürgen Becker

carcinoma (ADMEC-O): disease-free survival results from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2023;402(10404):798–808. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00769-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00769-9)

### Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)



Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) ist eine gemeinsame langfristige Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der beteiligten Bundesländer, des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) als Kernzentrum des DKTK sowie onkologisch besonders ausgewiesenen Forschungseinrichtungen und Kliniken in Translationszentren an acht Standorten in Deutschland: Berlin, Dresden, Essen/Düsseldorf, Frankfurt/Mainz, Freiburg, Heidelberg, München und Tübingen. Das Konsortium wurde als eines der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) gegründet. Es fördert interdisziplinäre präklinisch-translationalen Forschungsthemen, um Ergebnisse möglichst schnell in neue Ansätze zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen zu übertragen und Strategien für die personalisierte Onkologie zu entwickeln. Weitere Informationen über das DKTK gibt es unter: [www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

#### Ansprechpartner:

Prof. Dr. Dr. Jürgen Becker  
Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Translational Skin Cancer Research – TSCR  
Med. Fakultät der Universität Duisburg-Essen  
Universität Duisburg-Essen  
Universitätsstraße 2  
45141 Essen  
E-Mail: [j.becker@dkfz.de](mailto:j.becker@dkfz.de)

#### Pressekontakt:

Dr. Nadine Ogrissek  
Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Stiftung des öffentlichen Rechts  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
Tel.: 06221 42-1646  
E-Mail: [nadine.ogrissek@dkfz.de](mailto:nadine.ogrissek@dkfz.de)

## Im Wettlauf gegen Antibiotika-Resistenzen: Neuer Wirkstoff entschlüsselt



Neue Wirkstoffe gegen bakterielle Krankheitserreger werden dringend gesucht, denn immer mehr Erreger werden resistent gegen gängige Antibiotika. Gemeinsam mit Teams in den Niederlanden und den USA wurden DZIF-Forschende fündig – in einem Bodenbakterium.

Angesichts der zunehmenden Gefahr, dass heute verfügbare Medikamente künftig nicht mehr gegen pathogene Bakterien wirken, sucht die Wissenschaft weltweit nach neuen Wirkstoffen. Ein Team um Professorin Tanja Schneider vom Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie der Universität Bonn und des Universitätsklinikums Bonn wurde fündig: Gemeinsam mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in den Niederlanden und den USA entdeckten die Forschenden in einem Bodenbakterium ein neues hochwirksames Antibiotikum und konnten seine Wirkungsweise entschlüsseln.

Der Clovibactin genannte neue Wirkstoff erwies sich als sehr wirksam gegen gefährliche multiresistente

Keime und aufgrund seiner speziellen Wirkungsweise auch als außergewöhnlich widerstandsfähig gegen die Entwicklung bakterieller Resistenzen. Clovibactin wirkt vor allem auf grampositive Bakterien. Hierzu zählen die als „Krankenhauskeime“ bekannten Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Bakterien, aber auch der Tuberkulose-Erreger *Mycobacterium tuberculosis*, an dem weltweit viele Millionen Menschen erkranken.

In den vergangenen Jahrzehnten kamen nur sehr wenige neue Substanzen zur Bekämpfung bakterieller Erreger auf den Markt. Das liegt unter anderem daran, dass in vielen Erregern innerhalb weniger Jahre oder manchmal sogar Monate Resistenzen gegen neue



Im Labor: In den Gläsern befinden sich verschiedene Zellwandvorläufer, die die Bonner Forschenden zur Analyse isoliert haben, darunter die Zielstrukturen von Clovibactin.



Wirkstoffe entstehen und sich die aufwendige und teure Entwicklung neuer Antibiotika für Pharmaunternehmen oft nicht lohnt.

„Wir brauchen dringend neue Antibiotika, um im Wettlauf gegen resistent gewordene Bakterien zu bestehen“, sagt Tanja Schneider, die als stellvertretende Koordinatorin im Forschungsbereich Neue Antibiotika des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) tätig und darauf spezialisiert ist, die Wirkungsweise von Antibiotika-Kandidaten zu entschlüsseln. „Im Vergleich zu den gängigen Antibiotika hat Clovibactin eine neuartige Wirkungsweise, die es potenziell sehr widerstandsfähig gegen Resistenzen macht.“

### Antibiotika-Resistenzen – eine schleichende Pandemie



Antibiotika werden zur Vorbeugung und Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt, doch entwickeln immer mehr Bakterien eine Resistenz gegen diese Medikamente: Die Bakterien können sich weiterhin vermehren, die Antibiotika werden unwirksam.

Schätzungen zufolge werden weltweit insgesamt 4,95 Millionen Todesfälle pro Jahr mit resistenten Bakterien in Verbindung gebracht. Etwa ein Viertel dieser Todesfälle ist direkt auf die Resistenz gegen antimikrobielle Mittel zurückzuführen. Fachleute bezeichnen die zunehmende Zahl resistenter bakterieller Krankheitserreger auch als „schleichende Pandemie“; die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt sie zu den größten globalen Bedrohungen der Menschheit.

### Glücklicher Fund im Boden dank neuer Kultivierungstechnologie

Das aus einer Bodenprobe im US-Bundesstaat North Carolina isolierte Bodenbakterium *Eleftheria terrae* subspezies *carolina* trägt seinen Herkunftsort im Namen. In der Natur produziert es den Clovibactin genannten Wirkstoff, um sich vor konkurrierenden Bakterien zu schützen. Das Team in den USA hatte Clovibactin mithilfe einer Apparatur entdeckt, die „isolation chip“ oder iChip genannt wird. Damit lassen sich Bakterien im Labor züchten, die bislang

### Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)



Im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) entwickeln bundesweit mehr als 500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 35 Institutionen gemeinsam neue Ansätze zur Vorbeugung, Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten. Das DZIF ist eines der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und den Sitzländern zur Bekämpfung der wichtigsten Volkskrankheiten gegründet wurden.

Weitere Informationen: [www.dzif.de](http://www.dzif.de)

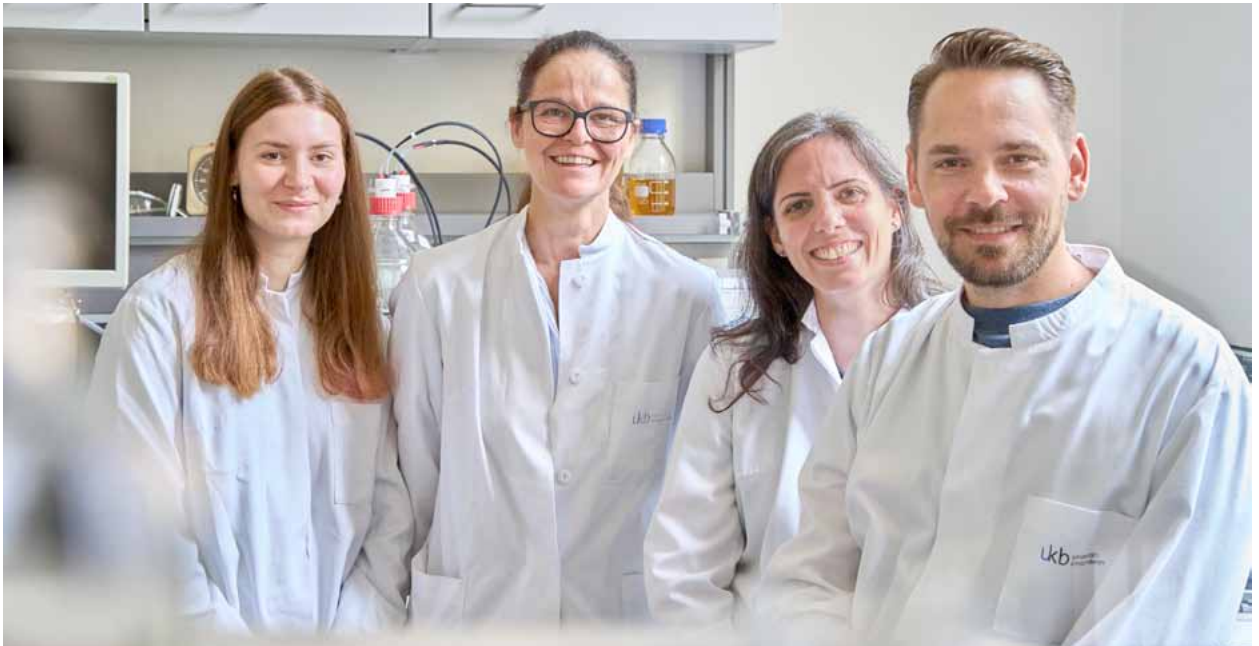
als unkultivierbar galten und daher bisher für die Entwicklung neuer Antibiotika nicht zur Verfügung standen. Die US-amerikanischen Forschenden konnten zudem zeigen, dass Clovibactin eine sehr gute Aktivität gegen ein breites Spektrum von bakteriellen Krankheitserregern aufweist und in Modellstudien infizierte Mäuse erfolgreich mit dem Wirkstoff behandelt werden konnten.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Tanja Schneider konnten zeigen, dass Clovibactin ganz gezielt und mit hoher Spezifität an Pyrophosphatgruppen bakterieller Zellwandbausteine bindet. Dadurch wird die Zellhülle zerstört und werden die Bakterien getötet. „Das neue Antibiotikum attackiert den Aufbau der bakteriellen Zellwand gleichzeitig an mehreren Stellen, indem es essenzielle Bausteine blockiert“, erklärt Schneider.

Wie genau diese Bindung aussieht, hat eine Forschungsgruppe der Universität Utrecht in den Niederlanden aufgedeckt, indem sie die Struktur des Komplexes aus Clovibactin und dem bakteriellen Zellwandbaustein Lipid II entschlüsselten.

Diese Untersuchungen zeigten, dass Clovibactin die Pyrophosphatgruppe wie ein Käfig umgreift – in Anlehnung an diesen Mechanismus entstand auch der vom griechischen „Klouvi“ (Käfig) abgeleitete Wirkstoffname Clovibactin.

„Wir sind sehr zuversichtlich, dass die Bakterien nicht so schnell Resistenzen gegen Clovibactin entwickeln



Das Team im Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie der Universität Bonn: (v. l.) Annika Krüger, Professorin Dr. Tanja Schneider, Dr. Stefania De Benedetti und Dr. Fabian Grein.

werden“, sagt Schneider. Denn die Erreger können die Bausteine in ihrer Zellwand nicht so leicht verändern, um die Wirkung des Antibiotikums zu unterlaufen, daher bleibt diese bakterielle „Achillesferse“ bestehen.

### Kombinierte Attacke minimiert Resistenzentwicklung

Doch Clovibactin kann noch mehr. Nach dem Andocken an die Zielstrukturen bildet Clovibactin supramolekulare faserartige Strukturen aus, die die Zielstrukturen fest umschließen und die Bakterienzellen weiter schädigen. Bakterien, die auf Clovibactin treffen, werden außerdem dazu angeregt, bestimmte Enzyme – sogenannte Autolysine – freizusetzen, die dann die Zellhülle auflösen. „Die Kombination dieser verschiedenen Mechanismen ist der Grund für die außergewöhnliche Widerstandsfähigkeit gegenüber der Entwicklung von Resistenzen“, erläutert Schneider.

Die Entdeckung des Wirkstoffs und seiner Wirkungsweise zeigt, welches Potenzial noch in der natürlichen Vielfalt der Bakterien steckt, das in Zukunft für neue Antibiotika genutzt werden könnte. Das internationale Forschungsteam will nun seine Erkenntnisse nutzen, um die Wirksamkeit von Clovibactin weiter zu steigern. „Doch bis der Wirkstoff optimiert und für die klinische Verwendung zugelassen ist, ist es noch ein weiter Weg“, sagt Schneider.

### Originalpublikation:

Shukla, R., Peoples, A. J., Ludwig, K. C., Maity, S., Schneider, T., et al. (2023). An antibiotic from an uncultured bacterium binds to an immutable target. *Cell*, Vol. 186, Issue 19, 14.09.2023, pp. 4059–4073. e27. DOI: 10.1016/j.cell.2023.07.038, Internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286742300853X?via%3Dihub>

---

### Wissenschaftliche Ansprechpartnerin:

Prof. Dr. Tanja Schneider  
Stellv. Koordinatorin des Forschungsbereichs  
Neue Antibiotika  
Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie  
Universität Bonn  
Universitätsklinikum Bonn  
Tel.: 0228 73-5688  
E-Mail: [tschneider@uni-bonn.de](mailto:tschneider@uni-bonn.de)

### Pressekontakt:

Dr. Nicola Wittekindt  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Geschäftsstelle des DZIF e. V.  
Inhoffenstraße 7  
38124 Braunschweig  
Tel.: 0531 6181-1154  
E-Mail: [presse@dzif.de](mailto:presse@dzif.de)

---

## Nationale Dekade gegen Krebs



NATIONALE  
DEKADE  
GEGEN KREBS

# 5

Fragen an...

### Dr. Stefanie Houwaart

**Stefanie Houwaart ist Koordinatorin des Wissenschaftlichen Beirats des BRCA-Netzwerks e. V. Wirkungsvolle Patientenbeteiligung in der Krebsforschung bedeutet für sie, Patientinnen und Patienten in allen Forschungsphasen und -fragen einzubinden.**

*Frau Dr. Houwaart, was bedeutet gute Patientenbeteiligung für Sie?*

Gute Patientenbeteiligung bedeutet für mich, dass diese bereits gemeinsam geplant wird. Es wird also im Vorfeld bereits besprochen und zusammen abgestimmt, wie intensiv die Beteiligung sein kann und wer in welcher Rolle und mit welchen Aufgaben beteiligt wird. Auch sollte geklärt werden, wie konkret die Mitbestimmung aussieht. Wo nehmen die Beteiligten einen konkreten Einfluss, wo stimmen sie mit ab, wo wird gegebenenfalls nur informiert oder beraten? Das muss für alle Beteiligten stimmig sein. Insgesamt erfordert eine gute Patientenbeteiligung von allen eine gegenseitige Wertschätzung, Offenheit für die Perspektive der anderen, gegenseitige Transparenz über das Vorgehen sowie ein häufiges gemeinsames Reflektieren über den partizipativen Prozess.

*In welchen Bereichen der Krebsforschung wird Patientenbeteiligung bereits gut umgesetzt, in welchen ist das Thema besonders unterrepräsentiert?*

Klassischerweise ist die Beteiligung im Feld der Versorgungsforschung schon eher etabliert. Aus eigener Erfahrung kann ich berichten, dass wir häufig als Patientenvertretende in wissenschaftliche Projekte eingebunden waren, ohne dass wir damals schon selbst von Patientenbeteiligung gesprochen haben. Und nun dehnt sich die Patientenbeteiligung



Dr. Stefanie Houwaart

doch in viele Richtungen aus: in die biomedizinische Forschung, die Psychoonkologie, die Chirurgie, die onkologische Trainings- und Bewegungstherapie und auch die Forschung zu finanziellen Folgen von Krebserkrankungen. Da kann ich gar nicht festmachen, wo Patientenbeteiligung besonders unterrepräsentiert ist. Im Vergleich zu den eben genannten Bereichen gibt es allerdings Forschungsfelder, die weniger stark gefördert werden, beispielsweise die Palliativmedizin. Das bedingt dann natürlich auch, dass die Patientenbeteiligung dort vergleichsweise weniger stark etabliert ist.

*Was muss getan werden, um auch in diesen Bereichen Patientenbeteiligung zu ermöglichen?*

Ich würde diesbezüglich im Forschungsprozess einen Schritt zurückgehen wollen und sagen, dass Patientenvertretende noch mehr in die Identifizierung von Forschungsbedarfen einbezogen werden sollten. Da sind wir bereits auf einem sehr guten Weg. So gestalten wir Patientenvertretende in den Arbeitsgruppen der Nationalen Dekade gegen Krebs und auch in anderen Förderorganisationen die Förderausschreibungen mit. Durch die Strukturen und Prozesse der Themenfindung sind diese allerdings inhaltlich bereits oft eingegrenzt. Das liegt einfach in der Natur der Sache. Hier bräuchten wir eventuell zusätzliche themenoffene Formate, die ebenfalls Forschungsbedarfe identifizieren und von Patientenvertretenden geleitet werden.

*Sie engagieren sich in der AG „Große ungelöste Fragen der Krebsforschung“ der Nationalen Dekade gegen Krebs. Welche Rolle kann Patientenbeteiligung bereits in der Grundlagenforschung spielen?*

Die Grundlagenforschung ist ein breites Feld mit vielen unterschiedlichen Themen. Auch wenn da nicht direkt mit Menschen geforscht wird, so doch häufig an menschlichen Bioproben, beispielsweise an Gewebe, sowie an menschlichen Daten, etwa der DNA-Sequenz. Da entstehen sehr schnell Fragen, die eine hohe Patientenrelevanz haben: Wie erklären wir das konkrete Forschungsvorhaben allgemein verständlich und motivieren Patientinnen und Patienten, ihre Proben und Daten für die Forschung bereitzustellen? Wo, wann und wie bittet man am besten um eine Probe? Für welche Fragestellungen verwenden wir diese kostbaren Proben? Und gibt es strukturelle Umstände, unter denen Patientinnen und Patienten ihre Proben und Daten nicht herausgeben möchten? Hinzu kommt eine Reihe inhaltlicher Fragestellungen, sei es pflegerisch, medizinisch, bioinformatisch, pharmazeutisch oder informationstechnisch, zu denen die Patientenvertretenden aufgrund ihres oft über Jahre gesammelten Erfahrungswissens beitragen können. Patientenvertretende verfügen zudem

über verschiedenste Berufserfahrungen. Oftmals passt die berufliche Sachkunde ganz hervorragend zu bestimmten Forschungsfragen, an deren Beantwortung sich Patientenvertretende beteiligen.

*Die Nationale Dekade gegen Krebs hat das Thema Survivorship als einen weiteren Schwerpunkt definiert. Welche Forschungsfragen stellen sich aus Ihrer Sicht besonders?*

Das Thema Survivorship, das Langzeitüberleben bei einer Tumorerkrankung, ist ebenfalls ein ungemein großes Feld und aus unserer Patientensicht so vielfältig wie das Leben. Wir müssen uns daher auf bestimmte Forschungsfragen konzentrieren. Da denke ich zum Beispiel an die unterschiedlichsten medizinischen Langzeitfolgen der verschiedenen Krebstherapien: Was sind deren ganz konkrete Ursachen? Gibt es Möglichkeiten, bestimmte Langzeitfolgen zu verhindern? Auch das Thema der Komorbiditäten finde ich wichtig, das heißt, wenn zu einer Krebserkrankung im Laufe des Lebens eine andere Erkrankung hinzukommt. Gerade in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation, in der häufig eine dauerhafte Krebstherapie stattfindet, ist es wichtig, gegenseitige Beeinflussungen gut zu erforschen. Generell finde ich es beim Thema Survivorship essenziell, dass die Lebensqualität bei jeder Forschungsfrage mit untersucht wird.

*Vielen Dank für das Gespräch!*

## Impressum

### Herausgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)  
Referat Medizinische Forschung; Medizintechnik  
11055 Berlin  
bmbf.de  
gesundheitsforschung-bmbf.de

Dieser Newsletter wird als Fachinformation des Bundesministeriums für Bildung und Forschung kostenlos herausgegeben. Er ist nicht zum Verkauf bestimmt und darf nicht zur Wahlwerbung politischer Parteien oder Gruppen eingesetzt werden.

### Stand

Dezember 2023

### Text/Autorinnen und Autoren

DLR Projektträger  
Bereich Gesundheit  
Ursula Porwol (Leitung Fachkommunikation)  
Dr. Bettina Koblenz (Redaktionsleitung)  
Heinrich-Konen-Straße 1  
53227 Bonn  
Tel.: 0228 3821-1265  
E-Mail: [bettina.koblenz@dlr.de](mailto:bettina.koblenz@dlr.de)

### Mitarbeit

Susanne Laux, Dr. Angela Lindner, Dr. Claudia von See  
Projektträger Jülich (Melanie Bergs)  
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

### Gestaltung

wbv Media, Bielefeld; Gerald Halstenberg

### Druck

BMBF

### Bildnachweis

gilaxia/iStock: Titel; Luchsen/Thinkstock: S. 2 oben; Taras Grebinets/Adobe Stock: S. 2 unten; G. Thiele, Spenge: S. 3; Ader Lab/CRTD: S. 5; TUD/Magdalena Gonciarz: S. 6; ipopba/Adobe Stock: S. 7; FAU/Giulia Iannicelli: S. 9; Gorodenkoff/Adobe Stock: S. 10; Katarzyna Bialasiewicz/Thinkstock: S. 12; Dr. Ivelina Spassova/AG Becker: S. 13; DKTK/J. Becker: S. 14; Uni Bonn/Gregor Hübl: S. 15, 17; enjoynz/Getty Images: S. 18 oben; BRCA-Netzwerk, Tamara Pribaten, Bielefeld: S. 18 unten