



Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung

Newsletter 73 | April 2015

Inhalt

Aktuelle Themen

- Probleme beim Pillenschlucken?** 01
Zwei einfache Tricks erleichtern die Einnahme von Tabletten
- Spielend abnehmen** 04
So purzeln bei übergewichtigen Kindern nicht nur die Pfunde
- Fettleibigkeit lässt die Leber schneller altern** 07
Forschungsteam liefert mögliche Erklärung für erhöhtes
Leberkrebsrisiko bei Fettleibigen

Fachthemen

- Neues Antibiotikum gegen multiresistente Keime** 09
Mikroorganismen aus dem Boden liefern den Wirkstoff
- Wenn die Schmerzen im Kopf unerträglich sind** 12
Kann Cortison bei Cluster-Kopfschmerz helfen?
- Tiefer Blick ins Erbgut** 14
Seltene mitochondriale Erkrankungen schnell und sicher
erkennen



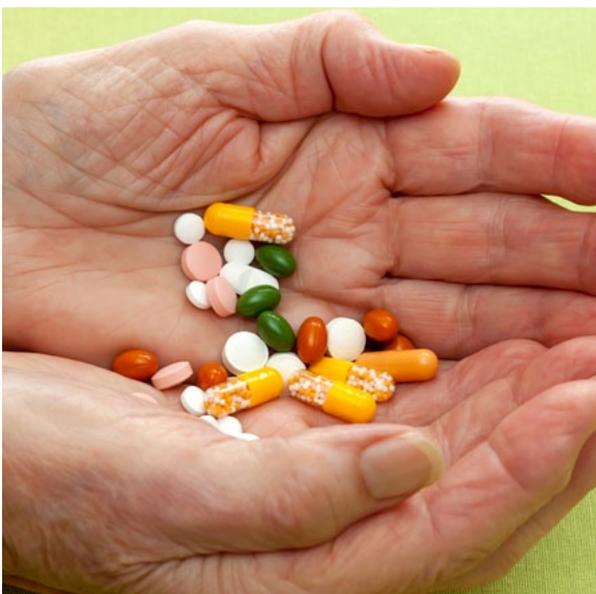
Probleme beim Pillenschlucken?

Zwei einfache Tricks erleichtern die Einnahme von Tabletten

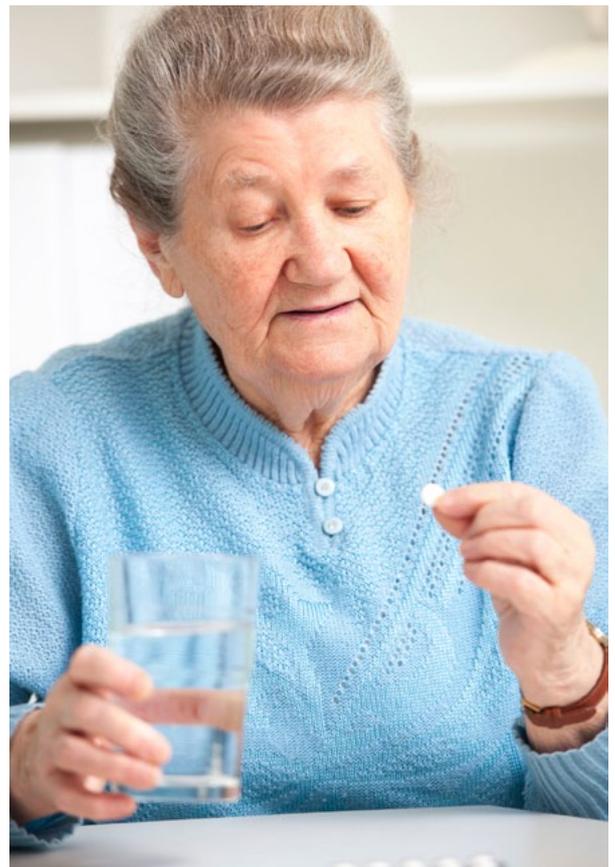
Fällt Ihnen das Schlucken großer Tabletten und Kapseln schwer? Dann sind Sie in guter Gesellschaft: Denn etwa ein Drittel der Menschen hat Schwierigkeiten, Medikamente zu schlucken. Dabei gibt es zwei einfache Tricks, um die Einnahme von großen Pillen deutlich zu erleichtern.

Fast jeder von uns muss irgendwann einmal oder sogar regelmäßig Medikamente einnehmen. Doch jeder Dritte hat Probleme beim Schlucken von Tabletten und Kapseln. Die Tablette bleibt am Gaumen kleben. Die Kapsel will erst gar nicht im Rachen verschwinden. Oder sie bleibt einem förmlich im Hals stecken. „Viele Medizinerinnen und Mediziner unterschätzen, wie viele Menschen Probleme bei der Einnahme von Medikamenten haben“, sagt Professor Dr. Walter Haefeli.

Eine Studie mit über 1.000 Patientinnen und Patienten in allgemeinmedizinischen Praxen in Baden-Württemberg hat Ende 2012 allerdings ergeben: Mehr als die Hälfte der Menschen, die Probleme beim Schlucken von Tabletten haben, nehmen deshalb weniger als die ihnen verordnete Anzahl ein. Und sogar jeder Zehnte nimmt deshalb seine Medikamente gar nicht erst ein. Das kann Komplikationen verursachen und den Gesundheitszustand verschlechtern. „Es gilt also Wege zu finden, den Betroffenen zu helfen“,



Allein in Deutschland werden jedes Jahr mehr als 600 Millionen Packungen Medikamente verordnet. Der weitaus größte Teil sind Tabletten und Kapseln.



Ein Drittel der Menschen hat Schwierigkeiten, Medikamente zu schlucken. Dabei gibt es einfache Tricks, um die Einnahme zu erleichtern.

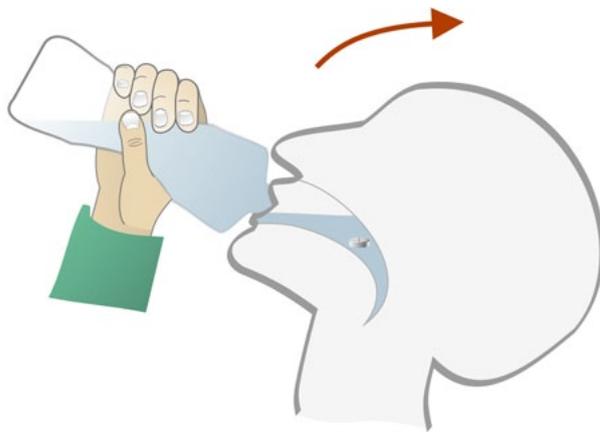
so Haefeli. Der ärztliche Direktor der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie an der Uniklinik Heidelberg machte sich mit seinem Team auf die Suche nach Techniken, die sich als Schluckhilfe eignen könnten.

Dabei erschien es ihnen als sinnvoll, zwei verschiedene Techniken zu erproben. Eine Technik, um das Schlucken von Tabletten zu erleichtern, und eine zweite für Kapseln. „Warum dieser Unterschied nötig ist? Kapseln sind – anders als Tabletten – in der Regel zur Hälfte mit Luft gefüllt. Sie sind deshalb leichter als Wasser und schwimmen auf der Flüssigkeit. Während

Tabletten dichter sind und zum Absinken neigen. Man braucht deshalb verschiedene Schlucktechniken“, erklärt Haefeli. Mit 151 freiwilligen Personen – ungefähr die Hälfte davon mit Schwierigkeiten beim Schlucken von Medikamenten – testeten die Forscherinnen und Forscher kürzlich, ob die beiden Techniken tatsächlich das Einnehmen erleichtern.

Der „Flaschen-Trick“ für Tabletten

Bei der Einnahme großer Tabletten hilft der „Flaschen-Trick“. Hierbei kommt es darauf an, eine flexible Plastikflasche mit nicht zu enger Öffnung zu verwenden, aus der das Wasser gut eingesaugt werden kann. Die Tablette wird auf die Zunge gelegt, die Lippen dicht um die Flaschenöffnung geschlossen. Nun wird ein kräftiger Schluck stilles Wasser eingesogen und in einem Zug mitsamt Tablette geschluckt. Der Kopf darf dabei leicht nach hinten geneigt sein. Die Kunststoffflasche muss sich beim Trinken zusammenziehen. Die Tablette folgt so der Schwerkraft zum Zungengrund und wird beim Schlucken mitgespült.



Der „Flaschen-Trick“ erleichtert das Schlucken von Tabletten.

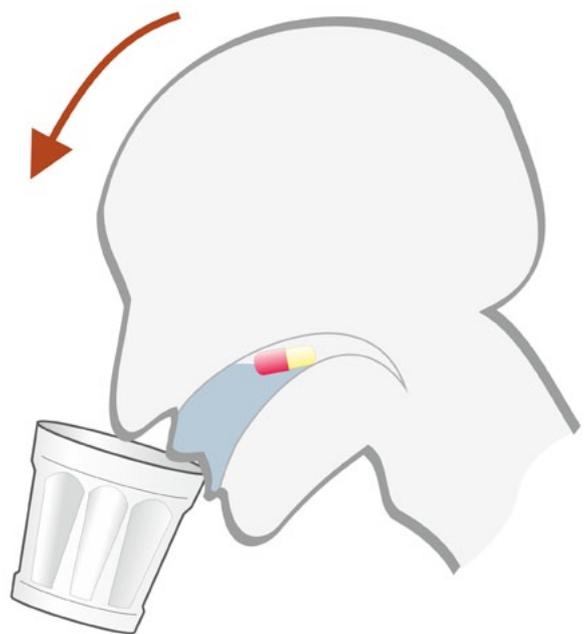
Der „Nick-Trick“ für Kapseln

Die zweite Technik ist der „Nick-Trick“. Er eignet sich für Kapseln. Auch hier wird die Kapsel auf die Zunge gelegt und ein Schluck Wasser aufgenommen, allerdings ohne ihn sofort hinunterzuschlucken. Nun neigt man den Kopf nach vorne, Kinn Richtung Brust. In dieser Position wird geschluckt. „Diese Technik eignet sich ausschließlich für luftgefüllte Kapseln. Bei geneigtem Kopf steigen diese auf in Richtung des jetzt höher liegenden Rachens und lassen sich so leichter schlucken“, erklärt Haefeli.

Techniken erleichtern das Schlucken

Das Ergebnis der Studie: Mit dem „Flaschen-Trick“ fiel zwei Dritteln der Studienteilnehmenden das Schlucken großer Tabletten deutlich leichter als vorher. Dank des „Nick-Tricks“ hatte sogar keiner der Probanden mehr Probleme, große Kapseln zu schlucken. Bei etwas kleineren Kapseln berichteten fast 90 Prozent von einer Erleichterung beim Schlucken.

Keine der Techniken war zuvor in einer kontrollierten Studie auf ihre Wirksamkeit geprüft worden. In der vom Bundesforschungsministerium (BMBF) geförderten Studie schluckten die Probanden wirkstofffreie Tabletten und Kapseln in verschiedenen Größen – zunächst wie sie es gewohnt waren, dann streng nach Anleitung der Wissenschaftler mit der jeweiligen Technik. Auf einer Skala von eins bis acht beurteilten sie anschließend, wie leicht ihnen das Schlucken gefallen ist. Die Techniken bewährten sich sowohl bei Testpersonen, die zuvor keine Schwierigkeiten mit dem Tablettenschlucken hatten, als auch bei denjenigen, die bislang Schluckschwierigkeiten hatten. „Insgesamt sind die Tricks trivial und einfach umsetzbar. Das Hauptproblem ist, dass sie nicht bekannt sind und bislang nicht wissenschaftlich evaluiert wurden“, sagt Haefeli. Auch würden Probleme beim Tabletteneinnehmen in den Arztpraxen noch zu wenig thematisiert. „Es lohnt sich, als Arzt ein-



Der „Nick-Trick“ erleichtert das Schlucken von Kapseln.

mal nachzufragen. Haben Patienten Probleme, gibt es häufig auch die Möglichkeit, auf eine andere Medikamentenmarke mit kleineren oder anders geformten Pillen auszuweichen. Auch das kann den Patientinnen und Patienten schon helfen.“ Die zwei beschriebenen Schlucktechniken und viele weitere Tricks zur richtigen Einnahme von Arzneimitteln wurden im BMBF-geförderten Projekt „ESTHER“ zusammengestellt. Anschließend sind sie in Buchform unter dem Titel „Arzneimittel richtig anwenden“ im Thieme-Verlag erschienen.

Derzeit wertet das Team um Haefeli eine Schluckstudie bei Menschen nach einem Hirnschlag aus. „Denn wir können nicht automatisch davon ausgehen, dass diese Techniken auch bei gelähmten Patienten praktikabel und sicher sind.“

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Walter E. Haefeli
Abteilung Klinische Pharmakologie
und Pharmakoepidemiologie
Medizinische Universitätsklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 56-8722
Fax: 06221 56-4642
E-Mail: walter.emil.haefeli@med.uni-heidelberg.de

Spielend abnehmen

So purzeln bei übergewichtigen Kindern nicht nur die Pfunde

UNIVERSITÄT(S)MEDIZIN
LEIPZIG



IFB Adipositas
Erkrankungen

Übergewicht ist längst kein reines Erwachsenenproblem mehr. Fast jedes sechste Kind ist hierzulande übergewichtig, viele sogar adipös. Eine der Ursachen ist Bewegungsmangel, beispielsweise durch zu viel Fernsehen oder Computerspielen – also die Verschiebung der Freizeitaktivitäten hin zu sitzenden Tätigkeiten. Dieser Problematik sollten Maßnahmen zur Vorbeugung und Therapie entgegenwirken. Eine ist das Leipziger Adipositas-Therapieprogramm „KLAKS“. Hier purzeln bei den Kindern nicht nur überzählige Pfunde. Auch ihre Stoffwechselwerte normalisieren sich, und eine bereits bestehende Beeinträchtigung des Nervensystems verbessert sich.

Starkes Übergewicht hat schon bei Kindern und Jugendlichen gesundheitliche Folgen. Rund ein Viertel der adipösen, also stark übergewichtigen Kinder hat bereits Probleme mit dem Zuckerstoffwechsel. Sie steuern auf einen Typ-2-Diabetes zu oder haben ihn schon. Auch erhöhte Leber- und Fettwerte im Blut oder Bluthochdruck sind bei übergewichtigen Kindern keine Seltenheit. Neuere Forschungsergebnisse aus Leipzig zeigen, dass bei adipösen Kindern sogar

die Aktivität des autonomen Nervensystems beeinträchtigt sein kann. Das autonome Nervensystem reguliert unter anderem die inneren Organe, Kreislauf und Stoffwechsel. „Die Schädigung des autonomen Nervensystems beginnt bei adipösen Kindern schleichend, also beispielsweise noch bevor der Zuckerstoffwechsel beeinträchtigt ist oder weitere Komplikationen auftreten. Adipöse Kinder sind somit kränker, als wir bisher angenommen haben“, warnt



Beim gemeinsamen Kochen lernen die Kinder, was gesund ist und zugleich lecker schmeckt.

Bildquelle: KLAKS e. V.

Weitere Fotos finden Sie in der BMBF-Fotodatenbank Gesundheitsforschung: <http://gesundheitsforschung-bmbf.de/de/presse.php>.

Das IFB AdipositasErkrankungen

Das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum, kurz IFB, AdipositasErkrankungen in Leipzig wird seit 2010 vom Bundesforschungsministerium gefördert. Es vereint die Forschung und Behandlung zu krankhaftem Übergewicht und seinen Folgeerkrankungen unter einem Dach. Durch die enge Verzahnung von grundlagenbezogener und patientenbezogener Forschung sollen Behandlungsmöglichkeiten entwickelt werden, die effektiver sind als die zurzeit verfügbaren. Eine innovative Organisationsstruktur mit flachen Hierarchien und demokratisch gewählten Gremien gibt vor allem jungen Forschenden die Möglichkeit, wissenschaftliche Vorhaben eigenverantwortlich umzusetzen.

Privatdozentin Dr. Susann Blüher. Sie ist Kinderärztin und leitet die „Nachwuchsgruppe Prävention“ am Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) AdipositasErkrankungen in Leipzig.

Begleiterkrankungen des Übergewichts bekämpfen

Die Nachwuchswissenschaftlerin wollte deshalb wissen: „Können wir mit unserem einjährigen Therapieprogramm KLAKS zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen? Können wir den Kindern also nicht nur dabei helfen abzunehmen, sondern auch bereits bestehende gesundheitliche Folgen positiv beeinflussen?“ Die Antwort lautet: Ja – mit „KLAKS“ gelingt beides. KLAKS steht für „Konzept Leipzig: AdipositasTherapie für Kinder im Schulalter“. Das Schulungsprogramm für adipöse Kinder aus Leipzig und Umgebung im Alter von 8 bis 17 Jahren gibt es seit 2008. Ziel ist, die Mädchen und Jungen zu viel Bewegung und gesunder Ernährung zu motivieren. In diversen Sportangeboten bewegen sie sich pro Woche mindestens zweieinhalb Stunden. Zudem bietet KLAKS praktische Übungen zur Ernährungsumstellung und psychologische Beratung. Auch die Eltern werden durch regelmäßige Elternabende und gemeinsame Kochseminare in das Programm einbezogen.

Das Programm zeigt Erfolg: „Durch die einjährige Lebensstilintervention lassen sich viele Begleiterkrankungen des Übergewichts wieder normalisieren

oder zumindest stabilisieren“, sagt Blüher, die KLAKS wissenschaftlich begleitet. „Das kann für das weitere Leben der jungen Menschen von immenser Bedeutung sein. Zudem ist es gut für das Gesundheitssystem. Denn adipöse Kinder werden oft zu adipösen Erwachsenen. Dadurch entstehen enorme Kosten für unser Gesundheitssystem.“ Da das Programm vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) als anerkanntes Adipositas-Therapieprogramm zertifiziert wurde, werden die Kosten von der Krankenkasse übernommen.



Bei KLAKS heißt es für die übergewichtigen Kinder: mindestens zweieinhalb Stunden Spiel, Spaß und Bewegung pro Woche.

Bauchumfang schrumpft – Blutwerte bessern sich

Im Einzelnen sehen die Ergebnisse einer Studie mit 31 adipösen Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre nach einem Jahr KLAKS so aus: Im Vergleich zum Beginn des Programms nahmen die Mädchen und

Jungen signifikant ab. Ihr Körperfettgehalt sank, und ihr Taillenumfang – als Zeichen für abdominales, also „ungesundes“ Fett – schrumpfte. Auch der positive Effekt auf den Stoffwechsel war eindeutig: Der Zuckerstoffwechsel, aber auch die Leberwerte und freien Fettsäuren im Blut verbesserten sich. Irisin, ein recht neu entdeckter Biomarker, der in Muskelzellen gebildet wird und als Schutzfaktor für die Entstehung von Diabetes gilt, stieg nach dem Programm signifikant an. Auch diverse Entzündungswerte, die bei einigen adipösen Kindern vor Beginn von KLAKS im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern erhöht waren, gingen deutlich zurück.

Beeinträchtigungen des Nervensystems verringert

Aber wie sah es mit der Funktion des autonomen Nervensystems aus? Am Anfang und Ende von KLAKS wurden hierzu Tests durchgeführt. „Zum Beispiel haben wir eine quantitative Pupillometrie durchgeführt, also die Reaktion der Pupillen auf standardisierte Lichtreize gemessen“, erklärt Blüher. Tatsächlich vergrößerte sich nach einem Jahr KLAKS die Geschwindigkeit, mit der die Pupillen der Kinder und Jugendlichen auf Lichtreize reagierten.

„Für uns ist dieses Ergebnis ein Hinweis dafür, dass eine umfassende Veränderung des Lebensstils der Kinder dazu beitragen kann, bestehende Funktionsbeeinträchtigungen des autonomen Nervensystems zu stabilisieren oder gar zu verbessern“, erläutert Blüher. Dies sei jedoch nicht allein mit dem Gewichtsverlust zu erklären. Denn auch Kinder, die in dem Jahr nur wenig abgenommen hatten, zeigten deutliche Verbesserungen der Messwerte. „Vielmehr gehen wir davon aus, dass sich die autonome Nervenfunktion als Reaktion auf die positiven Veränderungen der Stoffwechselwerte wie Blutzucker und Blutfett verbessert“, sagt Blüher.

Hilfe beim Abnehmen per SMS?

Das Fazit der Kinderärztin und Forscherin: „Es lohnt sich, früh im Kindesalter gegen eine Adipositas aktiv zu werden. Denn gesundheitliche Folgen des Übergewichts lassen sich dann zum Teil noch rückgängig machen!“ Derzeit untersuchen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IFB Adipositas-Erkrankungen, ob sich bei adipösen Kindern und Jugendlichen eher Kraft- oder Ausdauertraining eignen, um den Gewichtsstatus und Begleiterkrankungen zu

verbessern. Außerdem läuft gerade eine Studie zum hochintensiven Intervalltraining als neue Trainingsoption für adipöse Jugendliche. Dabei soll unter anderem untersucht werden, ob sich die Motivation zur regelmäßigen Teilnahme am Training durch persönliche Textnachrichten per SMS verbessern lässt. „In unserer Arbeitsgruppe überprüfen wir weiterhin, ob sich Interventionen über die Neuen Medien, also beispielsweise per Telefon, SMS oder Internetchat, eignen, um adipöse Jugendliche nach einer stationären Adipositas-Therapie dabei zu unterstützen, ihr Gewicht zu halten oder sogar weiter abzunehmen“, so Blüher. Denn besonders den langfristigen Erfolg einer Adipositas-Therapie sicherzustellen ist für die Wissenschaft und Forschung noch eine Herausforderung. Erste Ergebnisse dieser Studie werden im Laufe des Jahres erwartet.

Ansprechpartnerin:

PD Dr. Susann Blüher

Universität Leipzig

Philipp-Rosenthal-Straße 27

04103 Leipzig

Tel.: 0341 9726-310

Fax: 0341 9726-329

E-Mail: susann.blueher@medizin.uni-leipzig.de

Fettleibigkeit lässt die Leber schneller altern

Forschungsteam liefert mögliche Erklärung für erhöhtes Leberkrebsrisiko bei Fettleibigen

Übergewicht und Alter sind die zentralen Risikofaktoren für zahlreiche Erkrankungen wie Krebs oder Diabetes. Über die genauen Zusammenhänge ist bisher jedoch wenig bekannt. Einem internationalen Forschungsteam ist es jetzt zum ersten Mal gelungen, konkrete Auswirkungen von krankhaftem Übergewicht auf das biologische Alter eines Organs nachzuweisen. So altert die Leber bei Fettleibigen deutlich schneller als bei Normalgewichtigen. Dies könnte auch eine Erklärung dafür sein, warum stark übergewichtige Menschen häufiger an Leberkrebs erkranken.

Leberkrebs ist eigentlich eine Krankheit, die erst im höheren Alter auftritt. Doch Jochen Hampe hat in seiner Klinik immer wieder mit Menschen zu tun, die schon mit Mitte 40 einen Tumor entwickeln. Eines haben diese Patienten meist gemeinsam: Sie sind fettleibig. „Das Risiko für Leberkrebs ist bei krankhaft Übergewichtigen mehr als doppelt so hoch“, sagt Hampe, Professor für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Dresden.

Lange wurde bereits vermutet, dass krankhaftes Übergewicht den Körper schneller altern lässt. Hampe hat mit seinem internationalen Forschungsteam nun den Beweis erbracht: Den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ist es erstmals gelungen, konkrete Auswirkungen von Fettleibigkeit auf verschiedene Gewebe des menschlichen Körpers nachzuweisen. Das Ergebnis: Starkes Übergewicht wirkt sich spürbar auf die Leberzellen aus, sie altern deutlich schneller. „Bei einer 100 Kilogramm schweren Frau von 1,65 Meter ist die Leber etwa drei Jahre älter, als sie es bei einem Körpergewicht von 70 Kilogramm wäre“, erklärt Hampe. Auf das Alter von Blutzellen, Muskeln und Fettgewebe hat Fettleibigkeit der Studie zufolge dagegen keinen Einfluss.

Diät verjüngt die Leber nicht

„Unsere Befunde könnten erklären, warum bestimmte Erkrankungen wie Leberkrebs bei Übergewichtigen deutlich häufiger vorkommen als bei schlanken Menschen“, sagt Hampe. Dabei legt die Studie zudem nahe, dass sich der vorzeitige Alterungsprozess des Organs auch durch Abnehmen nicht rückgängig machen lässt. „In dem Dreivierteljahr, in dem wir übergewichtige Personen beobachtet haben, konnten sich die Leberzellen der Betroffenen auch nach einer drastischen Diät nicht wieder verjüngen“, erklärt Hampe.



Gesundheitsrisiko Übergewicht: Die Leber altert bei fettleibigen Menschen schneller als bei schlanken.

Epigenetische Uhr misst das Alter

Entscheidend für die Arbeit der Wissenschaftler war eine Entdeckung, mit der Bioinformatiker Steve Horvath von der University of California im vergangenen Jahr die Fachwelt verblüfft hat: Seine „epigenetische Uhr“ ist ein Instrument, das erstmals das Alter verschiedener Gewebe im menschlichen Körper präzise messen kann. Mithilfe dieser Uhr war es dem Team um Hampe erst möglich, das biologische Alter unterschiedlicher Gewebearten eines Patienten miteinander zu vergleichen.



Die Leber „merkt“ sich offenbar ihr Alter. Auch nach einer Diät konnten sich die Zellen nicht wieder verjüngen.

Wie tickt die Uhr?

In der Epigenetik bestimmen chemische und strukturelle Veränderungen am Erbgut, wie die Gene eines Menschen abgelesen werden. Diese Markierungen werden auch bei der Zellteilung weitergeben. Horvath erkannte, dass sich die Muster dieser epigenetischen Marker im Laufe der Zellalterung verändern – und zwar so regelmäßig, dass sich einige der Marker zur Altersbestimmung eignen. Mithilfe eines Computeralgorithmus analysiert er diese Veränderungen und berechnet daraus das Alter der Person, von der die Zellen stammen.

Für die Forscherinnen und Forscher wird es dann interessant, wenn die Messdaten der epigenetischen Uhr nicht zum faktischen Alter eines Patienten passen, das heißt, wenn bestimmte Marker eine vorzeitige Alterung einzelner Gewebe belegen. Eine solche Diskrepanz zwischen biologischem und chronologischem Alter liefert womöglich erste Anhaltspunkte dafür, wo im Körper etwas aus dem Ruder laufen könnte. Die Vision der Forscher: Die epigenetische Uhr könnte künftig als Diagnose-Instrument dienen und sogar das Risiko einer späteren Erkrankung wie Leberkrebs bei jedem Menschen individuell voraussagen.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universitätskliniken Dresden und Schleswig-Holstein haben gemeinsam mit den amerikanischen Kollegen

für ihre Studie Gewebeproben von rund 1.200 Patientinnen und Patienten ausgewertet. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat das großangelegte Projekt in Rahmen der Fördermaßnahme „Die Virtuelle Leber“ unterstützt. In diesem Netzwerk arbeiten 70 Arbeitsgruppen aus 41 Kliniken und Forschungseinrichtungen daran, die Organfunktion der Leber besser zu verstehen.

Alterungsprozesse und ihre Auswirkungen verstehen

Die Forschenden hoffen, dass ihre Erkenntnisse künftig in verbesserte Präventionsmaßnahmen und Therapien von Lebererkrankungen fließen werden. Bis dahin müssen jedoch noch die genauen Zusammenhänge zwischen starkem Übergewicht, beschleunigter Zellalterung und der Entstehung von Krankheiten geklärt werden. „Beim tieferen Verständnis der Alterungsprozesse und ihrer Auswirkungen stehen wir noch am Anfang“, betont Hampe. „Jetzt gilt es herauszufinden, ob und warum ein schnelles Altern der Leber das Organ anfälliger für Krankheiten macht.“ Wenn diese Mechanismen entschlüsselt sind, wäre es denkbar, irgendwann die schnell voranschreitende Zellalterung mit Medikamenten abzumildern.

Bis dahin seien die Befunde zunächst ein Argument mehr, sich um ein normales Körpergewicht zu bemühen, sagt Hampe. Er plädiert zudem für eine verstärkte Leberkrebsvorsorge bei fettleibigen Menschen. „Bei einem frühzeitig erkannten Leberkrebs ist eine Heilung in der Regel noch möglich.“

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Jochen Hampe
 Universitätsklinikum Dresden
 Medizinische Klinik I
 Bereich Gastroenterologie und Hepatologie
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 Tel.: 0351 458-5643
 Fax: 06221 458-4340
 E-Mail: jochen.hampe@uniklinikum-dresden.de

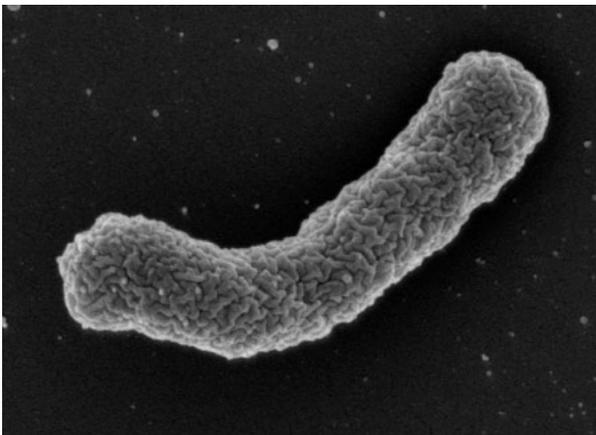
Neues Antibiotikum gegen multiresistente Keime

Mikroorganismen aus dem Boden liefern den Wirkstoff



Antibiotika haben Millionen Menschen das Leben gerettet. Sie stellen einen wichtigen Meilenstein des medizinischen Fortschritts im vergangenen Jahrhundert dar. Doch das Schwert droht stumpf zu werden, denn immer mehr Bakterien sind resistent. Jetzt konnte ein neues Antibiotikum aus einem bislang unkultivierbaren Bodenbakterium isoliert werden. Bislang scheint dieses neue Antibiotikum „immun“ gegen Resistenzen zu sein.

Multiresistente Bakterien können tödlich sein. Gegen sie hilft oft keines der gängigen Antibiotika. Besonders in Krankenhäusern werden sie immer häufiger zum Problem. Sei es auf Säuglings- oder Intensivstationen oder bei ganz gewöhnlichen Routineoperationen – multiresistente Keime und ihre gefährlichen Folgen begegnen uns regelmäßig in den Schlagzeilen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) warnt: Würden die Anstrengungen in der Antibiotikaforschung nicht verstärkt, könnte bereits 2030 eine „Postantibiotikaära“ eintreten – also ein Zeitalter, in dem uns Antibiotika nur noch bedingt oder gar nicht mehr gegen Bakterien helfen werden.



Produziert das Antibiotikum Teixobactin: das Bodenbakterium *Eleftheria terrae*.

Antibiotika aus der Natur

Aber was sollte getan werden? „Zum einen sollte der Umgang mit Antibiotika verändert werden“, sagt Professorin Dr. Tanja Schneider vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) in Bonn. Zu häufig würden diese Mittel derzeit eingesetzt – auch wenn es gar nicht nötig ist. Zum anderen müssen neue Wirkstoffe her, um den bereits resistenten Keimen etwas

iChip: Minireaktor analysiert Mikroorganismen

Man schätzt, dass 99 Prozent aller Mikroorganismen unserer Umwelt bislang nicht im Labor kultiviert werden konnten. Damit konnten sie auch nicht dahingehend untersucht werden, ob sie mögliche neue Antibiotika bilden. Die Isolierung und Kultivierung neuer Mikroorganismen ist daher ein wichtiger Schritt in der Antibiotikaforschung. Die iChip („isolation Chip“) Technologie setzt hier neue Impulse. iChip ist ein „Mini-Reaktor“, der aus einer großen Anzahl einzelner Isolationskammern besteht. Der iChip wird mit einem heterogenen Gemisch aus Mikroorganismen beimpft, also zum Beispiel mit einer Bodenprobe, in der viele Bakterien vorkommen. In den sehr kleinen Kammern des Chips werden dabei im Idealfall einzelne Bakterien isoliert, die sich dann vermehren. So entstehen aus dem Gemisch aus Mikroorganismen schließlich Einzelkulturen, die dann analysiert werden können. Mehr als 10.000 unterschiedliche Mikroorganismen konnten so bereits untersucht werden.

entgegenzusetzen zu können. Doch das ist gar nicht so einfach. Schneider erklärt warum: „Viele der angewendeten Antibiotika werden von Mikroorganismen produziert. Sie dienen den Mikroorganismen selbst als Mittel im Konkurrenzkampf gegen Artgenossen. Um diese Substanzen für uns nutzbar zu machen, müssen die produzierenden Mikroorganismen zunächst im Labor kultivierbar sein. Derzeit gelingt uns das nur mit etwa einem Prozent aller Mikroorganismen in unserer Umwelt.“ Das könnte bedeuten: Viele der natürlich produzierten Antibiotika wurden noch gar nicht entdeckt, weil die entsprechenden „Produzenten“ bislang nicht im Labor gezüchtet und untersucht werden konnten.



Was für die einen nur nach Schlamm aussehen mag, ist für die Forschung eine Quelle an interessanten Mikroorganismen. Mithilfe des iChip können so mögliche Produzenten neuer Antibiotika isoliert werden.

Neuer Wirkstoff aus Bodenbakterien

Diesem Problem widmet sich jetzt ein international besetztes Forschungsteam. Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte DZIF am Standort Bonn arbeitet hierbei mit zwei Partnern in den USA zusammen: der Northeastern University in Boston sowie der Firma Novobiotic Pharmaceuticals. Diese haben ein neues Verfahren namens iChip entwickelt und erfolgreich angewendet. Das Besondere: Mit dem iChip können die Forscherinnen und Forscher Mikroorganismen, die bislang nicht kultiviert werden konnten, in ihrem natürlichen Habitat – also beispielsweise im Boden – züchten. „Besonders interessant ist für uns derzeit ein Bodenbakterium namens *Eleftheria terrae*. Es produziert ein neues Antibiotikum, genannt Teixobactin“, erklärt Schneider.

Das Bodenbakterium wurde von der Arbeitsgruppe um Professor Dr. Kim Lewis von einer Wiese im US-Bundesstaat Maine isoliert und kultiviert. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Bonn konnten nun den Wirkmechanismus des Teixobactins aufklären. Schneider erläutert: „Teixobactin greift in den Aufbau der Bakterienzellwand ein, also ihre äußere Hülle. So arbeiten viele andere Antibiotika auch. Das Besondere an Teixobactin ist aber, dass es den Aufbau der Zellwand gleich an mehreren Schlüsselstellen beeinflusst. Es erschwert so bakterielle Anpassungsstrategien. Durch diese zusätzlichen Hürden ist die Wahrscheinlichkeit also viel geringer, dass ein Bakterium resistent gegen Teixobactin wird.“

Klinische Erprobung geplant

Erste Experimente bekräftigen diese Theorie bereits. „Bislang konnten in verschiedenen Versuchsansätzen keine Resistenzen gegenüber Teixobactin festgestellt werden“, betont Schneider. Das neue Antibiotikum hat bereits in Mäusen erfolgreich erste Tests durchlaufen. Doch lässt es sich auch beim Menschen einsetzen? Das werden klinische Studien zeigen müssen, die zukünftig in Angriff genommen werden sollen. „Ein Antibiotikum mit neuem Wirkmechanismus wäre jedenfalls ein Durchbruch für die Forschung und für die medizinische Versorgung“, stellt die Bonner Forscherin überzeugt fest. Hier ist jetzt der Partner aus der Pharmabranche am Zug. Währenddessen wird sich das Team



Viele der natürlich produzierten Antibiotika wurden noch gar nicht entdeckt, weil die Mikroorganismen, die sie produzieren, bislang nicht im Labor gezüchtet und untersucht werden konnten.

um Schneider, die eine Nachwuchsforschungsgruppe am DZIF leitet, wieder neuen Wirkstoffkandidaten widmen. „Schließlich gilt es, im Wettlauf mit der Zeit nicht ins Hintertreffen zu geraten.“

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung ist eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die vom Bundesforschungsministerium gefördert werden. Im DZIF arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 32 Forschungseinrichtungen an sieben Standorten zusammen, um die Erforschung von Infektionserkrankungen weiter voranzubringen.

Ansprechpartnerin:

Prof. Dr. Tanja Schneider
Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie
Universitätsklinikum Bonn
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)
Meckenheimer Allee 168
53115 Bonn
Tel.: 0228 73-5688
E-Mail: tanja@mibi03.meb.uni-bonn.de

Wenn die Schmerzen im Kopf unerträglich sind

Kann Cortison bei Cluster-Kopfschmerz helfen?



Kopfschmerz ist nicht gleich Kopfschmerz: So vielfältig die Ursachen der Schmerzen sein können, so unterschiedlich stark können sie auftreten. Beim Cluster-Kopfschmerz plagen immer wiederkehrende sehr starke Kopfschmerzen die Betroffenen. Die üblichen Schmerztabletten helfen nicht. Medikamente, die das Auftreten der Schmerzen verhindern können, wirken meist erst nach einigen

Wochen – für die Betroffenen eine fast unerträglich lange Zeit. Möglicherweise kann während dieser Zeit Cortison die Schmerzattacken unterdrücken. Derzeit untersucht eine Studie, ob sich diese Annahme bewahrheitet.

Kopfschmerzen? Schnell eine Tablette einnehmen, dann wird es besser. Doch dieses „Patentrezept“ hilft nicht allen Kopfschmerzgeplagten. Menschen mit Cluster-Kopfschmerz gehören hierzu. Der Cluster-Kopfschmerz ist eine Erkrankung, die ein unerträgliches Ausmaß annehmen und tragische Folgen haben kann. Betroffene werden geplagt von wiederkehrenden, anfallsartigen Schmerzen. Die Schmerzen jeder einzelnen Kopfschmerzattacke können dabei so stark werden, dass etwa jeder vierte Betroffene während der Attacken auch sogar schon Selbstmordgedanken hatte. Früher wurde der Cluster-Kopfschmerz deshalb auch „Selbstmord-Kopfschmerz“ genannt.

Mögliche Ursachen des Cluster-Kopfschmerzes sind bislang nur wenig erforscht. Bis zur Diagnose und ersten lindernden Behandlung haben Betroffene meist schon mehrere Kliniken und Arztpraxen aufgesucht.

Cluster-Kopfschmerz – was hilft?

Wegen seines episodenhaften Verlaufs ist der Cluster-Kopfschmerz schwer zu behandeln. Denn die Attacken sind meist zu kurz, als dass gängige Schmerzmittel helfen könnten. Zum anderen können die Attacken mehrfach täglich auftreten, was die Behandlung mit



Wer an Cluster-Kopfschmerz leidet, ist von unerträglichen, anfallsartigen Schmerzen geplagt.

Spezialmedikamenten einschränkt. Üblicherweise zielt die Behandlung deshalb darauf, die einzelnen Schmerzattacken im Vorfeld zu verhindern. Die Wirkstoffe, die hierfür eingesetzt werden, sind Medikamente, die für die Behandlung anderer Erkrankungen zugelassen sind. In der Medizin spricht man vom „Off-Label-Gebrauch“. Zum Beispiel ist Verapamil ein Mittel, das üblicherweise bei Herzrhythmusstörungen verordnet wird. Wissenschaftliche Studien belegen aber, dass Verapamil auch bei Cluster-Kopfschmerz wirksam ist. Ein zweites Medikament, dessen Wirksamkeit zur Behandlung von Cluster-Kopfschmerz wissenschaftlich bewiesen wurde, ist Lithium. Der Nachteil: Beide Medikamente wirken nicht sofort. Sie müssen langsam eindosiert werden. Das heißt, es muss meist über einige Wochen die richtige Dosis gefunden werden, die vor den schmerzhaften Atta-

cken schützen kann. Während dieser Zeit quält die Betroffenen weiterhin der Schmerz.

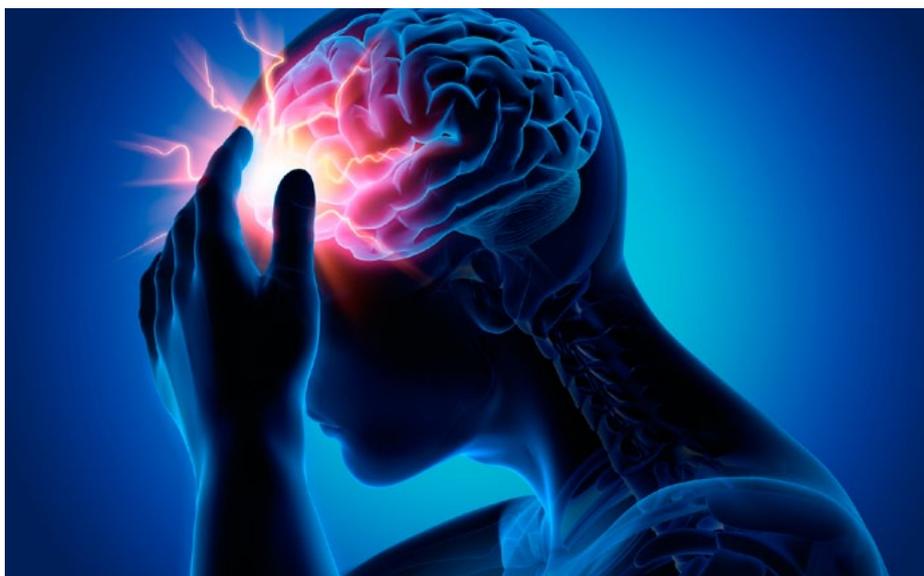
Schon seit längerer Zeit wird deshalb in spezialisierten Schmerzbambulanzen Patientinnen und Patienten mit Cluster-Kopfschmerz in diesem Zeitraum zusätzlich Cortison gegeben, um die Schmerzattacken kurzfristig zu mindern. Aber diese Cortison-Therapie beruht hauptsächlich auf unkontrollierten Studien und einzelnen Fallberichten. Ein sicherer und eindeutiger Nachweis, ob Cortison tatsächlich kurzfristig gegen Cluster-Kopfschmerz hilft, steht noch aus.

Studie sucht Teilnehmerinnen und Teilnehmer

„In unserer Studie geht es deshalb darum, die kurzfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Prednison, einem Cortison-Präparat, bei der Behandlung des Cluster-Kopfschmerzes zu prüfen“, erklärt Dr. Mark Obermann. „Dieser Nachweis ist besonders deshalb wichtig, weil Cortison viele Nebenwirkungen hat – auch wenn es nur recht kurzfristig für etwa zwei Wochen eingenommen wird.“ Zusammen mit Dr. Dagny Holle und Dr. Steffen Nägel leitet er eine vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Studie am Westdeutschen Kopfschmerzzentrum der Universitätsklinik in Essen.

Um genug Patientinnen und Patienten für die Studie zu gewinnen, arbeiten sie dafür bundesweit mit mehreren Zentren zusammen. „Denn der Cluster-Kopfschmerz ist eine seltene Form des Kopfschmerzes. Im Durchschnitt erkrankt nur jeder tausendste Mensch daran. Um verlässliche Aussagen treffen zu können, brauchen wir für unsere Studie mindestens 144 Betroffene“, sagt Obermann.

Das Ziel der Forscher: „Wenn wir mit unserer Studie bestätigen können, dass Prednison bei Cluster-Kopfschmerz tatsächlich wirksam ist, können Betroffene zukünftig schnelle Hilfe in ihrer Hausarztpraxis vor



Kopfschmerz ist nicht gleich Kopfschmerz: So vielfältig die Ursachen der Schmerzen sein können, so unterschiedlich stark können sie auftreten. Der Cluster-Kopfschmerz gehört zu den besonders schwerwiegenden Formen des Kopfschmerzes.

Ort bekommen und müssen nicht erst weite Strecken bis zur nächsten Spezialambulanz zurücklegen“, sagt Obermann.

Patientinnen und Patienten, die an Cluster-Kopfschmerz leiden und Interesse haben, an der Studie teilzunehmen, können sich unter www.predch.de informieren oder sich direkt ans Westdeutsche Kopfschmerzzentrum in Essen wenden:

Westdeutsches Kopfschmerzzentrum
Hufelandstraße 26
45147 Essen
Tel.: 0201 43696-0
Fax: 0201 43696-33
E-Mail: westdeutsches.kopfschmerzzentrum@uni-due.de

Ansprechpartner:

PD Dr. Mark Obermann
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen
Tel.: 0201 723-6518
Fax: 0201 723-6962
E-Mail: mark.obermann@uni-due.de

Tiefer Blick ins Erbgut

Seltene mitochondriale Erkrankungen schnell und sicher erkennen



Muskelschwäche, Sehstörungen, Schwerhörigkeit, epileptische Anfälle – jedes einzelne Krankheitszeichen für sich ist schon belastend genug. Bei einigen seltenen Erkrankungen treten diese Störungen aber oft zusammen und gehäuft auf. Der Grund: Die „Kraftwerke“ der Zellen, die Mitochondrien, sind gestört. Und das kann Auswirkungen auf alle Organe und Gewebe haben, die einen hohen Energieumsatz haben. Der Verbund „mitoNET“ ist ein Netzwerk aus wissenschaftlichen und medizinischen Einrichtungen, die unter Einbeziehung von Interessenvertretungen der Betroffenen diese seltenen Erkrankungen erforschen. Ziel ist eine schnellere und sichere Diagnostik sowie eine bessere und effektive Behandlung.

Sie sind die „Kraftwerke“ unserer Körperzellen: die Mitochondrien. Fast jede Zelle besitzt sie. Denn sie versorgen unsere Organe mit Energie. Für diese lebenswichtige Aufgabe arbeiten in den Mitochondrien mehr als 1.500 Eiweiße zusammen. Einen kleinen Teil der Eiweiße können die Mitochondrien selbstständig herstellen: Sie besitzen nämlich ihr eigenes mitochondriales Erbgut. Der Bauplan für den weitaus größeren Anteil der mitochondrialen Eiweiße befindet sich aber in den Genen des Zellkerns. Diese Eiweiße werden in der Zelle aufgebaut und anschließend in die Mitochondrien transportiert. Allgemein gilt: Kleine Veränderungen im Erbgut können dazu führen, dass Eiweiße fehlerhaft aufgebaut werden. Betreffen diese Veränderungen die Eiweiße für das Mitochondrium, kann dessen Funktion dadurch eingeschränkt und der Energiehaushalt der gesamten Zelle gestört sein. Mitochondriale Erkrankungen können in der Regel auf solche genetischen Ursachen zurückgeführt werden.

„Der technologische Fortschritt hat uns geholfen, in den letzten fünf Jahren die genetischen Grundlagen bei zahlreichen mitochondrialen Erkrankungen zu klären“, sagt Professor Dr. Thomas Klopstock. Er ist der Koordinator des deutschen Netzwerks für mitochondriale Erkrankungen, kurz mitoNET. Es ist einer von zwölf Forschungsverbänden zu seltenen Erkrankungen, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Mit „technologischem Fortschritt“ meint Klopstock die modernen Sequenziermaschinen der „neuen Generation“. Sie entschlüsseln das Erbgut und machen es für die Forscherinnen und Forscher lesbar. Dauerte es vor zwei Jahrzehnten noch Jahre, kann heutzutage das menschliche Erbgut binnen weniger Wochen oder sogar Tage entziffert werden.



Mitochondrien sind ein wichtiger Baustein unserer Körperzellen und gelten als „Kraftwerke“ der Zellen.

Revolution in der molekularen Diagnostik

Die Erforschung seltener Erkrankungen profitiert besonders von diesen modernen Sequenziermethoden. Denn seltene Erkrankungen sind größtenteils genetischen Ursprungs. Die molekulare Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen ist dabei bisher in doppelter Hinsicht verbessert worden: Zum einen konnten alle bislang bekannten Gendefekte für mitochondriale Erkrankungen im sogenannten mitoPANEL gesammelt werden. Hier sind inzwischen mehr als 250 Gene erfasst, die einzelnen mitochondrialen Erkrankungen zugeordnet werden können. Besteht nun bei Patientinnen und Patienten der Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung, können genau diese Gene in einem Arbeitsdurchgang untersucht werden.

Darüber hinaus bieten die Sequenziermethoden die Möglichkeit, ganz neue krankheitsverantwortliche genetische Veränderungen zu finden. Im mitoGENE-Projekt wird dafür die gesamte Erbsubstanz von Betroffenen untersucht, die an einer mitochondrialen Erkrankung leiden. Untersucht werden hierbei allerdings nur die Teile des Erbguts, die Informationen für den Aufbau von Eiweißen enthalten. Fachleute nennen die Gesamtheit dieser Bereiche auch Exom. Das Exom von Erkrankten wird im mitoGENE-Projekt gezielt nach Veränderungen durchsucht. Mit dieser



Im Labor können das Erbgut entschlüsselt und individuelle Veränderungen erkannt werden.

Technik können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bisher unbekannte Krankheitsgene bei mitochondrialen Erkrankungen finden. „Das Ergebnis einer diagnostischen Exom-Analyse liegt bereits nach wenigen Wochen vor. Früher musste man in solchen Fällen Gen für Gen mit herkömmlichen Sequenziermethoden abarbeiten. Das hat teilweise Jahre gedauert, war weit entfernt von Vollständigkeit und dazu noch wesentlich teurer als heutzutage“, erklärt der leitende Humangenetiker Dr. Holger Prokisch.

Krankheitsfolgen gezielter behandeln

Nach dieser Revolution in der Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen rückt nun die Erforschung besserer Behandlungsformen in den Mittelpunkt. Dabei ist die Erkenntnis über neue Genveränderungen besonders hilfreich: So wurden beispielsweise bei einem erkrankten Kind durch Exom-Sequenzierung Veränderungen in einem Gen gefunden, das bis dato überhaupt nicht mit einer Erkrankung in Verbindung stand. Dieses Eiweiß transportiert Riboflavin, besser bekannt als Vitamin B2, vom Blut ins Gehirn. „Bei dem Kind war also der Vitamin-B2-Haushalt gestört“, erklärt Klopstock. Tatsächlich konnte durch Gabe von hochdosiertem Vitamin B2 der klinische Zustand des Kindes verbessert werden. Bei einem anderen Kind wiederum, das an einer anderen seltenen mitochondrialen Krankheit leidet, dem sogenannten Leigh-Syndrom, war es das Gen für ein Protein, das

Seltene Erkrankungen sind nicht selten

Ihre Gesamtzahl wird auf 7.000 bis 8.000 geschätzt. Rund vier Millionen Menschen sind in Deutschland betroffen. Menschen mit einer seltenen Erkrankung haben vieles gemeinsam: Der Weg zu einer gesicherten Diagnose ist häufig langwierig. Liegt eine Diagnose vor, stehen nicht immer passgenaue Therapien zur Verfügung. Die meisten seltenen Erkrankungen sind genetischen Ursprungs und treten bereits im Kindesalter auf. Um die Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, unterstützt das Bundesforschungsministerium interdisziplinäre wissenschaftliche Verbände, die Ursachen von seltenen Erkrankungen und geeignete Therapien erforschen. Derzeit sind zwölf Forschungsverbände in der Förderung.

Neueste Technologien zur Genomforschung wie das Next Generation Sequencing stehen hierbei zur Verfügung. Durch die enge Zusammenarbeit der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit den deutschlandweiten Zentren für seltene Erkrankungen fließen die Resultate direkt in die Patientenversorgung ein. Unterstützt werden die Verbände durch ein Koordinierungszentrum.

Näheres zu den Krankheitsgruppen, den wissenschaftlichen Fragestellungen sowie Kontakte finden sich unter: www.research4rare.de.



Die Erforschung seltener Erkrankungen profitiert besonders von den modernen Methoden der Genetik. Denn seltene Erkrankungen sind größtenteils genetischen Ursprungs.

Vitamin B1 transportiert, dessen krankhafte Veränderung durch Exom-Sequenzierung gefunden werden konnte. Auch in diesem Falle konnten die Forscherinnen und Forscher helfen: Hochdosiertes Vitamin B1 konnte das Kind vor weiteren Schäden durch die Krankheit schützen.

„Zukünftig werden wir sicher noch weitere Gene finden, die Aufschluss über die unterschiedlichsten Ursachen seltener mitochondrialer Erkrankungen geben“, sagt Klopstock. „Und wir hoffen, dass wir noch mehr Ansatzpunkte für eine gezielte medikamentöse Behandlung finden werden“, fügt er hinzu.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Thomas Klopstock
 Klinikum der Universität München
 Friedrich-Baur-Institut an der
 Neurologischen Klinik und Poliklinik
 Ziemssenstraße 1a
 80336 München
 Tel.: 089 5160-7400
 Fax: 089 5160-7402
 E-Mail: thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de
www.mitoNET.org

Impressum

Herausgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Referat Gesundheitsforschung
11055 Berlin
www.bmbf.de
www.gesundheitsforschung-bmbf.de

Redaktion

Projektträger im DLR
Gesundheitsforschung
Dr. Caroline Steingen
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: 0228 3821-1781
Fax: 0228 3821-1257
E-Mail: caroline.steingen@dlr.de

Texte

Dr. Caroline Steingen, Dr. Britta Sommersberg, Dr. Thomas Becker, Melanie Bergs

Druck

BMBF

Gestaltung

W. Bertelsmann Verlag, Bielefeld; Gerald Halstenberg

Dieser Newsletter ist Teil der Öffentlichkeitsarbeit des Bundesministeriums für Bildung und Forschung; er wird kostenlos abgegeben und ist nicht zum Verkauf bestimmt.