



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

# Wissen & Forschen

Neues aus der Forschung des UKE



Wir wissen, was zählt

# Wissen - Forschen - Heilen



Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus, Dekan der Medizinischen Fakultät des UKE

## Was bewegt sich derzeit im Bereich der Forschung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)?

„Das UKE hat in den letzten Jahren sein Publikations- und Drittmittelaufkommen kontinuierlich verbessert, letzteres um knapp die Hälfte. Sehr gern weise ich auf unsere internationalen Spitzenpublikationen hin, wie beispielsweise kürzlich zur Skelettbiologie. Besonders gefreut haben wir uns über unseren Erfolg bei der Hamburger Landesexzellenzinitiative mit den drei Forschungsverbänden zu Neurowissenschaften, Strukturbio- logie und Nanotechnologien. Im BIOPHARMA-Wettbewerb des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) war unser NEU<sup>2</sup>-Verbund zur Multiplen-Sklerose-Forschung erfolgreich. Die Deutsche Krebshilfe hat das Hubertus Wald Tumorzentrum - Uni- versitäres Cancer Center Hamburg (UCCH) als ‚Onkologisches Spitzenzentrum‘ ausge- zeichnet. Sehr glücklich sind wir zudem über die Förderung der klinischen Forschergruppe ‚Immunpathogenese und Therapie der Glomerulonephritis (Nierenentzündung)‘ durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).“

## Welches sind die Forschungsschwerpunkte am UKE?

„Gegenwärtig haben wir uns auf fünf interdisziplinäre und für das UKE charakteristische Forschungsfelder fokussiert. Das sind die Neurowissenschaften, die Herz-Kreislauf-Forschung, die Versorgungsforschung, wo das UKE vor allem bei chronischen Erkrankungen bundesweit führend ist, und die Onkologie mit dem UCCH als ‚Onkologisches Spitzenzent- rum‘ sowie der Schwerpunkt Inflammation und Infektion. Darüber hinaus sind wir in der Skelettbiologie hervorragend aufgestellt.“

## Wie lauten die Forschungsziele des UKE?

„Das UKE wird in den nächsten Jahren in die Gruppe der zehn besten deutschen Medizini- schen Fakultäten aufrücken. Das ist unser Ziel. Den Rahmen setzt das von der Hamburger Bürgerschaft verabschiedete Strategiepapier ‚Masterplan Forschung‘ des UKE. Wir wollen das Publikations- und Drittmittelaufkommen steigern und insbesondere DFG-geförderte Sonderforschungsbereiche sowie EU- und BMBF-finanzierte Verbundforschungsvorhaben einwerben, unter anderem in den Neurowissenschaften, Herz-Kreislauf-Forschung sowie Versorgungsforschung. Wichtig ist zudem der zielstrebige Ausbau externer und insbeson- dere internationaler Verbundforschungsaktivitäten. Bei einer künftigen Bundesexzellenzin- initiative wollen wir erfolgreich abschneiden.“

„During the past five years the UKE has continuously increased its publication output and external funding and can report several outstan- ding international publications. Our goal is to become one of the top ten German medical faculties in the coming years. The strategy paper “Masterplan Research” for the UKE passed by the Hamburg Parliament provides the necessary framework.“

... durch  
vernetzte  
Kompetenz:

## Wie profitiert ein Patient, wenn der behandelnde Arzt auch wissenschaftlich arbeitet?

„Als Universitätsklinikum stellen wir sicher, dass medizinische Spitzenforschung ohne Verzögerung in den klinischen Alltag integriert wird. Für unsere Patienten bedeutet dieser uneingeschränkte Zugriff auf neueste Diagnostik und modernste Therapien häufig eine bessere Prognose, weniger Nebenwirkungen und eine raschere Heilung. Im UKE arbeiten etwa 1 100 wissenschaftlich tätige Ärztinnen und Ärzte. Sie sind es gewohnt, den Stand des medizinischen Wissens ständig zu hinterfragen und weiterzuentwickeln. Um ihre Arbeit zu optimieren, hat das UKE strukturell und baulich hervorragende Voraussetzungen geschaffen. Das Neue Klinikum ermöglicht klinische Forschung patientennah auf den Stationen und in den Ambulanzen. Gleichzeitig haben wir mit dem Campus Forschung optimale Voraussetzung für medizinische Grundlagenforschung geschaffen. Forschung und Krankenversorgung rücken noch enger zusammen – im Interesse einer besseren Medizin für unsere Patienten.“



Prof. Dr. Jörg F. Debatin, Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender des UKE

## Welche Schwerpunkte setzt das UKE in der Krankenversorgung?

„Seit sechs Jahren verfolgt das UKE konsequent eine Strategie der Stärkung von Schwerpunkten. Diese liegen vor allem in der komplexen Hochleistungs-Medizin. Um schwere Erkrankungen zu behandeln und komplexe Operationen durchzuführen, bedarf es der Zusammenarbeit verschiedenster Spezialisten. Das UKE hat dafür als eine der ersten Kliniken in Deutschland die strukturellen Voraussetzungen geschaffen. Jeder Patient erhält unter Hinzuziehen des Fachwissens aller relevanten Experten eine individuell optimierte Therapie. Das gilt für unser Universitäres Herzzentrum ebenso wie für das Hubertus Wald Tumorzentrum, das jüngst von der Deutschen Krebshilfe als ‚Onkologisches Spitzenzentrum‘ ausgezeichnet wurde. Weitere Schwerpunkte sind die Kindermedizin und die Transplantationsmedizin sowie die Behandlung von Erkrankungen des neurologischen Systems.“

## Wie finanziert das UKE seine Spitzenforschung?

„Spitzenforschung und Spitzenmedizin sind teuer! Als Klinikum der Maximalversorgung finanziert sich das UKE im Bereich der Krankenversorgung über die Krankenkassen. Hier ist es unser Ehrgeiz, so zu wirtschaften, dass die Erlöse auskömmlich sind. Nach sechs Jahren kontinuierlicher Effizienzsteigerung hat das UKE dieses Ziel im laufenden Jahr erreicht und damit den im Jahr 2004 begonnenen Sanierungsprozess erfolgreich abgeschlossen. Die Forschung wird über staatliche Zuschüsse und sogenannte Drittmittel finanziert. Letztere kommen von Förderinstitutionen wie der Deutschen Forschungsgemeinschaft oder der Europäischen Union, von privaten Stiftungen wie der Werner Otto Stiftung oder der Hubertus Wald Stiftung und von industriellen Forschungspartnern, mit denen gemeinsam neue Geräte oder Verfahren entwickelt werden. Diese Ressourcen allein würden jedoch vieles von dem, was wir heute bereits realisiert haben und künftig realisieren wollen, nicht ermöglichen. Ähnlich wie in den Vereinigten Staaten ist auch unsere Forschung zunehmend angewiesen auf die Unterstützung von Freunden und Förderern. Für eine noch bessere Medizin brauchen wir Ihr Engagement!“

„Approximately 1 100 doctors are involved in research work at the UKE. Questioning continually and advancing the state of the art in medicine are routine for them. To optimise their work, the UKE has created excellent organisational and structural conditions. The New Hospital allows point-of-care clinical research on wards and in outpatient clinics. At the same time we have created optimal conditions for basic medical research with our new Research Campus. Patient care and research have moved even closer together: in the interest of better medicine for our patients.“

# Das UKE.



Alexander Busl, Fördererbetreuung und Fundraising

## Warum sind die Wissenschaftler am UKE auf Förderer und Sponsoren angewiesen?

„Wissenschaftliche Durchbrüche in der Medizin sind immer Erfolge exzellenter Arbeit in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Öffentliche Mittel sichern zwar die Arbeitsbasis, aber erst durch zusätzliche Investitionen in Personal und Sachmittel können unsere Wissenschaftler auf international anerkannt hohem Niveau arbeiten und wirken. Für ihre Erfolge ist das UKE auf zusätzliche finanzielle Unterstützung von privaten Spendern und fördernden Institutionen angewiesen.“

## Was konnte durch privates oder Firmenengagement jüngst bewirkt werden?

„Nach Erscheinen des ersten Forschungsmagazins ist ein Hamburger Ehepaar auf die Stabsstelle Fördererbetreuung und Fundraising mit dem Wunsch zugekommen, zur nachhaltigen Unterstützung von zwei der beschriebenen Themen eine eigene Stiftung ins Leben zu rufen. Nach intensiven Beratungen konnte die Stiftungsurkunde vor wenigen Tagen unterzeichnet werden und wird nun – mit einem sechsstelligen Vermögen ausgestattet – ihre fördernde Arbeit aufnehmen. Dank dauerhafter Stiftungsgelder können die beteiligten Wissenschaftler ihre Forschungsaktivitäten ausbauen und auf eine sichere Finanzierung vertrauen.“

## Was kann ich tun, wenn ich selbst ein Freund und Förderer des UKE werden möchte?

„Die Stabsstelle Fördererbetreuung und Fundraising versteht sich als Brückenbauer zwischen Privatpersonen und fördernden Unternehmen auf der einen Seite und dem UKE mit seinen erfahrenen und qualifizierten Wissenschaftlern und Medizinern – und all ihren außergewöhnlichen Forschungsaktivitäten – auf der anderen. Wir beraten Sie unverbindlich und seriös zu Möglichkeiten, das UKE fördernd zu unterstützen: ob mit einer Geldspende, mit der Gründung einer Stiftung oder auch bei testamentarischen Überlegungen, wenn Sie das UKE mit einem Nachlass oder einem Vermächtnis von Todes wegen bedenken möchten. Sie können mich jederzeit anrufen.“

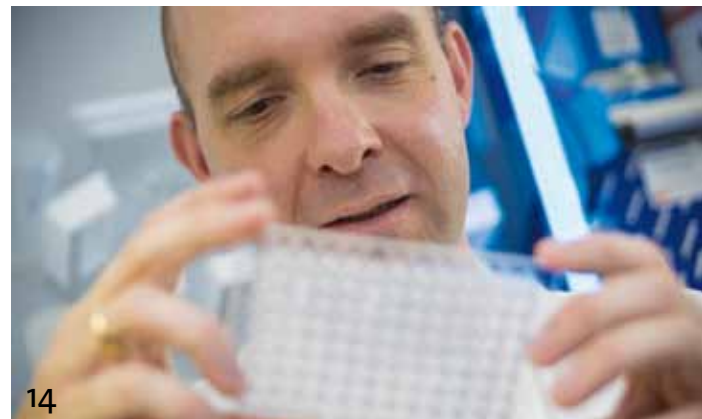
Kontakt: Alexander Busl, Fördererbetreuung und Fundraising des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Telefon: 0 40 - 74 10 - 5 83 84, E-Mail: a.busl@uke.de

„Scientific breakthroughs in medicine are always the result of excellent work in research, teaching and patient care. To achieve continuous progress, a university medical center like the UKE needs the financial support of private donors and institutions. I advise interested parties on ways to support the UKE: for example with a financial donation, by establishing a foundation or through will considerations.“

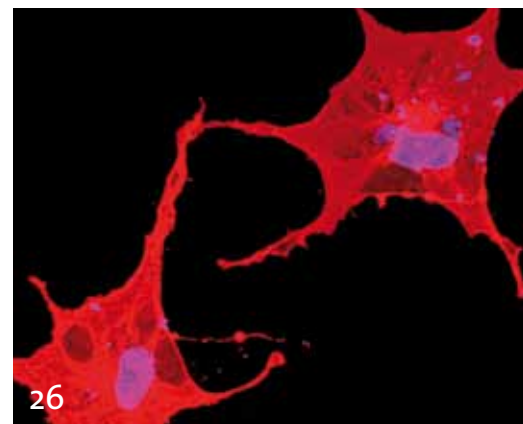


# Inhalt

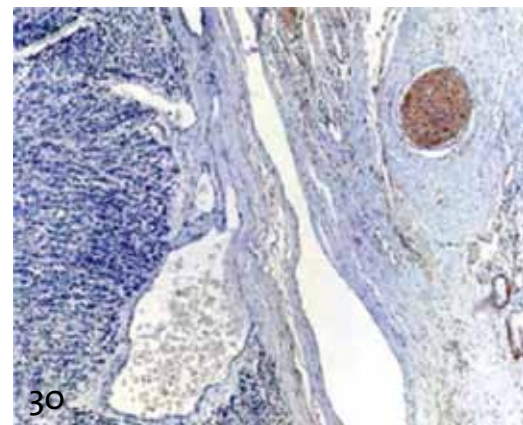
- 3 Editorials**
- 8 Inhaltsverzeichnis**
- 10 Gegen den Trend**  
Das Programm „CAN Stop“ bietet Hilfe für Mädchen und Jungen, die von problematischem Cannabis-Konsum loskommen wollen.
- 14 Der kleine Unterschied**  
UKE-Forscher arbeiten mit an der Entwicklung von Impfstoffen, um die Immunabwehr im Kampf gegen Tumorzellen zu unterstützen.
- 18 Das große Ziel**  
Eppendorfer Forscher sind der Rolle des Immunsystems nach einem Schlaganfall auf der Spur.
- 22 Vorsicht, zerbrechlich!**  
Eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem Schütteltrauma, einer der häufigsten Todesursachen im Säuglings- und Kleinkindalter.
- 26 Der Neue im Orchester**  
UKE-Wissenschaftler haben einen bisher unbekanntem Ionenkanal entdeckt. Der Weg für die medikamentöse Behandlung von Herzrhythmusstörungen ist bereitet.
- 30 Ein eindeutiger Faktor**  
Ein Molekül als Ausweis für seltene Tumoren im Magen-Darm-Trakt – Glücksfall für die Diagnostik.



14



26



30



34

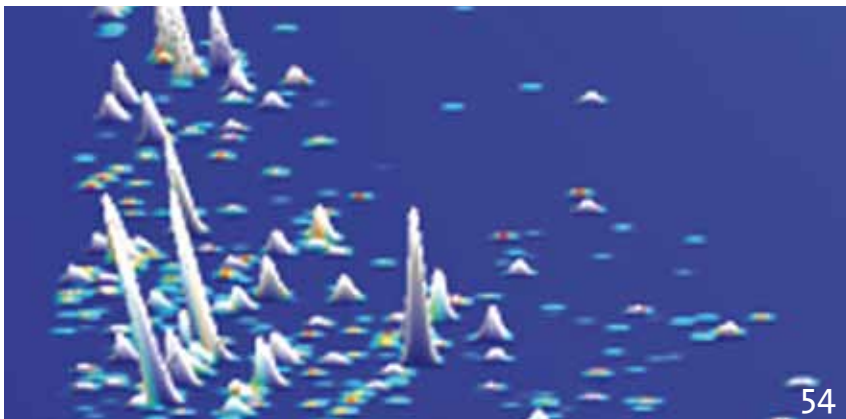




42



46



54

### 34 Gemeinsam unverträglich

Vor allem alte Menschen leiden oft an mehreren Krankheiten. Schädliche Wechselwirkungen von Medikamenten inklusive. UKE-Versorgungsforscher arbeiten an Leitlinien.

### 38 Gezielter Angriff

Der Hamburger Prostatakarzinom-Chip eröffnet Perspektiven für neue Therapien.

### 42 Mund auf!

Die Alterszahnmedizin ist ein Gebiet mit wachsender Bedeutung. UKE-Mediziner Reißmann und seine Studierenden besuchen Pflegebedürftige in Heimen.

### 46 Die Farbe grün

Je früher Tumoren im Mund, Rachen oder Kehlkopf erkannt werden, desto besser. Ein von UKE-Wissenschaftlern mit entwickeltes Verfahren ermöglicht eine weit kontrastreichere Darstellung der Schleimhäute als bisher möglich.

### 50 Böse Saat

UKE-Forscher versuchen, den Prozess der Metastasenbildung zu entschlüsseln.

### 54 Andere Muster

Rund 60 Prozent aller Demenzpatienten sind an Alzheimer erkrankt. Eine UKE-Arbeitsgruppe entwickelt eine völlig neue Methode für eine frühe Diagnostik.

### 58 Freunde und Förderer 2009



Bereits in den laufenden Studien des Projekts „CAN Stop“ können über 230 abhängige Jugendliche betreut werden.

# Gegen den Trend

Jungen und Mädchen, die von problematischem Cannabis-Konsum loskommen wollten, fanden bislang nur wenig Hilfe in ihrem unmittelbaren Umfeld. Diesen Missstand behebt das niedrig-schwellige Programm „CAN Stop“.

**P**arty, 21:00 Uhr. „Mit Freunden eine Bong geraucht. Haben uns gemeinsam richtig zugeknallt. Irgendwie war ich dann ziemlich blöd drauf und ängstlich.“ Zu Hause, 23:00 Uhr. „Konnte nicht einschlafen. Fühle mich einsam und allein. Mit Joint klappt es bestimmt.“

Wie dieser 16-jährige Junge aus Hannover, der seine Erfahrung mit der Droge Cannabis seinem Tagebuch anvertraut, machen viele Kinder und Jugendliche in Deutschland Erfahrungen mit diesem Rauschmittel.

Cannabis – so lautet der wissenschaftliche Name der Pflanzengattung Hanf – gilt fälschlicherweise als vergleichsweise harmlose Substanz. Doch ein Missbrauch des Rauschmittels kann Körper und Psyche nachhaltig schädigen. Angstzustände, depressive Verstimmungen sowie >>>



„ Diejenigen, die regelmäßig Cannabis zu sich nehmen, konsumieren immer häufiger und immer intensiver. Und sie steigen früher in einen schädlichen Konsum ein. Zur Entwarnung gibt es keinen Anlass.“

Prof. Dr. Rainer Thomasius



Dieser Projekt-Flyer soll betroffene Jugendliche ansprechen. Ein Drittel der 18- bis 19-Jährigen hat Erfahrungen mit Cannabis.

## Adolescent Addiction

The drug cannabis is falsely presumed to be a relatively harmless substance. Especially in adolescents consumption can lead to depressive moods, anxiety states as well as concentration and motivation disorders. Dependence on the drug can develop more quickly than in adults. The aim of the „CAN Stop“ programme developed by the German Center for Substance Abuse in Childhood and Adolescence at the UKE, which has been scientifically reviewed for its effectiveness, is to show adolescents simple ways to overcome their dependence.

Konzentrations- und Motivationsprobleme sind nur einige der unerwünschten Folgen häufigen „Kiffens.“ Da das Gehirn sich während der Pubertät verändert, ist es empfindsamer für die Wirkung der Droge. Es kommt deutlich leichter zu einer Abhängigkeit als im Erwachsenenalter.

Jungen oder Mädchen, die von einem problematischen Cannabis-Konsum loskommen wollten, fanden bislang nur wenige Hilfen in ihrem unmittelbaren Umfeld. Diesen Missstand soll ein wissenschaftlich begleitetes Programm beheben, das vom Deutschen Zentrum für Suchtfragen des Kindes- und Jugendalters (DZSKJ) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) entwickelt wurde.

Das Team um Prof. Dr. Rainer Thomasius,



„Möglichst viele Jugendliche erreichen.“

us, Ärztlicher Leiter des DZSKJ, hatte schon seit längerer Zeit beobachtet, dass weder Jugendhilfe noch Suchthilfe auf die Arbeit mit minderjährigen Cannabis-Abhängigen eingestellt waren. „Diese Jugendlichen fielen bisher durch alle Maschen“, sagt Prof. Dr. Thomasius. Er setzte alles daran, ein Forschungsprojekt auf die Beine zu stellen, das sich junger Cannabis-Konsumenten annimmt und ihnen unkompliziert Möglichkeiten aufzeigt, ohne das Rauschmittel zu leben. Das Ergebnis ist „CAN Stop“, ein Gruppenprogramm für 14- bis 21-Jährige, das innerhalb von drei Jahren erprobt, auf Wirksamkeit überprüft und bundesweit umgesetzt werden soll. Projektleiter sind Dr. Christiane Baldus (DZSKJ) und Dr. Olaf Reis (Universität Rostock).

### „Finde Deine Stärken“

Der Handlungsbedarf ist nach Ansicht von Thomasius größer denn je. Zwar nimmt die Zahl der Jugendlichen ab, die Cannabis rauchen und in Form von Keksen oder in Tee aufgelöst zu sich nehmen. Aber dafür gibt es neue, alarmierende Tendenzen.

„Diejenigen, die regelmäßig Cannabis zu sich nehmen, konsumieren immer häufiger und intensiver. Und sie steigen früher in einen schädlichen Konsum ein“, sagt der



Das Projekt-Team aus Rostock und Hamburg: Dipl. Psych. Alejandra Miranda, Dipl. Psych. Nina Weymann, Dipl. Psych. Kerstin Moré, Dr. phil. Dipl. Psych. Christiane Baldus, Dr. phil. Dipl. Psych. Olaf Reis und Prof. Dr. Rainer Thomasius (von links).

Suchtexperte. „Zur Entwarnung gibt es keinen Anlass. Der Trend ist ungebrochen.“

Im Rahmen der Studie sollen mehr als 230 Jugendliche und junge Erwachsene durch „CAN Stop“ betreut werden. Das Projekt, das gemeinsam mit der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der Universität Rostock umgesetzt wird, erhält Mittel des Bundesgesundheitsministeriums. Zu den Orten, an denen es derzeit erprobt wird, gehören Einrichtungen der Jugend- und Suchthilfe sowie Jugendhaftanstalten. Für das Training ist keine psychologische oder psychotherapeutische Ausbildung erforderlich, sondern vor allem pädagogische Kompetenz. Daher ist das Programm etwa auch in Beratungsstellen oder Jugendzentren einsetzbar. Die acht Sitzungen beschäftigen sich mit Themen wie „Finde Deine Stärken“, „Express your Emotions“ und „Just say no.“

### Reflexion im Tagebuch

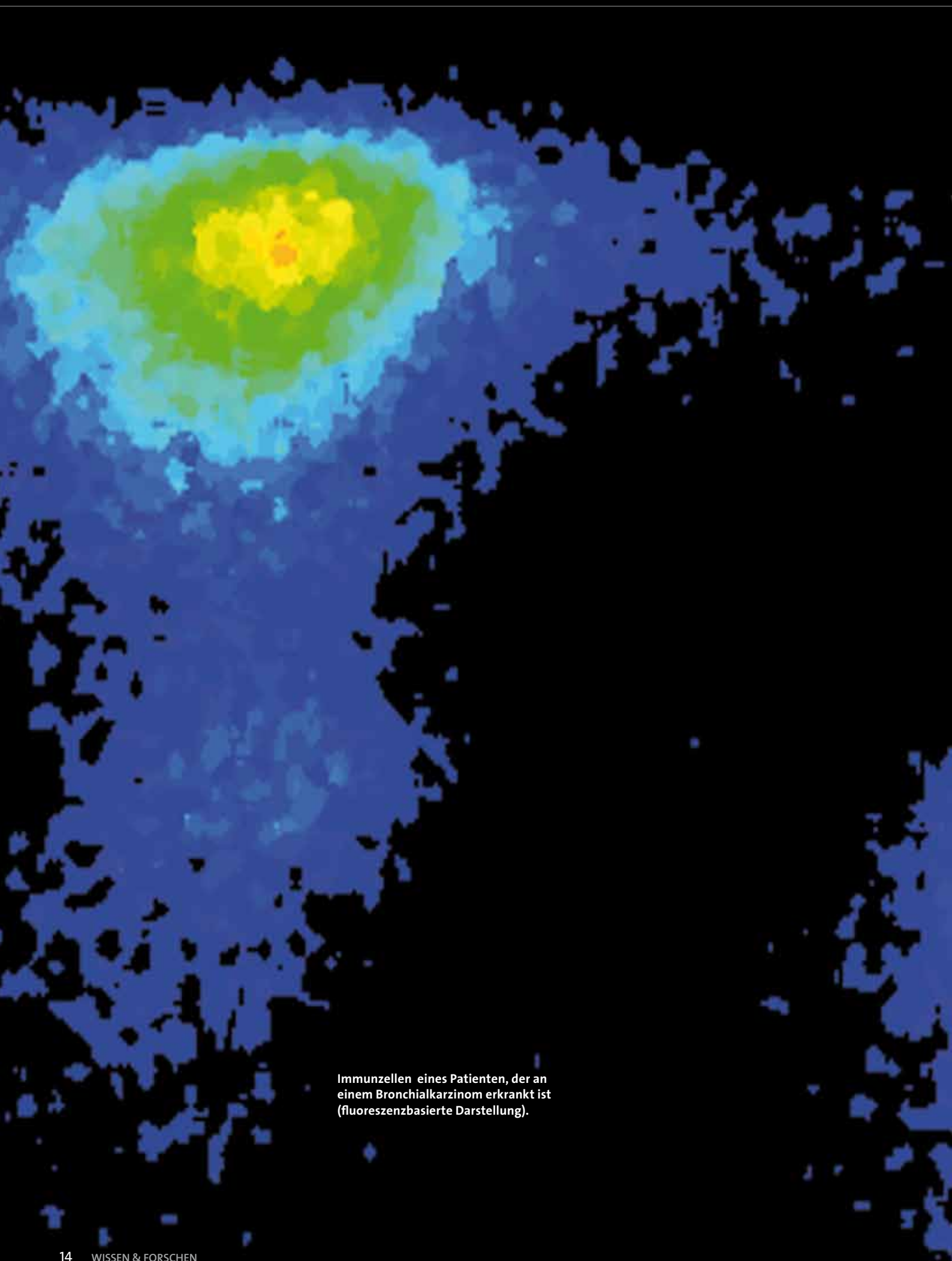
Die Trainer richten sich dabei nach einem klar strukturierten Handbuch. Ihnen ist wichtig, eine vertrauensvolle Beziehung zu den Jugendlichen aufzubauen, sie zum Cannabis-Verzicht zu motivieren, ein positives Selbstbild zu fördern und den Teilnehmern Strategien an die Hand zu geben,

wie sie ihren konsumierenden Freunden künftig widerstehen können.

Zentrales Element von CAN Stop ist ein über 60 Seiten starkes Tagebuch. Darin halten die Jugendlichen die Umstände ihres Konsums detailliert fest. Etwa, wann und mit wem sie einen Joint geraucht und wie sie sich in dieser Situation gefühlt haben. Damit sollen die Jugendlichen ihre Verhaltensmuster besser verstehen und lernen, Risikosituationen gezielt zu umgehen. Ein „Cannabis-Quiz“ mit 15 Fragen und vielfältiges Anschauungsmaterial dienen dazu, ihr Wissen über Gesundheitsrisiken auszubauen. Nach den acht Sitzungen werden die Teilnehmer zur Wirksamkeit von „CAN Stop“ befragt. Sechs Monate später erheben die Forscher noch einmal, ob die Teilnehmer rückfällig geworden sind oder ihren Konsum weiter vermindert haben. An der Evaluation des Programms beteiligen sich 29 Einrichtungen aus fünf Bundesländern. „Wir wollen mit unserem Projekt möglichst viele Jugendliche erreichen. Besonders diejenigen, die als Kind schon verhaltensauffällig waren oder aus suchtbelasteten Familien kommen“, sagt Prof. Thomasius. „Sie brauchen mehr Unterstützung als bisher auf ihrem Weg zu einem drogenfreien Leben.“

### Ins Gehirn

Die Cannabispflanze ist ein Hanfgewächs mit dem Hauptwirkstoff Tetrahydrocannabinol (THC). Cannabis wird als Rauschmittel in drei Arten gehandelt: als Marihuana, als Haschisch und als Haschischöl. Das THC gelangt beim Rauchen von Joints über die Blutgefäße der Lungenoberfläche direkt ins Blut und wird durch den Blutstrom ins Gehirn transportiert. Die Wirkung tritt unmittelbar ein, obwohl das Rauchen von Joints als eher milde Konsumform gilt. Eine stärkere Wirkung erreichen Konsumenten mit Hilfe spezieller Rauchgeräte wie etwa Wasserpfeifen und Bong.



Immunzellen eines Patienten, der an einem Bronchialkarzinom erkrankt ist (fluoreszenzbasierte Darstellung).



# Der kleine Unterschied

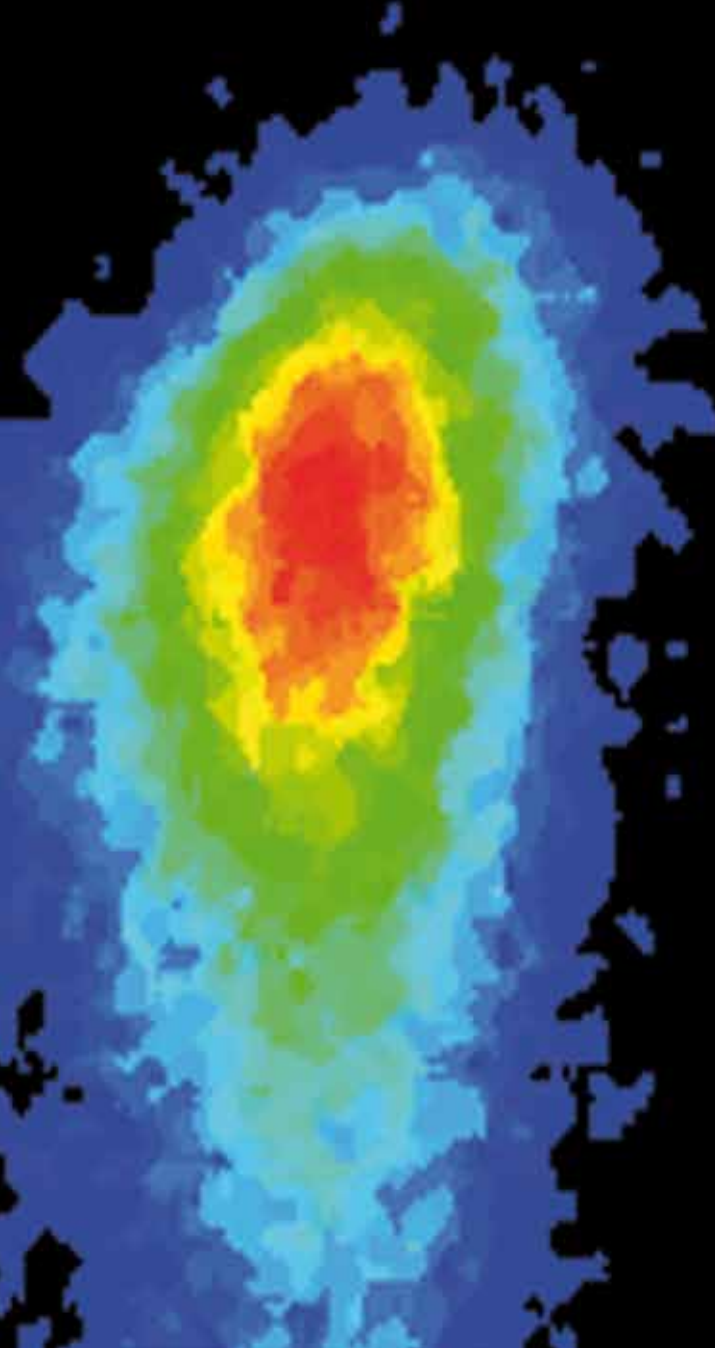
Zelle ist Zelle.

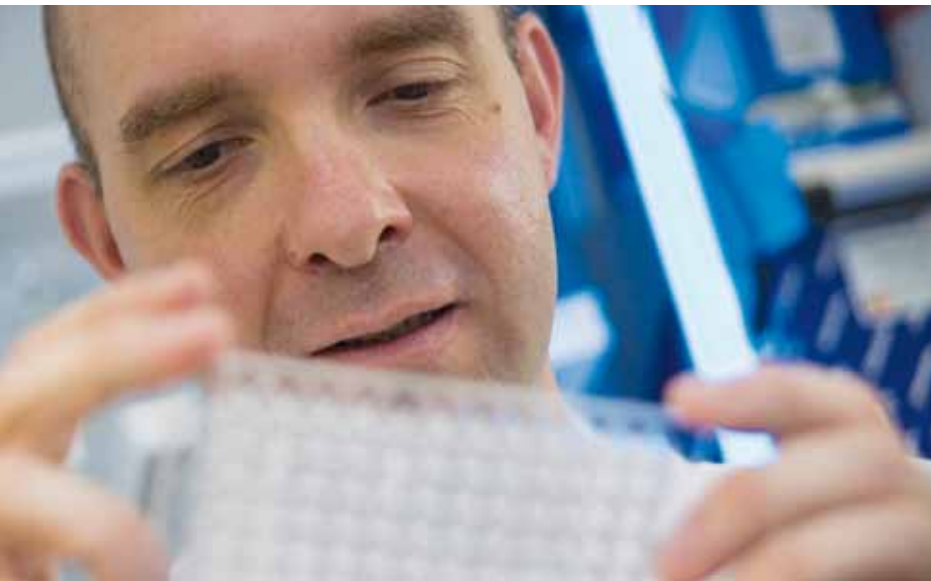
Das dachten Krebsforscher auf der ganzen Welt lange Zeit.

Doch die Immunabwehr kann gezielt Tumorzellen bekämpfen.

Umso mehr, wenn ihr dabei geholfen wird. Zum Beispiel durch eine Impfung. Auch Forscher des UKE arbeiten daran. Die Erfolgsaussichten sind groß.

>>>





Dr. Djordje Atanackovic überprüft, inwiefern die Immunzellen eines Patienten durch eine Tumorstimulation stimuliert wurden.

## Cancer vaccines

The immune system recognises tumour cells as foreign and can fight them. Researchers are now convinced of this. Previous study results also show that the immune system can be activated by a vaccination to fight a tumour more aggressively than before. At the UKE the Tumour Immunology Group headed by Dr. Djordje Atanackovic is working on approaches for cancer immunotherapy. His group is looking for so-called target structures on cancer cells that could be starting points for immunotherapy. In collaboration with the international Ludwig Institute for Cancer Research in New York, the Hamburg scientists have already identified several interesting target structures.

Wenn bösartige Zellen entstehen, ist das Immunsystem wachsam. Davon ging vor gut 110 Jahren schon einmal der Forscher Paul Ehrlich aus. Doch das Pendel der Erkenntnis schlug im Laufe der folgenden Jahrzehnte mal in die eine, mal in die andere Richtung. Heute ist die Forscherwelt überzeugt: Das Immunsystem kann Tumoren grundsätzlich erkennen und bekämpfen. Allerdings ist der Widerstand gegen den aggressiven Eindringling bei Erkrankten offenbar nicht vehement genug.

„Hier setzt die Forschung derzeit an“, erklärt Dr. Djordje Atanackovic, Leiter der Arbeitsgruppe für Tumorummunologie der Klinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation des UKE. „Wir wollen das Immunsystem in seinem Widerstand gegen einen Tumor unterstützen – und damit dem Patienten mit geringeren Nebenwirkungen helfen, als herkömmliche Therapien es tun.“

Seine Arbeitsgruppe sucht auf Krebszellen nach so genannten Zielstrukturen, die Ansatzpunkte für Immuntherapien bieten könnten. Diese Suche ist aufwändig: Tumorzellen tragen im Vergleich zu Viren, Bakterien oder Pilzen sehr viele Merkmale des Gewebes, aus dem sie ursprünglich

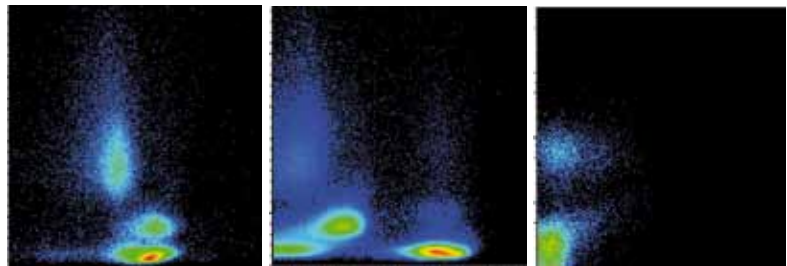
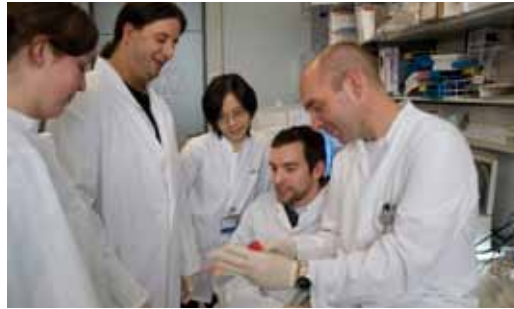
„Unsere bisherigen Studienergebnisse zeigen, dass das Immunsystem durch eine Impfung aktiviert werden kann, den Tumor stärker als zuvor einzudämmen.“

Dr. Djordje Atanackovic

stammen. Zudem verfügen Tumorzellen über „unzählige Mechanismen, sich zu verändern“, erklärt Atanackovic. Die Hamburger Arbeitsgruppe hat in Zusammenarbeit mit dem Internationalen Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) in New York bereits mehrere interessante Zielstrukturen ausfindig gemacht. „Wir identifizieren Moleküle, die in normalem Gewebe möglichst eingeschränkt vorkommen, leicht durch das Immunsystem erreichbar sind und im Tumor in breitflächiger Weise vorzufinden sind“, erklärt Dr. Atanackovic.

„Dann prüfen wir, ob das Protein eine wichtige Funktion für das Überleben beziehungsweise Fortschreiten des Tumors hat, weil wir denken, dass dies bei ‚idealen‘ Zielstrukturen der Fall sein sollte“, erläutert er weiter. In einem weiteren Schritt ermitteln die Forscher dann, ob der Patient spontane Antikörper- beziehungsweise T-Zell-vermittelte Immunreaktionen gegen das betreffende Protein aufweist. „Solche neuen Studienkonzepte, die Laborergebnisse für den Patienten verfügbar machen, sind wichtige Elemente der Arbeit unseres Universitären Cancer Centers“, sagt Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Direktor des Hubertus Wald Tumorzentrums – Univer-

Forschen gemeinsam für neue Immuntherapien (von links): Sabrina Meyer, York Hildebrandt, Dr. Yanran Cao, Tim Luetkens und Arbeitsgruppenleiter Dr. Djordje Atanackovic



Diese Immunzellen eines Patienten mit Bronchialkarzinom können im Rahmen von Immuntherapien gezielt verändert und eingesetzt werden.

sitäres Cancer Center Hamburg (UCCH).

„Wesentlich ist, dass ein Zielprotein bei vielen Patienten mit derselben Krebserkrankung vorhanden ist“, erklärt Atanackovic. Ein solches mit Unterstützung der Hamburger identifiziertes Zielprotein ist das so genannte Mage-3 Protein. Es wurde bei einer Vielzahl von Bronchialkarzinom-Patienten nachgewiesen. Die erfolgversprechenden Laborergebnisse werden bereits in einer der klinischen Studien getestet, in der die Arbeitsgruppe um Atanackovic derzeit Impfstoffe gegen Krebs testet.

### Klinische Studien erfolgreich

Für diese eine Studie wurden beispielsweise mehrere Patienten geimpft, die an Lungenkrebs erkrankt sind. Auf mögliche Studienteilnehmer wird Atanackovic in den Interdisziplinären Tumorboards des UCCH aufmerksam. Hier treffen sich mehrmals wöchentlich bis zu zwei Dutzend Fachärzte unterschiedlicher Fachrichtungen. Sie begutachten jeden Fall gemeinsam, um die bestmögliche Behandlung für die Krebspatienten zu finden.

Eine Impfung zur Stärkung der Immunabwehr ist dabei nicht in jedem Fall die beste Option. Denn eine solche Impfung gegen Krebs kann derzeit keinesfalls in

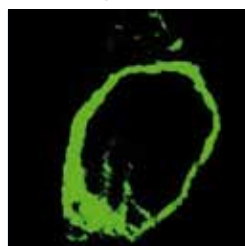
einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu einer Heilung führen.


„Unsere bisherigen Studienergebnisse zeigen, dass das Immunsystem durch eine Impfung aktiviert werden kann, den Tumor stärker als zuvor einzudämmen. Das ist ein großer Erfolg“, sagt Atanackovic.

Nichtsdestotrotz sind viele Fragen offen, zum Beispiel die nach den Mechanismen des Tumors, einer Immunantwort auszuweichen. „Wir untersuchen, wie es dem Tumor zu oft gelingen kann, die positiven Effekte des Immunsystems zu untergraben und seiner Kontrolle zu entkommen. Aus diesen Erkenntnissen wollen wir lernen, um künftige Immuntherapien zu optimieren.“

In Deutschland kooperiert die Arbeitsgruppe mit Prof. Dr. Elke Jäger aus der Klinik für Onkologie und Hämatologie am Krankenhaus Nordwest in Frankfurt. International arbeiten die Hamburger unter anderem mit Prof. Dr. Alexander Knuth von der Klinik für Onkologie des Universitätsspitals Zürich zusammen. Wichtigster Kooperationspartner ist das renommierte internationale Ludwig Institute for Cancer Research und darin das von Dr. Lloyd Old geleitete Labor unter dem Dach des New Yorker Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers.

Der „grüne Ring“ entspricht der Plasmamembran einer Zelle, nachdem ein Protein gefärbt wurde, das sich als Zielstruktur für immuntherapeutische Ansätze auf Leukämiezellen eignet. Dass sich das Protein eignet, wurde von der UKE-Arbeitsgruppe entdeckt. (Mikroskopbild).





Eines der größten Probleme nach einem Schlaganfall ist die bleibende Funktionsstörung einer Hand. Hier werden Patienten nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen systematisch trainiert, um die Handfunktion wiederzuerlangen. Dabei kommen zunehmend auch moderne Technologien wie Hirnstimulation und sogenannte Orthesen zum Einsatz.





# Das große Ziel

UKE-Forscher sind der Rolle des Immunsystems nach einem Schlaganfall auf der Spur. Auch in der Therapie eröffnen sich neue Perspektiven: Schon verloren geglaubte Sprach- und Koordinationsfähigkeiten werden reaktiviert. 20 Prozent der Schlaganfallpatienten sind unter 45 Jahre alt. >>>



Innovation in Klinik und Forschung: Prof. Dr. Christian Gerloff (im Bild) und sein Team leiten eine europaweite multizentristische Studie, in der Patienten mit transkranieller Gleichstromstimulation der Hirnrinde behandelt werden, um die Regeneration des Gehirns zu verbessern.

## Stroke

There are many myths surrounding stroke, a common disease. The notion is widespread that doctors can effectively treat it and that it affects mainly older people. „In the past years 20 percent of our patients were under 45“, said Prof. Christian Gerloff, Director of the Neurology Department and Clinic of the UKE. The scientist, one of the most distinguished European stroke researchers, is investigating an exciting phenomenon: the previously fully underestimated role of the immune system in development of tissue damage.

Es gibt viele Mythen über die Volkskrankheit Schlaganfall. Weit verbreitet ist etwa der Irrglaube, dass die Erkrankung inzwischen kaum noch tödlich verläuft, dass die Ärzte sie therapeutisch im Griff haben. Das ist genauso falsch wie die Vorstellung, dass nur alte Menschen einen Schlaganfall erleiden.

„Im vergangenen Jahr waren 20 Prozent unserer Patienten unter 45 Jahre alt“, sagt Prof. Dr. Christian Gerloff, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie des UKE. „Ich wurde vor kurzem von der 7-jährigen Tochter eines Patienten gefragt, ob ihr Papa je wieder sprechen wird. Das geht unter die Haut. Das ist die Realität.“

Ein Jahr nach einem Schlaganfall sind 40 Prozent der Patienten verstorben. Zwei Drittel der Überlebenden leiden an belastenden Behinderungen und werden nie wieder einen Beruf ausüben können.

Prof. Gerloff kämpft nicht nur dafür, dass die Bevölkerung besser über die Krankheit aufgeklärt wird. Er ist gleichzeitig einer der profiliertesten Wissenschaftler, die derzeit in Europa die Mechanismen und die Therapie des Schlaganfalls erforschen.

„Meine Vision ist die stadiengerechte, individualisierte Behandlung“, sagt der Mediziner. Das bedeutet: Der Patient soll zeitlich abgestufte und auf ihn persönlich zugeschnittene Medikamente und Therapien erhalten – je nachdem, wie viele Minuten, Stunden oder Tage zwischen dem Schlaganfall und dem Behandlungsbeginn schon verstrichen sind. Denn ein Schlaganfall verläuft in vielen verschiedenen Phasen.

Durch eine solch neue Herangehensweise erhöhen sich die Chancen auf eine komplette Wiederherstellung der Hirnfunktion, hofft Gerloff. „Dieses langfristige Ziel kann aber nur erreicht werden, wenn die Forschung im Labor und in der Klinik sowie die Übertragung der Ergebnisse ans Patientenbett optimal ineinander greifen“, sagt der Neurologe. Das UKE biete dafür beste Voraussetzungen: „Wir profitieren enorm davon, dass wir hier alles an einem

Ort vereint haben: experimentelle Forschung, experimentelle Labore, Akutpatienten und Patienten, die im Anschluss an die Akutbehandlung Hilfe bei uns suchen, weil die Erholung ins Stocken geraten ist.“ Die Patienten werden am UKE in der „Stroke Unit“ behandelt, einer speziellen Schlaganfallstation mit zwölf zertifizierten Betten.

### Immunreaktion belastet Gehirn

Ursache der meisten Schlaganfälle ist eine Verstopfung der Arterien, die das Gehirn versorgen. Die Blockade unterbricht die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Denkkorgans. Nervengewebe stirbt ab – vielleicht für immer. Prof. Gerloff und sein Mitarbeiter Priv.-Doz. Dr. Tim Magnus wollen deshalb herausfinden, wie Teile des angegriffenen Gewebes gerettet werden können. Sie sind einem spannenden Phänomen auf der Spur: der bisher völlig

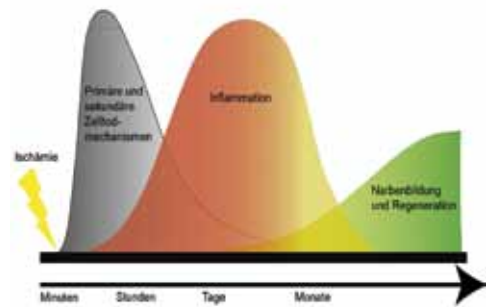
Typisches Bild einer spastischen Hand. Durch Training mit einer Orthese (Spezialhandschuh) kann die Greiffunktion verbessert werden.





unterschätzten Rolle des Immunsystems bei der Entstehung von Gewebeschäden. Nach einem Schlaganfall arbeitet das Immunsystem auf Hochtour und schüttet große Mengen an Zellen, Hormonen und Proteinen aus – obwohl gar keine Blutvergiftung vorliegt, die so bekämpft werden müsste. Die Folge: Das bereits geschädigte Gehirngewebe wird nicht entlastet, sondern nur noch stärker belastet – der Schlaganfall verschlimmert sich. „Man muss sich das so vorstellen, dass der Körper gleichsam eine Armee losschickt, die Hilfe bringen soll. Stattdessen trampelt diese Armee aber durch die Vorgärten und richtet verheerende Flurschäden an“, sagt Gerloff. Je mehr die Forscher über die Reaktion des Immunsystems herausfinden, desto gezielter können sie behandeln – etwa, indem sie die negative Wirkung der Zellen mit Medikamenten unterdrücken. „Das würde ganz neue Wege in der Therapie eröffnen“, sagt Gerloff. Große Hoffnungen setzen die UKE-Forscher auch auf die Weiterentwicklung bildgebender Verfahren, etwa der Kernspintomographie, um den Schlaganfallszeitpunkt genauer bestimmen zu können. Denn bei bis zu einem Viertel der Patienten werden die Symptome erst nach dem Aufwachen entdeckt. Es ist jedoch wichtig, den Zeitpunkt eingrenzen zu können, da beispielsweise eine Thrombolyse in der Regel nur sinnvoll ist, wenn der Schlaganfall nicht länger als drei bis sechs Stunden zurückliegt. Unter einer Thrombolyse versteht man die Auflösung des Blutgerin-

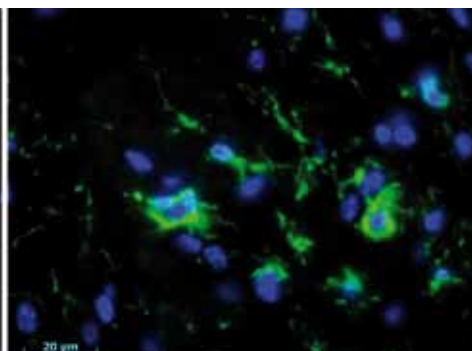
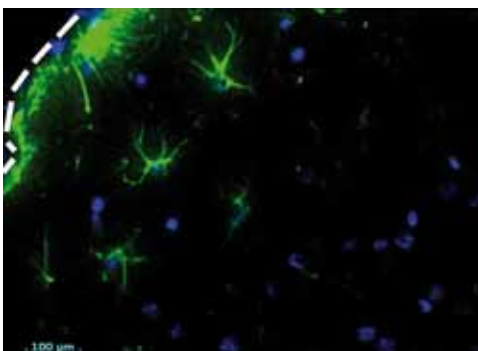
Die Phase der Inflammation beinhaltet ein „Feuerwerk“ immunologischer Prozesse, von denen einige gut, andere schlecht für die Erholung sind. Dies gilt es genau zu erforschen.




## Steigende Zahlen

Bis zum Jahr 2050 wird sich die Zahl der Schlaganfall-Patienten weltweit verdoppeln. In Deutschland erleiden jährlich mehr als 200 000 Menschen diesen Teilausfall des Gehirns, der durch Blutgerinnsel – oder seltener durch geplatzte Adern im Kopf – verursacht wird. Die Erkrankung verursacht neben menschlichen Tragödien sozioökonomische Kosten in Milliardenhöhe.

sels im Gehirn durch ein Medikament. Eine neue Perspektive eröffnet die nicht-invasive Stimulation des Gehirns durch Strom- oder Magnetimpulse, um schon verloren geglaubte Sprach- und Koordinationsfertigkeiten wieder zu aktivieren. Prof. Gerloff und sein Mitarbeiter Dr. Friedhelm Hummel leiten die internationale Studie „Neuroregeneration Enhanced by TDCS in Stroke“. An zwölf Zentren europaweit werden Patienten mit transkranieller Gleichstromstimulation der Hirnrinde behandelt, um die Regeneration des Gehirns zu verbessern. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt das Projekt mit 1,36 Millionen Euro. „Es ist ein ungeheurer Ansporn für uns, dass jetzt am UKE so viele Fachrichtungen gemeinsam auf ein großes Ziel hinarbeiten und alle Ressourcen in eine Richtung laufen“, sagt Gerloff. Er blicke mit großer Zuversicht in die Zukunft. „Momentan ernten wir, bildlich gesprochen, nur zehn bis 15 Prozent der Früchte, die auf dem Baum hängen. Mit wachsender Unterstützung ist noch sehr viel mehr möglich, zum Wohle der Patienten.“



Ein Blick in die mikroskopische Welt des Schlaganfalls: Neben beschädigtem Gewebe sieht man Immunzellen, die in den ersten Stunden und Tagen in die Schlaganfallregion einwandern. Diese Immunzellen können mit modernsten zell- und molekularbiologischen Methoden dargestellt und auf ihrem Weg verfolgt werden.



Todesursachen zweifelsfrei zu klären, ist die Aufgabe des Neuropathologen Dr. Jakob Matschke (links) und des Rechtsmediziners Priv.-Doz. Dr. Jan Sperhake.

# Vorsicht, zerbrechlich

Auch wenn der Säugling von außen unbeschadet aussieht, ist es wichtig, alles für möglich zu halten. Auch das, was Eltern nicht erzählen. >>>





**Sobald wir einen Jagdinstinkt entwickeln würden, wären wir befangen. Es geht wirklich nur darum, die wissenschaftlichen Fakten so zu übersetzen, dass das Gericht damit arbeiten kann.“**

**Dr. Jakob Matschke**

## Shaken Baby Syndrom

In infants and toddlers injuries resulting from abusive head trauma are the most common unnatural cause of death. Clinical symptoms of shaken baby syndrome in infants are severe diffuse brain damage, subdural bleeding and/or bleeding in the eye, but rarely also fractures. The „Forensic Neuropathology“ group headed by the neuropathologist Dr. Jakob Matschke is one of the few expert groups for this topic and unique in its interdisciplinary make-up. Accordingly, the group's scientific aims and interests cover all aspects of shaken baby syndrome from pathophysiology through criminology and epidemiology. Its interests are solid forensic proof, awareness training for attorneys, the police and also doctors, as well as preventive work.

Die innere Betroffenheit hat Pause, wenn der Neuropathologe Dr. Jakob Matschke und seine Arbeitsgruppe „Forensische Neuropathologie“ die Spuren am Kinderkörper sucht, die für die Todesursache stehen. Denn auch wenn der Säugling von außen unbeschadet aussieht, ist es wichtig, zunächst nichts auszuschließen.

Im Säuglings- und Kleinkindalter sind Verletzungen, die durch ein Schütteltrauma verursacht worden sind, eine der häufigsten nicht-natürlichen Todesursachen. Klinisch kennzeichnet das Schütteltrauma-Syndrom beim Säugling eine schwere diffuse Hirnschädigung, Blutungen unter der Hirnhaut (Subduralblutung) und/oder im Auge, seltener auch Knochenbrüche. „Letztlich ist nicht genau bekannt, woran die Opfer sterben“, sagt Dr. Matschke. – Dass es sich um eine bisher nicht exakt nachweisbare diffuse Hirnschädigung in Folge des gewaltsamen Schüttelns handelt, wird jedoch von der Mehrheit der Untersucher akzeptiert. Die Hamburger Arbeitsgruppe weist mit wissenschaftlichen Methoden mikroskopische Verletzungen in wichtigen Hirnregionen, so etwa im sogenannten Hirnstamm, nach. Ein Nachweis solcher signifikanten Befunde könnte in Zukunft bei Begutachtungen oder vor Gericht

bedeutend sein. „Die Herausforderung ist es, die wissenschaftliche Evidenz herauszuarbeiten“, erklärt der Rechtsmediziner Priv.-Doz. Dr. Jan Sperhake. „Auch wenn die Basis viel Erfahrung und Empirie ist.“ Entstanden ist die Arbeitsgruppe „Forensische Neuropathologie“ vor einigen Jahren als Kooperation der Institute für Neuropathologie (Direktor Prof. Dr. Markus Glatzel) und für Rechtsmedizin (Direktor Prof. Dr. Klaus Püschel). Das besondere Interesse der Arbeitsgruppe gilt dabei unter anderem auch den Ursachen des plötzlichen unerwarteten Todes, der Neurotraumatologie, traumatischer Schädigung intrakranieller Gefäße, den Folgen von Alkoholmissbrauch auf das Nervensystem und der Morphologie bei Krampfanfallsleiden. In einem bereits abgeschlossenen Projekt konnte die Arbeitsgruppe eine vor einigen Jahren vehement geführte wissenschaftliche Diskussion um die Bedeutung der Subduralblutungen als Anzeichen für ein Schütteltrauma entscheidend beeinflussen.

Wenige Forscher aus den USA, Kanada und England hatten die Existenz des Schütteltraumas in Frage gestellt, erzählt Sperhake: „Das fing dann so an: ‚Na ja, bestimmte Aspekte des Schütteltraumas wie die Subduralblutung können auch isoliert auftreten, anders erklärt werden und eventuell andere Ursachen als eine Misshandlung haben.‘ Und dann wird eben die Frage grundsätzlich gestellt, ob es das Schütteltrauma gibt. Und auf diesen Zug springen dann betroffene oder beschuldigte Eltern auf.“

In einer Analyse von Fällen aus den letzten 50 Jahren konnten die UKE-Forscher zeigen, dass im Säuglingsalter tatsächlich das Schütteltrauma die häufigste Ursache einer Subduralblutung ist und somit weiterhin ein wichtiges Indiz für eine Misshandlung. Das heißt nicht, dass es nicht Fälle gibt, bei denen die Untersuchungsergebnisse aus dem UKE die Eltern entlasten. „Sobald wir einen Jagdinstinkt entwickeln würden, wären wir befangen. Es

Säuglinge und Kleinkinder haben im Verhältnis zum Rest des Körpers einen sehr großen Kopf. Die Hals- und Nackenmuskulatur ist unausgereift und relativ schwach. Ein kräftiger Schüttelvorgang ohne Aufprall reicht aus, um ein Schütteltrauma-Syndrom mit möglichem tödlichem Ausgang zu erzeugen.



geht wirklich nur darum, die wissenschaftlichen Fakten so zu übersetzen, dass das Gericht arbeiten kann“, sagt Matschke. Er und sein Kollege Sperhake erhalten Anfragen von Polizisten, Juristen und Ärzten. In mancher Stadt in Deutschland werden die UKE-Experten vor Gericht als Gutachter gehört.

### Einmaliges interdisziplinäres Setting

Die beiden Wissenschaftler arbeiten im UKE eng mit Neuroradiologie, Neurochirurgie, Kinderklinik und Augenklinik zusammen. Dieses interdisziplinäre Setting gibt es europaweit nur in Eppendorf. Entsprechend weit gefächert sind die wissenschaftlichen Ansatzpunkte im Team, die sich von den pathophysiologischen Grundlagen über kriminologisch-juristische Aspekte bis hin zu Epidemiologie und Prävention erstrecken.

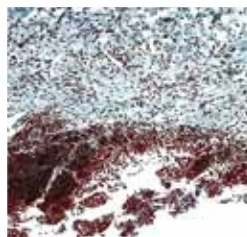
Der Handlungsbedarf in der Wissenschaft ist groß. Um die Beweisführung vor Gericht zu stärken, ist eine der am UKE umgesetzten Ideen, die Geständnisse von beschuldigten oder verurteilten Tätern auszuwerten. Denn die Begutachtung wird nicht selten durch vehementes Leugnen der Eltern verkompliziert. „Sie geben etwa an, da sei nichts gewesen, oder sagen ‚Wir

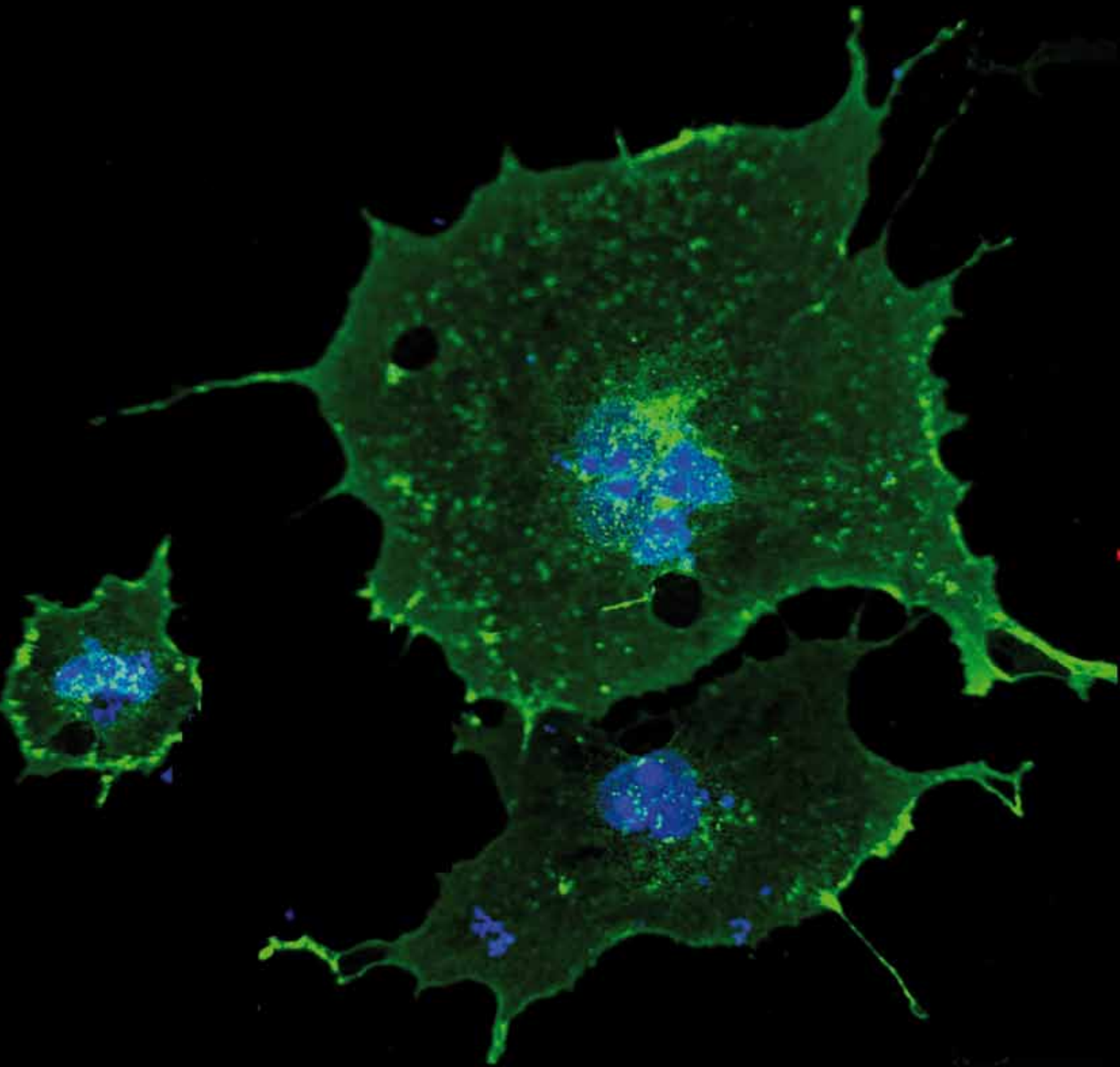
haben das Kind hochgeworfen beim Spiel, und danach hat es die Augen verdreht“, schildert Matschke eine häufige Situation vor Gericht.

Für Deutschland geht man von einer Zahl zwischen 100 bis 200 toten Babys und Kleinkindern aus – exakte Zahlen fehlen. „Experten, die das Thema Schütteltrauma derzeit weltweit bearbeiten, kann man an einer Hand abzählen“, sagt Sperhake. In Europa gibt es genauere Daten zur Häufigkeit des Schütteltraumas nur aus Schottland und dem Baltikum. „Wir planen eine EU-weite Zusammenarbeit“, sagt Matschke. Überlebende würden derzeit gar nicht erfasst. „Mindestens zwei Drittel von ihnen haben als Folgeschaden irgendwelche Lernschwierigkeiten, motorische und psychische Auffälligkeiten, sind entwicklungsverzögert.“

Umfragen in den USA haben ergeben, dass ein erschreckend hoher Prozentsatz gerade jüngerer Eltern das Schütteln eines Säuglings für ungefährlich oder gar ein probates Erziehungsmittel hält. „Eigentlich sollte klar sein, dass man Kinder nicht schüttelt“, sagt Sperhake. In Hamburg hat der Verband der Kinderärzte zusammen mit den UKE-Ärzten jüngst einen Präventions-Flyer erarbeitet. ■

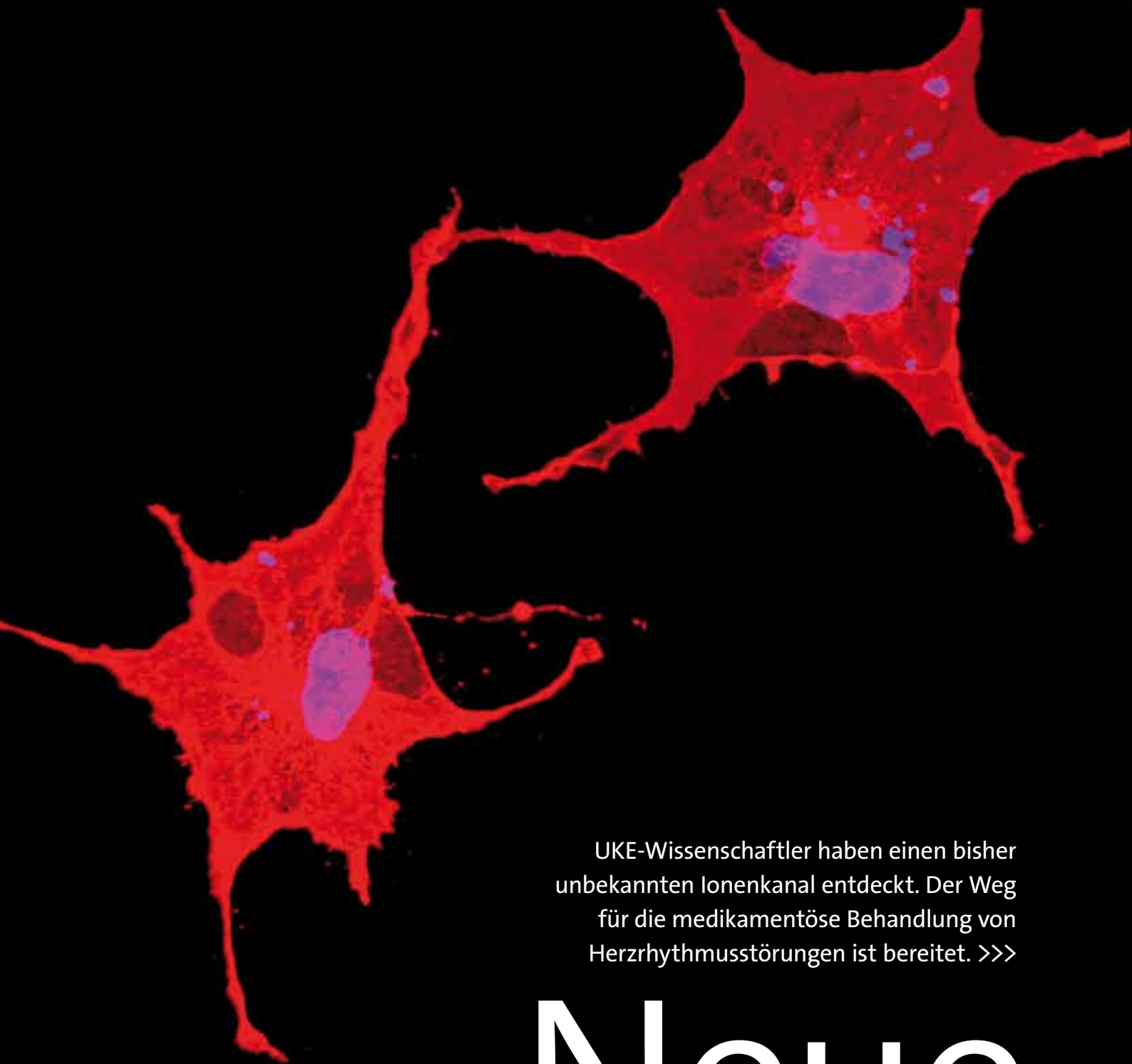
Die Prognose bei Schütteltrauma ist mit einer Mortalität von rund 30 Prozent überaus ernst; der Anteil von Überlebenden mit Langzeitschäden wird in der Literatur mit Zahlen zwischen 62 und 96 Prozent angegeben.





Diese Immunfluoreszenz-Abbildung zeigt COS-7-Zellen, welche zwei verschiedene Ionenkanäle exprimieren: TRPM<sub>4</sub>wt (grün) und TRPM<sub>4</sub>E7K (rot). Die blaue Färbung zeigt die DNA der Zellkerne.



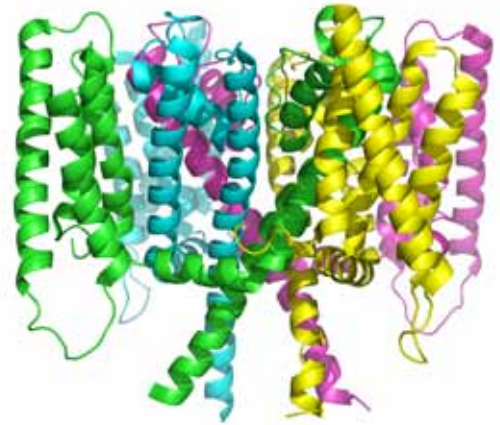


UKE-Wissenschaftler haben einen bisher unbekanntem Ionenkanal entdeckt. Der Weg für die medikamentöse Behandlung von Herzrhythmusstörungen ist bereitet. >>>

# Der Neue im Orchester



Erforschen die Rolle der Ionenkanäle: Dr. Martin Kruse (l.) und Prof. Dr. Olaf Pongs



Ein Ionenkanal in der Seitendarstellung (Abb. oben). Betrachtet man den Ionenkanal hingegen von oben (Abb. rechts) zeigt sich, wie ...

## Cardiac Dysrhythmia

An interdisciplinary UKE research team headed by Prof. Olaf Pongs has gained several fundamental new insights into the physiology of the heart. The scientists have discovered a new ion channel responsible for conduction. The genetically induced mutation causes life-threatening cardiac dysrhythmias. In many families in South Africa, Lebanon and France dysfunction of the ion channel could be traced back to a genetic mutation. The team also found out that this condition is not a result of too low ion channel activity but too much impulse. This in turn could be attributed to an elevated number of ion channels in heart muscle cells, which scientists previously thought was relatively constant.

Der Arbeitsplatz ist eine schwarze Box. Sie ist nur nach einer Seite geöffnet. Jeder noch so kleinste Impuls eines Mobiltelefons in der Nähe würde die Forschungsergebnisse verfälschen. „Hier messen wir elektrische Ströme im Umfang von zwei Picoampere“, sagt Dr. Martin Kruse. Der 30-jährige Postdoc erforscht im Team von Prof. Dr. Olaf Pongs die elektrische Reizleitung am Herzen. Den Wissenschaftlern geht es um Erkenntnisse über die Verursachung von Herzrhythmusstörungen durch genetisch bedingte Funktionsstörungen in Ionenkanälen, die eine entscheidende Rolle für das Funktionieren des Herzens haben.

Dazu hat das Team im Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH) bahnbrechende neue Erkenntnisse gewonnen. Die Ergebnisse wurden in der September-Ausgabe der Fachzeitschrift „Journal of Clinical Investigation“ veröffentlicht und fanden in der Fachwelt ein großes Echo.

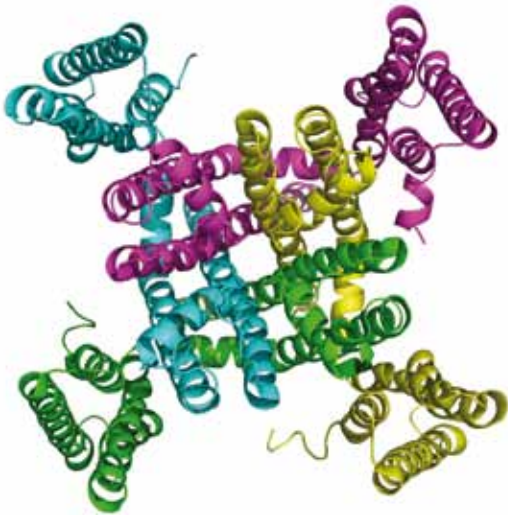
Die Reizleitung im Herzen, die für die regelmäßige Kontraktion des Herzmuskels sorgt, hängt von der Aktivität von Ionenkanälen an der Zelloberfläche ab. Sie sind für den spezifischen Austausch von Natrium-, Kalium- und Kalzium-Ionen über die Zellmembran verantwortlich. Natrium-

und Kalzium-Ionen werden von außen in das Zellinnere und Kalium-Ionen aus dem Zellinneren nach außen geleitet. Im Konzert ihrer Aktivitäten dienen die Ionenkanäle dazu, die Ausbildung und die Weiterleitung elektrischer Erregung im Herzen zu regeln und die rhythmische Kontraktion der Herzmuskelzellen zu steuern.

Wenn dieser Rhythmus gestört ist, gerät das Herz aus dem Takt. Das kann zu lebensbedrohlichen Störungen des Reizleitungssystems des Herzens beziehungsweise zu fatalen Rhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand führen. Häufig sind die Ursachen für solche Störungen genetisch bedingt.

Die ZMNH-Wissenschaftler forschen seit Jahren zu erblichen Faktoren, die zu den gefährlichen Herzrhythmusstörungen führen. Das besondere Augenmerk gilt der Rolle von Ionenkanälen. Eingebunden ist das Team in die am UKE etablierte Forschergruppe 604, die unter dem Titel „Signalling Pathways in the Healthy and Diseased Heart“ von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziell gefördert wird.

Der Arbeitsgruppe gelang es, bei Mitgliedern von vier Familien aus Südafrika, dem Libanon und Frankreich erbliche Störungen



... die vier Untereinheiten des Kanals aufgebaut sind. In der Mitte liegt die Kanalpore. Durch sie werden die Ionen geleitet.

des Erregungsleitungssystems am Herzen auf Mutationen in einem bisher unbekanntem Ionenkanal-Gen zurückzuführen. Dieses Gen liefert den Code für einen Ionenkanal, dessen Aktivität durch Erhöhung des Kalziums innerhalb der Zelle gesteuert wird. Die Veränderungen in diesem Ionenkanal führen bei den betroffenen Patienten nun zu einem sogenannten Überleitungsblock im Erregungsleitungssystem. Wie häufig die Krankheit auftritt, ist bislang noch völlig unbekannt.

### Neuer Ionenkanal ist entscheidend

Der Erfolg der Eppendorfer wirft ein ganz neues Licht auf die Physiologie des Herzens. Die Forscher haben nicht nur einen neuen Ionenkanal entdeckt, der für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen mitverantwortlich ist. Es wurde auch nachgewiesen, dass nicht zu wenig Ionenkanal-Aktivität Ursache des Leidens ist, wie bislang allgemein angenommen, sondern zu viel. „Damit haben wir Neuland betreten“, sagt Pongs. „Wir haben im Konzert der Reizleitung ein neues Mitglied gefunden. Und dieses Mitglied hat eine entscheidende Rolle für die Musik. Wenn im Orchester einer der Musiker nicht richtig spielt, funktioniert die ganze Choreografie nicht



Ohne Feinjustierung geht nichts: Die Messung der Aktivität von TRPM4-Kanälen erfolgt mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik. Sie ermöglicht die Registrierung von elektrischen Strömen in einer Größenordnung von nur wenigen Picoampere.

### Passive Leitung

Ionenkanäle sind Proteine, welche die Zellmembran durchspannen und es positiv oder negativ geladenen Ionen ermöglichen, die wasserabweisende Zellmembran zu passieren. Ionenkanäle leiten Ionen hierbei entlang ihres Konzentrationsgradienten passiv durch den Kanal, das heißt, die Ionen fließen von der Seite mit hoher Konzentration zur Membranseite mit niedrigerer Ionenkonzentration. Hierbei wird keine Energie verbraucht, während Ionen-transporter Ionen gegen einen Konzentrationsgradienten unter Verbrauch von Energie in Form von Adenosin-triphosphat transportieren.

mehr.“ Schuld an dem Leitungsüberschuss ist offenbar eine erhöhte Zahl der Ionenkanal-Proteine an der Zelloberfläche. Dies könnte auf eine Störung des Ionenkanal-Stoffwechsels zurückgeführt werden, der auf eine völlig neuartige Weise geregelt wird. Dieser Befund beleuchtet wesentliche neue Aspekte zur Aktivität von Ionenkanälen bei der Steuerung des Herzrhythmus. Die Zusammenhänge werden vom ZMNH-Team an Mauslinien modellhaft weiter erforscht.

Für Patienten, die unter dieser Form der genetisch bedingten Herzrhythmusstörungen leiden, sind die Erkenntnisse von fundamentaler Bedeutung, denn sie eröffnen Ansätze für neue Therapien. Bislang können Betroffene nur durch Implantation eines Herzschrittmachers behandelt werden – ein belastender Eingriff. Durch die Identifikation der Gene, die für die Störung verantwortlich sind, erhoffen sich die Forscher neue therapeutische Ansätze, um die Krankheit medikamentös in den Griff zu bekommen. „Ohne das Ärzte-Team in Kapstadt und Münster, das die Anamnese der betroffenen Patienten und Familien gemacht hat, wären wir nicht in der Lage gewesen, unsere Erkenntnisse zu gewinnen“, betont Pongs. ■

# Eindeutiger Faktor

Ein Molekül als Ausweis für seltene Tumoren im Magen-Darm-Trakt – das ist für die Diagnostik ein Glücksfall und für die Therapie ideal. Denn je genauer der Krebs identifiziert werden kann, desto zielgerichteter ist er mit modernen Methoden zu bekämpfen.

**S**eit rund 15 Jahren sind die Gastrointestinalen Stromatumoren, kurz GIST, als eigene Krebsart erkannt. Es handelt sich dabei um seltene und oftmals bösartige Weichgewebstumoren, die eben nicht aus dem Schleimhautgewebe stammen, sondern wahrscheinlich aus Nervenzellen. Diese sogenannten Cajalzellen geben im Magen-Darm-Trakt den Takt an.

Für die Patienten ist die exakte Diagnose auch wichtig, um die GIST-Tumoren von den gutartigen Leiomyomen abzugrenzen. Denn das entscheidet wesentlich über die Art der Therapie.

Laut Statistiken liegt die jährliche Neuerkrankungsrate für die GIST-Tumoren bei rund 1 500 bis 1 800 Patienten im gesamten deutschsprachigen Raum. Die meisten dieser Krebserkrankungen entstehen im Magen oder Dünndarm, sie kommen aber auch in der Speiseröhre vor. Jeder zweite Patient leidet bereits unter

Tochtergeschwülsten, wenn bei ihm die Krankheit diagnostiziert wird. Das ist ein Grund mehr für die konzentrierte Suche nach frühen Diagnosemöglichkeiten.

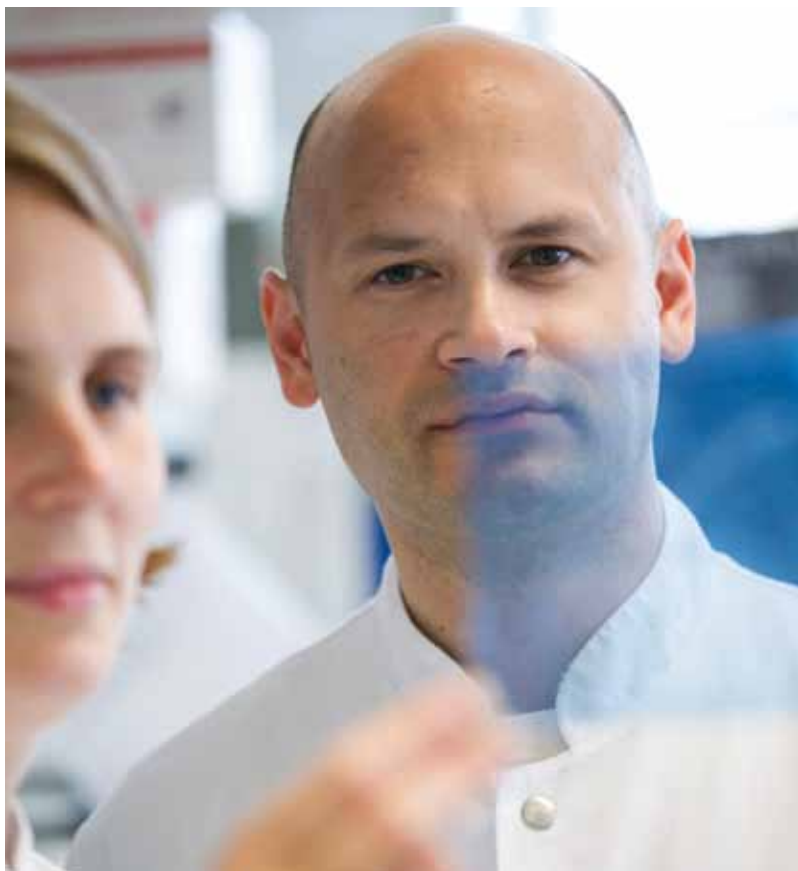
Im UKE forscht nun eine Wissenschaftlergruppe in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie nach Serummarkern, die die Tumoren bereits eindeutig im Blut ausweisen. Die Klinik unter Leitung von Prof. Dr. Jakob R. Izbicki ist ein international renommiertes Zentrum für Tumorerkrankungen des Verdauungstrakts. Für die Studie zeichnet Priv.-Doz. Dr. Jussuf Kaifi verantwortlich. Das Projekt wird von der Dr. Mildred Scheel Stiftung der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Die Diagnose GIST wird bisher durch eine histologische Untersuchung des Tumorgewebes nach einer Biopsie gestellt. Dafür sind umfangreiche immunhistochemische Untersuchungen nötig. Und >>>





Priv.-Doz. Dr.  
Jussuf Kaifi und  
Dr. Hilke Zander  
in ihrem Labor  
im Campus  
Forschung



**Erfolgreiches Verfahren:**  
Die L1-Werte lagen bei den Tumorpatienten signifikant höher als bei den Vergleichs-Proben.

## Serum Markers

Gastrointestinal stromal tumours, GIST, are very rare, malignant, hard to diagnose soft tissue tumours. Often they are detected very late when patients already have metastases. Scientists at the UKE do research to find serum markers that already clearly identify tumours in blood. Heading the project is Dr. Jussuf Kaifi. Working with the „Lebenshaus“ self-help group, which contacted 92 tumour patients, scientists compared serum samples from patients and blood donors. Kaifi's conclusion: „Our study showed L1 to be suited as a diagnostic and prognostic factor for GIST, allowing for the first time characterisation of a serum marker for GIST.“

die Abgrenzung von anderen, morphologisch ähnlichen Diagnosen ist aufwändig.

Dabei stehen keine laborchemischen Untersuchungen zur Verfügung, mit denen sich die GIST-Tumoren eindeutig diagnostizieren oder ausschließen lassen, da bislang keine Faktoren im Blut bekannt sind, die eine Frühdiagnose ermöglichen.

Die Arbeitsgruppe um Kaifi ist nun genau solchen Merkmalen auf der Spur. Im Rahmen immunhistochemischer Studien haben die Wissenschaftler herausgefunden, dass in den GIST-Tumoren das neuronale Zelladhäsionsmolekül L1 – ein Protein, das Kontakte zwischen den Zellen ermöglicht – in 74 Prozent der untersuchten Erkrankungsfälle hochreguliert wird. Der Zusammenhang zwischen erhöhter L1-Produktion und Krankheitsprognose wurde auch schon für verschiedene andere Tumorarten beschrieben.

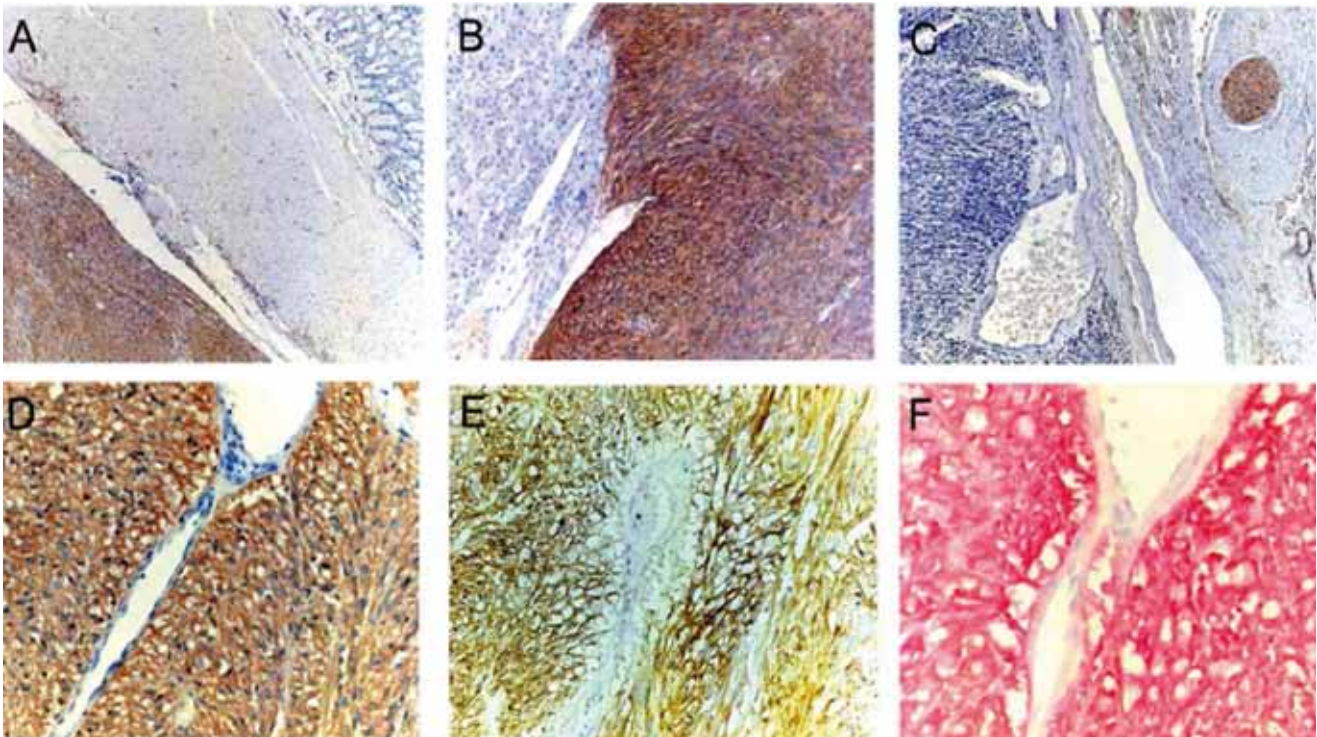
In der aktuellen UKE-Studie ging es nun darum, diese Zusammenhänge zu konkre-

tisieren, das L1 im Blut von GIST-Patienten nachzuweisen, mit dem von Normalproben zu vergleichen und zu bestimmen, ob das L1 sich hier als Serummarker eignet.

Das allerdings war im Zusammenhang mit der seltenen Tumorart eine komplexe Aufgabe. Die Eppendorfer erhielten dabei die Unterstützung der Selbsthilfegruppe „Lebenshaus“, die sich für Patienten mit bestimmten Krebserkrankungen einsetzt. Dazu zählen auch die GIST-Tumoren. Durch diesen Kontakt war es möglich, für die Untersuchung die Blutproben von insgesamt 92 GIST-Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zu untersuchen.

Dafür musste erst ein hochempfindlicher Test entwickelt werden, erklärt die Humanbiologin Dr. Hilke Zander. Es handelt sich dabei um einen sogenannten Sandwich-ELISA, eine Standard-Methode, mit der die meisten Serummarker bei Krebs bestimmt werden, unter anderem bei Brustkrebs oder





L1-Expressionen in GIST: A: L1 positiver Magen-GIST; B: L1 positive Lebermetastase eines Magen-GIST, daneben normales Lebergewebe; C: L1 negativer Magen-GIST und L1 positiver peripherer Nerv; D, E und F: gleicher Schnitt eines Magen-GIST, positiv für L1, c-kit und CD34.

auch beim schwarzen Hautkrebs, dem malignen Melanom. Für das GIST-Projekt wurden die Ergebnisse der Tests aus den Blutproben der Patienten mit den Serumproben von 150 Blutspendern verglichen. Das Ergebnis: Die L1-Werte lagen bei den Tumorpatienten signifikant höher als bei den Vergleichs-Proben. Mehr noch: Bei Patienten, bei denen der Krebs bereits Metastasen oder Rezidive gebildet hatte, waren die L1-Konzentrationen im Durchschnitt noch einmal erheblich höher.

#### Gut- oder bösartig?

„L1 eignet sich nach unserer Studie als diagnostischer und prognostischer Faktor bei GIST. Somit konnte zum ersten Mal ein Serummarker für GIST beschrieben werden“, erläutert Kaifi. „Das Bedeutende an diesem Test ist, dass er uns bei der Klassifizierung des Tumors als GIST hilft und sofort bestimmt, ob dieser Krebs gut- oder bösartig ist“, sagt Prof. Izbicki. Das sei

„L1 eignet sich nach unserer Studie als diagnostischer und prognostischer Faktor bei GIST.“

Priv.-Doz. Dr. Jussuf Kaifi

für die Therapie von fundamentaler Bedeutung. Als Beispiel mag ein Tumor am Magen dienen. Bei einer bösartigen Geschwulst mit einem Durchmesser von über fünf Zentimetern würden die Chirurgen den gesamten Magen entfernen. Ist der Tumor aber gutartig, wird nur das betroffene Gewebe entfernt. „Die Pathologie kann mit herkömmlichen Möglichkeiten diese Unterscheidung im Schnellschnitt nicht treffen“, sagt Izbicki.

Gegenwärtig laufen nun in den UKE-Labors mit einem Team von fünf Mitarbeitern bereits Versuche, weitere Marker für diesen Krebs zu identifizieren. „Wir suchen nach weiteren Molekülen der L1-Familie, alles neuronale Adhäsionsmoleküle ähnlicher Struktur“, sagt Zander. Dabei arbeitet das Team eng mit Prof. Dr. Melitta Schachner, Zentrum für Molekulare Neurowissenschaften, zusammen, der Expertin auf diesem Gebiet. ■

Zwei Drittel  
der über  
65-Jährigen  
weisen  
mehrere  
chronische  
Leiden auf.





# Gemeinsam unverträglich

Vor allem alte Menschen leiden oft an mehreren Krankheiten, erhalten im Schnitt bis zu acht Medikamente zeitgleich. Schädliche Wechselwirkungen inklusive. UKE-Versorgungsforscher arbeiten an Leitlinien.

**N**ie zuvor, so könnte man glauben, wussten Ärzte so genau wie heute, was ihrem Patienten am besten hilft. Ob Allergie oder Herzrhythmusstörung, Migräne oder Erektionsproblem – für fast jedes Krankheitsbild haben Experten ein Protokoll verfasst, das erklärt, wie das Leiden optimal behandelt wird. 700 einzelne Leitlinien haben die deutschen Fachgesellschaften in ihrem Bestand.

Der Haken: Mit dem realen Leben hat die ganze Weisheit wenig zu tun, so Prof. Dr. Hendrik van den Bussche, Direktor des Instituts für Allgemeinmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. „Wann sieht der Hausarzt schon einen Patienten, der nur eine Krankheit hat? Die meisten Menschen, die in eine Praxis kommen, sind über 60 Jahre alt. Und viele davon haben nicht nur eine, sondern gleichzeitig drei, vier, fünf oder noch mehr chronische Krankheiten.“

Tatsächlich ist Multimorbidität, wie Fachleute das Bestehen mehrerer Krankheiten bei einer einzelnen Person nennen, in der Medizin eher die Regel als die Ausnahme. Zwei Drittel aller Menschen über 65, schätzen Experten, weisen mehrere chronische Leiden auf. Bei über 80-Jährigen sind es sogar drei Viertel.

In der Forschung wird dies bislang weitgehend ausgeblendet. „Fast ausnahmslos werden einzelne Krankheiten beschrieben“, sagt van den Bussche. Auch in Klinik und Praxis gebe es immer mehr Spezialisten – aber kaum jemanden, der das Ganze sinnvoll zusammenfügt. „Der Hausarzt ist >>>



Biometriker Gerhard Schön (links) und Prof. Dr. Hendrik van den Bussche

## Multimorbidity

Treating one disease is hard enough, but especially the elderly often have several chronic conditions simultaneously. Many doctors are therefore confronted with a problem: namely, no one knows the best way to care for these patients with drugs and therapies. The objective of a current UKE research project headed by Prof. Hendrik van den Bussche is to find out which combinations of diseases are especially common, how individual diseases affect each other and which therapies and aids really benefit these patients long term.

dadurch immer der Dumme: Hält er sich an die Empfehlungen der Fachgesellschaften, müsste er sich bei jedem Patienten ein Dutzend verschiedene Leitlinien durchlesen und dann versuchen, irgendwie einen Cocktail daraus zu machen.“ Ein Vorgehen, das nicht nur für den Arzt aufwändig ist. In vielen Fällen wäre ein solcher Mix für den Patienten sogar extrem schädlich.

Studien zeigen, dass multimorbide Patienten im Schnitt sechs bis acht Medikamente nehmen. Bei einigen sind es mehr als ein Dutzend, häufig verschrieben von unterschiedlichen Ärzten, die weder ahnen noch fragen, ob der Kranke noch andere Pillen schluckt. „Diese sogenannte Polymedikation ist eines der größten Probleme bei multimorbiden Patienten“, betont Prof. Dr. van den Bussche. Denn kaum ein Arzneimittel wird vor der Zulassung in Kombination mit anderen getestet. Fest steht nur: Je mehr Substanzen ein Patient nimmt, desto höher ist nicht nur das Risiko von Nebenwirkungen. Auch die Gefahr schädlicher Wechselwirkungen von Medikamenten steigt – und zwar nicht linear, sondern exponentiell.

Um Hausärzten künftig Empfehlungen an die Hand geben zu können, die praxistauglich und für den Patienten sicher sind,

hat van den Bussche Anfang 2008 ein umfangreiches Forschungsprojekt gestartet. Gemeinsam mit den Instituten für medizinische Biometrie, medizinische Psychologie und Medizin-Soziologie des UKE wollen er und seine Mitarbeiter in den kommenden Jahren die Entstehung, den Verlauf und die Folgen von Multimorbidität untersuchen. In den ersten drei der insgesamt zwölf anvisierten Jahre werden die Forscher mit 3,2 Millionen Euro vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt. 1,8 Millionen davon gehen allein ans UKE.

Ziel des Projekts ist es, zunächst herauszufinden, welche Muster von Multimorbidität besonders häufig vorkommen und welche Faktoren diese Krankheitskombinationen über die Zeit beeinflussen. Gemeinsam mit Wissenschaftlern und Medizinern der Universitäten Bonn, Düsseldorf, Frankfurt am Main, Jena, Leipzig, Mannheim und München haben die Hamburger Forscher bereits begonnen, mehr als 3 000 ältere Patienten aus Hausarztpraxen alle 15 Monate zu untersuchen und zu Krankheiten, Lebensstil, Medikamenten und körperlichen Beschwerden zu befragen. Parallel dazu müssen auch die betreuenden Hausärzte einen umfangreichen Fragebogen ausfüllen. Denn nicht immer erzählen Kranke ihrem Arzt alle Leiden, die sie plagen. „Ein Patient, der wegen Rückenbeschwerden in die Praxis kommt, erzählt seinem Doktor ja nicht unbedingt, dass er zusätzlich noch Bluthochdruck, Schlafstörungen und Probleme mit der Blase hat“, weiß Prof. van den Bussche.

In einem weiteren Teil des Projekts analysieren die Hamburger Forscher, welche Leistungen ältere multimorbide Patienten über mehrere Jahre im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung in Anspruch nehmen. Grundlage der Analyse sind Daten der Gmünder Ersatzkasse aus den Jahren 2004 bis 2010. Mitbeteiligt sind die Universitäten Bremen und Leipzig.

Darüber hinaus umfasst das Projekt auch zwei Studien, in denen van den

Diplom-Pflegewirtin Meike Thiele (links) befragt eine Patientin nach zuvor festgelegten Kriterien.



Bussche und seine Kollegen herausfinden wollen, wie sich die Versorgung multimorbider Patienten verbessern lässt.

### Erkenntnisse für die Praxis nutzen

Einer der beiden Schwerpunkte ist die ambulante Nachsorge von Menschen, die einen Schlaganfall erlitten haben. Zwar sind die Chancen, einen solchen Hirninfarkt zu überleben, heute viel besser als vor einigen Jahren.

Doch viele Betroffene leiden auch nach der Rehabilitation nicht nur an vielfältigen körperlichen Beeinträchtigungen, sondern auch unter psychischen und sozialen Problemen. Zusammen mit den Kliniken für Neurologie und für Psychiatrie des UKE untersuchen die Forscher nun, von welchen Hilfsangeboten und Therapien die Patienten am meisten profitieren.

Nicht zuletzt wollen Prof. van den Bussche und sein Team herausfinden, wie sich ihre Erkenntnisse letztlich auch in der Praxis umsetzen lassen. „Unser Gesundheitssystem basiert ja bislang darauf, dass wir nur zum Arzt gehen, wenn wir ein akutes Problem haben“, erklärt der Forscher. „Gerade bei Menschen mit mehreren chronischen Krankheiten kann es aber durchaus Sinn machen, bestimmte Gesund-

heitswerte regelmäßig zu überprüfen, damit es gar nicht erst zu gravierenderen Störungen kommt.“ Bislang komme es vor, dass manch ein Patient „durch die Maschen fällt.“ Sei es, weil er die Risiken seiner Krankheiten unterschätzt. Oder, weil er schlicht nicht mehr in der Lage ist, sich in ausreichendem Maße um nötige Untersuchungen oder Therapien zu kümmern.

Unklar ist jedoch, ob und – wenn ja – wie sich Ärzte und Patienten für solche Check-ups gewinnen lassen. Gemeinsam mit der Universität Düsseldorf untersucht der UKE-Mediziner deshalb derzeit das Modell einer hausärztlichen Spezial-Sprechstunde für multimorbide Patienten.

Bis die Studien vollständig ausgewertet sind, wird es einige Jahre dauern. Schon jetzt, so van den Bussche, zeichne sich jedoch ab, dass die Herausforderungen größer sind als geahnt. „Die Vielfalt der Krankheitskombinationen ist viel größer, als wir erwartet haben.“ Jetzt komme es darauf an, diese Komplexität sinnvoll zu reduzieren und handhabbar zu machen. „Wenn es uns am Ende gelingt, daraus einige Leitlinien für die wichtigsten und für den Patienten folgenreichsten Krankheitskombinationen zu erstellen, dann haben wir viel geschafft.“

„ Die Vielfalt der Krankheitskombinationen ist viel größer, als wir erwartet haben.“

Prof. Dr. Hendrik van den Bussche

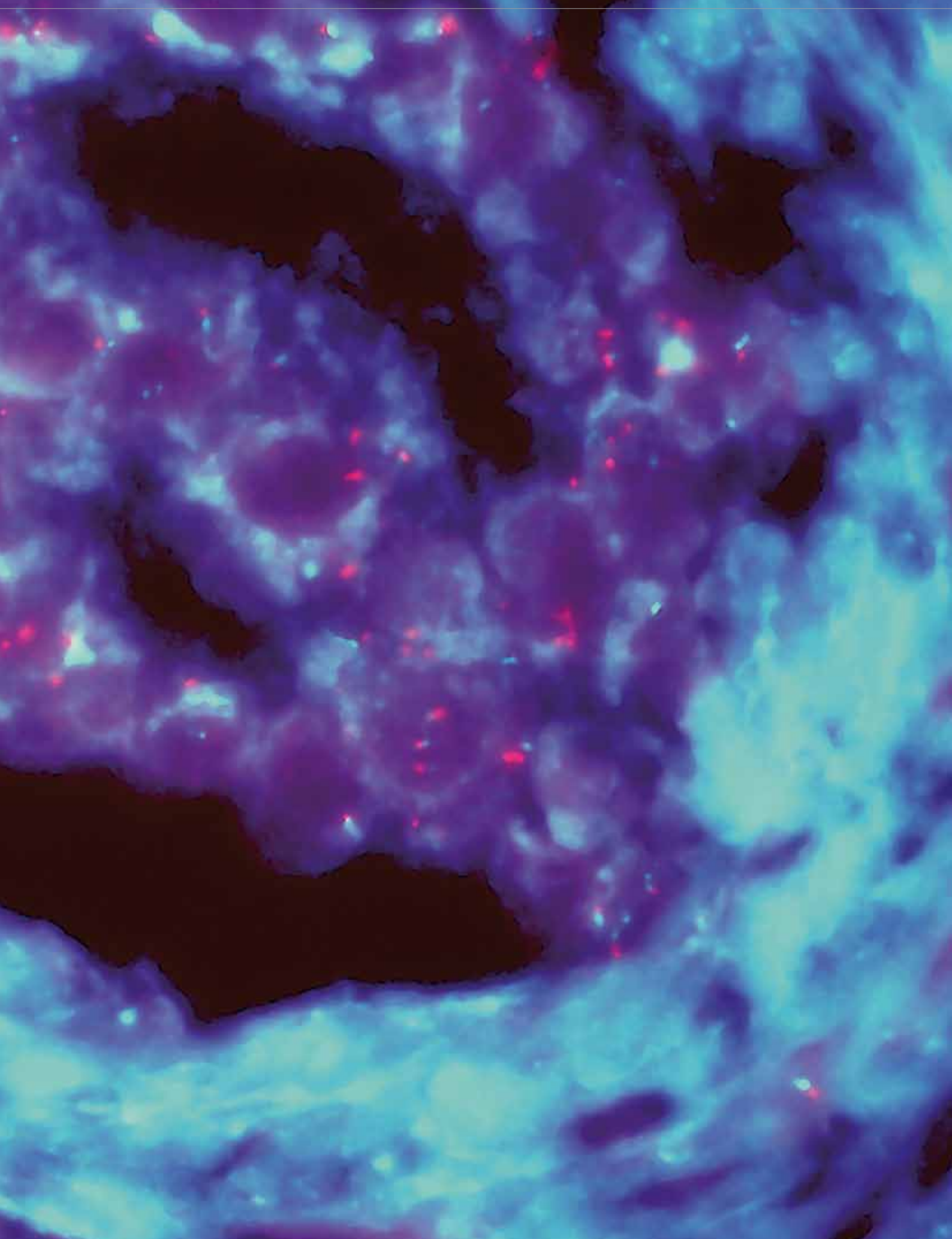


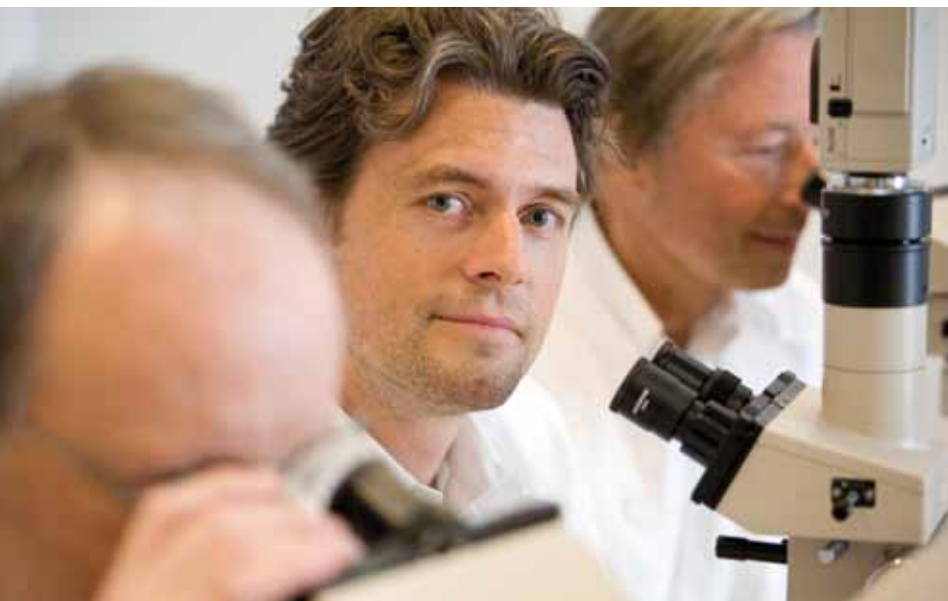
Die roten Punkte in dieser Abbildung zeigen je eine Kopie des sogenannten EGFR Gens. In den abgebildeten Prostatakarzinomzellen finden sich pro Zelle 20 bis 30 Kopien dieses Gens. In normalen Zellen des menschlichen Körpers liegt jedes Gen jedoch nur zweifach vor. Eine solche Genamplifikation ist entsprechend eine wichtige genetische Veränderung in der Tumorentwicklung und ein vielversprechender Ansatz für genspezifische Medikamente.

# Gezielter Angriff

Der Hamburger Prostatakarzinom-Chip eröffnet Perspektiven für neue Therapien. >>>







Forscht für eine neue Generation von Medikamenten: Priv.-Doz. Dr. Thorsten Schlomm, Wissenschaftler und Arzt an der Martini-Klinik des UKE

## Prostate Cancer

New molecular biological therapies allow direct attack of cancer cells. Such therapies are already used for certain lung and breast tumours but not for prostate cancer. A UKE research project is now exploring the possibilities for this. Dr. Thorsten Schlomm from the Martini-Klinik am UKE is using a new Hamburg prostate cancer chip that allows him to test large amounts of tumour data in a short time: With samples from a total of 4.000 cancers of all disease stages it is the largest chip world-wide. The basis for this unique search for possibilities of cellular attack of cancer is the tissue database of prostate cancer patients, including all data for their long-term course, built up over two decades in the UKE.

Es sind oft kleine zelluläre Veränderungen, die darüber entscheiden, wie aggressiv eine Tumorerkrankung ist. Genau diese molekularen Veränderungen sind die möglichen Ansätze für Therapien, um den Krebs ganz gezielt auszuschalten. Beim Prostatakrebs haben diese genspezifischen Therapien noch keinen Einfluss. Denn bislang basierten die Studienergebnisse über potenzielle Marker auf viel zu geringen Patientenzahlen, um verlässliche Aussagen über Therapieansätze zu bieten. Da Prostatakrebs-Patienten vergleichsweise lange überleben, können verbindliche Aussagen über das Potenzial einer neuen Therapie häufig erst nach acht bis zehn Jahren gemacht werden. Weil die Forscher genau diese Korrelationen von molekularbiologischen Prozessen zum Langzeitverlauf der Erkrankten benötigen, gibt es in den weltweit bereits rund 6.000 Studien über Marker nur eine Handvoll mit mehr als 200 Patienten – und die Ergebnisse der Studien widersprechen sich.

Auf entscheidend neue Erkenntnisse lässt deshalb nun ein Forschungsprojekt hoffen, das Wissenschaftler des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) aufgelegt haben. Beteiligt sind Prof. Dr. Hartwig Huland und Priv.-Doz. Dr.

Thorsten Schlomm von der UKE-Tochter Martini-Klinik, dem universitären Prostatakrebszentrum, und der Chef der UKE-Pathologie, Prof. Dr. Guido Sauter.

Fundament der Forschung ist die Gewebedatenbank der Martini-Klinik, die unter Hulands Ägide bereits vor knapp zwei Jahrzehnten angelegt wurde. Sie hat in großer Zahl die benötigten Daten von Patienten, ihren Erkrankungen und deren Verläufen gespeichert und bietet damit das notwendige Informationsmaterial für die Suche nach geeigneten Markern. Die Proben der repräsentativen Datenbank stammen aus dem gesamten Bundesgebiet und vielen europäischen Ländern.

Diese große Zahl von Tumorkollektiven kann nur bearbeitet werden, weil die Arbeitsgruppe um Sauter eine bestimmte Methode entwickelt hat: die sogenannten Tissue Microarrays (TMA). Auf diesen Chips konnten von Anfang an bis zu 700 Tumorgewebeproben in einem Gewebekblock untergebracht werden. Die neue TMA-Generation, der Hamburger Prostatakarzinom Chip, mit dem die Gruppe arbeitet, nimmt jetzt sogar Proben von 4.000 Prostatakarzinomen aller Stadien auf – bis zu metastasierenden und hormonrefraktären Tumoren, die auf die antihormonelle Therapie nicht mehr ansprechen.

Es ist diese große Zahl von Proben, die es jetzt mithilfe des Hamburger Chips erlaubt, Verbindungen herzustellen zwischen molekularen Markern und Langzeitprognosen. Darüber hinaus können mit der neuen TMA-basierten Diagnostikplattform Verknüpfungen zwischen verschiedenen Genen und Proteinen hergestellt werden – Verbindungen, die in der Vergangenheit wegen der geringen Zahl der verfügbaren Proben nicht offenkundig wurden. „Mit der Anzahl der untersuchten Marker steigt die Menge der möglichen Verknüpfungen proportional an, was uns erlaubt, auch verschiedene Muster von Markern zu analysieren“, erklärt Schlomm. Gerade beim metastasierten und hormonresisten-



Ihre Arbeiten bauen aufeinander auf: Prof. Dr. Hartwig Huland (rechts), seit 1991 am UKE und seit 2004 Chefarzt an der Martini-Klinik, hat vor rund 20 Jahren eine Prostatakrebs-Gewebedatenbank initiiert. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Schlomm (Mitte), seit 2003 am UKE, ist seit 2007 leitender Arzt und Koordinator der Martini-Klinik gegenüber der Deutschen Krebsgesellschaft. Sein Schwerpunkt ist die molekularbiologische Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. Prof. Dr. Guido Sauter kam 2005 ans UKE. Er fand weltweite Anerkennung mit seiner Gewebe-Mikroarray-Technik, mit der sich potenziell relevante Gene gleichzeitig an tausenden Gewebeproben untersuchen lassen.

ten Prostatakrebs bestehe dringender Bedarf an neuen, wirksamen Medikamenten. Die Forscher setzen auf eine neue Generation: Medikamente, die gezielt molekulare Veränderungen von Tumorzellen angreifen.

Im Gegensatz zur herkömmlichen Chemotherapie, die jede Zelle attackiert, richten sich die Medikamente ausschließlich gegen die Krebszellen, die die entsprechenden molekularen Ansatzpunkte aufweisen. Diese Mittel werden bereits bei einer Reihe von Tumortypen wie Brust- oder Lungenkrebs erfolgreich eingesetzt.

Darüber hinaus werden mehrere hundert dieser neuen potenziellen Krebsmedikamente, sogenannte targeted drugs, auf ihre klinische Anwendbarkeit hin getestet. So sei zu erwarten, dass in absehbarer Zeit auch für das metastasierende Prostatakarzinom entsprechende Therapieansätze entschlüsselt werden können, sagt Schlomm.

Der erste Schritt bei der Suche nach den potenziellen neuen Krebsmitteln ist allerdings die Analyse der speziellen molekularen Veränderungen an den Krebszellen, an denen die Medikamente der Zukunft andocken

Auf einem solchen Objektträger, einem sogenannten Chip, können bis zu 700 Tumorgewebeproben in einem Gewebblock untergebracht werden. Das Konzept ist patentiert.



könnten. Mithilfe der Prostatakarzinom-TMAs können die Eppendorfer in sehr kurzer Zeit eine sehr große Zahl der potenziellen Zellveränderungen testen. So kann die Häufigkeit der molekularen Defekte dokumentiert werden. Und ebenso lässt sich prüfen, ob und welche der spezifischen Krebsmedikamente beim Prostatakrebs eine hohe Erfolgsrate versprechen.

Zudem könnten Patienten mit entsprechenden Zellveränderungen identifiziert und in Studien eingebunden werden. „So würde es möglich sein, gezielt und effizient den möglichen Einsatz neuer Medikamente beim Prostatakarzinom an sehr großen Patientengruppen zu untersuchen“, sagt Schlomm.

Viele Forschungsprojekte seien früher in den USA gestartet und in Europa übernommen worden. „In diesem Fall haben wir aufgrund unseres einzigartigen Gewebearchivs in Kombination mit den innovativsten Grundlagentechniken einen eindeutigen Standortvorteil, der auch bereits international bei der forschenden Industrie großes Interesse gefunden hat.“





Mit dieser mobilen „Zahnarztpraxis“ besuchen Dr. Daniel Reißmann und seine Projektgruppe Menschen, die in Pflegeeinrichtungen leben.





# Mund auf!

Kauen ist eine Qual, wenn die Zähne im Mund nur noch Stumpfen sind. UKE-Oberarzt Reißmann und seine Studierenden besuchen Pflegebedürftige am Bett. Ihre Zahnvisite dient der Wissenschaft – und lindert Schmerz. >>>



Um die Lebensqualität von Heimbewohnern zu verbessern, hat Dr. Daniel Reißmann (rechts) ein Konzept entwickelt, das die zahnärztliche Versorgung sichern kann.

## Geriatric Dentistry

Most of the 70 000 nursing home residents in Germany are multimorbid. Their self-responsibility is often limited. The condition of their teeth is frequently in need of improvement. The UKE therefore initiated a unique programme: The elderly receive optimal treatment and are also treated long term to enable scientific evaluation of the success of therapies. The pilot project headed by Dr. Daniel R. Reissmann will include doctoral theses on the relationship between dental status, nutritional status and neuromuscular deficits as well as evaluation of a new course where students provide some of the dental care for nursing home residents. In addition, researchers are working to develop easy to clean dental prostheses.

Auf den ersten Blick wirkt er wie ein kompakter Koffer für eine kurze Urlaubsreise: ein grauer Trolley zum Ziehen, fast einen Meter lang und 50 Zentimeter breit. Wer das kiloschwere Behältnis aufklappt, merkt schnell, dass es für Spezialeinsätze gedacht ist: Innen verbergen sich eine Wasserpumpe und ein Motor, Schläuche werden sichtbar, in Seitentaschen stecken Zahnarzt-Instrumente.

Mit dem Koffer besuchen Zahnmedizin-Studentinnen und Studenten des UKE Bewohner von Pflegeheimen. Die „mobile Behandlungseinheit“ ist das Herzstück eines einzigartigen Pilotprojekts zur Verbesserung der Zahngesundheit von Heimbewohnern. Um diese ist es in Deutschland nach Ansicht von Experten schlecht bestellt. „Wir wissen, dass viele Heimbewohner zahnmedizinisch unterversorgt sind. Hier besteht ein eklatanter Mangel. Regelmäßige Visiten von Zahnärzten bei Patienten, die nicht mehr mobil sind, sind eine Seltenheit“, sagt Dr. Daniel Reißmann, Oberarzt an der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE).

Die schlechte Mundgesundheit hat jedoch weitreichende Folgen. „Wer etwa ständig Schmerzen beim Kauen hat, kann

„ Wir treffen Menschen an, die in ihrem Mund bloß noch Ruinen haben, für die das Kauen eine Qual sein muss.“

Dr. Daniel Reißmann

kaum noch gesunde Nahrung zu sich nehmen“, sagt Zahnmediziner Reißmann. „Das wirkt sich negativ auf den allgemeinen Gesundheitszustand aus.“ Mangel- und Unterernährung drohen, und die Lebensqualität leidet.

Immer wieder stieß Dr. Reißmann bei seiner wissenschaftlichen Tätigkeit – zunächst in Leipzig, jetzt in Hamburg – auf Missstände in Heimen. „Wir treffen Menschen an, die in ihrem Mund bloß noch Ruinen haben, für die das Kauen eine Qual sein muss“, berichtet der Oberarzt. „Ein Patient trug seine Prothese seit fünf Jahren dauerhaft im Mund, ohne dass sie je gereinigt worden wäre.“

Als Ursache für die schlechte Mundgesundheit der Bewohner sehen Experten den Zeitmangel und die verbesserungsbedürftige Ausbildung der Pflegekräfte, aber auch eine unzureichende Betreuung durch Zahnärzte. Diese erhalten für die Visite in den Heimen in der Regel keine kostendeckende Vergütung.

Die misslichen Zustände bewegten Dr. Reißmann, ein Konzept zu entwickeln, das die Lebensqualität von Heimbewohnern verbessert. Drei Ansatzpunkte standen dabei im Fokus: Die alten Menschen sollten sowohl optimal behandelt als auch langfris-

Die positiven Reaktionen von Heimbewohnern auf die zahnärztliche Versorgung aus dem UKE ist für Projektleiter Reißmann und seine Studierenden ein großer Ansporn.



tig betreut werden, um den Erfolg von Therapien wissenschaftlich bewerten zu können. Zudem sollte die zahnärztliche Betreuung und Behandlung der Senioren im Rahmen des Zahnmedizinstudiums in die Ausbildung integriert werden.

Innerhalb des Pilotprojekts sind Promotionsarbeiten zum Zusammenhang zwischen Zahnstatus, Ernährungszustand und neuromuskulären Defiziten sowie eine Evaluation des neuartigen Lehrangebots geplant. Außerdem beschäftigen sich die Forscher mit der Entwicklung von leicht zu pflegendem Zahnersatz für Heimbewohner. Im Rahmen des Pilotprojekts arbeiten die Wissenschaftler eng mit dem Institut für Allgemeinmedizin am UKE zusammen. Dadurch können Forschungsergebnisse frühzeitig in die klinische Praxis übertragen werden.

Das Pilotprojekt wird bislang ausschließlich aus Fördermitteln des Dekanats und Studiengebühren finanziert. Anträge auf weitere Förderung wurden bei der gemeinnützigen VolkswagenStiftung und der Stiftung Mercator eingereicht.

Im Frühjahr 2009 besuchte die erste Gruppe von Studierenden aus dem UKE zwei Hamburger Pflegeheime. Die Heime, in den Stadtteilen Bahrenfeld und Wil-

Die Gerostomatologie, also die Alterszahnmedizin, ist ein Gebiet mit wachsender Bedeutung. In Deutschland leben derzeit über 700 000 Menschen in Heimen. Die Zahl wird wegen des demografischen Wandels in den nächsten Jahren stark steigen. Die meisten Heimbewohner leiden an mehreren körperlichen oder psychischen Krankheiten wie etwa Demenz. Sie sind von ihren Betreuern, Pflegekräften, Ärzten und Zahnärzten abhängig. Ein schlechter Zahnstatus (Bild unten) ist für die UKE-Projektgruppe beim Erstbesuch kein seltener Anblick.



helmsburg gelegen, gehören zur privaten Pflegeheim-Kette „pflegen&wohnen“; deren Leitung hatte sich zur Kooperation bereit erklärt. Dort betreuten die Studierenden rund 40 Patienten. Sie untersuchten unter anderem den Zahn- und Prothesenstatus der Bewohner sowie den Ernährungszustand und die Belastbarkeit der Senioren. Auf dieser Basis erstellten sie einen konkreten Therapieplan. Anschließend wurden die Heimbewohner entweder von ihrem Zahnarzt oder von Mitarbeitern der Poliklinik in enger Zusammenarbeit mit den betreuenden Studierenden behandelt. „Dies ist ein Anfang“, sagt Dr. Reißmann. „Wir wünschen uns, alle Senioren, die uns brauchen, optimal versorgen zu können.“ Bis dahin sei es noch ein weiter Weg. Aber das Ziel sei es wert, die größten Anstrengungen zu unternehmen. Denn neben der Herausforderung, medizinische Unterversorgung zu bekämpfen und neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen, wird das Projekt-Team auch durch die positive Reaktion der Heimbewohner immer wieder aufs Neue motiviert, betont Dr. Reißmann. „Die Patienten zeigen uns oft ganz spontan ihre Dankbarkeit. Sie lassen uns wissen, dass unsere Arbeit ihre Lebensqualität stark verbessert.“

# Die Farbe grün

Je früher Tumoren im Mund, Rachen oder Kehlkopf erkannt werden, desto besser. Ein von UKE-Wissenschaftlern mit entwickeltes Verfahren ermöglicht eine weit kontrastreichere Darstellung der Schleimhäute als bisher möglich. >>>

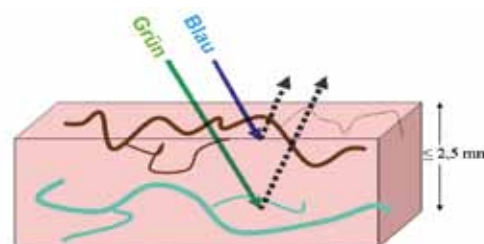






Wir erhoffen uns wichtige Anhaltspunkte für ein späteres Früherkennungsprogramm.“

Prof. Dr. Rainald Knecht



Durch den Lichteinfall des Narrow Band Imaging findet eine verbesserte Darstellung der Blutgefäße im Gewebe statt.

## Early Tumour Detection

A UKE research project headed by Prof. Rainald Knecht creates conditions for an early detection programme that could simultaneously allow gentle, minimally invasive treatment forms: A new endoscope providing images via microchip allows diagnosis of precursors and early stages of cancer on mucous membranes. Imaging with the narrow band imaging technology developed by Olympus additionally provides images with a far higher contrast than previously possible. Researchers also make use of the spectral properties of blood for therapy by using the green beam of a KTP laser to close the vessels supplying the tumour and thereby starving the cancer tissue.

**T**umorekrankungen im Mund, Rachen oder Kehlkopf machen sich im Frühstadium oft nicht durch deutliche Symptome bemerkbar. Wenn die Patienten dann mit Beschwerden wie Heiserkeit, Schluckstörungen oder Schmerzen zum Arzt kommen, ist die Krankheit in vielen Fällen schon so weit fortgeschritten, dass tiefgehende Therapien notwendig sind. Mitunter wird das Leiden auch nur durch Zufall entdeckt; denn für diese Tumoren gibt es bislang keine Früherkennungsprogramme. Und eine späte Diagnostik bedeutet nicht nur eine deutlich schlechtere Prognose, die Therapie hat dann möglicherweise fundamentale Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Denn in den sensiblen Bereichen von Kopf und Hals liegen viele lebenswichtige Funktionen eng beieinander.

In der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde arbeitet ein Team unter Leitung von Prof. Dr. Rainald Knecht an einem Forschungsprojekt, das die Voraussetzungen für ein Früherkennungsprogramm schaffen, gleichzeitig aber auch sanfte, minimal-invasive Behandlungsformen ermöglichen könnte. Maßgeblich beteiligt sind Oberarzt Dr. Hannes Kutta, der Medizinhysiker Dr.

Wolfgang Wöllmer und Assistenzarzt Dr. Johannes Bier. Umfangreiche Förderanträge wurden bereits eingereicht, denn das Team braucht zusätzliche Mitarbeiter.

Mithilfe neuester Medizintechnik ist es nun möglich, Vorstufen und frühe Stadien von Krebs auf den Schleimhäuten zu diagnostizieren. Dabei helfen modernste Bildgebung und neue Endoskopie. Das Eppendorfer Team setzt Geräte mit der sogenannten Chip on the Tip-Technik ein. Diese Endoskope arbeiten nicht mit der konventionellen Glasfaser-Übertragung, sondern mit einem Mikrochip an der Spitze. Hinzu kommt die Bildgebung mit NBI-Technik, dem von der Firma Olympus entwickelten „Narrow Band Imaging“, das eine weit kontrastreichere Darstellung der Schleimhäute ermöglicht als bisher, erklärt Dr. Wöllmer. Dabei nutzen die Forscher die optischen Eigenschaften von Gewebebestandteilen.

Krebsgeschwülste und ihre Vorstufen, wie zum Beispiel Papillome und Leukoplakien, benötigen für ihr Wachstum eine verstärkte Blutzufuhr. Das wiederum bedingt in der Umgebung ein irreguläres Wachstum der Blutgefäße. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass veränderte Strukturen der Gefäße in den Schleimhäu-

ten des Rachens und Kehlkopfes verdächtig sind und auf ein solches Tumorwachstum hinweisen können.

Für eine kontrastreiche Darstellung der Gefäße machen sich die Forscher die Tatsache zunutze, dass der Blutfarbstoff Hämoglobin blaues und grünes Licht besonders stark absorbiert. Darauf basiert das NBI-Konzept, das auch bei der Diagnostik der Schleimhäute in anderen Körperregionen eingesetzt wird. „Für den HNO-Bereich müssen die Vorteile der NBI-Endoskopie noch nachgewiesen, technische Details eventuell modifiziert werden“, sagt Wöllmer. „Deshalb führen wir dieses Forschungsprojekt durch.“

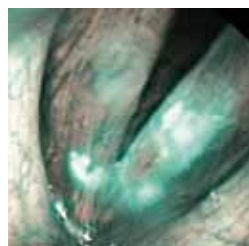
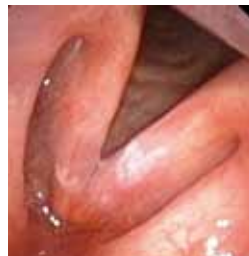
Der Effekt ist auch für den Laien frappierend: Sieht man zwei Darstellungen der Schleimhaut im Kehlkopf nebeneinander, so mag man eine Geschwulst als harmlosen Speicheltropfen missdeuten. „Mit der neuen Bildgebung offenbaren sich dann markante Blutgefäße einer Leukoplakie, die möglicherweise eine Krebsvorstufe sein kann“, sagt Dr. Kutta.

Das Erkennen von Krebs und seiner Vorstadien ist der erste Schritt des Forschungsvorhabens. Im zweiten Schritt geht es um schonende Therapien: Je eher der Krebs oder seine Vorstadien erkannt werden, desto schonender können die Ärzte therapieren, das Tumorwachstum unterbinden und Rezidive verhindern, und desto geringer sind die Folgen für die empfindlichen Strukturen im Mund- und Rachenraum. „Auch dabei können wir die spektralen Eigenschaften von Blut nutzen, indem mit der grünen Strahlung eines ‚KTP‘-Lasers die Gefäße, die den Tumor versorgen, verschlossen werden. Damit wird das Krebsgewebe ausgehungert“, erklärt Wöllmer. Und auch dafür gebe es bereits viel versprechende Ergebnisse. Ein weiteres Ziel des Forschungsprojekts ist, bei dieser Therapie den Laser unter Lokalanästhesie einzusetzen, um den Patienten eine Vollnarkose zu ersparen. Dafür muss die NBI-Endoskopie gleichermaßen verfeinert



Nutzen die optischen Eigenschaften von Gewebebestandteilen: Dr. Johannes Bier, Dr. Wolfgang Wöllmer, Prof. Dr. Rainald Knecht und Dr. Hannes Kutta (von links)

Der Blutfarbstoff Hämoglobin absorbiert blaues und grünes Licht besonders stark. So offenbaren sich markante Blutgefäße einer Leukoplakie, die eine Krebsvorstufe sein kann.



werden, damit auch während des Lasereingriffs die kontrastreiche Bildgebung einsetzbar bleibt. „Die Gefäßversorgung des Tumors kann so punktgenau verschlossen werden“, erläutert Dr. Bier. Gleichzeitig bleibt die Belastung der empfindlichen Schleimhautstrukturen des Rachens und Kehlkopfes durch die Strahlung des Lasers so gering wie möglich, die funktionelle Schädigung wird in Grenzen gehalten. Für die Patienten bedeutet das neue Therapiekonzept dennoch eine sorgfältige Nachsorge, um eventuelle Rezidive so früh wie möglich zu erkennen. Auch dafür sind die durch NBI-Technik verbesserte Endoskopie und die Bildverarbeitung zum Erkennen irregulärer Gefäßverläufe das Verfahren der Wahl, um das Ergebnis mit größtmöglicher Treffsicherheit für den Patienten zu erzielen. Derweil arbeitet das Team mit dem Institut für medizinische Informatik am UKE zusammen, um die Möglichkeiten einer stereoskopischen Darstellung des endoskopischen Bildes zu untersuchen. Denn das würde die Erkennbarkeit irregulärer Gefäßverläufe im Gewebe noch weiter verbessern. Für die Zukunft erhoffen sich die Forscher von der Methode wichtige Anhaltspunkte für ein späteres Früherkennungsprogramm, sagt Prof. Knecht. ■





**Noch sind die Abläufe eine Gleichung mit vielen Unbekannten: Dr. Christine Schröder, Institut für Anatomie II, erhielt jüngst den mit 1000 Euro dotierten „Young Masters Award“ auf der Tagung der „Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie“ in Mannheim.**



# Böse Saat

Dass moderne Krebstherapien versagen liegt häufig daran, dass Tumoren rasch Tochtergeschwülste bilden. UKE-Forscher versuchen, diesen Prozess zu entschlüsseln.

Dies würde bahnbrechende Möglichkeiten für die Krebsbehandlung eröffnen. >>>





Metastasierungsprozesse im Fokus: Dr. Ursula Valentiner, Dr. Christine Schröder, Dr. Anka Dahl, Susanne Feldhaus, Prof. Dr. Udo Schumacher, ...

## Metastases

Despite new treatment options the chances for cure for many malignant tumours remain poor. Every fourth German is killed by cancer. The reason for this dismal outcome is the tendency of many tumours to metastasise. The mechanisms of this process are still enigmatic despite extensive cancer research. A research team (Prof. Dr. Udo Schumacher) at the UKE is now trying to elucidate these mechanisms using human cancer cells in an animal model. The questions are: How do the tumour cells manage to migrate via the blood stream to distant organs and form new tumours there and why they settle where they do. If the team is successful this would open up innovative possibilities for novel therapies. Today, however, new cancer drugs can already be tested in these models.

Bessere Operations- und Bestrahlungsmöglichkeiten, neue Chemotherapien und Fortschritte in der molekularen Medizin, die einen direkten Angriff auf Tumorzellen erlauben: Trotz dieser Möglichkeiten stirbt jeder vierte Deutsche an Krebs. Zwar sind bei einigen wenigen Tumorarten die Behandlungsmöglichkeiten stark verbessert worden, sodass vielfach auch eine Heilung in Fällen erreicht werden kann, die vor 20 oder 30 Jahren noch unheilbar erschien. Für eine ganze Reihe von häufig auftretenden Tumorerkrankungen wie Lungen-, Brust- und Dickdarmkrebs trifft dies leider nicht zu. Hier versagen auch die neuen Therapien. Das liegt daran, dass diese Tumoren rasch Tochtergeschwülste bilden: Sie streuen. Oder medizinisch gesprochen: Sie bilden Metastasen. Eine besonders starke Neigung zur Metastasierung haben zum Beispiel das kleinzellige Bronchialkarzinom und das maligne Melanom, der sogenannte schwarze Hautkrebs.

Der kleinzellige Lungenkrebs verursacht sogar so oft Tochtergeschwülste im Gehirn, dass man Patienten präventiv bestrahlt. Andere Tumoren vermehren sich in Nachbar-Organen, der Darmkrebs zum Beispiel in der Leber. Dagegen helfen auch

Nachsorgeuntersuchungen nicht. „Zwar mag die Erkenntnis, dass eine frühzeitige Diagnose von Metastasen nur die seelische Leidenszeit, nicht aber die Überlebenszeit des Patienten verlängert, frustrierend sein, aber sie ist das Fazit von rund 25 Jahren Nachsorge“, sagte der Hamburger Onkologe Prof. Dr. Ulrich R. Kleeberg 1996 auf dem Deutschen Krebskongress.

Wie sich Tumorzellen verbreiten, warum manche Krebsarten lokal begrenzt bleiben, während andere sich rapide ausbreiten, das sind Abläufe und Mechanismen, die die Wissenschaftler um Prof. Dr. Udo Schumacher, Direktor des Zentrums für Experimentelle Medizin, Institut für Anatomie II, am UKE erforschen.

Schumacher beschreibt die Metastasierung mit einer Metapher: Die Tumorzellen sind die Saatkörner. Die Organe, in denen die Metastasen wachsen, sind der Ackerboden. „Beide Faktoren – die Saat und der Boden – spielen im Prozess der Streuung eine wichtige Rolle“, erklärt Schumacher den Vergleich, der erstmals vor 150 Jahren von dem britischen Chirurgen Sir James Paget (1814-1899) gezogen worden war.

Der Prozess beginnt, wenn sich eine bösartige Tumorzelle gebildet hat. Diese Zelle muss sich im weiteren Verlauf aus



ihrem Verbund lösen, das umgebende Gewebe zerstören und in das Blutgefäßsystem einwachsen. Vom Tumor aus müsse sich nun wiederum eine Zelle lösen, in die Blutbahn wandern, dort überleben und sich im Zielorgan an die wandständigen Zellen des Blutgefäßes anheften und sie durchwandern. Und schließlich müsse die Tumorzelle sich im Bindegewebe des Organs einnisten und anfangen, sich zu teilen. „Erst wenn sie und ihre Tochterzellen sich viele Male geteilt haben, ist die Metastase so groß, dass sie klinisch mit bildgebenden Verfahren erkannt werden kann“, erklärt Schumacher.

Es ist ein hochkomplexer Prozess, den die Forscher in allen Details zu entschlüsseln versuchen. „Was wir wissen, ist, dass dieser Prozess in vielen Schritten verläuft, die alle in genau dieser Reihenfolge durchschritten werden müssen.“

Die Abläufe selbst sind eine Gleichung mit vielen Unbekannten. Warum löst sich die Krebszelle aus ihrem Verbund? Wie überlebt sie im Blutstrom? „99,9 Prozent der Krebszellen gehen zugrunde“, sagt Schumacher. Und bei dem komplizierten Prozess, sich in einem neuen Organ festzusetzen und dort eine Tochtergeschwulst zu bilden, bedienen sie sich ähnlicher Mechanismen wie die weißen Blutkörperchen. Ohnehin sei das Fatale am Krebs, dass er aus körpereigenen Zellen entstehe. Er agiere mit denselben Instrumenten wie die anderen Zellen. „Aber er ändert die Komposition, als würde aus einer Bachfuge ein Stockhausen-Opus.“

Wegen ihres Kaskadencharakters können die Wissenschaftler die Abläufe nicht komplett im Reagenzglas nachvollziehen. Deshalb müssen geeignete Tiermodelle entwickelt werden.

Das Team in der Anatomie II hat solche Tiermodelle entwickelt. „So können wir die wichtigsten klinischen Tumoren in Modellen zur Metastasierung bringen. Der Vorteil unserer Modelle liegt darin, dass wir Tumorzellen des Menschen verwenden, sodass die Ergebnisse unserer Studien



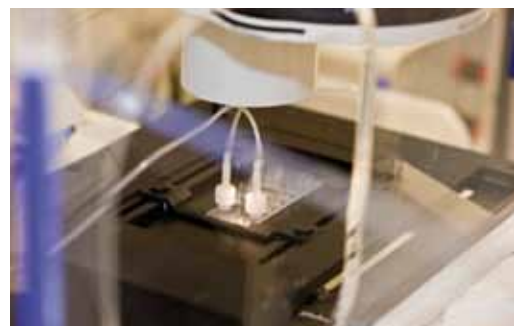
...Dr. Markus Heine, Dr. Imke Müller und Dr. Nina Nehmann (von links).

direkter auf den Patienten übertragbar sind, als wenn es sich um rein tierische Tumoren handeln würde“, erläutert Schumacher. Um die Metastasierungsprozesse in Gang zu bringen, müssen die Moleküle biologisch und technisch verändert werden. Den Tiermodellen der Eppendorfer kommt schon jetzt auch deshalb große Bedeutung zu, weil an ihnen neue Antikrebsmedikamente getestet werden können, die sich gegen spezifische menschliche Zielmoleküle in den Tumoren richten.

Schumacher arbeitet seit den 1990er Jahren an der Thematik. 1997 kam er nach mehrjähriger Forschungstätigkeit in Southampton ans UKE. Die Arbeiten seines Teams mit rund zwei Dutzend Forschern werden unter anderem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Die Entschlüsselung der Metastasierungsprozesse würde bahnbrechende Möglichkeiten für die Krebsbekämpfung bedeuten und erfolgreichen Wissenschaftlern höchste Ehre einbringen. ■

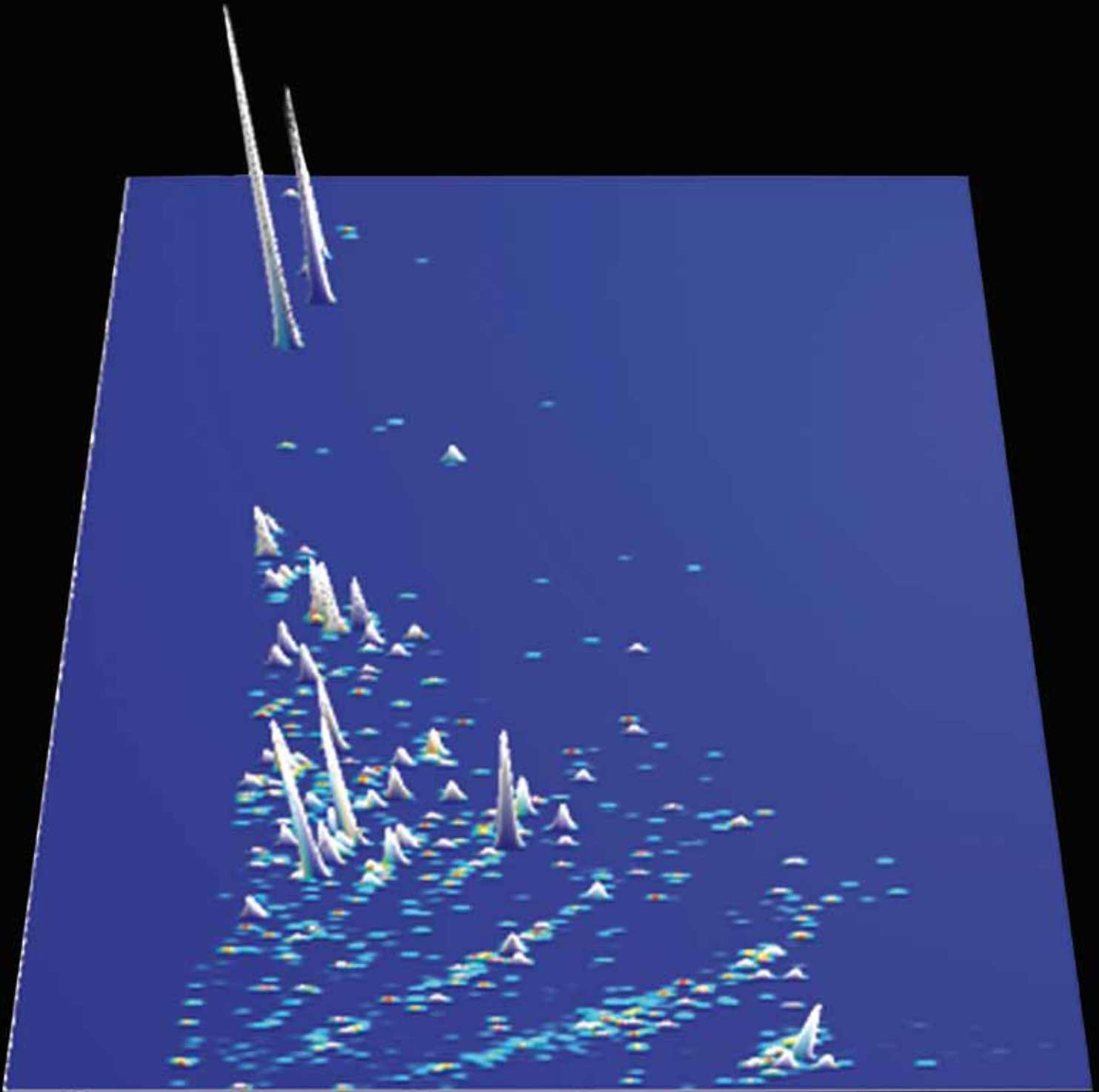
Die Tumorzellen werden mithilfe einer Perfuserpumpe über einen kleinen Kanal gepumpt, an dessen Boden Zelladhäsionsmoleküle befestigt sind. Dadurch kann das Anheften von Tumorzellen wie im Blutstrom nachgemacht und mit dem Mikroskop analysiert werden. Diese Untersuchungen geben Aufschluss über das Anheftungsvermögen von bösartigen Tumorzellen.



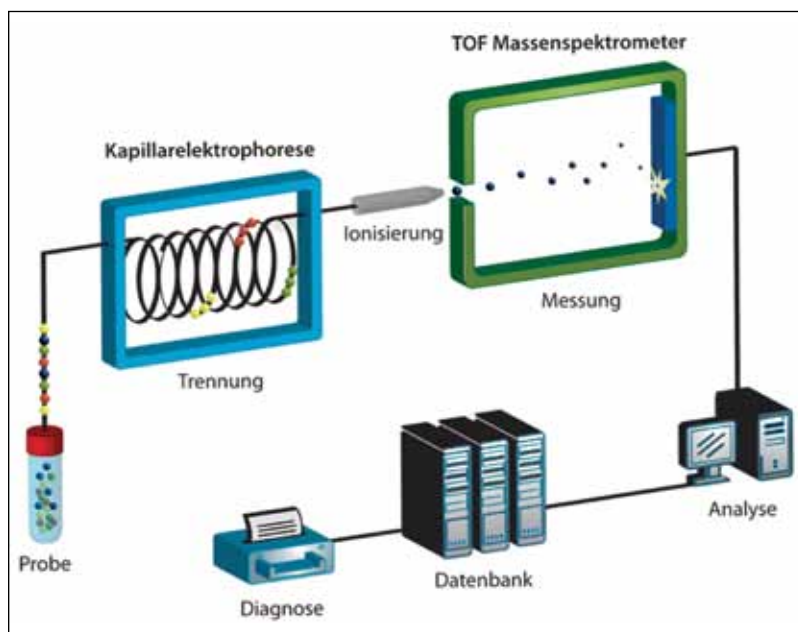
# Andere Muster

Rund 60 Prozent aller Demenzpatienten sind an Alzheimer erkrankt. Eine UKE-Arbeitsgruppe entwickelte eine völlig neue Methode, die früher als alle anderen Verfahren eine Diagnose ermöglicht. Mit Erfolg. >>>

In der Rückenmarksflüssigkeit sind nahezu alle Informationen über den Gesundheitszustand eines Menschen enthalten. Erst seit Kurzem erlaubt es eine innovative Methode, dass diese Datenmenge überhaupt in größerem Umfang analysiert werden kann: Es ist möglich, über 1000 Polypeptide (Proteine) in einer einzigen Probe nachzuweisen. In dieser dreidimensionalen Abbildung markiert jeder Spot ein Polypeptid. Auf der Z-Achse ist die Signalintensität farblich markiert, blau steht für eine niedrige, weiß für die höchste Signalintensität. Das Linienmuster wird durch die Zahl basischer Aminosäuren in den Peptidsequenzen verursacht. UKE-Forscher haben unter anderem charakteristische Muster der Alzheimer-Demenz herausgearbeitet. Das ermöglicht der Arbeitsgruppe um Dr. Holger Jahn früher als bisher die Zuschreibung, ob ein Mensch gesund ist (linke Abbildung) oder ob er an Alzheimer erkrankt ist (rechte Abbildung).







Um eine große Menge von Polypeptiden (Proteinen) einer Körperflüssigkeit in einer Probe zu erfassen, werden diese zunächst mithilfe einer Kapillarelektrophorese aufgetrennt. Die getrennten Polypeptide werden anschließend direkt in ein Massenspektrometer überführt und dort detektiert. Eine Software formt aus dem erzeugten Signal ein dreidimensionales Abbild der untersuchten Probe. Über 1000 Polypeptide können so nachgewiesen werden.

## Dementia

Spinal fluid contains nearly all the information on a person's state of health, but it was not until recently that an innovative method has made more extensive analysis of this amount of data possible: This new analytical method developed by Mosaiques Diagnostics for routine use allows detection of 1000 polypeptides in a single sample. UKE researchers have discovered characteristic patterns for Alzheimer's dementia and are looking for further markers. Their findings enable the group headed by Dr. Holger Jahn to detect Alzheimer's dementia earlier than before.

Alltägliches kann nicht mehr eigenständig gemeistert werden. Erinnern, orientieren und urteilen fällt zunehmend schwer. – Allein in Deutschland sind derzeit rund eine Million Menschen an Demenz erkrankt. Etwa 60 Prozent von ihnen an Alzheimer. Diese Krankheit basiert auf einer komplexen Störung von synaptischen Strukturen im menschlichen Gehirn, davon gibt es rund 10 000 pro Zelle. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) betreibt die Arbeitsgemeinschaft Gerontopsychiatrie die größte Studienzentrale Hamburgs für den Indikationsbereich Demenz. „Für Menschen aus Norddeutschland ist ein Termin in unserer Gedächtnissprechstunde oftmals die einzige Möglichkeit, von innovativen Therapieformen zu profitieren“, sagt Arbeitsgruppenleiter Dr. Holger Jahn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. In Studien werden derzeit unter anderem vielversprechende Medikamente getestet, die den Krankheitsverlauf von Alzheimer verzögern oder stoppen sollen.

„Es ist wichtig, solche Medikamente gezielt und zu einem frühen Zeitpunkt einzusetzen“, sagt Dr. Holger Jahn. „Dann ist die Lebensqualität noch relativ hoch.“ Das Problem, vor dem Alzheimerforscher

derzeit stehen: Es gibt keine etablierte frühzeitige Diagnosemöglichkeit mit hoher Treffsicherheit. Dies behindert auch die Medikamentenstudien, denn die Wirksamkeit lässt sich nur höchst verlässlich prüfen, wenn die gesamte Probandengruppe auch sicher erkrankt ist.

Die Frage lautet also: Lässt sich die Erkrankung Alzheimer früh und mit relativer Sicherheit nachweisen? Die Hamburger Arbeitsgruppe hat in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Harald Mischak, Mosaiques Diagnostics AG, ein Verfahren entwickelt und in einer Studie mit rund 200 Teilnehmern überprüft, das beeindruckende Ergebnisse liefert. Bislang war es technisch unmöglich, die unglaubliche Informationsdichte in Körperflüssigkeiten wie Urin, Blut oder eben Liquor (Rückenmarksflüssigkeit) zu erfassen. Bei bisherigen Forschungsprojekten beschränkte sich die Analytik deshalb meist entsprechend auf wenige einzelne Markerproteine wie tau, 14-3-3, A-beta-Peptide, S-100B. Doch sind beispielsweise im Rückenmark nahezu alle Informationen über den Gesundheitszustand eines Menschen enthalten. Ein neues Analyseverfahren ermöglicht die Aufbereitung der Datenmengen. Und das bereits im Routineverfah-



Die gerontopsychiatrische Arbeitsgruppe der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKE (von links): Dr. Philipp Kämpf, AG-Leiter Dr. Holger Jahn, Study Nurse Petra Schmidt, Dipl.-Psych. Jan Lehmbek und Dr. Martin Eichenlaub.

ren. Es ist die sogenannte Kapillarelektrophorese, welche die Peptide in winzige Teilchen zerlegt und wieder neu zusammensetzt. Dadurch werden die Informationen lesbar gemacht. „Es ist vergleichbar mit zersplittertem Glas. Bisher konnte man die Teile nicht wieder zusammensetzen. Mithilfe mathematischer Verfahren ist dies nun möglich“, sagt Holger Jahn. Die wieder zusammengesetzten Daten können die Hamburger Forscher qualitativ auswerten. „Wir suchen darin nach Mustern, die Aufschluss über eine Erkrankung geben. In unserem Fall ist dies vor allem Alzheimer“, sagt Jahn. Diese Muster werden im Abgleich mit anderen Mustern – zum Beispiel von gesunden Patienten oder nachweisbar an einer anderen Demenzerkrankung leidenden Menschen – charakterisiert.

Auf diese Weise hat die Hamburger Arbeitsgruppe bereits zwölf Peptide sicher identifiziert. „Von fünf dieser Peptide ist auf anderem Wege bereits bewiesen worden, dass sie für die Alzheimerdiagnostik relevant sind“, sagt der Wissenschaftler. Eines davon ist „Clusterin“ (Apolipoprotein J): „Unser Nachweis deckt sich mit einer Publikation in ‚Nature Genetics‘ aus diesem Sommer, an der auch der UKE-Versorgungsforscher Prof. Dr. Hendrik van den

Bussche mitgewirkt hat.“ Darin wurde das Apolipoprotein J als Risiko-Gen nachgewiesen. „Das ist ein großer Schritt zur Früherkennung“, sagt Jahn. „Und eine Bestätigung unserer Methodik.“

Insgesamt haben die Hamburger Forscher 130 Peaks gefunden, die bei Alzheimererkrankten so deutlich anders ausgeprägt sind, dass sie als Marker für diese Erkrankung dienen könnten. Auch die Qualität der Ergebnisse beeindruckt: „Wir haben weniger falschpositive Testungen, also bei weniger Probanden wurde fälschlicherweise Alzheimer diagnostiziert als durch bisherige Testverfahren“, so Jahn.

Der Reiz der Methode liegt auch darin, dass sie sich keinesfalls auf Alzheimer beschränkt: „Man kann gleichzeitig nach Mustern verschiedener Erkrankungen suchen, auch nach neuen Markern für seltene Demenzerkrankungen wie Frontotemporale Demenzen, für die es bisher keine Labormarker gibt“, erklärt Jahn.

„In fünf bis sechs Jahren wird es Alzheimermedikamente auf dem Markt geben. Diese werden teuer sein. Um sie gezielt einsetzen zu können, brauchen die Krankenkassen eine eindeutige Diagnose“, sagt Jahn. „Die können wir anbieten.“ ■

## Gut vernetzt

Die „Spezialambulanz für Gedächtnisstörungen“ des UKE ist Mitglied im bundesweiten Kompetenznetz Demenzen. Aktuell hat die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Neuropathologie des UKE federführend einen internationalen Forschungsverbund initiiert, der von der EU in den nächsten Jahren mit 1,2 Millionen Euro gefördert wird. Kürzlich erfolgreich beendet wurde ein von der Bioregio Nord gefördertes Forschungsprojekt im Umfang von 700 000 Euro.

# Forschung braucht Förderer



## Fördernde Privatspender\*

Günter Ahrens • Marina Ahrens • Ulrike von Albedyll • Horst Albers • Gunda Andresen • Jona Ariaens • Lucia Athen • Werner Auer • Bianca Azemi • Klaus Baeetjer • Martin Baehr • Michael Bartels • Guido Bäumerich • Prof. Dr. Xaver Baur • Ursula Beckmann • Peter Behnke • Anke Beier • Manfred Berger • Gisela Bergmann • Hartwig Graf von Bernstorff • Dr. Gerd Beuck • Heinrich Biehl • Birgit Bielser • Bärbel Binder • Dr. Werner Blendermann • Jutta Blohm • Maren Blohm • Sybille Blumenthal-Schmiedel • Peter Bockelmann • Bernd Böcker • Margret Boethling • Jennifer Boltze • Elfriede Bonertz • Monika und Reiner Borchardt • Anke Brauer • Barbara Brechmann • Rolf Breckwoldt • Fritz-Hermann Brunke • Christel Bublitz • Annegret Budelmann • Claus-G. Budelmann • Horst Bukow • Emil Busch • Karin Butz • Barbara Choremi • Heidi und Udo Cybulski • Günther Dahncke • Edda Darboven • Abdul Ghafar Dawi • Prof. Dr. Armin De Meijere • Katrin und Hagen Deecke • Gabriele Dierken • Hans Dominik • Günter Draak • Nicola Draak • Gunnar Dreesen • Hans-Heinrich Ehlen • Gisela Eichberg • Gisela Eickmeier • Dr. Manfred Elff • Günter Elste • Elisabeth Ernst • Robert Ernst • Alfred Eyten • Ernst-Ove Färber • Horst Färber • Kerstin Fechner • Sebastian Fedder • Annemarie Fetter • Marlies Flechsig • Alfons Föhrenbach • Dietmar Fröscher • Claudia Fuckner • Barbara von Gaertner • Manfred Gebhardt • Prof. Dr. Otto Gellert • Peter Gerhartz • Henrik Geyer • Leonore Freifrau von Gleichenstein • Jonica Goedhart-Jahr • Günter Göbel • Christina Götze • Dr. Gerd J. Gollenia • Familie Gomolzig • Charlotte Grabbert • Hans-Heinrich Grell • Theresita Grobien • Marianne Gröhl • B. Grosse-Stölten • Daniela Grote-Heydasch • Claudia Grothmann • Frauke Grothmann • Jürgen Grothmann • Lieselotte Gruber • Prof. Dr. Christian Haasen • Peter Hansen • Ulrich Heckenberger • Christel Heidenberger • Rolf Heidenberger • Katrin Heisung • Lisa Heller • Elisabeth Henken • Daniela Herz • Günter Herz • Wolfgang Hild • Sigrid Hilke • Prof. Jochen Hiltmann • Hildegard Hinrichs • Christine Hirschmann • Ursel Herrmann • Arlette Hofer • Roger Höning • Bernd Hoffmann • Herbert Hoinkes • Heino Holst • Karl-Heinz Holst • Arno Hopmann • Inge und Gerd Horstmann • Frau Huckfeldt-Weber • Bernd Hübner • Michael Jacobi • Evemarie Jaden • Bernd Jahnke • Heike Jahr • Jan Jahr-Goedhart • Jens-Uwe Jansen • Moira Jansen • Peter Japp • Leif Jochimsen • Stephanie Joebsch • Dr. Klaus-Jürgen Juhnke • Cäcilie Jürgensen • Regine Kahl • Claudia von Kapff • Dr. Torge Karlsruhe • Dr. Bernd Käseborn • Ian K. Karan • Jan-Ulrich Kath • Franz Josef Kattner • Prof. Dr. Claus Kedenburg • Rainer Klemm • Katharina Klitzsch • Maik Klokow • Torsten Kobjolke • Hedwig Kraft • Giesela Kramer • Dieter Kreft • Jutta Kretschmer • Albrecht Kruschwitz • Marion Kruse • Renate Kubik • Ruth Kurtze • Jutta Kutz • Hans Lafrentz • Inge Landers • Jörg Laser • Dr. Carola Laue • Detlef Lichtenauer • Mike Lindner • Detlev von Livonius • Benno Lohausen • Martin Lohse • Rudolf Looock • PD Dr. Rainer Maas • Kurt Mainzer • Ronald Malczak • Hans-Christian Malik • Angela Marnette • Kathrin von Matt • Renate Matthaei • Bernd Matthies • Matthias Matussek • Alissa Melenkeit-Jaap • Meike Metzinger • Gerd Meyer • Hans-Burkhard Meyer • Wilhelm Meyer • Franz Mittermeier • Peter Möhrle • Gisela Möller • Katharina und Dr. Carsten Mohr • Hartwig Müggenburg • Walther Müggenburg • Jutta Müller • Klaus-Dieter Müller • Dr. Waltraut Müller • Prof. Dr. Dieter Naber • Brigitte Naujock • Gudrun Nawrocki • Markus Nettmann • Dr. Volker Neumann • Prof. Dr. John Neumeier • Manual Nunez Alvarez • Holger Odau • Sabine Odefey • Maja Oetker • Marianne Olbrich • Sabine Otto • Marlies Paschen • Siegfried Pedd • Gesa Peters • Petra Pettler • Heinrich Pfeffer • Evangelia Pfefferkorn • Dietrun Plautz • Horst Poburski • Helga und Gerhard Pratz • Dr. Klaus Prömmel • Prof. Dr. Klaus Püschel • Marcus Pyroth • Michael Raabe • Günther Radtke • Sybille von Rautter • Marion Reichard • Adolf Reimers • Christa Reimers • Hagen Reissner • Brunhilde und Sven Resenhöft • Hans-Peter Richter • Inga Rieger • Sören Rieger • Dirk Ritter • Andreas Peter Ritterath • Berndt Röder • Jürgen Röhl • Christian Rötz • Hans-Joachim Rothe • Margot Ruppenstein • H. Salimi • Horst Sandvoss • Knud Saßmannshausen • Gerd Schäfer • Jörg Schäfer • Hans-Peter Scherrer • Hilde-Jane Schiller • Angela Schmidt • Martina Schmidt • Prof. Peter

Schmidt • Ingrid Schmitt • Elisabeth Schmucker • Klaus Schönbeck • Horst Schomburg • Ascan Schrewe • Erika Schroeder • Burkhard Schröder • Magrit Schulte-Haubrock • Gisela Schües • Ute Schües • Christian Schümann • Peter Schütte • Prof. Dr. Suzanne Schüttemeyer • Claudia Schuster • Rolf-Dieter Sczech • Axel Seemann • Hans-Jochen Segler • Dr. Florian Seidel • Dr. Manfred Semmer • Prof. Dr. Bernhard Servatius • Antje Sieler • Jürgen Simonis • Axel Spanholtz • Tüch un Speelsooken-Deerns • Ludger Staby • Heide Stephani • Klaus Stocks • Else Stüven • Daniel Sudau • Jörg Sylla-Fiedelmeyer • Monika Tede • Dieter Thumann • Werner Tiedemann • Karl-Heinz Tödt-Nissen • Hans Toll • Ingo Tscheulin • Kaya Tychsen • Nicole Unger • Rose Unverzagt • Dr. Euwout Verboom • Hans Vogelbein • Daniela Vogt • Horst Wachen-dorf • Elke Wadehn • Hartwig Wächter • Renate Wald • Angelika Wallbrecht • Holger Wede • Jost Weggen • Tam Weinhold • Ruth Wenkebach • Elfriede Wessel • Margit und Joachim Wetzel • Dr. Stefan Weydell • Bettina Wilkens • Klaus Wilkens • Melanie Willich • Elke Winckler • Thomas Ulrich Winckler • Dr. Margit Winter • Edeltraut Wisse • Ingrid Witschel • Margret Witte • Georg Wöhling • Karl-Otto Wulff • Erhard Wunderlich • Dr. Anett Wywiol • Gerret Zielke

## Fördernde Institutionen\*

AB Medica Deutschland GmbH & Co. KG • Abbott GmbH & Co. KG • ABIOMED Europe • Achenbach Förderanlagen • Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH • Advocard Rechtsschutzversicherung AG • Agnes Gräfe Stiftung • akrus GmbH & Co KG • Alexander von Humboldt-Stiftung • Alfred Wohlers Sani-tärtechnik • Amgen GmbH • Anglo-German Club e. V. • Anna-von-Gierke-Stiftung • Arthur und Aenne Feindt-Stiftung • Arzneimittel ProStrakan GmbH • Astellas Pharma GmbH • Astra Zeneca GmbH • ATS Medical GmbH • B. Braun Melsungen AG • Baby-Etage GmbH • Barbara und Michael Hell-Stiftung • Baxter Deutschland GmbH • Bayer AG • Beckmann Coulter GmbH • Bentin GmbH & Co. KG • Bertelsmann Stiftung • Betacontrol GmbH • Biogen GmbH Germany • Biogen Idec GmbH • Biometra GmbH • Biotest AG • Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG • BOGDOL Verwaltungs- und Immobilien GmbH • Boston Scientific Medizintechnik GmbH • Boston Scientific Medizintechnik GmbH • Bracco Imaging Deutschland GmbH • Bristol-Myers Squibb Holding Germany GmbH • BSW GmbH BLB • Buchner & Partner GmbH • Budnianer Hilfe von 1997 e. V. • Bund gegen Alkohol und Drogen im Straßenverkehr e. V. • CARE Vision Germany GmbH • Celgene GmbH • Chugai Pharma Marketing Ltd. • CLOU Container Leasing GmbH • Concept Immobilien Gesellschaft mbH • Cordis Medizinische Apparate GmbH • CPO HANSER SERVICE Hanser & Co GmbH • CSL Behring GmbH • Desitin Arzneimittel GmbH • Deutsche Bank AG • Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V. • Deutsche Gesellschaft für Public Health e.V. • Deutsche Gesellschaft für Suchtpsychologie e.V. • Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ) GmbH • Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V. • Deutsche Krebshilfe e. V. • Deutsche Stiftung für Herzforschung • Deutscher Akademischer Austauschdienst e. V. • Deutscher Bundesverband für Logopädie e. V. • Dianova Gesellschaft für biochemische, immunologische und mikrobiologische Diagnostik mbH • Dr. Falk Pharma GmbH • Dr. Gehre -Treuhand- GmbH • Dr. Mildred Scheel Stiftung für

Krebsforschung • Dr. S. Andersson, V. Arndt, Zahnärzte • Dräger Medical AG & Co. KG • edding AG • Edwards Lifescience Germany GmbH • ehp Umweltplanung GmbH • Else Kröner-Fresenius-Stiftung • Erich und Gertrud Roggenbuck-Stiftung zur Förderung der Krebsforschung • Ernst und Claere Jung Stiftung • Essex Pharma GmbH • European Molecular Biology Organization • ev3 GmbH • Fachverband Drogen und Rauschmittel e.V. (fdr) • FECKEN-KIRFEL GMBH & CO. KG • Fisch-Kiste, Inh. E. Hebisch • Fliesen-Stahl GmbH & Co KG • Fördergemeinschaft Kinderkrebs-Zentrum Hamburg e. V. • Förderverein für suchtgefährdete Kinder und Jugendliche e. V. • Förderverein Universitäres Herzzentrum e. V. • Freilichtbühne Freudenberg e. V. • Fresenius Biotech GmbH • Fresenius Medical Care Deutschland GmbH • Freundeskreis der Kinderklinik Eppendorf • Friedrich Lange GmbH • Friedrich und Louise Homann-Stiftung • Fritz Thyssen Stiftung • Fritz und Hildegard Berg-Stiftung • G.B.D. Gesellschaft für Betriebswirtschaftliche Dienstleistungen mbH • GE Deutschland GmbH • Gemeinnützige Hertie-Stiftung • Gemeinnütziger Verein zur Unterstützung von Familien mit seelisch kranken Eltern e. V. • Genzyme GmbH • Georg & Jürgen Rickertsen Stiftung • Georg Thieme Verlag KG • Gerhard Trede-Stiftung Hamburg • Gesamtschule Itzstedt • Gesellschaft für Klinische Ernährung mbH • Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. • Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) • ginko Stiftung für Prävention • GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG • GRAS Gruppenanalyseseminare e. V. • Greiner Bio-One GmbH • Gymnasium Eppendorf • Hamburg macht Kinder gesund e. V. • Hamburger Basisdatendokumentation e. V. (BADO e. V.) • Hamburger Initiative gegen Aggressivität & Gewalt e. V. • Hamburger Sparkasse AG • Hamburger Stiftung zur Förderung von Wissenschaft und Kultur • Hamburgische Arbeitsgemeinschaft für Gesundheitsförderung e. V. • Hans-Böckler-Stiftung • HanseMercur Versicherungsgruppe • Harries GmbH • Haspa Hamburg Stiftung • Haupt- und Realschule in Jork • Heinz Meise GmbH • HERMANN REEMTSMA STIFTUNG • Hildegard Berg-Stiftung • Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG • Hubertus Wald Stiftung • hww wienberg wilhelm • Ingenieurbüro Günter Lißner • Initiativkreis für krebskranke Kinder • Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen • IORC - Innovation Onkologie Research & Consulting GmbH • Jan von Appen-Stiftung • Janssen-Cilag GmbH • Johanna und Fritz Buch Gedächtnisstiftung • Johnson & Johnson Medical GmbH • Jung-Stiftung für Wissenschaft und Forschung • Kensey Nash Europe GmbH • Kinder helfen Kindern e. V. • KinderLicht e. V. • Klichta Rohstoffe & Recycling GmbH & Co.KG • Köhler-Stiftung • Kolleß und Partner Partnerschaftsgesellschaft • KRAUTH medical KG GmbH & Co. • Kroschke Stiftung für Kinder • Kundenzentrum Walter Schneider KG • KUROTEC-KTS Kunststofftechnik Stade GmbH • Lehmanns Fachbuchhandlung GmbH • LFW Ludwigscluster Fleisch- und Wurstspezialitäten GmbH • Lilly Deutschland GmbH • LIONS CLUB Olpe-Kurköln • LMA Deutschland GmbH • Lundbeck GmbH • Manfred H. Müller & CA., LDA • Maquet Cardiopulmonary AG • Max Miehlmann & Sohn GmbH • Maximilian May Stiftung • MDK Nord • medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH • Mediaedge:cia GmbH • Medirest GmbH & Co OHG • Medtronic GmbH • Meise GmbH • Merck KG aA • Metzeler Schaum GmbH • Michael Stich Stiftung • Microelectronic Packaging Dresden GmbH • Microvention GmbH • Micrus Endovascular SA • Moser Stiftung • MSD SHARP & DOHME GMBH • MV Kommunalberatung GmbH • Nächstenliebe e.V. • nal von minden GmbH • Niedersächsisches Studieninstitut für kommunale Verwaltung Hannover e. V. • Novartis Pharma GmbH • Novo Nordisk Pharma GmbH • Oehneland HOLZVERARBEITUNGS GmbH • Olympus Deutschland GmbH • Optimedia Gesellschaft für Media-Services mbH • OTTO QUAST Bau Aktiengesellschaft • Pall GmbH • Paul-Gerhardt-Kirchengemeinde Harburg • Peqlab Biotechnologie GmbH • Peter Frauen GmbH & Co. KG • Peter Pflugbeil GmbH • Pfizer Pharma GmbH • Pharm Allergan GmbH • Philips Medical Systems DMC GmbH • Plan S Werbeagentur GmbH • Praxisgemeinschaft Dr. Bodo Eckmann, Dr. Michael Brückner, Professor Nib Soehendra • Primus Service GmbH • PRO RETINA STIFTUNG zur Verhütung von Blindheit • R&S Nordphone GmbH • Rechtsanwälte Henningsmeier • Riedl Immobilien GmbH • Robert Bosch Stiftung GmbH • Roche Pharma AG • Rotary Club Flensburg • Sanofi-Aventis Deutschland





Danke!

GmbH • Sarstedt AG u. Co. • Schachner-Camartin-Stiftung • Serono Pharma GmbH Germany • Siemens Medical Solutions Health Services GmbH • Sinner Stahl- und Industriebauten GmbH • Sorin Group Deutschland GmbH • Springer Bio Backwerke GmbH & Co. KG • St. Jude Medical GmbH • Stadtparkasse Freudenberg • Step 4 Kids Denys-Drash-Stiftung • Stern-Wywiol Gruppe Holding GmbH & Co. KG • Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft e. V. • Stiftung Children for Tomorrow • Stiftung Coloplast • Stiftung Deutsche KinderKrebshilfe • Stiftung Hilfe zur Selbsthilfe Suchtkranker und Suchtgefährdeter • Stiftung Wissenschaft in Hamburg • TEGRO Technische Elektro - Grosshandels GmbH • Teleflex Medical GmbH • Théa Pharma GmbH • ThyssenKrupp Marine Systems AG • Tiedemann GmbH & Co. KG • TPA Tankpartner Befrachtungsgesellschaft mbH • Tyco Healthcare Deutschland GmbH • VAMED Management und Service GmbH Deutschland • VASCUTEK Deutschland GmbH • Verein Leberkrankes Kind e. V. • Verein zur Förderung der Rehabilitationsforschung in Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein e. V. • Vereinigung Analytischer Kinder- und Jugendlichen-Psychotherapeuten in Deutschland e. V. (VAKJP) • VFK Krebsforschung gGmbH • Volksbank Lüneburger Heide eG • Volkswagen Stiftung • W. L. Gore & Associates GmbH • Walter Schneider KG • Warburg-Henderson Kapitalgesellschaft für Immobilien mbH • Werner Otto Stiftung • Wilhelm Jung GmbH • Wilhelm Sander Stiftung • World-Coffee-Company GmbH & Co. KG • Wyeth Pharma GmbH • ZNS Hannelore Kohl Stiftung

\*Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf dankt allen privaten Spendern und fördernden Institutionen im Jahr 2009 (Stand Oktober 2009), die unsere Forschung, Krankenversorgung und Lehre unterstützt haben. Nennung von Personen und Institutionen auszugsweise.



**Mix**

Produktgruppe aus vorbildlich bewirtschafteten Wäldern und anderen kontrollierten Herkünften

Zert.-Nr. XXX-XXX-000  
www.fsc.org

© 1996 Forest Stewardship Council

#### Impressum

**Herausgeber:** Vorstand des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Martinstraße 52, 20246 Hamburg  
Maren Puttfarcken (verantwortlich), Christine Jähn (Redaktionsleitung), Alexander Busl, Stefanie Kreiss, Tel.: (0 40) 74 10 - 5 47 47, Fax: (0 40) 74 10 - 5 49 32  
**Gestaltung:** Hemme Konzept&Design, Claudia Hottendorff; **Titelfoto:** Jochen Koppelmeyer; **Fotos und Abbildungen innen:** Foto-/Grafikabteilung, Jochen Koppelmeyer, Monika Lutz, Claudia Ketels, Jann Wilken (www.jannwilken.net), privat; **Druck:** Copy Druck GmbH; **Auflage:** 8 000 Exemplare  
Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, Aufnahme in Online-Dienste und Internet sowie Vervielfältigung auf Datenträgern nur mit Genehmigung des Herausgebers



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

