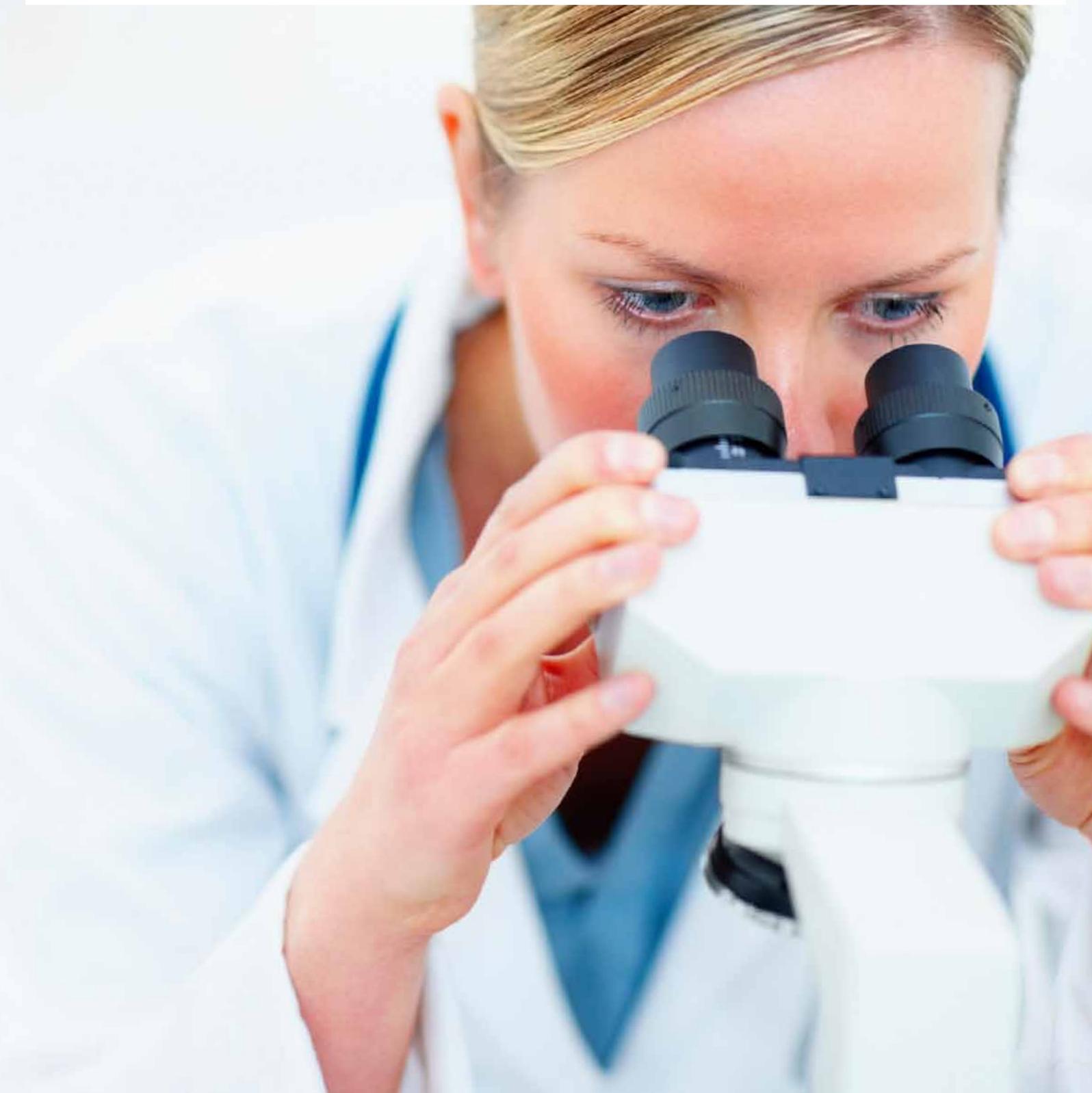




Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung

Newsletter 78 | April 2016





Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung

Inhaltsverzeichnis

Aktuelle Themen	2
<hr/>	
Blasenentzündungen müssen nicht unbedingt antibiotisch behandelt werden	2
Allgemeinmedizinische Studie belegt, dass zwei von drei Frauen auch ohne Antibiotikum wieder gesund werden	
Alzheimer-Demenz frühzeitig erkennen	5
Test schafft Grundlage für die gezielte Überprüfung möglicher Arzneistoffe	
Ein ComputermodeLL für die Sehrinde	8
Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler simulieren am Computer die Entwicklung der neuronalen Netzwerke im Gehirn, die uns das Sehen ermöglichen	
Schnelle Identifikation gefährlicher Keime	11
Würzburger Forschungsteam entschlüsselt Genaktivität von Erreger und Wirtszelle bei Infektionen	
Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung	13
<hr/>	
Der lange Weg zum Impfstoff	13
Gegen den weit verbreiteten Magenkeim <i>Helicobacter pylori</i> ist nach jahrelanger Forschungsarbeit ein Impfstoff in der Entwicklung	
Diabetes-Therapien für den Kopf	16
Das Gehirn als Mastermind des Stoffwechsels	

Aktuelle Themen

Blasenentzündungen müssen nicht unbedingt antibiotisch behandelt werden

Allgemeinmedizinische Studie belegt, dass zwei von drei Frauen auch ohne Antibiotikum wieder gesund werden

Jede dritte Frau kennt es: Ein unangenehmes Brennen beim Wasserlassen, der Unterbauch schmerzt. Beides sind typische Anzeichen für einen Harnwegsinfekt. Er wird üblicherweise sofort mit Antibiotika behandelt, um die Symptome zu lindern und Folgeerkrankungen zu verhindern. Eine deutsche Studie belegt nun, dass dies in den meisten Fällen gar nicht sein muss. Oft klingt die Entzündung von selbst ab und entzündungshemmende Wirkstoffe reichen für die symptomatische Behandlung aus.

Heute kennen wir zwar noch Erkrankungen wie Tuberkulose, Lungenentzündung und Scharlach. Ihren Schrecken haben sie aber schon lange verloren. Wie viele andere bakterielle Infektionen auch, können sie mit Antibiotika sehr gut und effektiv behandelt werden. Leider werden aber immer mehr Bakterienstämme resistent gegen diese lebensrettenden Medikamente. Voreilige und häufige Gabe von Antibiotika sind Gründe dafür. Damit wir auch in Zukunft bakterielle Infektionen erfolgreich behandeln können, sollten daher Antibiotika gezielter eingesetzt werden. Eine vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Studie zeigt auf, dass dies bei Harnwegsinfekten zukünftig umgesetzt werden könnte, da alternative Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Bislang haben nur wenige Studien den Verlauf eines Harnwegsinfektes unter nicht-antibiotischer Therapie untersucht. Da Harnwegsinfekte sehr häufig vorkommen, könnte so eine große Zahl Antibiotikaverordnungen eingespart werden.

Die Studie: Entzündungshemmer oder Antibiotikum?

„Es ist bekannt, dass viele Frauen, die an einem Harnwegsinfekt erkranken, ein Interesse an Alternativen zur üblichen antibiotischen Behandlung haben“, sagt Dr. Idilkó Gágyor. Die Fachärztin für Allgemeinmedizin, die die Studie an der Universitätsmedizin Göttingen geleitet hat, nennt damit einen Grund, warum



Jede dritte Frau kennt es: Brennen beim Wasserlassen und Unterbauchschmerzen sind die ersten Anzeichen eines Harnwegsinfektes.



Ein unkomplizierter Harnwegsinfekt betrifft meist nur die unteren Harnwege und die Blase. In zwei von drei Fällen klingt die Entzündung von selbst wieder ab.

so viele Patientinnen bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Insgesamt wurden 494 Patientinnen mit Harnwegsinfekten in der Studie untersucht und medikamentös behandelt. ICUTI, so der Name der Studie, wurde in 42 hausärztlichen Prüfpraxen in Göttingen, Hannover und Umgebung durchgeführt.

ICUTI ist eine sogenannte doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie. Das sind Studien, die wissenschaftlich die höchste Evidenz erbringen. Verglichen wurden zwei Behandlungskonzepte im Hinblick auf Wirksamkeit und Komplikationen: sofortige Gabe eines Antibiotikums versus anfängliche Behandlung mit einem entzündungshemmenden Wirkstoff und Gabe von Antibiotika nur dann, wenn es erforderlich war. Entsprechend gab es zwei Behandlungsgruppen, denen die Patientinnen per Zufall zugeordnet wurden. Eine Gruppe von 246 Patientinnen erhielt sofort ein Antibiotikum. Die anderen 248 Patientinnen bekamen das Medikament, das die Entzündung hemmt. Die Frauen wurden gebeten, sich bei anhaltenden oder zunehmenden Beschwerden wieder in der Praxis vorzustellen. So konnte ausgeschlossen werden, dass schwerere Erkrankungen unerkannt blieben.

Die Medikation wurde im Falle einer Verschlechterung auf ein Antibiotikum umgestellt.

Das Ergebnis: Antibiotika sind in vielen Fällen nicht unbedingt erforderlich

Insgesamt hatte die mit Entzündungshemmern behandelte Gruppe zwar etwas stärkere Beschwerden. Zwei Drittel der Frauen wurden aber auch ohne Antibiotikum wieder gesund. In der Gruppe mit den Entzündungshemmern bekamen fünf Frauen eine Nierenbeckenentzündung, in der Gruppe mit Antibiotika hingegen nur eine. „Wir können nicht sagen, ob das Zufall ist oder durch das fehlende Antibiotikum ausgelöst wurde“, sagt

Gágyor. „Klar ist: Hierzu muss weiter geforscht werden“, erläutert die Ärztin. Insgesamt wiesen die Studienteilnehmerinnen aber weniger starke und weniger lang bestehende Symptome auf, verglichen mit Patientinnen, die nicht an der Studie teilnehmen wollten oder konnten.

REGATTA: Fortsetzung folgt



In einer Folgestudie prüfen Medizinerinnen und Mediziner nun den Einsatz eines pflanzlichen Präparates als Alternative zum Antibiotikum beim unkomplizierten Harnwegsinfekt. Auch diese Studie wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Ihr Name: REGATTA. Sie ist im Februar 2016 gestartet. Erste Ergebnisse werden in drei Jahren erwartet.

Die Studienergebnisse gelten für Patientinnen mit leichten bis mäßigen Beschwerden eines unkomplizierten Harnwegsinfekts. „Wir können mit Patientin-

nen mit leichten bis mäßigen Harnwegsinfekt-Symptomen also durchaus gemeinsam überlegen, ob sie zunächst auf Antibiotika verzichten möchten“, sagt Dr. Jutta Bleidorn, Studienleiterin am Institut für Allgemeinmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover.

„Gleichermaßen können Patientinnen, die häufig unter Harnwegsinfekten leiden, zukünftig auch ohne ärztliche Konsultation einen ersten Behandlungsversuch mit einem rezeptfrei erhältlichen Medikament starten – und hätten damit nicht nur das Antibiotikum, sondern auch einen Besuch in der Hausarztpraxis gespart“, ergänzt Gágyor.

Antimikrobielle Resistenzen



Seit der Entdeckung des Penicillins 1928 sind Antibiotika ein wichtiges Mittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten. Die Bakterien werden aber zunehmend gegen Antibiotika resistent. Besonders im Krankenhaus kann das zum Problem werden. Immer öfter stecken sich dort Patientinnen und Patienten mit solchen Erregern an.

Doch warum gibt es immer mehr antibiotikaresistente Keime? Der Grund: Einzelne Bakterien können sich gezielt gegen Antibiotika wehren. In ihren Genen befinden sich zum Beispiel Informationen für einen Stoff, der Antibiotika spalten und somit unwirksam machen kann. Bakterien können diese Information untereinander schnell austauschen – sodass bislang wirksame Antibiotika den Keimen nichts mehr anhaben können.

Für Professor Dr. Eva Hummers-Pradier, Direktorin des Instituts für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen und Leiterin der klinischen Prüfung der ICUTI-Studie, könnte die Beratung von Patientinnen mit Harnwegsinfektionen auch noch anders aussehen: „Wie zum Beispiel in Großbritannien üblich, kann auch eine sogenannte ‚verzögerte Verschreibung‘ erwogen werden. Das heißt, Patientinnen erhalten ein Rezept für ein Antibiotikum, das sie aber erst einlösen, falls sich die Beschwerden nicht bessern.“

Die Autorinnen erwarten, dass ihre Erkenntnisse die zukünftigen Therapieempfehlungen beeinflussen. „Die Studienergebnisse sprechen dafür, dass die nicht-antibiotischen Therapiemöglichkeiten mehr genutzt werden sollten“, sagt Koautor Dr. Guido Schmiemann vom Institut für Public Health und Pflegeforschung der Universität Bremen. Er ist Mitglied der nationalen Leitliniengruppe Harnwegsinfektionen. ‚Leitlinien‘ sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärztinnen und Ärzte, die in den Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erstellt werden. Sie verknüpfen aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse mit den in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin.

Ansprechpartner:

Dr. med. Ildikó Gágyor
 Koordination Forschung
 Institut für Allgemeinmedizin
 Universitätsmedizin Göttingen
 Humboldtallee 38
 37073 Göttingen
 Tel. 0551 39-14226
 Fax 0551 39-9530

E-Mail: Ildiko.Gagyor@medizin.uni-goettingen.de
www.allgemeinmedizin.med.uni-goettingen.de

Alzheimer-Demenz frühzeitig erkennen

Test schafft Grundlage für die gezielte Überprüfung möglicher Arzneistoffe

Bislang existiert kein zuverlässiger Test, der die Alzheimer-Demenz bereits vor Ausbruch erster Krankheitsanzeichen erkennen kann. Das wirkt sich auch auf die Studien aus, in denen die Wirksamkeit möglicher Alzheimer-Medikamente überprüft werden soll, denn die geeigneten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer können heutzutage nicht gezielt genug ausgewählt werden. Ein neues Testverfahren soll dies zukünftig ändern.

Weltweit suchen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nach einer Therapie für die Alzheimer-Demenz. Sie entschlüsseln die Prozesse hinter der Erkrankung und entwickeln Medikamente, die das Gehirn schützen sollen. Die Symptome der Erkrankung können dank dieser Forschung heutzutage etwas gemildert werden – eine Behandlung, welche die Ursachen des Vergessens bekämpft, existiert aber noch nicht.

Klinische Studien müssen die Wirksamkeit bestätigen

Bevor ein Medikament als Therapie zugelassen wird, müssen Untersuchungen bestätigen, dass es auch beim Menschen wirkt. In diesen sogenannten klinischen Studien werden erstmals Patientinnen und Patienten, die unter der entsprechenden Krankheit leiden, mit dem Wirkstoff behandelt. Bei Alzheimer-Studien ist es allerdings oft schwierig, passende Erkrankte auszuwählen. Denn in frühen Stadien kann die Diagnose nicht eindeutig gestellt werden. Häufig besteht der Verdacht auf Alzheimer, weil bestimmte Symptome auftreten – Vergesslichkeit oder Desorientierung beispielsweise. Diese Symptome werden aber bei etwa 30 Prozent der betroffenen Menschen durch eine andere Demenzerkrankung hervorgerufen. Bei diesen Patientinnen und Patienten wirken die Medikamente, die speziell für Alzheimer-Demenz entwickelt wurden, dann nicht und beeinträchtigen die Ergebnisse der klinischen Studien.

Auch die modernen bildgebenden Verfahren eignen sich nur bedingt für die Diagnosestellung. Mit ihrer Hilfe können Ärztinnen und Ärzte Ablagerungen im Gehirn, sogenannte Plaques, nachweisen, die bei Alzheimer vorkommen. Allerdings steht die Häufigkeit dieser Plaques in keinem eindeutigen Zusammenhang mit der Schwere der kognitiven Defizite. Zudem treten sie in der Regel erst im späteren Krankheitsverlauf auf. Zu diesem Zeitpunkt sind die Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung bereits gesunken. „Vielleicht kommt für diese Patientinnen und Patienten die Hilfe

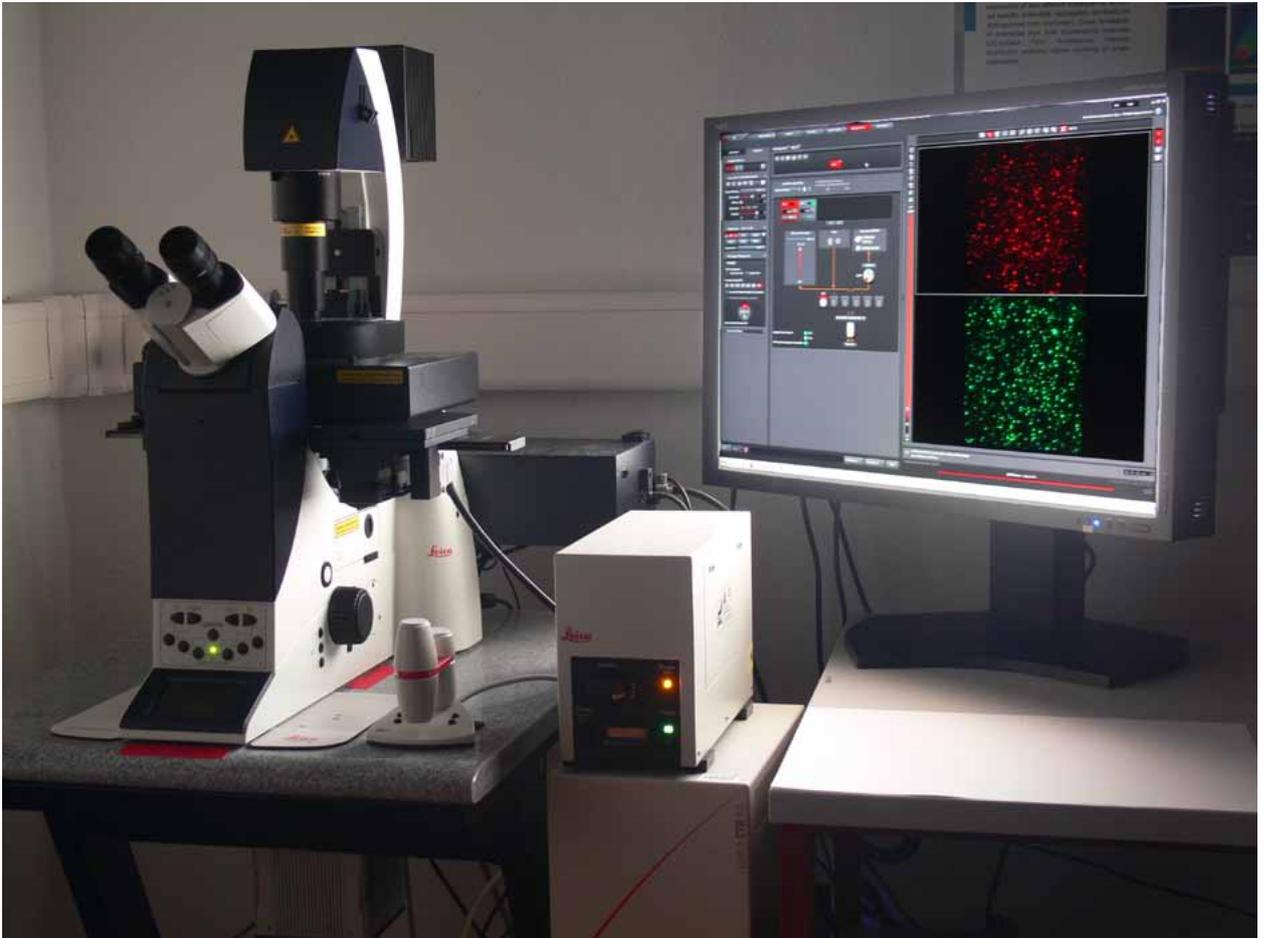
einfach zu spät und die Schäden sind bereits irreparabel“, erläutert Professor Dr. Dieter Willbold von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und vom Forschungszentrum Jülich. Auch das könne dazu führen, dass eigentlich wirksame Medikamente in den klinischen Studien scheitern.

In Jülich leitet Willbold das Institut für Strukturbiologie. An der Düsseldorfer Universität ist der Forscher zugleich Direktor des Instituts für Physikalische Biologie. Er und sein Team haben ein Testverfahren entwickelt, das Alzheimer-Demenz bereits Jahre vor den ersten Symptomen zuverlässig bestimmen kann. Das Verfahren wurde als Teil eines transnationalen Forschungsprojektes (siehe Infobox) entwickelt und durch das Bundesministerium für Bildung und

JPND



Bereits heute leiden etwa sieben Millionen Menschen in Europa, davon etwa 1,2 Millionen Menschen in Deutschland, an Alzheimer. Es wird erwartet, dass sich diese Zahl in den nächsten 20 bis 30 Jahren verdoppelt. Damit gehört Alzheimer zu den großen medizinischen und gesellschaftlichen Herausforderungen der Zukunft. In diesem Zusammenhang wurde das „EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research“ (JPND) ins Leben gerufen. JPND bündelt die europaweiten Anstrengungen durch länderübergreifende Zusammenarbeit und Forschung. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung beteiligt sich seit dem Beginn im Jahr 2009 an den Aktivitäten von JPND. Das an der Universität Düsseldorf und dem Forschungszentrum Jülich entwickelte Verfahren ist Teil des JPND Forschungsverbundes „BIOMARKAPD“, an dem 19 Länder beteiligt sind. Der Verbund wurde von 2012 bis 2015 gefördert.



Unter dem Fluoreszenzmikroskop werden die gefährlichen Oligomere sichtbar.

Forschung gefördert. Es weist in Körperflüssigkeiten bestimmte Moleküle nach, die nur bei dieser Demenzform vorkommen. Im Gegensatz zu den typischen Veränderungen im Gehirn sind diese bereits in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung anzufinden. Dieser Test soll es zukünftig möglich machen, Teilnehmerinnen und Teilnehmer für klinische Studien gezielter auszuwählen.

Spezifisches Nachweisverfahren für Alzheimer-Erkrankte

Das zentrale Molekül des Testverfahrens ist ein Komplex aus mehreren gleichen Einzelbausteinen. Die Einzelbausteine, sogenannte Amyloid-beta-Monomere, sind kleine Eiweißmoleküle und kommen bei jedem Menschen vor. Bei Alzheimer-Erkrankten lagern sich diese ungefährlichen Monomere aber zu größeren Komplexen – zu Oligomeren – zusammen. Diese wirken auf Nervenzellen toxisch. „Im Gegensatz zu den Monomeren gibt es meist wenige Oligomere in den Proben. Unser Test muss daher sehr sensitiv sein und

schon kleinste Mengen erkennen können. Und er darf nicht durch Monomere gestört werden“, erläutert Willbold die Herausforderungen des Projektes.

Erste Oligomere treten bereits lange vor den ersten Symptomen auf und ihre Anzahl steigt mit Fortschreiten der Erkrankung. Da sie zudem nur bei Alzheimer-Erkrankten nachgewiesen werden konnten, eignen sie sich sehr gut als Zielmoleküle für das Testverfahren. Im weiteren Krankheitsverlauf bilden diese Komplexe stabile Verbindungen, die sich als Aggregate im Gehirn ablagern und die charakteristischen Plaques bilden.

Der Test erkennt die gefährlichen Oligomere nicht nur. Mit seiner Hilfe können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auch sehen, wie viele der Ablagerungen in den Proben sind und wie groß sie sind. Möglich ist das, weil sowohl die Monomere als auch die Oligomere aus den Proben an einer Glasplatte haften bleiben. Der Grund: Spezielle Eiweiße auf der



Professor Dr. Willbold hat mit seiner Arbeitsgruppe ein Testverfahren entwickelt, mit dem man Alzheimer-Demenz bereits Jahre vor den ersten Symptomen zuverlässig bestimmen kann.

Platte binden an beide Stoffe und halten sie fest. Wird nun eine mit Farbstoff markierte Substanz dazugegeben, die an der gleichen Stelle bindet wie die vorherigen Eiweiße, werden nur die Oligomere sichtbar. Denn sie sind ja aus mehreren Monomeren aufgebaut und haben deshalb noch freie Bindungsstellen. Die Intensität der Farbe ist dabei umso stärker, je größer das Oligomer ist und je mehr Einzelbausteine es enthält.

Erste Tests verliefen vielversprechend

Ob ihr Testverfahren in der Praxis auch zuverlässig funktioniert, haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zunächst an 36 Menschen überprüft. Darunter befanden sich zwölf Gesunde, zehn Personen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen und 14 Alzheimer-Patienten. Die im Testverfahren bestimmten Oligomer-Konzentrationen zeigten dabei einen direkten Zusammenhang zwischen der Schwere der kognitiven Beeinträchtigungen und der Anzahl und Größe der Oligomere. Seither arbeitet die Forschergruppe daran, das Verfahren zu optimieren und zu automatisieren.

Der Test soll zukünftig dafür eingesetzt werden, geeignete Kandidatinnen und Kandidaten für klinische Studien auszuwählen. So können mögliche Wirkstoffe gezielt an den Personen getestet werden, die später von ihnen profitieren würden: Patientinnen und Patienten in einem möglichst frühen Stadium der Alzheimer-Demenz. „Eventuell lässt sich dieser Test aber auch dahingehend modifizieren, dass nicht nur Alzheimer-Erkrankungen erkannt werden können“, ergänzt Willbold. Denn auch bei Parkinson entstehen im Krankheitsverlauf gefährliche Oligomere aus natürlichen Monomeren – in diesem Fall aus einem anderen körpereigenen Eiweiß, dem sogenannten Alpha-Synuclein. Und auch hier fehlt bislang ein zuverlässiges Testverfahren.

Ansprechpartner:

Professor Dr. Dieter Willbold
Physikalische Biologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
Tel.: 0211 81-11390
E-Mail: dieter.willbold@uni-duesseldorf.de

Ein Computermodell für die Sehrinde

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler simulieren am Computer die Entwicklung der neuronalen Netzwerke im Gehirn, die uns das Sehen ermöglichen

Damit wir sehen können, übersetzt unser Gehirn die Lichtreize, die auf die Netzhaut fallen, in elektrische Aktivierungsmuster. Unzählige Nervenzellen bilden dafür komplexe Schaltkreise aus, in denen die eintreffenden Reize verarbeitet werden. Wie diese Schaltkreise organisiert sind und wie sie sich im Laufe der Zeit verändern, ist noch nicht eingehend geklärt. Neue Antworten auf diese Fragen kann jetzt ein Computermodell geben, das genau diese Prozesse simuliert und den Zusammenhang zu neuesten Erkenntnissen über das Sehsystem von Mäusen herstellt.

Es ist ein kleines Wunder. Wenn Neugeborene zum ersten Mal ihre Augen öffnen, kann ihr Gehirn diese Eindrücke bereits weitgehend sinnvoll verarbeiten. In groben Zügen wissen wir, wie das geschieht. Das Licht, das auf die Netzhaut trifft, wird in elektrische Impulse umgewandelt und gelangt so zum visuellen Kortex, der Sehrinde. Hier verarbeiten unzählige Nervenzellen die elektrischen Impulse auf ganz spezifische Weise – und ermöglichen uns so das Sehen. Damit diese Prozesse stattfinden können, müssen die Nervenzellen über sogenannte Synapsen miteinander in Kontakt stehen. Nur so können sie Informationen weiterleiten und komplexe Schaltkreise ausbilden, in denen die eintreffenden Impulse verarbeitet werden.

Bernstein Center



Das Bernstein Center Freiburg ist Teil des Nationalen Bernstein Netzwerks Computational Neuroscience. Seit 2004 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung mit dieser Initiative das junge Forschungsgebiet Computational Neuroscience. Benannt wurde das Netzwerk nach dem deutschen Physiologen Julius Bernstein (1839–1917). Seine frühen Arbeiten zu einer Membrantheorie bereiteten den Boden für spätere Forschung, welche die Erregbarkeit von Nervenzellen und deren Reizweiterleitung erklären konnte.

Das Sehsystem von Mäusen ist dem von Menschen ähnlich. Deshalb können die Prozesse bei Mäusen mit modernen Methoden sehr detailliert untersucht werden. Seit Kurzem ist beispielsweise bekannt, dass in Mäusen die Nervenzellen zunächst zufällig miteinander verbunden sind. Die hoch spezialisierten Schalt-



Unser Gehirn kann die Lichtreize vom ersten Augenblick an verarbeiten. Aber wichtige Umbauprozesse in den ersten Lebensmonaten ermöglichen erst die Feinabstimmung.

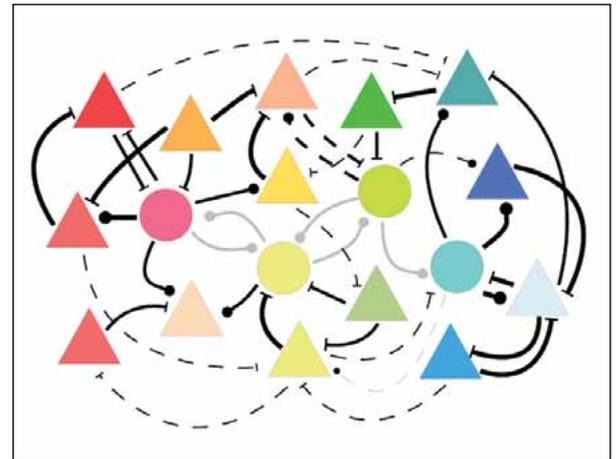
kreise eines ausgereiften Gehirns fehlen auch bei Neugeborenen noch. Erst mit der Zeit, aufbauend auf der gemachten Seherfahrung, bilden sie sich aus. Hierfür werden die Netzwerke teilweise neu verknüpft und die Schaltkreise effizienter organisiert. Wie genau diese Reorganisation in unserem Gehirn vonstattengeht, ist bislang weitgehend unverstanden. Die zugrunde liegenden biologischen Abläufe sind allerdings sehr bedeutend, da Störungen schwerwiegende Folgen

haben können. Eventuelle Korrekturmaßnahmen, etwa bei schielenden Kindern, müssen an den Verlauf der natürlichen Reifung des Sehsystems angepasst werden, damit sie wirksam sind.

Ein Computermodell simuliert die biologischen Abläufe

Mithilfe der jüngsten Forschungsergebnisse von Sadra Sadeh können die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Bernstein Center Freiburg diese biologischen Abläufe jetzt besser nachvollziehen. Sie haben ein Computermodell entwickelt, das genau die Prozesse simuliert, die in den ersten Lebensmonaten in der Sehrinde stattfinden. Sie nutzen das Modell dazu, die einzelnen Entwicklungsstufen des Gehirns nachzuvollziehen und im Detail zu verstehen. Doch warum organisiert sich unser Gehirn mit der Zeit neu – wenn doch die ersten Reize, die unsere Augen aufnehmen, bereits sinnvoll verarbeitet werden können? Eine vorläufige Antwort auf diese Frage können die Forschenden bereits jetzt geben: Die ursprünglichen Verbindungen – also die Synapsen, die erste Reize verarbeiten – sind unspezifisch, die Kontakte zwischen den Nervenzellen erscheinen zufällig. Einen Bauplan nach dem Zufallsprinzip zu realisieren, ist besonders einfach und kann mit minimaler genetischer Kontrolle erfolgen. Erst während der Umorganisation treten bevorzugt diejenigen Nervenzellen miteinander in Kontakt, die eine ähnliche Funktion ausüben. Es findet sozusagen eine Feinabstimmung statt. Dadurch wird die Information, die mit dem

Lichtreiz einhergeht, wesentlich effizienter verarbeitet. Erst jetzt reagieren die Netzwerke hochspezifisch auf bestimmte Eigenschaften des Reizes, beispielsweise auf die Orientierung von Bildkanten.



Spezifische neuronale Netzwerke: Durch Seherfahrung verstärken sich Verbindungen zwischen Nervenzellen, die auf ähnliche Reize reagieren (dicke Striche), während andere Verknüpfungen abgeschwächt werden (dünne Striche).

Auf lange Sicht könnten solche Modellstudien sogar ermöglichen, wirksamere Strategien für die Behandlung frühkindlicher Sehstörungen zu entwickeln. „Uns steht jetzt ein gutes Werkzeug zur Verfügung, das uns in vielen Fällen dabei helfen kann, spezifische Funktionen des Gehirns im gesunden und im kranken Zustand zu erforschen“, erläutert Stefan Rotter. Er arbeitet am Bernstein Center Freiburg und im Exzellenzcluster BrainLinks-BrainTools der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Gemeinsam mit Claudia Clopath vom Imperial College London leitet er das internationale Projekt.

Computational Neuroscience



Die Computational Neuroscience verbindet biomedizinische Experimente mit theoretischen Modellen. Mathematiker, Physiker, Biologen, Psychologen, Mediziner und Ingenieure identifizieren gemeinsam Prinzipien des Gehirns und übersetzen sie in eine mathematische Sprache. Die theoretischen Modelle der normalen oder krankhaft veränderten Hirnfunktion lassen sich am Computer simulieren und „virtuell“ überprüfen. Erfolgreiche Modelle können dann in neu entwickelten technischen Systemen eingesetzt werden. Auf diese Weise eröffnet die Computational Neuroscience den Weg zu neuen Erkenntnissen und medizinischen Anwendungen.

Ein Werkzeug auch für Therapien

Das Computermodell zeigt beispielsweise auch, wie wichtig ein fein abgestimmtes Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung im Gehirn ist. Denn in einem gesunden Gehirn existieren neben Nervenzellen, die einen erregenden Impuls weiterleiten, auch solche, die einen Impuls gewissermaßen mit negativem Vorzeichen weitergeben und andere Nervenzellen hemmen. Dieses Gleichgewicht ist in der Sehrinde sowohl für den Aufbau der elektrischen Erregungsmuster als Antwort auf einen Reiz, als auch für die spätere Feinabstimmung enorm wichtig. Aber auch für andere Bereiche des Gehirns gilt: Geht dieses Gleichgewicht verloren, ist die Funktion des Gehirns beeinträchtigt. Erkrankungen wie Epilepsie, Depres-

sion oder Schizophrenie sind, nach aktuellem Wissensstand, mit einer Störung dieses Gleichgewichts verbunden. Das neue Computermodell könnte in der Zukunft dazu beitragen, mögliche Ansätze für neue Behandlungsmethoden auch bei solchen Erkrankungen zu entwickeln. „Unser Modell wirft nicht nur ein Blick auf die neuronalen Mechanismen, die zu Fehlfunktionen führen. Es erlaubt uns auch, Ideen zu entwickeln und zu testen, wie das Netzwerk durch geeignete Manipulationen in den gesunden Zustand zurückgeführt werden kann“, erläutert Rotter die Perspektive des Projektes.

Ansprechpartner:

Professor Dr. Stefan Rotter

Bernstein Center Freiburg

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Tel.: 0761 203-9316

Fax: 0761 203-9559

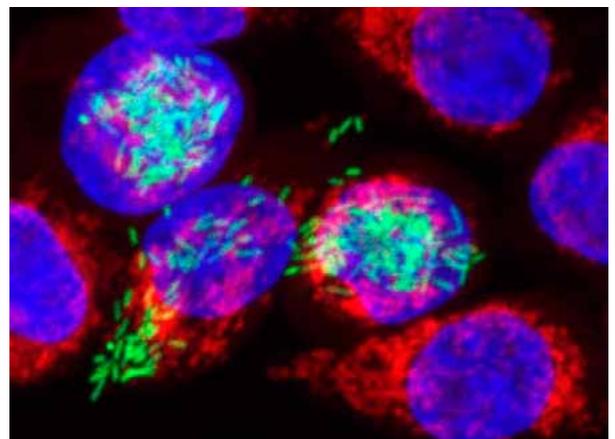
E-Mail: stefan.rotter@biologie.uni-freiburg.de

Schnelle Identifikation gefährlicher Keime

Würzburger Forschungsteam entschlüsselt Genaktivität von Erreger und Wirtszelle bei Infektionen

Jedes Jahr erkranken rund 23 Millionen Menschen in Europa durch verunreinigte Lebensmittel. Die größte Gefahr geht dabei von Salmonellen aus. Sie allein sind verantwortlich für den Tod von mehr als 2.000 Menschen. Ein Würzburger Forschungsteam konnte erstmals zeigen, welche Gene im Verlauf einer solchen Infektion im Erreger und der Wirtszelle aktiv sind. Das Projekt wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung in der Fördermaßnahme „e:Bio“ unterstützt. Die Erkenntnisse der Wissenschaftler liefern ganz neue Ansätze im Kampf gegen gefährliche Keime. Dabei haben sie nicht nur Salmonellen im Blick.

Mayonnaise, Speiseeis, Mettbrötchen – auf diesen und vielen weiteren Lebensmitteln können Salmonellen-Erreger lauern. Sie können eine Durchfallerkrankung auslösen, die in der Regel nach wenigen Tagen überstanden ist. Bei einem schweren Verlauf kann es jedoch zu einem lebensgefährlichen Befall innerer Organe kommen. Das Forschungsteam um Professor Jörg Vogel von der Universität Würzburg untersucht, was in den ersten Stunden nach einer Salmonellen-Infektion passiert. Wie der Befall einer menschlichen Zelle durch die Bakterien abläuft, war bisher im Detail unbekannt. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler können mit ihrer neuartigen Methode erstmals zeigen, welche Gene im Verlauf einer Infektion im Erreger und in der Wirtszelle aktiv werden.



Grün eingefärbte Salmonellen dringen in die rotblau gefärbten menschlichen Zellen ein.

BMBF-Fördermaßnahme e:Bio – Innovationswettbewerb Systembiologie



In der Systembiologie entschlüsseln die Forscherinnen und Forscher komplexe biologische Vorgänge durch eine Kombination von Experimenten und mathematischen Modellen. Dafür arbeiten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus verschiedener Fachrichtungen wie Biologie, Medizin, Physik und Mathematik zusammen. Im Innovationswettbewerb wird ein breites Spektrum von Themen gefördert: von der Gesundheitsforschung über Welternährung bis hin zur Energieversorgung. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Weiterentwicklung der Ergebnisse aus der Grundlagenforschung für die Anwendung. Darüber hinaus stärkt die Fördermaßnahme den wissenschaftlichen Nachwuchs durch eine gezielte Förderung von jungen Systembiologen.

Das Forschungsteam hat dafür die komplette RNA des Bakteriums und des Wirts zusammen isoliert und ausgelesen. Die RNA ist in der Zelle für die Umsetzung der genetischen Informationen, aber auch für das Feintuning der Genaktivität zuständig. Mit ihrer Methode konnten die Forscherinnen und Forscher im Detail beobachten, welche der rund 5.000 Gene der Salmonellen-Erreger zu verschiedenen Phasen der Infektion an- oder abgeschaltet sind. Gleichzeitig konnten sie nachweisen, wie die Gene der Wirtszelle auf den Eindringling reagieren. Die Ergebnisse ihrer Forschung haben sie im Januar in der renommierten Fachzeitschrift „Nature“ veröffentlicht.

Bei ihrer Untersuchung haben die Forscherinnen und Forscher zunächst festgestellt, dass die Bakterien während der Infektion verstärkt ein kleines RNA-Molekül herstellen. Nun lag es nahe zu ermitteln, welche Rolle dieses Molekül beim Befall des Wirts spielt. Dem Forschungsteam ist es gelungen, die Produktion des Moleküls im Erreger gezielt abzuschalten. So konnten sie beobachten, inwieweit die Aktivität des Moleküls den Verlauf der Infektion beeinflusst.



Auch in Speiseeis können Salmonellen-Erreger lauern. Durchfallerkrankungen durch diese Bakterien sind in der Regel in wenigen Tagen überstanden. In einigen Fällen kann eine solche Infektion aber auch zu schweren Komplikationen führen.

RNA-Molekül als Taktgeber der Infektion

„Das Ergebnis war überraschend. Dieses Molekül beeinflusst offensichtlich eine ganze Reihe von Genen in den Salmonellen. Sie entscheiden darüber wie aggressiv sich die Bakterien bei der Infektion durchsetzen können“, berichtet Jörg Vogel. Das RNA-Molekül ist dabei der Taktgeber der Infektion. Diese verläuft in zwei Phasen. In der ersten Phase dringen die Bakterien in die Wirtszelle ein. Die Salmonellen produzieren hierfür spezielle Proteine, die wie ein Türöffner funktionieren. Diese Proteine bergen für die Bakterien allerdings auch die Gefahr, vom Immunsystem des Menschen entdeckt zu werden. Sobald die Bakterien in die Zelle gelangt sind, wird die Produktion der Türöffner daher abgeschaltet.

Nun beginnt die zweite Phase: Die Bakterien vermehren sich jetzt in der Wirtszelle. „Für eine erfolgreiche Infektion muss der Übergang zwischen diesen beiden Phasen genau zum richtigen Zeitpunkt stattfinden“, sagt Vogel. Ist das RNA-Molekül als Taktgeber wie im Versuch der Forschungsgruppe abgeschaltet, gerät diese fein orchestrierte Abstimmung durcheinander. Der Angriff der Bakterien kann nun vom menschlichen Körper besser abgewehrt werden.

Forscher hoffen auf Durchbruch in der Diagnostik

„Diese Erkenntnis liefert völlig neue Angriffspunkte für Therapien von Infektionen“, erklärt Vogel. So wäre etwa die Entwicklung von Wirkstoffen denkbar, die die Funktion des RNA-Moleküls behindern und damit die Infektion eindämmen. Neuartige Wirkstoffe werden angesichts der sich ausbreitenden Antibiotikaresistenzen immer dringender nötig.

Neben der potenziellen Entwicklung von Medikamenten könnte die neue Methode der Würzburger Forscherinnen und Forscher auch einen Durchbruch in der Diagnostik bringen. „Die Methode ist für jeden bakteriellen Krankheitserreger einsetzbar und vor allem deutlich schneller als alle bisherigen Verfahren“, sagt Vogel. In Zukunft könnten die Ärztinnen und Ärzte in Echtzeit am Krankenbett feststellen, welcher Keim den Patienten befallen hat und in welchem Aktivitätszustand er sich befindet. „Unsere Diagnosemethode könnte künftig innerhalb von Minuten funktionieren“, sagt Vogel. „Bei schweren Infektionen, wie etwa einer Blutvergiftung, hat man keine Zeit zu verlieren, da muss man so schnell wie möglich das zum Erreger passende Antibiotikum verabreichen. Die Überlebenschancen werden durch eine schnelle Identifikation enorm gesteigert.“

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Jörg Vogel
 Institut für Molekulare Infektionsbiologie
 der Universität Würzburg
 Josef-Schneider-Straße 2/Bau D15
 97080 Würzburg
 Tel: 0931 31-82576
 Fax: 0931 31-82578
 E-Mail: joerg.vogel@uni-wuerzburg.de
www.imib-wuerzburg.de

Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

DZG DEUTSCHE ZENTREN
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Der lange Weg zum Impfstoff

Gegen den weit verbreiteten Magenkeim *Helicobacter pylori* ist nach jahrelanger Forschungsarbeit ein Impfstoff in der Entwicklung

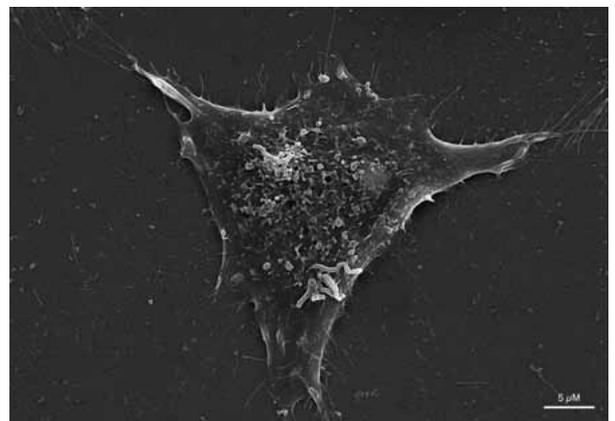


Jeder Zweite trägt ihn in sich, den Magenkeim *Helicobacter pylori*. Er ist Hauptursache von Magengeschwüren und Magenkrebs. Seit den 1990er-Jahren, als der Zusammenhang zwischen diesem Bakterium und Krebs gezeigt werden konnte, versuchen Wissenschaftler dem Keim und seinen Strategien auf die Spur zu kommen. Einer von ihnen ist der DZIF-

Wissenschaftler Professor Dr. Markus Gerhard von der TU München. Nach vielen Jahren intensiver Arbeit bringt er nun einen neuen Ansatz zur Impfung in die klinische Prüfung. Seine Forschung wird seit 2010 durch das GO-Bio-Programm des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert und zusätzlich seit 2013 im DZIF durch Projektförderung unterstützt.

Wie können Bakterien im sauren Milieu des Magens überleben? Bis Anfang der 1980er-Jahre galt der Magen als keimfreie Zone. Doch dann fanden zwei australische Wissenschaftler in Gewebeproben aus Magengeschwüren und entzündeter Magenschleimhaut winzige spiralförmige Lebewesen, die sich offensichtlich in diesem Milieu sehr wohl fühlten. *Helicobacter pylori* war entdeckt. Es dauerte noch einmal etwa zehn Jahre, bis der Zusammenhang zwischen diesen Bakterien und Magenkrebs wissenschaftlich belegt war. 1994 wurde das Bakterium von der Weltgesundheitsorganisation offiziell als Klasse-1-Karzinogen eingestuft: als „Stoff“, der sicher Krebs auslösen kann.

Die Hälfte der Weltbevölkerung beherbergt *Helicobacter pylori*, doch längst nicht alle Betroffenen entwickeln Magengeschwüre oder gar Krebs. In der Regel entsteht eine chronische Entzündung – die Immunabwehr ist aktiv, kann aber den Keim nicht vollends beseitigen. Beschwerden jedoch zeigt nur etwa jeder fünfte dieser chronisch Infizierten. „Die molekularen Mechanismen zu verstehen, die zwischen Mensch und Bakterium stattfinden, das fand ich äußerst spannend“, erinnert sich Markus Gerhard an seine ersten Forschungsjahre. In den 1990er-Jahren untersuchte



Mit dem bloßen Auge kann man sie nicht sehen. Aber unter dem Elektronenmikroskop werden sie sichtbar: die hellen wurmförmigen *Helicobacter*-Keime.

der Wissenschaftler und Arzt die Adhäsine, Moleküle, die es den Bakterien ermöglichen, sich an die Magen-zellen anzuheften. Ein weiterer wichtiger Überlebensmechanismus der Bakterien, so weiß man mittlerweile, ist die Bildung von Urease, ein Enzym, das den im Magen vorkommenden Harnstoff in Kohlendioxid und Ammoniak umsetzen kann: Der Ammoniak neutralisiert die Magensäure in der unmittelbaren Umgebung und ermöglicht *Helicobacter* ein Leben im „Sauren“.



Professor Dr. Markus Gerhard erhält für seine Forschungen zu einem *Helicobacter*-Impfstoff den DZIF-Preis für translationale Forschung 2015.

schen: Die T-Zellen des Menschen, die sich normalerweise bei einem Angriff vermehren und den Eindringling attackieren, werden von gGT in die Ruhephase gezwungen. Die Antikörper, die neben den T-Zellen vom Immunsystem gebildet werden, reichen nicht aus, um das Bakterium zu beseitigen.

Diese Mechanismen wollen sich die Forscher nun für einen Impfstoff zunutze machen. Ihre Idee besteht darin, das gGT oder einen Teil davon gezielt als „Antigen“ einzusetzen. Antigene sind Stoffe, die eine Abwehrreaktion in Form von passenden Antikörpern im Menschen auslösen können. Gibt man dem Körper nun modifizierte gGT in Form eines Impfstoffs, wird er Anti-

Das Ziel: Impfen gegen Krebs

„90 Prozent aller Magenkrebskrankungen lassen sich auf *Helicobacter* zurückführen“, betont Markus Gerhard. Und das ergibt hohe Fallzahlen, denn allein in Deutschland erkranken jedes Jahr 19.000 Menschen an diesem Krebs, weltweit über 900.000. Zwar gibt es Antibiotika, die wirksam gegen das Bakterium sind und somit auch vor den Folgeerkrankungen der chronischen Entzündung schützen können. Aber zunehmend erschweren auftretende Antibiotikaresistenzen eine erfolgreiche Behandlung. Vor allem aus diesem Grund haben sich die Wissenschaftler ein großes Ziel gesetzt: Sie entwickeln einen Impfstoff zur Therapie: „Wir wollen Erwachsene, mit *Helicobacter pylori* infizierte Menschen impfen, die bisher noch kein Magengeschwür oder Magenkrebs haben.“ Sie sollen durch den Impfstoff vor diesen schweren Krankheiten geschützt werden.

Wie *Helicobacter* unsere Abwehr austrickst

In seinen Forschungsarbeiten zu den Wechselwirkungen von *Helicobacter pylori* mit dem Immunsystem des Menschen konnte Markus Gerhard klären, warum das Bakterium eine chronische Infektion auslösen kann, obwohl die Immunabwehr aktiv ist. Er charakterisierte eine Substanz, die dabei eine unheilvolle Rolle spielt: Das Enzym gamma-Glutamyltranspeptidase, kurz gGT, wird von den Bakterien produziert und hemmt die zelluläre Immunantwort des Men-

Was der Magenkeim in unserem Körper macht



Helicobacter pylori („helikales Stäbchen des Magenausgangs“) ist ein anspruchsvolles Gramnegatives Bakterium, das sich langfristig in unserem Magen ansiedelt. Die Ansteckung erfolgt meist im Kindesalter von Mensch zu Mensch. Unhygienische Verhältnisse und häufige Durchfallerkrankungen fördern die Verbreitung. Mithilfe spezieller Haftstrukturen heften sich die Bakterien an die Zellen der Magenschleimhaut. Gleichzeitig bilden sie Zellgifte, die die Schleimhaut schädigen und so zu einer dauerhaften Entzündung führen können. Die Folge ist eine erhöhte Produktion von Magensäure, durch die es zu Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren kommen kann. Eine längere chronische Entzündung kann auch zur Verminderung der Magensäure führen und ist dann ein hoher Risikofaktor für die Entstehung von Magenkrebs. In den meisten Fällen verläuft die Infektion allerdings ohne Beschwerden; nur ein Fünftel der *Helicobacter*-Träger erkranken durch den Keim. Vermutlich tragen äußere Faktoren wie Stress, Rauchen oder Alkoholkonsum und auch genetische Veranlagung zu den Erkrankungen bei.

körper gegen gGT bilden, die dieses Enzym angreifen und ruhigstellen. In der Folge können die T-Zellen, die zuvor vom gGT gehemmt wurden, ihre Ruhephase beenden und aktiv werden. In Kombination mit einem Oberflächenprotein von *Helicobacter pylori* kann schließlich eine starke Immunantwort ausgelöst werden. „Die klassischen Ansätze mit ganzen inaktivierten Erregern haben hier bei der Impfstoffentwicklung versagt“, erklärt Gerhard. Er hofft darauf, mit dem neuen Ansatz erfolgreicher zu sein.

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)



Im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) entwickeln bundesweit rund 300 Wissenschaftler aus 35 Institutionen gemeinsam neue Ansätze zur Vorbeugung, Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten. Ziel ist die sogenannte Translation: die schnelle, effektive Umsetzung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis. Damit bereitet das DZIF den Weg für die Entwicklung neuer Impfstoffe, Diagnostika und Medikamente gegen Infektionen. Das DZIF wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und den Ländern gefördert. Mehr Informationen finden Sie unter www.dzif.de.

Vom Mechanismus zum Impfstoff

Dass die Idee funktioniert, konnten die Wissenschaftler bereits an Mäusen zeigen. Doch der Weg bis zu einem Impfstoff, der den Betroffenen hilft, ist noch weit. Nach dem erfolgreichen Abschluss der präklinischen Studien im Rahmen der GO-Bio-Förderung gründete Gerhard 2014 die ImevaX GmbH als Spin-Off der TU München, ein privat geführtes Unternehmen, das die klinische Entwicklung des Impfstoffs fortsetzen wird. Damit das möglich wurde, musste Risikokapital eingeworben werden. 20 Millionen Euro, ein Teil davon erneut GO-Bio-Mittel, stehen nun für die weitere Entwicklung zur Verfügung. Die klinische Studie wird voraussichtlich noch 2016 starten.

Translationale Projektförderung im DZIF

Die Entwicklung einer Vakzine gegen *Helicobacter pylori* ist ein wichtiges Ziel des Schwerpunkts „Gastrointestinale Infektionen“ im DZIF. Das Vorhaben von

Markus Gerhard wird daher seit Gründung des Zentrums durch Forschungsarbeiten unterstützt. So wurden bereits die präklinischen Versuche an Makaken in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Primatenzentrum durchgeführt. Sie sind wichtige Vorarbeiten für die klinische Phase-I-Studie, in der die Sicherheit und die Wirksamkeit am Menschen getestet werden. Das DZIF wird die klinische Studie außerdem begleiten; neben Gerhards Team in München sind auch DZIF-Wissenschaftler an der Medizinischen Hochschule Hannover eingebunden. Sie werden unter anderem in einem Immun-Monitoring verschiedene immunologische Analysen machen und untersuchen, welche Art von T-Zellen für einen Schutz notwendig ist. Außerdem wird beobachtet, ob die Bakterien auf die Impfung mit genetischen Veränderungen reagieren und so eine Impfung langfristig unwirksam machen könnten.

Eine Impfung für alle?

„Ich denke, dass wir binnen sechs bis acht Jahren einen brauchbaren Impfstoff gegen *Helicobacter pylori* in der Hand haben könnten“, so Gerhards Prognose. Stellt sich die Frage, ob der Impfstoff dann in allen Fällen, also auch bei nicht infizierten Personen, prophylaktisch eingesetzt werden sollte. Es gibt Hinweise, dass *Helicobacter* nicht nur krank machen, sondern auch vor bestimmten Erkrankungen schützen kann. Beispielsweise haben Fettleibigkeit, Sodbrennen und Speiseröhrenkrebs in Ländern zugenommen, wo die Infektion mit *Helicobacter* abgenommen hatte. Doch die Datenlage sei unklar, wie Gerhard meint, und ein direkter Zusammenhang nicht erwiesen. „Derzeit scheint nur erwiesen, dass *Helicobacter pylori* bei Kindern vor Asthma und Allergien zu schützen scheint“, so Gerhard. „Wir sollten den Impfstoff aber bei Erwachsenen, die mit *Helicobacter pylori* infiziert sind, in jedem Fall therapeutisch einsetzen.“ Bei über 900.000 Neuerkrankungen an Magenkrebs pro Jahr weltweit wäre das in jedem Fall ein Segen.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Markus Gerhard
TU München

Tel.: 089 4140-2477

Fax: 089 4140-4139

E-Mail: markus.gerhard@tum.de

Diabetes-Therapien für den Kopf

Das Gehirn als Mastermind des Stoffwechsels


DZD

 Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung

Aktuelle Forschung zeigt immer deutlicher, dass unser Gehirn eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Übergewicht und Diabetes spielt. So wirkt etwa das blutzuckersenkende Hormon Insulin nicht nur auf Leber und Muskeln, sondern auch auf das Gehirn. Dieses Wissen eröffnet neue Therapieoptionen. Forscherinnen und Forscher des Deutschen Zentrums

für Diabetesforschung (DZD) gehören weltweit mit zu den Wegbereitern dieser neuen Entwicklungen und haben aktuelle Ergebnisse jetzt im Fachmagazin „Nature Reviews Endocrinology“ zusammengefasst.

Eine Reihe verschiedener Prozesse ist an der Entstehung von Typ-2-Diabetes beteiligt, an deren Beginn Übergewicht und Bewegungsmangel stehen: Die Organe sprechen nicht mehr ausreichend auf das Hormon Insulin an, während gleichzeitig die Insulinproduktion abnimmt. Aktuelle Forschung zeigt auf, dass diese Liste noch lange nicht vollständig ist.

Professor Dr. Dr. h.c. Hans-Ulrich Häring von der Universität Tübingen und weitere Kolleginnen und Kollegen vom Deutschen Zentrum für Diabetesforschung widmen sich seit einigen Jahren einem in der Diabetesforschung zuvor eher vernachlässigten Organ, dem Gehirn.

Um die Prozesse im Gehirn zu verstehen, ist es wichtig, die typische Wirkung von Insulin in den anderen Geweben zu kennen. Das Hormon wird nach der Nahrungsaufnahme ins Blut abgegeben und zu den Organen transportiert. Hier dockt es an Zellrezeptoren an und ermöglicht so den Eintritt von aus der Nahrung gewonnener Glukose in das Zellinnere. Dort wird der Einfachzucker Glukose in Energie umgewandelt, woraufhin sich der Blutzuckerspiegel wieder normalisiert. Bereits bevor ein Patient die Symptome eines Typ-2-Diabetes zeigt, sinkt die Insulinempfindlichkeit der Organe.

Obwohl schon länger bekannt ist, dass sich auch in vielen Gehirngebieten Insulinrezeptoren befinden, ist das Gehirn erst vor kurzem mit der Entstehung des Typ-2-Diabetes in Zusammenhang gebracht worden. Das lag unter anderem daran, dass die Glukoseaufnahme in die Zellen des Gehirns im Gegensatz zu anderen Körpergeweben nicht vom „Türöffner“ Insulin abhängt. Daher galt es als unwahrscheinlich, dass Insulin im Gehirn eine für den Körperstoffwechsel bedeutsame Wirkung entfaltet.

Entscheidende Erkenntnisse

Wie trügerisch diese Annahme war, deckte ein wichtiges Experiment im Jahr 2000 auf. Professor Dr. Jens Brüning, heute Direktor des Kölner Max-Planck-Instituts für Stoffwechselforschung und assoziierter Partner des DZD, schaltete die Insulinrezeptoren im Gehirn von Mäusen aus. Daraufhin legten die Tiere

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung



Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und den Ländern gefördert werden. Es bündelt deutschlandweit Expertise auf dem Gebiet der Diabetesforschung mit dem Ziel, individualisierte Präventions- und Therapiekonzepte zu entwickeln. Ende 2014 wurde der nationale Forschungsverbund von einem internationalen Begutachtungsgremium als exzellent bewertet.

Mitglieder des DZD sind das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, das Deutsche Diabetes-Zentrum DDZ in Düsseldorf, das Deutsche Institut für Ernährungsforschung (DIfE) in Potsdam-Rehbrücke, das Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und das Paul-Langerhans-Institut Dresden des Helmholtz Zentrum München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden, assoziierte Partner an den Universitäten in Heidelberg, Köln, Leipzig, Lübeck und München sowie weitere Projektpartner.



Nach einer Insulingabe mittels Nasenspray sinkt die Gehirnaktivität beim Anblick von Essen.

rasant an Gewicht zu und entwickelten nicht nur im Gehirn, sondern im ganzen Körper eine Insulinresistenz und eine Fettstoffwechselstörung.

Was macht nun das Insulin im Gehirn? Eine Insulin-Infusion, das ergaben Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren, unter anderem an der Universität Tübingen, führt zu Veränderungen der Gehirnaktivität. Diese beschränken sich nicht nur auf Hirnstrukturen, die für das Stoffwechselgleichgewicht im Körper wichtig sind. Sie umfassen auch Gebiete, die an höheren kognitiven Leistungen beteiligt sind. Allerdings hatten die Forscherinnen und Forscher in diesen Experimenten Insulin in den Blutkreislauf eingebracht und konnten daher nicht unterscheiden, ob die Insulinwirkung im Gehirn tatsächlich vom Insulin selbst stammte oder indirekt von anderen insulinempfindlichen Organen im restlichen Körper ausging.

Um Insulin ohne Umweg über das Blut in das Gehirn zu bringen, bedienten sich die DZD-Forscher eines Tricks. Sie sprühten das Insulin in die Nase von Versuchsteilnehmerinnen bzw. -teilnehmern. Von dort gelangt es über die Riechnerven direkt in das Gehirn.

Weniger Nahrungsaufnahme nach Insulinspray

Die Studien zeigten, dass Insulin auf den Hypothalamus wirkt, einen daumennagelgroßen Bereich im Zwischenhirn, der Körpertemperatur und Nahrungsaufnahme steuert. Auch auf eine Struktur im Schläfenlappen der Großhirnrinde nimmt Insulin Einfluss. Dieses Areal ist für die Erkennung von Objekten zuständig und dämpft beispielsweise die Reaktion auf Nahrungsreize. Im Frontallappen der Großhirnrinde reduziert Insulin ebenfalls die Aktivität. Dort wird unter anderem die Hemmung der Nahrungsaufnahme vermittelt.

Um die Beziehung zwischen Gehirn und Insulin beim Menschen zu untersuchen, hat das DZD-Team beispielsweise per Kernspintomograph gemessen, wie die Versuchsteilnehmer auf Fotos mit Essen reagieren. Nach einer Insulingabe sank die Gehirnaktivität beim Anblick dieser Fotos. Die Reaktion auf Bilder, in denen keine Nahrungsmittel zu sehen waren, blieb von der Insulingabe dagegen unbeeinflusst. Diese und weitere Erkenntnisse sind Hinweise, dass Insulin im Gehirn den Hunger nach dem Essen dämpft. In einer Studie vom Tübinger Wissenschaftler Professor Dr.

Manfred Hallschmid mit Studenten senkte in die Nase gesprühtes Insulin tatsächlich die Menge an verspeisten Schokoladenkeksen nach einer Hauptmahlzeit. Männliche Studenten, die sich acht Wochen lang viermal täglich Insulin in die Nase sprühten, verloren daraufhin 1,3 Kilogramm.

Wechselspiel zwischen Gehirn und Leber

Der Insulinspray hat noch weitere Auswirkungen auf den Körper, wie Professor Dr. Michael Roden und sein Team vom Deutschen Diabetes-Zentrum DDZ in Düsseldorf gemeinsam mit Tübinger Kollegen belegen konnten. Sie untersuchten den Einfluss auf den Stoffwechsel der Leber, der eine entscheidende Rolle für die Entstehung von Typ-2-Diabetes spielt. Dabei zeigte sich, dass in die Nase gesprühtes Insulin bei gesunden Menschen den Energiestoffwechsel der Leber verbessert und die Speicherung von Fett in der Leber reduziert – und zwar unabhängig von der Insulinkonzentration im Blut. Patienten mit Typ-2-Diabetes reagieren nicht entsprechend, was auf einen Defekt der Insulinwirkung hinweist.

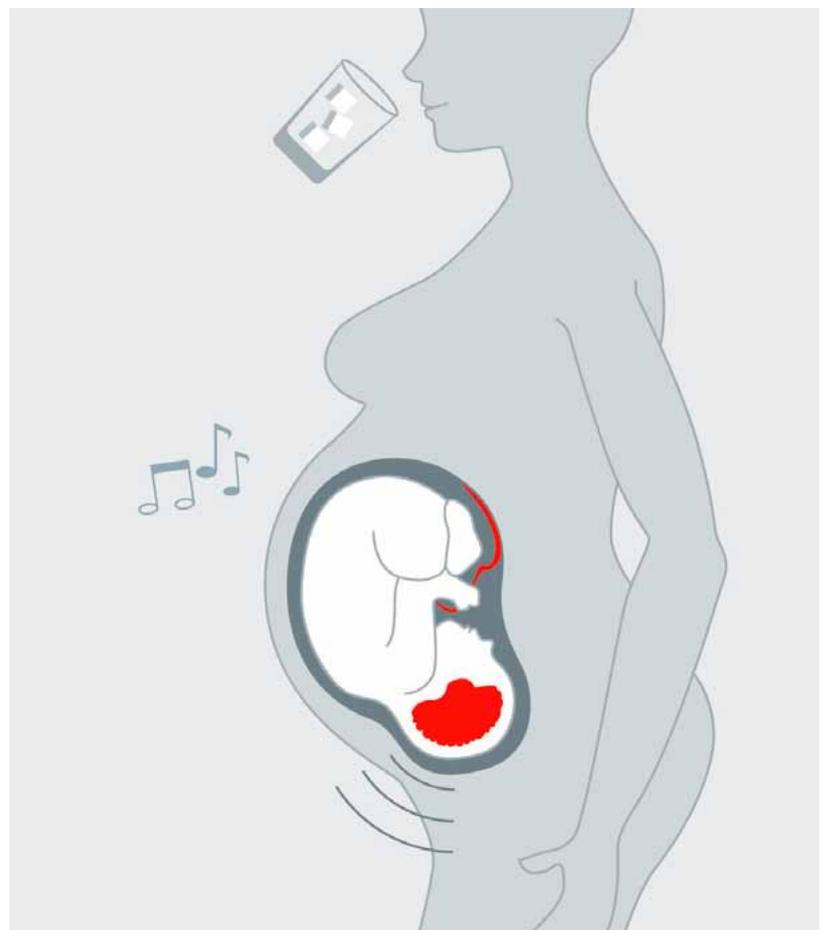
Insulinempfindlichkeit sagt Gewichtsverlust voraus

Es liegt nahe, diese Erkenntnisse für Programme zur Diabetesprävention zu nutzen. Die Wissenschaftler haben daher die Insulinempfindlichkeit des Gehirns von Teilnehmern eines Interventionsprogramms zur Lebensstiländerung getestet. Fällt es Menschen, deren Gehirn besonders empfindlich auf Insulin reagiert, vielleicht leichter, an Gewicht zu verlieren? Tatsächlich bestätigte die Studie diese Vermutung. Menschen mit hoher Insulinempfindlichkeit im Gehirn verloren deutlicher an Gewicht als weniger empfindliche. Vor allem das besonders schädliche Bauchfett schmolz stärker. „Unsere Untersuchungen zeigen, dass Insulin im Gehirn als Signal für eine Gewichtsreduktion dienen kann und vermutlich eine eher gesundheitsfördernde Fettverteilung anregt. Das steht im Gegensatz zur Insulinwirkung außerhalb des Gehirns. Hier fördert Insulin den Gewichtsanstieg“, erklärt Hans-Ulrich Häring.

Die Effekte, die Insulin im Gehirn auslöst, sorgen nicht nur im Gehirn für Veränderungen, sie beeinflussen auch den Stoffwechsel im Rest des Körpers. In einer Reihe von Studien konnten der Tübinger DZD-Wissenschaftler Dr. Martin Heni und seine Kollegen zeigen, dass eine gute Insulinwirkung im menschlichen Gehirn auch den Effekt des Hormons im übrigen Körper verbessert. Dieser Mechanismus spielt wahrscheinlich nach dem Essen eine wichtige Rolle, wenn der Insulinspiegel ansteigt und Zucker in den Körper aufgenommen werden soll.

Insulinresistenz des Gehirns

Insulin beeinflusst im Gehirn aber nicht bei allen Menschen das Körpergewicht. Bei übergewichtigen Menschen scheint es nicht in vollem Maße auf Insulin anzusprechen – es ist insulinresistent. Momentan wird untersucht, wie die Insulinresistenz des Gehirns behandelt werden kann und ob dies ein neuer Ansatz für die Prävention und Behandlung von Übergewicht und Typ-2-Diabetes sein könnte.



Bei Schwangerschaftsdiabetes ist die Hirnreaktion des Fötus auf präsentierte Töne nach einer Mahlzeit der Mutter verlangsamt.

Prägung im Mutterleib

Wann sich die Insulinempfindlichkeit im Gehirn von Übergewichtigen verändert, ist noch unbekannt, doch möglicherweise schon früh. Kürzlich konnte ein DZD-Team erstmals nachweisen, dass das Gehirn von Föten langsamer reagiert, wenn die Schwangere eine verringerte Insulinempfindlichkeit aufweist. Das Team des DZD-Forschers Professor Dr. Andreas Fritsche von der Universität Tübingen hat dafür die Gehirnreaktionen von 13 Föten auf akustische Reize gemessen, nachdem die Mutter einen Zuckersaft getrunken hatte. Das Team geht davon aus, dass die verringerte Insulinempfindlichkeit der Mutter gemeinsam mit dem erhöhten Insulinspiegel des Fötus zu einer Insulinresistenz des fetalen Gehirns führt. Möglicherweise wirkt sich diese frühe metabolische Prägung des Gehirns auf das spätere Risiko für Übergewicht und Diabetes aus.

Wie lassen sich diese Erkenntnisse nun in Strategien für Patienten übersetzen? Die naheliegende Option ist, die Insulinkonzentration im Gehirn zu erhöhen. Dazu haben bereits Untersuchungen mit einem Insulin-Nachahmer stattgefunden, „Insulin detemir“ genannt. Es erreicht leichter das Gehirn und kann dort stärker als normales Insulin wirken. In Studien mit Übergewichtigen normalisierte der Wirkstoff die Insulinaktivität im Gehirn. Doch noch stehen ausführlichere Untersuchungen an, bevor dieser Ansatz in eine Therapie münden kann.

Auch eine Gewichtsreduktion fördert die erwünschte Insulinempfindlichkeit des Gehirns. Aber angesichts der oft geringen Erfolge von Programmen zur Gewichtsabnahme ist die Suche nach pharmakologischen Ansätzen eine wichtige Alternative. Denn Übergewicht, das betonen die Experten des DZD, ist keine Folge mangelnder Willensstärke, sondern Folge komplexer Prozesse, bei denen die Gene, unsere Umwelt und Stoffwechselprozesse eine Rolle spielen und dem Gehirn kommt dabei eine Schlüsselrolle zu.

Matthias Tschöp über Diabetes und Übergewicht in einem Podcast: <https://resonator-podcast.de/2015/res050-diabetes-und-adipositas>

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Andreas Fritsche
Innere Medizin IV
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried Müller Straße 10
72076 Tübingen
Tel.: 07071 29-80590
Fax: 07071 29-5974
E-Mail: Andreas.Fritsche@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Matthias H. Tschöp
Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit
und Umwelt (GmbH)
Institut für Diabetes und Adipositas
Business Campus Garching
Parkring 13
85748 Garching
Tel.: 089 3187-2044
Fax: 089 3187-2182
E-Mail: matthias.tschoepp@helmholtz-muenchen.de

Pressekontakt:

Dr. Silvia Grote
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Zentrum für Diabetesforschung
Geschäftsstelle am Helmholtz Zentrum München
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg
Tel.: 089 3187-3971
Fax: 089 3187-2223
E-Mail: grote@dzd-ev.de

Impressum

Herausgeber

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

Stand

April 2016

Druck

BMBF

Gestaltung

W. Bertelsmann Verlag, Bielefeld; Gerald Halstenberg

Bildnachweis

Luchschen_thinkstock: S. 2 (oben); AndreyPopov_thinkstock:
S. 2 (unten); Nerthuz_iStock: S. 3; Forschungszentrum Jülich/
Andreas Kulawik: S. 6; Hanne Horn: S. 7; malhrovitz_iStock:
S. 8; Sadeh et al., PLOS Computational Biology (modifiziert):
S. 9; Alexander Westermann, Institut für Molekulare
Infektionsbiologie (IMIB) der Universität Würzburg: S. 11;
Westend61_Fotolia: S. 12; Katarzyna Bialasiewicz_thinkstock:
S. 13 (oben); B. Kalili, TU München: S. 13 (unten); Kurt Bauer,
DZD: S. 17; DZD: S. 18

Redaktion, Konzeption, Realisierung

DLR Projektträger
Gesundheitsforschung
Ursula Porwol (Koordination Fachkommunikation)
Dr. Caroline Steingen, Dr. Britta Sommersberg
(Redaktionsleitung)
Dr. Bettina Koblenz
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: 0228 3821-1781
Fax: 0228 3821-1257
E-Mail: Britta.Sommersberg@dlr.de

Mitarbeit

Projektträger Jülich (Melanie Bergs, Dr. Gesa Terstiege)
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

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

Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit
vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unentgeltlich
abgegeben. Sie ist nicht zum gewerblichen Vertrieb
bestimmt. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlwerberinnen/
Wahlwerbern oder Wahlhelferinnen/Wahlhelfern während eines
Wahlkampfes zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden.
Dies gilt für Bundestags-, Landtags- und Kommunalwahlen sowie
für Wahlen zum Europäischen Parlament. Missbräuchlich ist
insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen und an
Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken
oder Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel.
Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zwecke
der Wahlwerbung. Unabhängig davon, wann, auf welchem Weg und
in welcher Anzahl diese Schrift der Empfängerin/dem Empfänger
zugegangen ist, darf sie auch ohne zeitlichen Bezug zu einer
bevorstehenden Wahl nicht in einer Weise verwendet werden,
die als Parteinarbeit der Bundesregierung zugunsten einzelner
politischer Gruppen verstanden werden könnte.