



Aktuelle Ergebnisse der
Gesundheitsforschung

**Dezember
2022**

Aus dem Inhalt

Tourette-Syndrom: Kann eine internet-
basierte Therapie helfen? 2

In Sicherheit, aber in seelischer Not:
Therapeutische Hilfe für
junge Geflüchtete 5

Künstliche Intelligenz soll Tricks
der Legionellen aufdecken 8

Alzheimer: Schützende
Immunzellen schon Jahrzehnte vor
Ausbruch aktiv 10

5 Fragen an Karin Prien 15

Inhaltsverzeichnis

Aktuelle Themen	2
<hr/>	
Tourette-Syndrom: Kann eine internetbasierte Therapie helfen?.....	2
In Sicherheit, aber in seelischer Not: Therapeutische Hilfe für junge Geflüchtete	5
Künstliche Intelligenz soll Tricks der Legionellen aufdecken	8
Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung	10
<hr/>	
Alzheimer: Schützende Immunzellen schon Jahrzehnte vor Ausbruch aktiv	10
Asthma: Aufschlussreiche Spuren im Blut	13
Nationale Dekade gegen Krebs	15
<hr/>	
5 Fragen an Karin Prien	15

Aktuelle Themen

Tourette-Syndrom: Kann eine internetbasierte Therapie helfen?

In Deutschland fehlen therapeutische Fachkräfte, die Menschen mit dem Tourette-Syndrom behandeln. Um dennoch möglichst vielen helfen zu können, haben Forschende eine internetbasierte Behandlung entwickelt. Sie könnte diese Versorgungslücke schließen.

Abrupte Bewegungen oder Lautäußerungen: Mit dem Tourette-Syndrom einhergehende Tics schränken die Lebensqualität der Betroffenen oft stark ein. Durch entsprechende Therapien können diese Tics aber wirkungsvoll gelindert werden; eine spezielle Form der Verhaltenstherapie – die sogenannte Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT) – gilt als besonders vielversprechend. Sie basiert auf einem Habit-Reversal-Training (HRT), das darauf abzielt, dass Patientinnen oder Patienten sich der Tic-auslösenden Verhaltensabläufe bewusst werden und ihnen „gegensteuern“, indem sie diese durch konkurrierende Abläufe ersetzen. Anders als für die alternative medikamentöse Behandlung mit Antipsychotika sind für diese Therapie auch keine belastenden Nebenwirkungen bekannt.

Da erst seit wenigen Jahren bekannt ist, dass die HRT-Therapie Tics lindern kann, gibt es hierzulande bislang nur sehr wenige Therapeutinnen und Therapeuten, die sie anbieten. Eine internetbasierte Behandlungsform könnte diese Versorgungslücke künftig schließen: Ein Forschungsteam um die in Hannover lehrende Professorin Dr. Kirsten Müller-Vahl hat in Kooperation mit der Firma Minddistrict eine entsprechende Anwendung entwickelt.

Unabhängig von therapeutischen Fachkräften kann die internetbasierte umfassende Verhaltensintervention für Tics (iCBIT) von den Betroffenen

selbst umgesetzt werden. „Eine erste klinische Studie, die wir durchgeführt haben, spricht dafür, dass auch durch diese internetbasierte Therapieform die Tics deutlich reduziert werden, wenn auch nicht ganz so stark wie bei einer Face-to-Face-Therapie durch eine speziell ausgebildete Fachkraft“, erläutert Müller-Vahl.

Tourette-Syndrom



Schätzungsweise etwa 0,4 bis 0,8 Prozent der Menschen erkranken an einem Tourette-Syndrom, das nach seinem Entdecker auch als Gilles-de-la-Tourette-Syndrom bezeichnet wird. Es handelt sich hierbei um eine angeborene Erkrankung des Nervensystems. Die Betroffenen führen plötzliche, schnelle Bewegungen aus, blinzeln mit den Augen oder schneiden Grimassen. Unvermittelte Lautäußerungen, etwa Räuspern, Schniefen oder Hüsteln, oder das Aussprechen von Silben sind ebenfalls typisch für das Tourette-Syndrom. Bei komplexen Verläufen können auch obszöne Ausdrücke geäußert werden. Die „Tics“ genannten Bewegungen und Lautäußerungen erfolgen unwillkürlich und können allenfalls kurzzeitig unterdrückt werden. Der Begriff Tic kommt aus dem Französischen und bedeutet übersetzt (nervöses) Zucken.



Das Tourette-Syndrom, eine angeborene Erkrankung des Nervensystems, äußert sich durch plötzliche, schnelle Bewegungen, Blinzeln, Grimassenschneiden sowie unvermittelte Lautäußerungen und geht mit einer oft starken Einschränkung der Lebensqualität einher.

Auch ohne Therapeutenkontakt auf lange Sicht weniger Tics

Mit der Zeit, so berichtet die Wissenschaftlerin, nahmen die Tics bei den Personen, die internetbasiert behandelt wurden, jedoch immer mehr ab: „Sechs Monate nach der Therapie zeigte sich bei den über iCBIT behandelten Personen eine stärkere Tic-Reduktion als in der Patientengruppe, die persönlichen Therapeutenkontakt hatte“, beschreibt Müller-Vahl. Die Professorin arbeitet als geschäftsführende Oberärztin an der Medizinischen Hochschule Hannover, ist Leiterin der Forschungsgruppe Tourette und erforscht das Tourette-Syndrom und seine möglichen Behandlungsformen seit fast 30 Jahren. Müller-Vahl ist federführend beteiligt an den nationalen, europäischen und amerikanischen Leitlinien zur Behandlung des Tourette-Syndroms und Präsidentin der Europäischen Tourette-Gesellschaft ESSTS (European Society for the Study of Tourette Syndrome).

Die von ihr geleitete klinische Studie hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) von 2015 bis 2020 mit mehr als 1,1 Millionen Euro unterstützt.

Klinische Studie legt Wirksamkeit der ausschließlich internetbasierten Therapie nahe

Um eine internetbasierte Anwendung möglich zu machen, mussten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zunächst die Inhalte der therapeutischen Handbücher in eine Internetplattform übertragen. Die Informationen wurden darüber hinaus durch zahlreiche Videos, Expertenhinweise und Erfahrungsberichte von Menschen mit Tourette-Syndrom ergänzt. Unterstützt wurden die Forschenden dabei von Vertreterinnen und Vertretern der Selbsthilfegruppen. Sie haben unter anderem Probeläufe durchgeführt und bei der Rekrutierung der Probandinnen und Probanden geholfen.



Professorin Dr. med. Kirsten Müller-Vahl

An der folgenden Studie, mit der die Wirksamkeit der internetbasierten Therapie überprüft wurde, nahmen 161 Patientinnen und Patienten teil. „Damit ist diese Studie eine der größten Therapiestudien überhaupt, die jemals mit Personen mit Tourette-Syndrom durchgeführt wurde“, freut sich Müller-Vahl. „Erstmals weltweit konnten wir zeigen, dass die HRT-Therapie wirksam ist, auch wenn sie allein über das Internet erfolgt.“ An der multizentrischen Studie beteiligten sich alle großen Behandlungszentren für das Tourette-Syndrom in Deutschland.

Zulassung als Digitale Gesundheitsanwendung angestrebt

Die Forschenden hoffen, dass die internetbasierte Therapieform als Digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) zugelassen wird, und seitens des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde eine vorläufige Aufnahme in das DiGA-Verzeichnis angeboten. Noch ist die Plattform für Patientinnen und Patienten allerdings nicht zugänglich, denn damit die internetbasierte Therapieform endgültig zugelassen wird und per Rezept verschrieben werden kann, ist eine weitere Studie notwendig. Diese soll dazu dienen, die Erfolg versprechenden Ergebnisse wissenschaftlich abzusichern.

Originalpublikationen:

Haas, M., Jakubovski, E., Kunert, K., Fremer C., Buddensiek, N., Häckl, S., Lenz-Ziegenbein, M., Musil, R., Roessner, V., Münchau, A., Neuner, I., Koch, A., Müller-Vahl, K. (2022). ONLINE-TICS: Internet-Delivered Behavioral Treatment for Patients with Chronic Tic Disorders. *J Clin Med.* 2022 Jan 4;11(1):250. DOI: [10.3390/jcm11010250](https://doi.org/10.3390/jcm11010250). PMID: 35011989; PMCID: [PMC8745756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8745756/).

Jakubovski, E., Reichert, C., Karch, A., Buddensiek, N., Breuer, D., Müller-Vahl, K. (2016). The ONLINE-TICS Study Protocol: A Randomized Observer-Blind Clinical Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Internet-Delivered Behavioral Treatment for Adults with Chronic Tic Disorders. *Front Psychiatry.* 2016 Jun 30;7:119. PMID: 27445874; PMCID: [PMC4928510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4928510/). DOI: [10.3389/fpsy.2016.00119](https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00119)

Ansprechpartnerin:

Prof. Dr. med. Kirsten Müller-Vahl
Zentrum für Seelische Gesundheit, Klinik für
Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: 0511 532-3551
E-Mail: Mueller-Vahl.Kirsten@mh-hannover.de

In Sicherheit, aber in seelischer Not: Therapeutische Hilfe für junge Geflüchtete

Unter den Geflüchteten in Deutschland gibt es einen sehr hohen Anteil an unbegleiteten Jugendlichen. Viele mussten Schlimmes ertragen. Der Forschungsverbund BETTER CARE untersucht, wie Betroffene schneller passende therapeutische Hilfe erhalten können.

Unbegleitete junge Geflüchtete tragen nach der Flucht, dem Verlust von sozialen Bindungen und der Ungewissheit über ihre Zukunft ein hohes Risiko, schwerwiegende psychische Gesundheitsprobleme zu entwickeln. Obwohl viele von ihnen eine Behandlung benötigen, haben sie nur einen begrenzten Zugang zu wissenschaftlich fundierten Behandlungsangeboten, denn Therapieplätze sind knapp. Häufig stehen auch sprachliche oder organisatorische Barrieren einer schnellen und passenden Behandlung im Wege.

Der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Forschungsverbund BETTER CARE hat deshalb einen gestuften Versorgungsansatz speziell für unbegleitete jugendliche Geflüchtete entwickelt. Junge Menschen, die weniger stark belastet sind, bekommen ein anderes

Unterstützungsangebot als diejenigen, die dringend intensive therapeutische Hilfe brauchen. Kosten und Nutzen des gestuften Versorgungsansatzes werden abschließend mit der bestehenden Versorgung in den Jugendhilfeeinrichtungen verglichen.

Die Federführung von BETTER CARE liegt bei Professorin Dr. Rita Rosner, der Inhaberin des Lehrstuhls für Klinische und Biologische Psychologie und Leiterin der Psychotherapeutischen Hochschulambulanz an der Katholischen Universität Eichstätt-Ingolstadt. Sie und ihr Team befragten bislang rund 400 junge Geflüchtete im Alter zwischen zwölf und 20 Jahren, die in Jugendhilfeeinrichtungen in ganz Deutschland wohnen. Im Interview beschreibt Rosner die Herausforderungen, vor denen Helfende und Hilfsbedürftige stehen.



Wer braucht welche Hilfe? BETTER CARE untersucht den Unterstützungsbedarf junger Geflüchteter und engagiert sich dafür, Therapeutinnen und Therapeuten in der Behandlung von Traumafolgestörungen zu schulen und Sprachbarrieren zu überwinden.

Frau Professorin Rosner, wie ist die Situation im Herbst des Jahres 2022?

Allein in den Einrichtungen der Jugendhilfe leben zurzeit circa 17.500 unbegleitete junge Geflüchtete. Als Folge der Corona-Pandemie ist ihre Zahl vorübergehend zurückgegangen. Der Bundesfachverband unbegleitete minderjährige Flüchtlinge zählte in den Jahren 2015/16 über 60.000 unbegleitete minderjährige Geflüchtete in jugendhilferechtlicher Zuständigkeit, 2021 waren es knapp 20.000. Mit erneut steigenden Zahlen ist jedoch zu rechnen.

Warum können junge Geflüchtete von BETTER CARE profitieren?

BETTER CARE ist ein aufsuchendes Projekt. Wir erreichen die jungen Menschen direkt dort, wo sie sind: in Kinder- und Jugendhilfeeinrichtungen in ganz Deutschland. Alle Teilnehmenden beantworten auf freiwilliger Basis einen Fragebogen, der nach psychischen Problemen und aktueller Lebensqualität fragt. Ein derartiges Screening ist zurzeit noch kein Standard in den Einrichtungen. In der Normalversorgung werden die Jugendlichen erst dann zu einem Psychotherapeuten geschickt, wenn sie auffällig werden. Häufig sind die Wartezeiten auf einen Therapieplatz



Professorin Dr. Rita Rosner

jedoch sehr lang und deshalb kommen einige Jugendliche in Therapie, viele aber auch nicht.

Welche Unterstützungsangebote bekommen die Jugendlichen nach der ersten Befragung?

Je nach Ergebnis der ersten Befragung erhalten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine entsprechende Behandlungsempfehlung. Für junge Menschen mit milden psychischen Symptomen haben wir das Gruppenpräventionsprogramm „Mein Weg“ entwickelt, das von uns geschulte Mitarbeitende der Jugendhilfe selbst durchführen können. Für Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die klinisch auffällige psychische Symptome zeigen, suchen wir nach einem passenden Therapieplatz in der Nähe der Einrichtung. Nach sechs und noch einmal nach zwölf Monaten befragen wir die Jugendlichen erneut und vergleichen die Ergebnisse mit denjenigen von jungen Geflüchteten, die nicht an dem Programm teilgenommen haben.

Aber wie können Sie dem Mangel an Therapieplätzen begegnen?

Mit der traumafokussierten kognitiven Verhaltenstherapie (TF-KVT) gibt es ein bewährtes, international gut untersuchtes Programm zur Behandlung von Traumafolgestörungen bei jungen Menschen. Wir haben ein Online-Programm entwickelt, um mehr

BETTER CARE



Der Verbund BETTER CARE wird mit der Fördermaßnahme „Forschungsverbünde zur psychischen Gesundheit geflüchteter Menschen“ vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Im Rahmen der Fördermaßnahme arbeiten Forschende in sieben Forschungsverbänden und 31 Teilprojekten zusammen, um wissenschaftlich abgesicherte, kultursensitive Konzepte zur Diagnose, Therapie und Prävention von psychischen Erkrankungen bei geflüchteten Menschen zu entwickeln. Alle Verbünde haben ihre Arbeit im Februar 2019 aufgenommen. Das BMBF beabsichtigt, bis 2024 für die Forschungen bis zu 21,5 Millionen Euro zur Verfügung zu stellen. Zusätzlich wird knapp eine Million Euro dafür eingesetzt, verbundübergreifende Fragestellungen und Aufgaben im Rahmen von Querschnittsaktivitäten zu bearbeiten.

niedergelassene Psychotherapeuten und -therapeutinnen kostenlos im Einsatz der TF-KVT zu schulen und diese Therapie in die Routineversorgung von jungen Geflüchteten mit Traumata einzubetten. Dazu haben wir deutschlandweit über 2.000 Therapeutinnen und Therapeuten angesprochen und es ist uns gelungen, bislang 117 von ihnen zu überzeugen, bei uns mitzumachen. Wir hoffen, dass wir damit einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung leisten. Die von uns erarbeiteten Materialien stehen auch nach Abschluss des Projektes weiter kostenlos zur Verfügung.

Wie weit verbreitet sind psychische Probleme bei den von Ihnen untersuchten jungen Menschen?

Wir sind noch mitten in der Untersuchung, deshalb liegen uns noch keine endgültigen Ergebnisse vor. Eine erste Gruppe von 400 befragten Jugendlichen zeigte jedoch, dass circa 25 Prozent von ihnen Anzeichen für eine behandlungsbedürftige posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) zeigten. Unbehandelt kann eine PTBS zu dauerhaften psychischen Problemen führen, die eine Integration in die Gesellschaft stark erschweren. Es ist wichtig, hier einzugreifen, und mit der richtigen Unterstützung können wir hier wirklich etwas bewegen.

Sie haben auch Dolmetscherinnen und Dolmetscher in Ihr Projekt eingebunden – warum?

Weil die Sprache immer eine zentrale Hürde ist. Häufig ist es notwendig, Dolmetscherinnen und Dolmetscher in das sensible Therapiegeläch einzu beziehen. Viele der Dolmetscher sind jedoch medizinische Laien. Um sie zu unterstützen, bieten wir eintägige Schulungen an, die sie auf typische Situationen im Therapiegeläch vorbereiten. Hier lernen die Übersetzerinnen und Übersetzer beispielsweise, was genau eine posttraumatische Belastungsstörung ist und was eigentlich in einer Psychotherapie passiert – oder auch, was unter „Schweigepflicht“ zu verstehen ist, denn in manchen Ländern ist das Wissen hierzu nicht verbreitet.

Wie fällt Ihre Zwischenbilanz aus?

Flucht ist ein Dauerthema und wird es leider auch bleiben. Der Bedarf an wissenschaftlich abgesicherten Konzepten zur Diagnose und Behandlung von psychischen Erkrankungen bei geflüchteten Menschen ist

groß. Die Fördermaßnahme des BMBF dazu ist daher eine richtig gute Sache und hilft, neue Ansätze in die Breite zu tragen.

BETTER CARE ist ja ein sogenanntes Disseminations- und Implementationsprojekt: Wir hoffen, dass die Menschen in der Praxis – wie beispielsweise niedergelassene Therapeutinnen und Therapeuten oder Mitarbeitende in Jugendhilfeeinrichtungen – die Ergebnisse unserer Arbeit als so hilfreich empfinden, dass sie auch nach Abschluss des Projektes mit dem gestuften Versorgungsmodell weitermachen. Jugendliche, die allein unterwegs sind, sind die verletzlichste Gruppe von Geflüchteten. Wenn wir ihnen helfen, möglichst unbelastet einen Platz in dieser Gesellschaft zu finden, ist das für alle ein Erfolg.

Vielen Dank für das Gespräch!

Originalpublikation:

Rosner, R., Sachser, C., Hornfeck, F., Kilian, R., Kindler, H., Muche, R., Müller, L. R. F., Thielemann, J., Waldmann, T., Ziegenhain, U., Unterhitzberger, J., Pfeiffer, E. (2020). Improving mental health care for unaccompanied young refugees through a stepped care approach versus usual care+: Study protocol of a cluster randomized controlled hybrid effectiveness implementation trial. *Trials*, 21(1), 1013. DOI: [10.1186/s13063-020-04922-x](https://doi.org/10.1186/s13063-020-04922-x)

Ansprechpartnerin:

Prof. Dr. Rita Rosner
Katholische Universität Eichstätt-Ingolstadt
Lehrstuhl für Psychologie I
Klinische und Biologische Psychologie
Ostenstraße 25
85072 Eichstätt
Tel.: 08421 93-21581
E-Mail: rita.rosner@ku.de

Künstliche Intelligenz soll Tricks der Legionellen aufdecken

Legionellen sind Keime, die sich bei bestimmten Temperaturen im Trinkwasser vermehren. Bei immungeschwächten und älteren Menschen können sie lebensbedrohliche Infektionen auslösen. Ein innovatives Softwaretool soll die Diagnose deutlich verbessern.

Angesichts der steigenden Energiepreise scheint es naheliegend, auch die Temperatur des Warmwassers zu senken. Doch wer auf diese Weise Kosten sparen möchte, könnte sich ein ernst zu nehmendes Gesundheitsrisiko ins Haus holen. Denn im Trinkwasser können gefährliche Krankheitserreger wie Legionellen lauern, die sich in warmem Wasser besonders gut vermehren.

Trinken und Händewaschen sind dabei in der Regel kein Problem. Doch über Wassertröpfchen und Sprühnebel, wie sie etwa beim Duschen entstehen, können die Legionellen in die Luft und von dort aus in die Lunge gelangen. Gerade für immungeschwächte und ältere Menschen sind die stäbchenförmigen Bakterien eine Gefahr: Sie können eine schwere Lungenentzündung auslösen, die sogenannte Legionärskrankheit. Jedes Jahr erkranken alleine in Deutschland bis zu 30.000 Menschen daran. In bis zu zehn Prozent der Fälle verläuft die Krankheit tödlich. „Bei der Behandlung der Legionärskrankheit gibt es noch viel Optimierungsbedarf“, sagt Professor Dr. Dominik Heider von der Philipps-Universität Marburg. Der Bioinformatiker und sein Team entwickeln ein Softwaretool, das die Diagnose und Therapie schwerer Legionellen-Infektionen deutlich verbessern soll. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt das Projekt im Rahmen der Förderinitiative „Computational Life Sciences – CompLS“.

Mehr als 300 Virulenzfaktoren

Im Fokus des Forschungsprojektes stehen die sogenannten Virulenzfaktoren der Bakterien. Sie sind es, die die krank machende Wirkung der Bakterien bestimmen, und sie entscheiden darüber, wie gut es dem Erreger gelingt, in den Wirtskörper einzudringen und dort zu überleben. Legionellen gehen dabei



Vermehren sich gut im warmen Wasser: Die stäbchenförmigen Legionellen können gefährliche Lungenentzündungen auslösen.

besonders effektiv und trickreich vor. Als intrazelluläre Bakterien befallen sie ausgerechnet jene Zellen des menschlichen Abwehrsystems, die sie eigentlich unschädlich machen sollten. So sind sie vor deren Angriffen geschützt und können sich zugleich im Inneren der Zellen ungestört vermehren. Legionellen haben im Laufe der Koevolution mit ihren Wirten mehr als 300 solcher Virulenzfaktoren entwickelt, oftmals indem sie Genabschnitte des Wirts in ihr eigenes Genom übernommen haben. Dies macht es ihnen möglich, lebenswichtige Wirtszellfunktionen zu manipulieren und für sich zu nutzen.

Bioinformatiker Heider und sein Team bauen eine Datenbank mit allen bekannten Virulenzfaktoren der insgesamt mehr als 60 Arten von Legionellen auf. „Hintergrund ist, dass die verschiedenen Legionellenstämme über jeweils unterschiedliche Strategien verfügen“, erklärt Heider. Mithilfe der Datensammlung trainieren die Forschenden ein auf Künstlicher Intelligenz (KI) basierendes Diagnosetool. „Dies soll künftig genau bestimmen können, mit welchem Legionellenstamm ein bestimmter Patient oder eine bestimmte

Innovative Software-Tools für Diagnostik und Therapie



In der Patientenversorgung und der klinischen Forschung wächst die Menge an elektronisch verfügbaren Daten rasant. Intelligente Algorithmen können in diesen riesigen Datensätzen versteckte Muster aufspüren. Sie helfen dabei, Zusammenhänge zu erkennen sowie verbesserte Ansätze für die Prävention, Diagnose und Therapie von Krankheiten zu finden. So entwickeln Forschende etwa mit Methoden der Künstlichen Intelligenz innovative Software-Werkzeuge, die den individuellen Krankheitsverlauf vorhersagen sollen und somit passgenaue Therapieempfehlungen liefern können. Mit der Förderinitiative „Computational Life Sciences – CompLS“ treibt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Entwicklung innovativer Softwaretools für die Lebenswissenschaften voran. Einer der Schwerpunkte ist die Nutzung von Methoden der Künstlichen Intelligenz in der Biomedizin. Seit 2018 hat das BMBF bislang rund 42 Millionen Euro für mehr als 60 Forschungsprojekte bereitgestellt.

Patientin infiziert ist und welche Virulenzfaktoren mit welcher Funktion gerade aktiv sind“, so Heider.

KI-Analyse in Echtzeit

Diese Informationen sind entscheidend für die passende, individuell abgestimmte Therapie der Legionärskrankheit. Da die Legionellen sich im Inneren der Wirtszellen verstecken, sind viele gängige Antibiotika wirkungslos. Deshalb ist es wichtig, dass die richtigen Medikamente zum Einsatz kommen. In besonders schweren Fällen ist auch ein Mix mehrerer Wirkstoffe notwendig. In der Praxis könnte das Softwaretool bei der Suche nach der richtigen Medikation zudem wertvolle Zeit einsparen. „Die Patienten-Proben müssten nicht mehr erst im Labor kultiviert werden, sondern würden von der KI in Echtzeit analysiert“, sagt Heider. „Auf dieser Basis könnten die Mediziner dann direkt mit der passgenauen Behandlung beginnen.“

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler rechnen damit, dass ihre Entwicklung in ein paar Jahren einsatzbereit sein wird. Doch sie denken noch einen Schritt weiter: Sollte sich die Software in der



Professor Dr. Dominik Heider

klinischen Praxis bei der Therapie von Legionellen-Infektionen bewähren, könnte sie auch im Kampf gegen andere Krankheitserreger zum Einsatz kommen. Denn sie alle nutzen Virulenzfaktoren, um den Wirtskörper erfolgreich zu infizieren. So könnte das Tool auch neue Angriffspunkte für die Behandlung antibiotikaresistenter Bakterien aufzeigen. „Die krankmachenden Mechanismen der einzelnen Erreger sind zwar sehr unterschiedlich“, sagt Heider. „Aber unsere neu entwickelte KI kann im Prinzip lernen, sie zu erkennen.“

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Dominik Heider
Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße 6
35043 Marburg
Tel.: 06421 28-21579
E-Mail: dominik.heider@uni-marburg.de
www.heiderlab.de

Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung



Alzheimer: Schützende Immunzellen schon Jahrzehnte vor Ausbruch aktiv



Bei Menschen mit genetischer Veranlagung für Alzheimer entfalten die Immunzellen des Gehirns bis zu zwei Jahrzehnte vor dem Auftreten von Demenzsymptomen schützende Wirkung. Diese Erkenntnisse des DZNE bieten Ansatzpunkte für künftige Therapien.

Die Befunde stammen aus der internationalen Langzeitstudie DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network), die sich der genetisch bedingten Variante der Alzheimer-Erkrankung widmet. Etwa ein Prozent aller Menschen mit Alzheimer entwickelt diese Form der Erkrankung, die infolge von Genmutationen von Generation zu Generation vererbt wird.

Anhand von Daten aus DIAN untersuchte jetzt ein Team um den Münchner Molekularbiologen Prof. Dr. Christian Haass den Zusammenhang zwischen der Aktivität der Immunzellen des Gehirns – der sogenannten Mikroglia – und Biomarkern der Alzheimer-Erkrankung. Die Forschenden analysierten hierfür das Nervenwasser und die geistige Leistungsfähigkeit von 248 Teilnehmenden der DIAN-Studie über Jahre hinweg. Darüber hinaus wurden Untersuchungen des Gehirns mittels Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronen-Emissionstomografie (PET) durchgeführt.

Moleküle im Nervenwasser

Der Fokus galt dabei einem Eiweißstoff namens TREM2, der auf der Oberfläche von Mikroglia vorkommt. Teile davon können sich jedoch ablösen und sind dann im Nervenwasser nachweisbar. „Man weiß aus Laborstudien, insbesondere an Mäusen, aber auch aus Studien am Menschen, dass der Spiegel von TREM2 im Nervenwasser die Aktivität der Mikroglia widerspiegelt. Mit dem TREM2-Spiegel wächst auch die schützende Aktivität der Mikroglia. Dieser Messwert ist also eine Art Aktivitätsindikator“, erläutert

Christian Haass, Forschungsgruppenleiter am DZNE und Professor für Biochemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU).

Die Mikroglia wurden lange kritisch gesehen. Man vermutete, dass sie bei einer Alzheimer-Erkrankung hauptsächlich Schaden anrichten, weil sie Entzündungsprozesse befeuern können. „Es mehren sich jedoch die Hinweise dafür, dass die Mikroglia zumindest am Anfang der Erkrankung eine Schutzwirkung haben. Diese Vermutung wird durch unsere aktuellen Daten bestärkt.“

Die Neurologin Dr. Estrella Morenas-Rodríguez, seinerzeit Postdoc-Wissenschaftlerin am DZNE und mittlerweile in Spanien tätig, fügt hinzu: „Wir waren erstmals in der Lage, den Anstieg von TREM2 longitudinal zu messen. Wir haben diesen Biomarker also in mehreren Proben untersucht, die jeweils von denselben Personen stammten und im Abstand von ein oder zwei Jahren entnommen wurden. Damit konnten wir die Entwicklung bestimmter Prozesse im Laufe der Alzheimer-Erkrankung über einen längeren Zeitraum erfassen.“

Lange im Voraus auffällig

Menschen mit einer genetischen Veranlagung für Alzheimer erkranken in der Regel im ähnlichen Alter wie ihre Verwandten mit der gleichen Mutation, die Demenzsymptome bereits aufweisen. Aufgrund dieser Erfahrungswerte konnten die Forschenden



Im Rahmen der aktuellen Studie wurden unter anderem Untersuchungen des Gehirns durchgeführt.

des DZNE den Zeitraum bis zum Ausbruch von Symptomen für alle Studienteilnehmenden individuell abschätzen. Dabei stießen sie auf frühzeitige Anzeichen einer Erkrankung. „Wir haben festgestellt, dass der TREM2-Wert im Nervenwasser bis zu 21 Jahre vor dem geschätzten Ausbruch der Erkrankung ansteigt“, so Haass. „Außerdem haben wir beobachtet, dass bestimmte Prozesse im Gehirn, die für Alzheimer typisch sind, umso langsamer voranschreiten, je schneller der TREM2-Wert im Laufe der Jahre zunimmt. Das können wir aus Biomarkern für bestimmte Proteine ableiten.“

Die Untersuchungen des Gehirns wiesen in eine ähnliche Richtung: Bei Studienteilnehmenden, bei denen der TREM2-Wert rasch anstieg, entwickelten sich die für Alzheimer charakteristischen Ablagerungen sogenannter Amyloid-Proteine langsamer und das Hirnvolumen ging langsamer zurück. „Einer unserer wichtigsten Befunde ist zudem, dass der schnellere TREM2-Anstieg im frühen Stadium der Alzheimer-Krankheit mit einem langsameren kognitiven Abbau einhergeht. Das ist bedeutsam für die Behandlung“, so Morenas-Rodríguez.

Die Forschenden sehen diese Befunde als Beleg dafür, dass die von TREM2 vermittelte Aktivität der Mikroglia eine schützende Wirkung hat. „Nach unserer Ansicht werden die Mikroglia aktiv, sobald sich erste Amyloid-Proteine im Gehirn ablagern. Diesen Vorgang nennt man Seeding“, so Haass. „Die Immunzellen werden also schon in einer sehr frühen Phase der Alzheimer-Erkrankung aktiv, lange bevor sich Auswirkungen auf das Gedächtnis bemerkbar machen.“

Ansatz für neue Therapien

Das Team um Christian Haass forscht schon seit einiger Zeit an Wirkstoffen, um die schützende Wirkung der Mikroglia gezielt zu stärken. Ansatzpunkt ist das auf der Zelloberfläche verankerte TREM2-Molekül. „Wir sind noch in der Laborphase. Die aktuellen Ergebnisse beim Menschen zeigen jedoch, dass die Beeinflussung von TREM2 eine vielversprechende Strategie ist, um neue Optionen gegen Alzheimer zu entwickeln“, so der Wissenschaftler. „In diesem speziellen Fall haben wir zwar die genetisch bedingte Form von Alzheimer untersucht, wir gehen aber davon aus, dass unsere Befunde auch für die sogenannte sporadische Krankheitsvariante relevant sind, die weitaus

häufiger vorkommt. Entscheidend ist sicherlich, dass die Behandlung frühzeitig beginnt. Die heutigen Therapien kommen viel zu spät, um wirklich wirksam zu sein.“

Originalpublikation:

Morenas-Rodriguez, E. et al. (2022). Soluble TREM2 in CSF and its association with other biomarkers and cognition in autosomal-dominant Alzheimer's disease: a longitudinal observational study. *The Lancet Neurology* (2022). DOI: [10.1016/S1474-4422\(22\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00027-8)

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Das DZNE ist ein medizinisches Forschungsinstitut mit bundesweit zehn Standorten. Es widmet sich Erkrankungen des Gehirns und Nervensystems wie Alzheimer, Parkinson und ALS, die mit Demenz, Bewegungsstörungen und anderen schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Gesundheit einhergehen. Ziel des DZNE ist es, neuartige Strategien der Vorsorge, Diagnose, Versorgung und Behandlung zu entwickeln und in die Praxis zu überführen. Dafür kooperiert es mit Universitäten, Universitätskliniken und anderen Institutionen im In- und Ausland.

Das DZNE ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft und gehört zu den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die auf Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) eingerichtet wurden, um Maßnahmen gegen die wichtigsten Volkskrankheiten zu entwickeln. Es wird vom BMBF und von den Ländern gefördert, in denen die Standorte des DZNE angesiedelt sind.

Weitere Informationen im Internet unter www.dzne.de sowie auf Facebook unter [www.dzne.de/facebook](https://www.facebook.com/dzne).

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Christian Haass
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE)
Feodor-Lynen-Straße 17
81377 München
E-Mail: christian.haass@dzne.de

Pressekontakt:

Sabine Hoffmann
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE)
Stabsstelle Kommunikation
Venusberg-Campus 1/99
53127 Bonn
E-Mail: sabine.hoffmann@dzne.de

Asthma: Aufschlussreiche Spuren im Blut



Bei Asthma-Kranken sind bestimmte Immunzellen, die B-Gedächtniszellen, im Blut erhöht. Das haben Forschende des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) herausgefunden. Dies könnte helfen, Entzündungen der kleinen Atemwege leichter festzustellen.

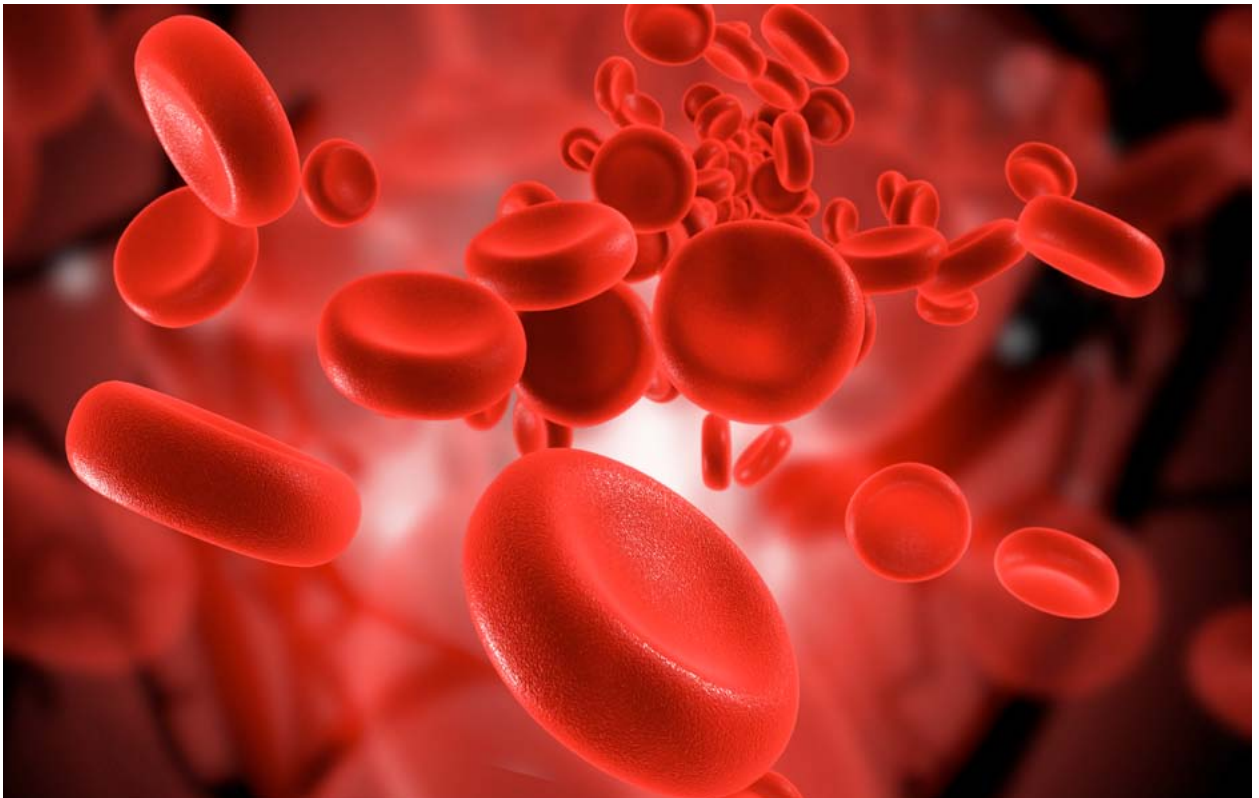
B-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil des menschlichen Immunsystems. Auf der Suche nach Krankheitserregern patrouillieren sie im Blut. Bindet ein Erreger an ein Molekül auf der B-Zell-Oberfläche, werden die Immunzellen aktiviert und produzieren Antikörper, um den Eindringling zu eliminieren. Unreife B-Zellen sind Immunzellen, die noch keinen Kontakt zu einem Krankheitserreger hatten.

Die DZL-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler fanden heraus, dass bei schwerem Asthma weniger unreife B-Zellen im Blut der Patientinnen und Patienten vorhanden sind als bei gesunden Personen. Bei Patienten, die eine verschlechterte Lungenfunktion und entzündete kleine Atemwege aufwiesen, kam besonders häufig eine hoch spezialisierte Form von B-Zellen vor, sogenannte IgA-positive B-Gedächtniszellen. IgA – Immunglobulin A – ist eine

Antikörperklasse, die hauptsächlich bei der Abwehr von Krankheitserregern, die über die Schleimhäute eintreten, eine Rolle spielt. Auch Patientinnen und Patienten mit häufigen Asthmaanfällen wiesen vermehrt IgA-positive B-Gedächtniszellen auf.

Asthma ist mehr als eine Erkrankung

Für ihre vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Untersuchung analysierten die Forschenden klinische Daten und Blutproben von mehr als 180 Patientinnen und Patienten und gesunden Kontrollpersonen des ALL Age Asthma Cohort (ALLIANCE)-Registers. Dieses Register wurde bereits in der ersten Förderperiode des DZL gegründet und umfasst mittlerweile mehr als 1.000 Patientinnen und Patienten sowie gesunde Probandinnen und Probanden aller Altersklassen. Ziel ist es, die Mechanismen der vielen unterschiedlichen Verläufe von



Patrouilleure im Blut: Bei schwerem Asthma finden sich weniger unreife B-Zellen im Blut der Patientinnen und Patienten als bei gesunden Personen.

Wie B-Zellen reifen



B-Zellen entwickeln sich im Knochenmark und wandern von dort ins Blut. Mithilfe spezifischer Rezeptoren auf ihrer Oberfläche können sie Bakterien und Viren erkennen. Sobald ein Krankheitserreger an einen dieser Rezeptoren bindet, werden die B-Zellen aktiviert. Diese Aktivierung ist auch als Reifeprozess bekannt. Er sorgt dafür, dass B-Zellen sich verstärkt teilen. Sie entwickeln sich zu Plasmazellen, die hochspezifische Antikörper produzieren. Die Antikörper binden die Krankheitserreger und leiten so deren Bekämpfung ein. Ein Teil der B-Zellen wandelt sich in B-Gedächtniszellen um. Sie dienen dem Immunsystem als Informationsspeicher. Bei einer erneuten Infektion mit demselben Erreger können sie sich schneller in Plasmazellen verwandeln und die passenden Antikörper produzieren.

Asthmaerkrankungen aufzuklären und so gezielte Diagnosen und Therapien zu ermöglichen. Durch Voruntersuchungen im Tiermodell wusste das Forscherteam bereits, dass eine asthmatische Erkrankung das sogenannte B-Zell-Repertoire im Blut beeinflusst, also wie viele reife und unreife B-Zellen zirkulieren und welche Klassen von Antikörpern sie produzieren.

Immunzellen-Repertoire als Diagnoseoption

Die mit den Patientendaten erzielten Ergebnisse bieten nun die Chance, Entzündungen der kleinen Atemwege anhand des B-Zell-Repertoires zukünftig besser zu erkennen. In diesem Bereich der Lunge gibt es bislang wenig andere Diagnoseoptionen, da eine Probenahme in den fein verzweigten Atemwegen in der Regel unmöglich ist. Die biologische Bedeutung des gefundenen Zusammenhangs zwischen IgA-positiven B-Gedächtniszellen und kleinen Atemwegen muss noch ergründet werden. Nichtsdestotrotz hoffen die Forscherinnen und Forscher, dass ihre Ergebnisse neue Wege für die Asthma-Therapie eröffnen.

Originalpublikationen:

Habener, A., Grychtol, R., Gaedcke, S., et al. (2022). IgA+ memory B cells are significantly increased in patients with asthma and small airways dysfunction [published online ahead of print, 2022 May 20]. *Eur Respir J.* 2022;2102130. DOI: [10.1183/13993003.02130-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.02130-2021)

Habener, A., Happle, C., Grychtol, R., et al. (2022). Regulatory B cells control airway hyperreactivity and lung remodeling in a murine asthma model. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6): 2281-2294.e7. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.09.041](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.041)

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)



Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL e. V.) ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderter Zusammenschluss aus 29 führenden universitären und außeruniversitären Einrichtungen, die sich der Erforschung von Atemwegserkrankungen widmen. Im DZL wird die grundlagen-, krankheits- und patientenorientierte Forschung auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen koordiniert und auf internationalem Spitzenniveau durchgeführt, um so die Translation grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse in neue klinische Konzepte zur Verbesserung der Patientenversorgung zu beschleunigen. Mehr Informationen: www.dzl.de

Pressekontakt:

Deutsches Zentrum für Lungenforschung e.V.
Alina Zidaric
Tel.: 0641 99-46718
E-Mail: contact@dzl.de

Nationale Dekade gegen Krebs



5

Fragen an...

Karin Prien

Die Ministerin für Allgemeine und Berufliche Bildung, Wissenschaft, Forschung und Kultur von Schleswig-Holstein ist Strategiekreismitglied der Nationalen Dekade gegen Krebs. Karin Prien erklärt, wie Patientenbeteiligung praktisch gelebt werden kann.

Frau Prien, Sie sind Mitglied im Strategiekreis der Nationalen Dekade gegen Krebs (NDK). Was hat die Dekade bereits erreicht?

National schon einiges: Aufmerksamkeit, Förderprojekte im Bereich Krebsforschung, ressortübergreifendes Denken und Handeln, Patienteneinbindung. Für Schleswig-Holstein kann ich berichten, dass wir früh – bereits 2019 – im Wissenschaftsministerium einen Beratungskreis Onkologie mit breit aufgestellter Expertise eingerichtet haben. Wir haben Schwerpunkte wie Genomsequenzierung, Patienteneinbindung oder Ernährungsmedizin diskutiert. Nicht nur ich habe dadurch einen guten Einblick erhalten, sondern es haben sich auch neue Verbindungen ergeben. Und nun hoffen wir, im Jahr 2023 gemeinsam mit Hamburg ein Comprehensive Cancer Center im Norden der Republik bei der Deutschen Krebshilfe etablieren zu können, damit im ganzen Bundesgebiet exzellente Krebsforschung und -behandlung in akzeptabler Wohnortnähe zur Verfügung stehen.

Im Jahr 2022 fokussiert die Dekade gegen Krebs besonders auf die Beteiligung von Patientinnen und Patienten in der Krebsforschung. Welche Verbesserung kann dadurch aus Ihrer Sicht geschaffen werden?

Wir haben in Schleswig-Holstein als erster Standort am Universitätsklinikum UKSH in Kiel das vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geförderte Projekt Shared Decision Making in allen Kliniken umgesetzt. Patientinnen und Patienten werden aktiv



Karin Prien, Ministerin für Allgemeine und Berufliche Bildung, Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Schleswig-Holstein und Mitglied im Strategiekreis der Nationalen Dekade gegen Krebs.

in die Therapieentscheidung eingebunden. Wissenschaftlich ist belegt: Diese frühe Einbindung führt zu einer besseren Therapietreue und somit auch zu besseren Ergebnissen.

Neben dieser Einbindung ist die frühe Beteiligung von Krebspatientinnen und -patienten an der Konzeption und Durchführung von Forschungsprojekten und klinischen Studien essenziell. Die Patientenperspektive ist für beide Seiten wichtig! Ich bin sicher, dass über diese Zusammenarbeit auch die Forschenden und behandelnden Ärztinnen und Ärzte den Fokus und ihre Kommunikation verändern werden.

Sie bzw. das Ministerium für Allgemeine und Berufliche Bildung, Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Schleswig-Holstein gehören zu den Unterzeichnern der Allianz für Patientenbeteiligung. Wie wird diese Form von Mitbestimmung in Ihrem Bundesland umgesetzt?

Am UKSH wurde im Jahr 2020 das Universitäre Cancer Center Schleswig-Holstein (UCCSH) gegründet. Geplant ist auch eine sogenannte Cancer Academy für Fort- und Weiterbildung aller Gesundheitsfachberufe. 2022 wurde ein Patientenbeirat installiert. Um die Patientinnen und Patienten noch besser zur aktiven Beteiligung zu befähigen, hat das UCCSH gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) das Patientenkompetenzzentrum Nord gegründet. Am 26. August 2022 ist die erste Schulungsreihe gestartet. Es werden Patientinnen und Patienten in acht Modulen innerhalb von sechs Monaten geschult, sich in die verschiedenen Arbeitsfelder als Patientenbotschafter und -botschafterinnen einbringen zu können. Und auch für die Öffentlichkeitsarbeit der Nationalen Dekade gegen Krebs stellen sich Patientinnen und Patienten aus Schleswig-Holstein mit ihren kurzen Geschichten als Mutmachende zu Verfügung. Diese Art der öffentlichen Präsentation in oder nach einer persönlichen belastenden Situation ist nicht selbstverständlich, davor habe ich großen Respekt.

Bei COVID-19 ist es gelungen, die Bevölkerung für umfangreiche Präventionsmaßnahmen zu gewinnen. Was muss Ihres Erachtens nach passieren, um die Prävention von Krebserkrankungen zu verbessern?

Frühe Aufmerksamkeit – so sagt mir immer wieder die Schleswig-Holsteinische Krebsgesellschaft. Prävention gegen zu viel Sonne muss schon in Kindergarten und Schule einsetzen. Es darf nicht cool sein, Sonnencreme nicht zu nutzen.

Im Sozialausschuss unseres Landtages soll ein Unterausschuss Prävention eingerichtet werden. Ich bin sicher, dass dort auch die Expertise von Zahnmedizin, Allgemeinmedizin und Onkologie vertreten sein werden. Der Europäische Kodex zur Krebsbekämpfung ist kurz, knapp und präzise. Aber wer kennt ihn? In der Fülle von täglichen Informationen müssen wir Wege finden, damit zu den Menschen durchzudringen. Ohne den Zeigefinger zu heben – das ist keine einfache Aufgabe für Wissenschaft und Politik.

Welche Hürden sind dabei die höchsten und wie können sie überwunden werden?

Angst, Bequemlichkeit, Unwissenheit, Ungläubigkeit. Ich kann nur mutmaßen und daher keine perfekte Lösung anbieten. Aber wenn mehr als die Hälfte der Menschen im Laufe ihres Lebens an Krebs erkranken, müssen wir und sie darüber reden. Über einen Herzinfarkt wird geredet, über eine Krebserkrankung oft nur hinter vorgehaltener Hand.

Mediziner und Medizinerinnen aus den Fächern Zahnmedizin, Allgemeinmedizin, Pädiatrie oder Gynäkologie sind der „normale“ erste Kontakt für die Menschen. Sie haben somit die sich stetig wiederholende Aufgabe, auf die Möglichkeit und den Nutzen von Prävention aufmerksam zu machen. Auch in Kindergärten, Schulen und bei Betriebsärzten und -ärztinnen in den Unternehmen muss dieses Thema auf der Agenda stehen. Für diesen nötigen langen Atem brauchen wir die Nationale Dekade gegen Krebs.

Vielen Dank für das Gespräch!

Ansprechpartnerin:

Alexia Parsons
 Bundesministerium für Bildung und Forschung
 Kapelle-Ufer 1
 10117 Berlin
alexia.parsons@bmbf.bund.de
www.dekade-gegen-krebs.de

Impressum

Herausgeber

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

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

Stand

Dezember 2022

Text/Autorinnen und Autoren

DLR Projektträger
Bereich Gesundheit
Ursula Porwol (Leitung Fachkommunikation)
Dr. Bettina Koblenz (Redaktionsleitung)
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: 0228 3821-1265
Fax: 0228 3821-1257
E-Mail: bettina.koblenz@dlr.de

Mitarbeit

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

Gestaltung

wbv Media, Bielefeld; Gerald Halstenberg

Druck

BMBF

Bildnachweis

gilaxia/iStock: Titel; Luchschen/Thinkstock: S. 2; Creative Cat Studio/Adobe Stock: S. 3; privat: S. 4; motortion/Adobe Stock: S. 5; privat: S. 6; peterschreiber.media/Adobe Stock: S. 8; Christian Stein: S. 9; Katarzyna Bialasiewicz/Thinkstock: S. 10; DZNE/Frommann: S. 11; abhijith3747/Adobe: S. 13; enjoynz/Getty Images: S. 15 oben; Frank Peter: S. 15 unten