

Ausgabe 01/2017 – ISSN 1436-753X

AkademieAktuell

ZEITSCHRIFT DER BAYERISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN



Schwerpunkt

Gesundheit – Krankheit

Forschen für den medizinischen Fortschritt



Bayerische
Akademie der Wissenschaften

BAdW

WISSENSCHAFT
ERLEBEN!

VON DER ANTIKE
BIS HEUTE

TAG DER OFFENEN TÜR
AM SAMSTAG,
20/05/2017
11-18 UHR

**BAYERISCHE AKADEMIE
DER WISSENSCHAFTEN**

Alfons-Goppel-Straße 11 (Residenz)
80539 München
Tel. +49 89 23031-0
www.badw.de

ANFAHRT
U3/U6, U4/U5
Odeonsplatz

Tram 19
Nationaltheater



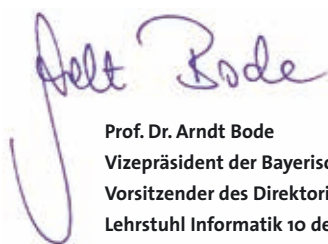
Bayerische
Akademie der Wissenschaften

Liebe Leserinnen, liebe Leser!

FORSCHUNGEN IN DEN Lebenswissenschaften sind oft mit hohen gesellschaftlichen Erwartungen an neue Therapien und schnellen medizinischen Erfolg verbunden. Tatsächlich hat sich in den letzten Jahren in vielen Bereichen einiges getan. Allerdings zeigt sich immer wieder auch, wie mühsam der Erkenntnisgewinn ist – Rückschläge oder Umwege gehören zur wissenschaftlichen Arbeit. Wie Forscher zum Wohle unserer Gesundheit arbeiten, wie ihnen wissenschaftliche Neugier, Beharrlichkeit und Kreativität helfen, das zeigt diese Ausgabe von „Akademie Aktuell“ mit dem Schwerpunkt „Gesundheit – Krankheit“. Besonders freut es mich, dass wir als Autoren sowohl junge als auch längst etablierte Wissenschaftler aus den Reihen unserer Mitglieder gewinnen konnten. Ihnen gilt mein herzlicher Dank.

Welche großen Fortschritte die Alzheimer-Forschung in den letzten Jahren gemacht hat, zeigt Christian Haass (S. 16). Dietrich von Schweinitz und Roland Kappler präsentieren den aktuellen Wissensstand über bösartige Tumoren des frühen Kindesalters (S. 24). Michael Hudecek und Julia Wegner öffnen die Tür zu einer neuen Hightech-Ära in der Medizin und stellen ihre Forschungen zu Designer T-Zellen gegen Krebs vor (S. 30). Am Beispiel des schwarzen Hautkrebses und der Schuppenflechte zeigt Kilian Eyerich, wie sich die Dermatologie zur innovativen Modelldisziplin entwickelt hat (S. 34). Kai Papenfort und Kirsten Jung lenken den Blick auf die Kommunikation von Bakterien untereinander und mit menschlichen Zellen, was etwa für die Bekämpfung multiresistenter Erreger wichtig ist (S. 39). Markus Schwaiger erklärt aktuelle bildgebende Verfahren in der personalisierten Medizin (S. 43). Und schließlich schlagen wir den Bogen zur Medizingeschichte: Michael Stolberg zeigt die Welt der frühneuzeitlichen Ärztebriefe, die einmalige Einblicke in die medizinischen Vorstellungen und Praktiken früherer Zeiten vermitteln (S. 56).

Es freut mich auch, dass das Leibniz-Rechenzentrum bei diesem Themenschwerpunkt mit einem Beitrag von Ludger Palm vertreten ist (S. 48). Die Lebenswissenschaften haben seit einigen Jahren einen immer größeren Anteil an der Rechenzeit auf unseren Höchstleistungsrechnern. Ich konnte diese und andere erfreuliche Entwicklungen in den letzten neun Jahren als LRZ-Leiter intensiv begleiten. Wenn Sie diese Ausgabe in den Händen halten, hat mein Nachfolger Dieter Kranzlmüller sein Amt bereits angetreten. Ich wünsche ihm alle Gute für die neue Aufgabe!



Prof. Dr. Arndt Bode
Vizepräsident der Bayerischen Akademie der Wissenschaften
Vorsitzender des Direktoriums des Leibniz-Rechenzentrums (bis März 2017)
Lehrstuhl Informatik 10 der Technischen Universität München



ABB: SEAMARTINI GRAPHICS / FOTOLIA.COM



Unser Titel

Der Titel zeigt eine Kapsel aus monochromen Piktogrammen. Bildzeichen, die Informationen durch vereinfachte Darstellung wiedergeben, haben sich weltweit durch Otl Aichers Piktogramme für die Olympiade von 1972 durchgesetzt. Vermeintlich sprach-, schrift- und kulturneutrale Zeichen bergen jedoch auch Risiken in sich, wie das Beispiel des Lepra-Medikaments Thalidomid (früher Contergan) aus Brasilien zeigt: Ein aufgedrucktes Piktogramm einer Schwangeren mit durchgestrichenem Bauch wurde dort als Kennzeichnung für ein Verhütungsmittel fehlgedeutet.

INHALT

AKTUELL

- 6 **Netzwerk dhmu. gegründet**
Neu-Design des Webauftritts der Akademie
Forschung zum Anfassen:
Tag der offenen Tür am LRZ
dhmu.-Workshop zu digitalen Editionen
- 7 **Pioniere digitaler Geisteswissenschaften**
Crème de la Crème der VR-Community traf sich am LRZ
Flüchtlinge in Deutschland – eine Epochenwende?
- 8 **„Einen Beitrag zu aktuellen politischen und gesellschaftlichen Fragen leisten“**
Öffentliche Jahrfeier 2016
- 10 **„Ich halte die deutsche Wissenschaft für enorm wettbewerbsfähig“**
Ein Gespräch mit dem neuen Akademiepräsidenten Thomas O. Höllmann

THEMA

- 16 **Alzheimer – eine heimtückische Erkrankung wird entschlüsselt**
Neue Erkenntnisse aus der Demenzforschung
Von Christian Haass
- 24 **Wenn die Embryogenese eigene Wege geht**
Bösartige Tumoren des frühen Kindesalters
Von Dietrich von Schweinitz und Roland Kappler
- 30 **Neue Hightech-Ära in der Medizin: Designer T-Zellen gegen Krebs**
Eine neue Therapieform ist derzeit in aller Munde
Von Michael Hudecek und Julia Wegner
- 34 **Dermatologie im Wandel**
Vom deskriptiven Fach zur innovativen Modelldisziplin
Von Kilian Eyerich
- 39 **Bakterien verstehen: Mikrobielle Kommunikation**
Wie erledigen Bakterien komplexe Aufgaben?
Von Kai Papenfort und Kirsten Jung
- 43 **Personalisierte Medizin: die Rolle der molekularen Bildgebung**
Bildgebende Verfahren auf der Ebene der Moleküle
Von Markus Schwaiger



NAMEN

48 **Höchstleistungsrechnen für die Gesundheit**

Projekte aus den Lebenswissenschaften am Leibniz-Rechenzentrum

Von Ludger Palm

56 **Von „bösen Säften“ und „offenen Leibern“**

Frühneuzeitliche Medizin im Spiegel von Ärztebriefen

Von Michael Stolberg

72 **Preis des Historischen Kollegs für Karl Schlögel**

Der Osteuropahistoriker wurde in der Akademie ausgezeichnet

Von Karl-Ulrich Gelberg

74 **Kurz notiert**

Von Gabriele Sieber

VORSCHAU

76 **Termine März bis Juni 2017**

INFO

78 **Auf einen Blick**

Impressum

FORSCHUNG

64 **Max Weber und die Türkei. Ein Besuch vom Bosphorus**

Erstmals besuchte ein türkischer Soziologe die Max Weber-Arbeitsstelle

Von Edith Hanke

67 **Knochenarbeit**

Archäologische und anthropologische Befunde der Ausgrabung bei San Silvestro im Trentino

*Von Petra Urban
und Marcus Zagermann*

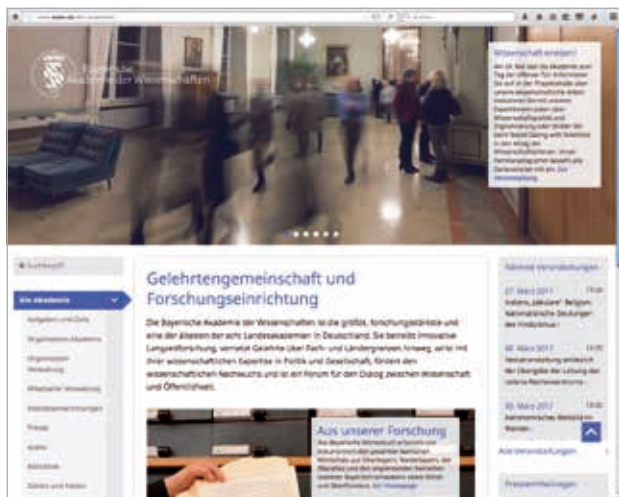
ABB.: J. NAUMANN, M. ZAGERMANN



Netzwerk dhmuc. gegründet

DIE BAYERISCHE AKADEMIE der Wissenschaften, die Bayerische Staatsbibliothek, die Ludwig-Maximilians-Universität München und das Deutsche Museum haben einen Kooperationsvertrag über die Bildung eines Netzwerks für Digitale Geisteswissenschaften in München geschlossen. Unter dem Namen „dhmuc.“ institutionalisiert das Netzwerk die erfolgreiche Zusammenarbeit der letzten Jahre im gleichnamigen Arbeitskreis. Ziel des Netzwerkes ist es, die Digitalen Geisteswissenschaften am Standort München zu stärken und weiterzuentwickeln. Der Arbeitskreis wird im Rahmen des Netzwerks wie bisher als Forum geführt, das auch anderen Institutionen offensteht.

Infos unter: <https://dhmuc.hypotheses.org/uber>



Neu-Design des Webauftritts der Akademie

DIE WEBSITE DER Akademie wurde überarbeitet und erscheint in einem neuen Design. Sie ist übersichtlicher gestaltet und kann insbesondere auch mit Tablet-Computern und Mobiltelefonen bequem genutzt werden. Die Besucherinnen und Besucher der Website können sich dadurch ein besseres Bild von der Arbeit der Gelehrten-gemeinschaft und der Forschung in der Akademie machen. Dazu gehört auch, dass alle Sitzungs-berichte der Akademie seit 1860 heruntergeladen werden können. (Auf Grund der mit dem Verlag vereinbarten Schutzfrist sind die neuesten Sitzungsberichte allerdings nicht sofort online verfügbar.) Die englische Übersetzung des Web-auftritts ist in Arbeit.

www.badw.de/die-akademie



Besuchermagnet V2C: Markus Wiedemann vom LRZ führt eine Simulation der Erde vor.

Forschung zum Anfassen: Tag der offenen Tür am LRZ

87 TOUREN DURCH DEN Rechnerwürfel, 280 Besucher bei interaktiven Führungen im Zentrum für Visualisierung und Virtuelle Realität (V2C), insgesamt fast 1.600 Gäste: Das sind die harten Fakten zum Tag der offenen Tür am Leibniz-Rechenzentrum. Sie allein beschreiben aber nicht annähernd die positiven Reaktionen und die Begeisterung, mit der viele das Angebot Ende Oktober angenommen hatten. Von Gästen aus Garching und dem Großraum München über Familienangehörige bis hin zu Wissenschaftlern, die sich ein Bild der IT-Ressourcen machen wollten, die sie tagtäglich nutzen: Die Einrichtungen des LRZ waren erneut ein Besuchermagnet – nicht zuletzt bei vielen Familien. In speziellen Kinderführungen lernten die Wissenschaftler von morgen auf spielerische Art, wie Supercomputer funktionieren, konnten die riesigen Rechner bestaunen oder mit VR-Brillen in virtuelle Welten abtauchen.

www.lrz.de/wir/tag-der-offenen-tuer

dhmuc.-Workshop zu digitalen Editionen

EIN WORKSHOP des Netzwerks Digital Humanities München (dhmuc.) widmete sich „Digitalen Editionen und Auszeichnungssprachen“. In den geisteswissenschaftlichen Fächern sind Texteditionen nicht nur ein Forschungsprodukt, sie bilden auch die Grundlage der darauf aufbauenden Forschung. Die Anforderungen, die an wissenschaftliche Editionen gestellt werden, variieren jedoch von Fach zu Fach. Mit Hilfe digitaler Methoden ist es möglich, im Rahmen ein- und desselben Editionsprojektes die Bedürfnisse unterschiedlicher Zielgruppen besser zu erfüllen. Der Workshop diente dazu, sich über die Chancen, die digitale Methoden in dieser Hinsicht bieten, auszutauschen, aktuelle Editionstechnologien kennen zu lernen und die institutionellen Voraussetzungen digitaler Editionsprojekte zu diskutieren.

Infos und Tagungsbericht: <https://dhmuc.hypotheses.org/workshop-digitale-editionen-und-auszeichnungssprachen>

Pioniere digitaler Geisteswissenschaften

MIT EINEM INTERNATIONALEN Symposium be-
ging das im Akademienprogramm finanzierte Lexicon
musicum Latinum medii aevi (LmL) Ende 2016 den
erfolgreichen Projektabschluss. Seit 1960 erarbeiteten
Wissenschaftler an der Akademie das Wörterbuch der
mittelalterlichen Musikterminologie. Das Werk liegt ge-
druckt und digital vor: Insgesamt umfasst es 3.733 Wort-
artikel, 26 Begleitpublikationen und ein Online-Wörter-
buch. Bereits in den 1960er Jahren gehörte das LmL welt-
weit zu den ersten geisteswissenschaftlichen Projekten,
die ihr Quellenmaterial mit elektronischer Datenverar-
beitung aufbereiteten. Heute ist das Wörterbuch im Rah-
men der Open-Access-Strategie der Akademie kostenfrei
zugänglich und nachnutzbar. ■

www.lml.badw.de



Der spätantike Musiktheoretiker Boethius und Frau Musica.



Schauen gebannt auf die Vorführung:
Die Konferenzteilnehmer im Planetarium des Deutschen Museums.

Crème de la Crème der VR-Community traf sich am LRZ

ANFANG NOVEMBER richtete das Leibniz-Rechenzen-
trum (LRZ) das „22. ACM Symposium on Virtual Reality
Software and Technology (VRST)“ aus. Rund 150 Teilneh-
mer aus aller Welt fanden den Weg nach Garching, um
sich über Visualisierung und Virtuelle Realität weiterzubil-
den. Für die Vorträge konnte das Veranstaltungskomitee
namhafte Forscherinnen und Forscher gewinnen: Bernd
Fröhlich von der Bauhaus-Universität in Weimar, Nadia
Magnenat Thalmann von der Nanyang Technological Uni-
versity in Singapur sowie Jun Rekimoto von der University
of Tokyo. Besonderen Anklang fand ein Ausflug in das Pla-
netarium des Deutschen Museums. Dort bestaunten die
Teilnehmer einen Flug ins Innere der Erde und erfuhren,
welche Zusammenhänge zwischen tektonischen Platten-
bewegungen von heute und der Urzeit bestehen. Der Film
basierte auf einer Visualisierung des Geowissenschaftlers
Hans-Peter Bunge (LMU München). ■

Infos unter: www.vrst2016.lrz.de

Flüchtlinge in Deutschland – eine Epochenwende?

2015 STRÖMTEN Hunderttausende Flücht-
linge über Deutschlands Grenzen. Auch wenn die
Flüchtlingszahlen inzwischen stark rückläufig
sind, bleibt das Thema weiterhin brisant. Die
Geschehnisse werden das Land politisch, sozial,
ökonomisch und kulturell verändern. Vollzieht
sich also gerade eine Epochenwende? Inwiefern
können Politik, Wirtschaft und Gesellschaft diesen
Wandel gestalten? Wie können wir die vielen
Menschen, die bleiben werden, gut integrieren?
Über diese Fragen diskutierten in der Akademie
Herfried Münkler (HU Berlin) und Andreas Wir-
sching (LMU München/IfZ/BAdW), es moderierte
Ursula Münch (Neubiberg/APB Tutzing). ■



Jahrfeier 2016

„Einen Beitrag zu aktuellen politischen und gesellschaftlichen Fragen leisten“

Jahresrückblick – Festvortrag über IT-Sicherheit – Amtsübergabe an Thomas O. Höllmann.

VON ISABEL LEICHT



Festvortrag von Claudia Eckert.



Bücherschau zu Beginn der Jahrfeier.

„DAS GEHEIMNIS ZU langweilen besteht darin, alles zu sagen“ – so zitierte Karl-Heinz Hoffmann in seiner letzten Jahrfeier als Akademiepräsident den Philosophen Voltaire. In seinem Bericht breitete Hoffmann am 3. Dezember 2016 im Herkulessaal der Münchner Residenz dann auch nicht das ganze Panorama der vielfältigen Forschungsaktivitäten der Akademie aus, sondern konzentrierte sich auf zwei Forschungsprojekte, die sich der Politikberatung widmen. Er stellte die Arbeit des Munich Center for Internet Research (MCIR) und erste Ergebnisse der Ad-hoc-Arbeitsgruppe „Islam in Bayern“ vor. „Wir sind stolz, als Akademie einen wissenschaftlichen Beitrag zu aktuellen poli-

tischen und gesellschaftlichen Fragen unserer Zeit leisten zu dürfen“, so Hoffmann. Außerdem informierte er über den Stand der Implementierung der grundlegenden Neuerungen nach der Strukturreform von 2015.

Festvortrag: Sicherheit von der Taschenlampen-App bis zum selbstfahrenden Auto

Die Digitalisierung betrifft alle Lebensbereiche – dies zeigte auch die Jahrfeier der Akademie: Der Festvortrag von Claudia Eckert befasste sich ebenfalls mit dem Thema. Unter dem Motto „Digitale Transformation? Aber sicher!“ zeigte die Informatikerin Sicherheitslücken von der Taschenlampen-App bis hin zu digitalisierten Arbeitsabläufen großer Unternehmen. Ihre Forschung am Fraunhofer-Institut für angewandte und integrierte Sicherheit (AISEC) widmet sie den Möglichkeiten, diese Sicherheitslücken zu erkennen und zu schließen.

Preise im Wert von 41.000 Euro verliehen

Der Friedrich Wilhelm Joseph von Schelling-Preis ging 2016 an den Medienforscher Christoph Neuberger (LMU München) für seine Forschungen zum Themenkomplex „Gesellschaftlicher Wandel im Zuge sich verändernder Kommunikationsmedien“. Mit dem Schelling-Preis zeichnet die Akademie Spitzenforscherinnen und -forscher für heraus-

DIE AUTORIN

Dr. Isabel Leicht arbeitet im Referat für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.



ragende Leistungen oder ihr Lebenswerk aus. Den Max Weber-Preis erhielt Berenike Metzler (FAU Erlangen-Nürnberg) für ihre Dissertation „Den Koran verstehen. Das Kitāb Fahm al-Qurʾān des Ḥarīṭ b. Asad al-Muḥāsibī“. Den Arnold Sommerfeld-Preis verlieh die Akademie Thomas Magauer (LMU München) für die Entwicklung verschiedener Synthesewege für Naturstoffe im Bereich des Pflanzenschutzes sowie der Krebsforschung. Zudem wurde mit diesem Preis Franz Schilling (TU München) für seine Arbeiten im Bereich der hochaufgelösten anatomischen Bildgebung ausgezeichnet. Den Akademiepreis, der an Personen verliehen wird, die nicht hauptamtlich in der Forschung tätig sind, erhielt Helga Marxmüller für ihre wissenschaftliche Arbeit im Bereich der Botanik und im Speziellen für ihr Werk „Russularum Icones“. Der Akademiepreis der Karl Thiemig-Stiftung ging an den Tibetologen Nikolai Solmsdorf für seine Arbeit im Akademie-Projekt „Wörterbuch der tibetischen Schriftsprache“.

Amtsübergabe

Nach sechs Jahren Amtszeit führte Karl-Heinz Hoffmann zum letzten Mal als Präsident durch die Jahrfeier. Vizepräsident Arndt Bode gab einen kurzen Rückblick auf Hoffmanns Präsidentschaft. Diese war vor allem durch die Strukturreform geprägt. Einen weiteren Schwerpunkt hatte Hoffmann darauf gelegt, die Akademie als Ort des Dialogs zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit weiter auszubauen. Abschließend dankte Bode dem scheidenden Präsidenten für

sein unermüdliches Engagement für die Akademie – auch und gerade in den intensiven Zeiten der Strukturreform.

Als „letzte Amtshandlung – zumindest im Rahmen dieser Feier“, wie der Mathematiker betonte, überreichte er seinem Kollegen und Nachfolger Thomas O. Höllmann die Amtskette. Der Sinologe trat sein Amt am 1. Januar 2017 an, er ist der 38. Präsident der Akademie. ■

Die Preisträger 2016:

Christoph Neuberger, Thomas Magauer, Franz Schilling, Akademiepräsident Karl-Heinz Hoffmann, Nikolai Solmsdorf, Berenike Metzler und Helga Marxmüller (v. l. n. r.).



Karl-Heinz Hoffmann übergab die Amtskette an seinen Nachfolger im Präsidentenamt, Thomas O. Höllmann (re.).



Amtsantritt

„Ich halte die deutsche Wissenschaft für enorm wettbewerbsfähig“

Ein Gespräch mit dem neuen Präsidenten
Thomas O. Höllmann über China,
die Sinologie, die Bayerische Akademie
der Wissenschaften und
Zeiten institutionalisierter Irreführung.

Sie haben in München Sinologie, Völkerkunde, Chinesische Kunst und Archäologie studiert. Wie kamen Sie zu Ihrem Fachgebiet? Wollten Sie von Anfang an eine wissenschaftliche Karriere einschlagen?

Ursprünglich wollte ich an der Kunstakademie studieren, und erst kurz vor dem Abitur entschied ich mich, angeregt durch japanische und chinesische Maltraditionen, für die Sinologie. Der Weg zur Wissenschaft war dadurch jedoch nicht vorgezeichnet, dafür fehlte mir zunächst das Beharrungsvermögen. Erst allmählich entdeckte ich, wie faszinierend es sein kann, Schritt für Schritt die Komplexität einer anderen Kultur zu erschließen.

Was interessiert Sie an der Kultur und Geschichte Chinas, wo liegen Ihre Forschungsschwerpunkte?

Kulturell ist China eigentlich ein Kontinent. Daher rührt eine ungeheure Vielfalt, die mich immer noch begeistert. Dabei interessieren mich einerseits die Prozesse, die zur Herausbildung sozialer und politischer Bande geführt

haben, und andererseits die Überlegungen und Taktiken, die – zumeist erfolglos – auf eine Abgrenzung nach außen abzielten. Meine Versuche, die chinesische Geschichte zu rekonstruieren, gründen gleichermaßen auf Schriftquellen und archäologischen Zeugnissen; der Rückgriff auf ethnologische Methoden hilft bei der systematischen Einordnung des Beobachteten. Zuweilen gestatte ich mir darüber hinaus das Vergnügen, rein philologisch zu arbeiten und antike Gedichte zu übersetzen.

Sie bereisen China und andere Länder Asiens regelmäßig seit den 1970er Jahren und haben dort viel geforscht. Gibt es Erlebnisse oder Begebenheiten, an die Sie besonders gerne zurückdenken? Wo sind Sie auf Schwierigkeiten gestoßen?

Die geradezu meditative Ruhe in den Steppen- und Wüstenregionen spricht mich genauso an wie die pulsierende Dynamik der Metropolen. Zum Glück habe ich ein schlechtes Gedächtnis, das Schwierigkeiten rasch vergessen lässt.

Erkennen Sie über die Jahrzehnte hinweg Veränderungen im Umgang der Volksrepublik China mit ihrem kulturellen Erbe?

Als ich mit dem Studium begann, sorgte die Kulturrevolution für einen Bruch mit der Tradition, und es kam zu zahlreichen Akten des Vandalismus. Viele wurden von der Politik zumindest gebilligt, wenn nicht gar unterstützt. Heute sorgt der nahezu ungebremsste Bauboom, zumeist vom Staat gedeckt, für die Zerstörung ganzer Stadtviertel. Ein echtes Interesse an der Bewahrung kann ich nur selten erkennen, denn wenn historisch bedeutsame Stätten die Aufmerksamkeit auf sich lenken, dann führt das allzu häufig zu einer Präsentation, die, an Disneyland erinnernd, Touristen anziehen soll.

Was interessiert Sie am modernen China? Welche Entwicklungen nehmen Sie wahr, etwa in der Wissenschaft?

Der Staat zieht die Zügel derzeit wieder kräftig an. Das hat auch Auswirkungen auf die Akademien und Universitäten, insbesondere auf die Geistes- und Sozialwissenschaften. Manches Thema, das man vor ein paar Jahren noch offen diskutieren konnte, ist heute nicht mehr ansprechbar. Besonders deutlich sieht man das im Falle von historischen Prozessen, bei denen die Politik wieder die Deutungshoheit übernommen hat.

Gibt es eine chinesische Persönlichkeit – gerne auch aus der Vergangenheit –, die Sie beeindruckt?

Vielleicht Wang Wei (701–761). Er war vermutlich der genialste Künstler seiner Epoche: als Dichter, Maler und Komponist. Daneben hatte er aber zeitweilig auch hohe und höchste Ämter im Staat inne. Manche seiner Texte muten heute geradezu surreal an, und man sagte ihm später nach, er habe Gedichte geschaffen, die das Fluidum von Bildern vermitteln, und Bilder, die Assoziationen an Gedichte wecken.

Gibt es etwas, das Sie stets nach Europa mitbringen, wenn Sie aus China zurückkehren?

Eigentlich nur einen verstärkten Hustenreiz, wenn ich in Peking, Shanghai oder einer anderen Großstadt war und dort über längere Zeit hinweg die doch recht stark belastete Luft einatmen musste. Meist klingen die Beschwerden aber nach kurzer Zeit wieder ab.

Sie sind lange im deutschen Wissenschaftsbetrieb tätig und verfügen über viel Gremien-erfahrung. Wie beurteilen Sie die Entwicklung der deutschen Wissenschaftslandschaft in den letzten Jahren?

Ich halte die deutsche Wissenschaft für enorm wettbewerbsfähig, trotz mancher bürokratischer Hürden, die zu Lasten der Kreativität gehen. So sind Evaluierungen sicherlich von Zeit zu Zeit nötig, dürfen aber nicht zum „Selbstzweck“ werden und die Forschungsarbeit massiv beeinträchtigen.

Gibt es etwas, das Sie jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern mit auf den Weg geben können?

Lasst euch von dem gelegentlich eher eintönigen Alltag in der Grundlagenforschung nicht die Neugier und die Phantasie rauben! Lasst euch in der Lehre durch die kritischen Fragen der nachfolgenden Generationen anregen! Vergesst nicht, dass es auch noch ein Leben jenseits der Wissenschaft gibt.

Wo sehen Sie die Aufgaben der Bayerischen Akademie der Wissenschaften generell? Wie verorten Sie ihre Position in München, aber auch in Bayern bzw. innerhalb der Akademienunion?

Die Akademie ist einer der Garanten des Wissenschaftsstandortes München. Dabei übernimmt sie auch ganz wesentliche Koordinierungsfunktionen: etwa durch die Einrichtung des Leibniz-Rechenzentrums oder durch die Beteiligung am Dialog zwischen den historisch ausgerichteten Wissenschaften.

Sie kennen die Bayerische Akademie sehr gut, waren viele Jahre Sekretar ihrer Philosophisch-historischen Klasse, Vizepräsident sowie Mitglied bzw. Vorsitzender einiger Kommissionen. Wo sehen Sie die Stärken der Akademie, sowohl im Hinblick auf die Gelehrten-gemeinschaft als auch auf die Forschungseinrichtung?

Zunächst einmal ist an der Akademie eine ganze Reihe von Forschungsvorhaben angesiedelt, die weltweit eine hohe Reputation genießen, so etwa der Thesaurus linguae Latinae, die Max Weber-Gesamtausgabe oder die Tieftemperaturforschung. Darüber hinaus ist sie durch die Vielfalt an Fächern, die ihre Mitglieder vertreten, der ideale Ort für den Disziplinen übergreifenden Diskurs.



Sie sind seit 1998 Mitglied der Akademie. Wissen Sie noch, was Sie vor Ihrer ersten Klassensitzung gedacht haben? Was schätzen Sie persönlich heute an der Akademie?

Zwar kannte ich die Akademie bereits durch die Mitgliedschaft in zwei Kommissionen, doch war der Respekt mindestens genauso groß wie die Neugier. Besonders wichtig ist mir das Gespräch über die Fächergrenzen hinweg.

Zur Person

PROF. DR. THOMAS O. HÖLLMANN ist seit 1997 Inhaber des Lehrstuhls für Sinologie (einschließlich chinesischer Kunst und Archäologie) sowie für Ethnologie an der LMU München. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Geschichte, Ethnologie und Archäologie Chinas sowie der angrenzenden Regionen Zentral- und Südasiens, ferner die Erschließung von Handschriften und Museumssammlungen sowie die Epigraphik. Zur Geschichte Chinas hat er eine Reihe von Büchern verfasst, darunter die Dissertation „Die Tsou: Werden und Wandel einer ethnischen Minderheit in Zentraltaiwan“ (1982), die Habilitationsschrift „Tabak in Südostasien: Ein ethnographisch-historischer Überblick“ (1988), „Die Seidenstraße“ (2004), „Das alte China: Eine Kulturgeschichte“ (2008), „Schlafender Lotos, trunkenes Huhn: Kulturgeschichte der chinesischen Küche“ (2010), amerikan. Übersetzung 2013, chines. Übersetzung 2015) und „Windgeflüster. Chinesische Gedichte über die Vergänglichkeit“ (2013). Er hatte zahlreiche Gastdozenturen inne, u. a. in China, den USA und Australien. Seit 1998 ist er ordentliches Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, war langjähriger Sekretar ihrer Philosophisch-historischen Klasse, von 2010 bis 2012 Vizepräsident und ist Vorsitzender ihres Projektbeirates „Zentral- und Ostasienforschung“. Am 1. Januar 2017 trat Thomas O. Höllmann sein Amt als Akademiepräsident an.

Zahlreiche Vorhaben der Akademie werden im Akademienprogramm finanziert, dem derzeit größten geisteswissenschaftlichen Forschungsprogramm der Bundesrepublik Deutschland. Sie waren lange Mitglied und mehrere Jahre auch stellvertretender Vorsitzender der Wissenschaftlichen Kommission, dem zentralen Beratungs- und Empfehlungsgremium der Union für alle wissenschaftlichen Fragen des Akademienprogramms. Wie beurteilen Sie das Programm? Wo sehen Sie Stärken und Schwächen?

Ohne das Akademienprogramm wäre eine längerfristig angelegte Grundlagenforschung in den Geisteswissenschaften gar nicht möglich. Bei manchen kleinen Fächern muss es gar „Überlebenshilfe“ leisten. Die vom Wissenschaftsrat angeregte stärkere Einbeziehung der Sozialwissenschaften sehe ich im Prinzip positiv. Dabei sollte man sich freilich auf die Auswertung bereits vorliegender Daten für spezifische Fragestellungen konzentrieren; großangelegte empirische Erhebungen würden den finanziellen Rahmen sicherlich sprengen.

Die Bayerische Akademie hat in den letzten Jahren ihre Aktivitäten in den Digital Humanities stark ausgeweitet. Wo sehen Sie Chancen und Risiken der Digitalisierung?

Im Bereich der Wissenschaft überwiegen sicherlich die Chancen, im öffentlichen Diskurs bin ich mir inzwischen nicht mehr so sicher.

Zur Akademie gehören auch große Institute aus den Natur- und Technikwissenschaften, das Leibniz-Rechenzentrum und das Walther-Meißner-Institut in Garching, sowie Langfristvorhaben wie Erdmessung und Glaziologie. Welchen Stellenwert haben diese Bereiche aus Ihrer Sicht im Profil der Akademie?

Zum einen handelt es sich natürlich um bedeutende Forschungseinrichtungen; das LRZ hat überdies wichtige Koordinierungs- und Dienstleistungsaufgaben. Zum anderen bilden sie bis zu einem gewissen Grad einen Ausgleich zu den zahlreichen Projekten aus Geistes- und Sozialwissenschaften, die im Rahmen des Akademienprogramms gefördert werden. Damit tragen sie maßgeblich zur Kohäsion innerhalb der Gelehrten-gemeinschaft bei, in der die Natur- und Lebenswissenschaften ja paritätisch vertreten sind.

In den letzten Jahren wurde die Öffentlichkeitsarbeit der meisten deutschen Universitäten und Forschungseinrichtungen stark ausgeweitet, so auch in der Bayerischen Akademie. Das ist nicht unumstritten. Wel-

che Aufgabe hat eine Akademie aus Ihrer Sicht im Zusammenspiel von Wissenschaft und Öffentlichkeit?

Die Wissenschaft steht sicherlich in der Pflicht, die Allgemeinheit – in welcher Form auch immer – an ihren Forschungsergebnissen teilhaben zu lassen. Das gilt auch für die Akademien, gerade in einer Zeit, in der Fakten schwerer überprüfbar geworden sind und von Teilen der Gesellschaft nicht mehr ernst genommen werden.

In den vergangenen Jahren hat sich die Akademie einem von außen angestoßenen Strukturreformprozess unterzogen. Die Reform wurde unter Ihrem Vorgänger weitgehend abgeschlossen, doch nicht alle Angehörigen der Akademie sind mit Ablauf und Ergebnis einverstanden. Worin sehen Sie in diesem Zusammenhang Ihre Aufgabe?

Ich habe den Eindruck gewonnen, dass die Mehrzahl der Mitarbeiter mit der für sie wichtigsten Änderung – der Umwandlung der Kommissionen in Projektausschüsse und -beiräte – inzwischen ganz gut leben kann. Im Prinzip sind ihre Mitwirkungsmöglichkeiten ja auch eher verbessert worden. Dennoch sind noch einige „Narben“ zurückgeblieben, von denen ich hoffe, dass sie allmählich verheilen. Ich bin jedenfalls bereit, meinen Teil dazu beizutragen.

Politikberatung ist nach der Reform eine Aufgabe des Hauses, etwa in Form der neuen Ad-hoc-Arbeitsgruppen, aber auch in Foren, die sich schon länger dieser Aufgabe widmen. Wie stehen Sie zur Politikberatung generell, und wo verorten Sie die Akademie in diesem Bereich?

Politik- und Gesellschaftsberatung sind zwar nicht die zentralen Aufgaben der Akademie, doch sollte man, um Rat gefragt, dazu bereit sein, wissenschaftlich begründete Perspektiven aufzuzeigen. Die Anregungen, die beispielsweise im Zusammenhang mit der Rolle des „Islam in Bayern“ gegeben wurden, fielen auf fruchtbaren Boden. Künftig wird sich eine Ad-hoc-Arbeitsgruppe mit „Faktizität“ befassen, was mir in einer Zeit institutionalisierter Irreführung besonders wichtig erscheint.

Wie sehen Sie Ihre Rolle als Präsident – ab September ja auch in hauptamtlicher Funktion, wie es in der Strukturreform vorgesehen war? Ist das eine moderierende Rolle oder wollen Sie konzeptionell tätig werden, insbesondere im Hinblick auf die

strategische Ausrichtung der Akademie als Forschungseinrichtung?

Das eine schließt das andere ja nicht aus. Konzepte müssen nicht nur entwickelt, sondern auch vermittelt werden. Ansonsten halte ich mich gerne an Konfuzius, der einst gesagt haben soll: „Einer, der selbst recht handelt, benötigt keine Weisungen, um die Dinge zu regeln. Einer, der nicht recht handelt, mag hingegen befehlen so viel er will: Man wird ihm dennoch nicht folgen.“

Derzeit läuft die nächste Antragsrunde der Exzellenzinitiative, künftig unter dem Namen Exzellenzstrategie. Wo sehen Sie die Akademien im Zusammenhang mit dieser Entwicklung? Sollten sich die außeruniversitären geisteswissenschaftlichen Forschungseinrichtungen hier generell stärker einbringen, etwa bei Anträgen zusammen mit Universitäten?

Die Akademie ist nicht zum ersten Mal an mehreren Anträgen im Rahmen der Exzellenzinitiative beteiligt, und das ist gut so.

Verjüngung und Frauenquote – das sind zwei Themen, die im Zusammenhang mit Akademien immer wieder genannt werden, auch nach der Reform. Wie soll es hier in den nächsten Jahren weitergehen?

Ich denke, das von der Akademie eingerichtete Junge Kolleg, das Nachwuchswissenschaftler für eine Dauer von bis zu sechs Jahren als außerordentliche Mitglieder fördert, bildet eine gute Brücke für den Generationen übergreifenden Dialog. Was die Zuwahl von Frauen anbelangt, sind wir wohl auf dem richtigen Weg, auch wenn sich das Ergebnis der im Februar erfolgten Zuwahl (neun Wissenschaftlerinnen unter zwanzig Neuaufnahmen) vielleicht nicht ständig wiederholen lässt.

Wie motivieren Sie sich und andere, wenn es Schwierigkeiten gibt?

Ich tue das, was ich tue, mit Begeisterung und hoffe sehr, dass der Funke auch auf andere überspringt. Andererseits fälle ich meine Entscheidungen in der Regel nach rationalen Kriterien und lasse berufliche Dinge nicht zu nahe an mich herankommen. Dann ist die Frustration auch begrenzt, wenn mal etwas schief läuft.

Was machen Sie gerne, wenn Sie nicht forschen oder lehren?

Unter anderem interessiere ich mich stark für die bildenden Künste und die Musik, wobei der Schwerpunkt jeweils in der Moderne und in der Gegenwart liegt. ■

Die Fragen stellte Dr. Ellen Latzin, Referat für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.



Gesundheit –

„Zeige Deine Wunde“. Installation von Joseph Beuys, die 1976 im Kunstforum (heute: Maximiliansforum) ausgestellt wurde, einer Ausstellungsfläche in der Fußgängerunterführung unter der Münchner Maximilianstraße. 1980 baute Beuys das Werk in der Städtischen Galerie im Lenbachhaus auf. Der Ankauf durch das Museum hatte zuvor bundesweit heftige Kontroversen ausgelöst und galt als Provokation, eröffnete dem Haus aber zugleich einen neuen Sammlungsschwerpunkt. Im Mittelpunkt der Arbeit, die paarweise angeordnete Objekte zeigt, steht das Thema des Todes, die Endlichkeit der Existenz.

– Krankheit

Forschen für den
medizinischen Fortschritt

THEMA

- 16 Alzheimer – eine heimtückische Erkrankung wird entschlüsselt**
Neue Erkenntnisse aus der Demenzforschung
Von Christian Haass
- 24 Wenn die Embryogenese eigene Wege geht**
Bösartige Tumoren des frühen Kindesalters
Von Dietrich von Schweinitz und Roland Kappler
- 30 Neue Hightech-Ära in der Medizin: Designer T-Zellen gegen Krebs**
Eine neue Therapieform ist derzeit in aller Munde
Von Michael Hudecek und Julia Wegner
- 34 Dermatologie im Wandel**
Vom deskriptiven Fach zur innovativen Modelldisziplin
Von Kilian Eyerich
- 39 Bakterien verstehen: Mikrobielle Kommunikation**
Wie erledigen Bakterien komplexe Aufgaben?
Von Kai Papenfort und Kirsten Jung
- 43 Personalisierte Medizin: die Rolle der molekularen Bildgebung**
Bildgebende Verfahren auf der Ebene der Moleküle
Von Markus Schwaiger
- 48 Höchstleistungsrechnen für die Gesundheit**
Projekte aus den Lebenswissenschaften am Leibniz-Rechenzentrum
Von Ludger Palm
- 56 Von „bösen Säften“ und „offenen Leibern“**
Frühneuzeitliche Medizin im Spiegel von Ärztebriefen
Von Michael Stolberg



Demenzforschung

Alzheimer – eine heimtückische Erkrankung wird entschlüsselt

Demenz kann uns alle im Alter treffen. Umso wichtiger sind die Erkenntnisse der Alzheimer-Forschung aus den letzten Jahren. Doch bis es ein Medikament in der Apotheke gibt, wird es noch dauern.



Szene aus dem Film „Still Alice“ von Richard Glatzer und Wash Westmoreland. Julianne Moore spielt darin sehr überzeugend eine Frau, die bereits mit Anfang fünfzig an genetisch vererbtem Alzheimer erkrankt. Sie erhielt für diese Rolle 2015 einen Oscar und einen Golden Globe.

VON CHRISTIAN HAASS

EINE FRAU, DOZENTIN an einer Universität, joggt durch die Innenstadt einer amerikanischen City – eigentlich nichts Besonderes. Plötzlich aber bleibt sie stehen, schaut sich verwirrt um und bemerkt, dass sie die Orientierung verloren hat auf einer Strecke, die sie tagtäglich läuft. Am selben Tag noch hält sie eine Vorlesung und verliert völlig den Faden. Eine psychiatrische Untersuchung liefert schnell das erschütternde Ergebnis: Die Frau mittleren Alters hat eine genetische Veränderung, die eine besonders aggressive und früh ausbrechende Form der Alzheimer-Erkrankung hervorruft und die auf ihre Kinder mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit weitervererbt wird. So beginnt der ausgezeichnete Kinofilm „Still Alice“. Der Film beschreibt sehr reell eine drastische Form der Alzheimer-Erkrankung. Diese genetisch vererbte Form ist besonders dramatisch, da sie bereits Menschen im Alter von 40 Jahren oder sogar früher treffen kann und für die betroffenen Familien katastrophale persönliche, soziale und ökonomische Konsequenzen hat. Kinder in einem solchen Umfeld wachsen nur zu oft mit einem zunehmend dementen Elternteil auf.

Solche Fälle sind aber extrem selten. Geradezu explosionshaft haben dagegen die Fälle des sporadischen Alzheimer zugenommen, also einer Alzheimer-Form, die uns alle im Alter treffen kann. Alleine in Deutschland sind im Moment etwa 1,2 Millionen Alzheimer-Patienten bekannt. Da das Risiko, an Alzheimer zu erkranken, mit dem Alter gewaltig zunimmt, müssen wir uns auf weiter steigende Patientenzahlen einrichten. Damit einhergehend müssen gezielte Programme zur Pflege von Demenzkranken entwickelt werden. Gegenwärtig wird die Mehrzahl der Alzheimer-Patienten noch von Angehörigen gepflegt. Diese Form der Pflege, die sicherlich auch die beste Zuwendung zum Patienten beinhaltet, wird leider auf Dauer immer seltener werden. In unserer stark auf den jeweils eigenen Vorteil ausgerichteten Spaß- und Freizeitgesellschaft

wird die Institution der langjährigen Partnerschaft zunehmend durch das Konzept des/der Lebensabschnittsgefährten/in ersetzt. Dies wird unweigerlich dazu führen, dass alte Menschen alleine mit ihrer Krankheit und ihrem unermesslichen Leid dastehen. Ein wahrhaft düsteres Szenario – aber leider nur allzu wahr.

Alzheimer – alles Lüge?

Wir müssen daher diese Geißel der modernen menschlichen Zivilisation in den Griff bekommen und versuchen, Alzheimer zu verhindern und im besten Fall wie die großen Seuchen des Mittelalters vollständig auszurotten. Aber ist das überhaupt möglich? Wenn man Ärzten wie Michael Nehls Glauben schenkt, ist das gar nicht nötig, da Alzheimer eine vermeidbare Erkrankung sei, die man durch mehr Schlaf, weniger Stress und gesündere Ernährung in den Griff bekomme – so beschrieben in Nehls' Spiegel-Bestseller „Die Alzheimer Lüge: Die Wahrheit über eine vermeidbare Krankheit“. Die „Wahrheit“, die der Untertitel des Buches propagiert, ist leider so nicht ganz korrekt und erweckt unerfüllbare Hoffnungen. Auch ohne den Bestseller war schon seit langem bekannt, dass geistige und körperliche Aktivität, kombiniert mit einem gesunden Lebenswandel (Ernährung,

Die Münchner Psychiatrie vor 100 Jahren.





Alois Alzheimer (1864–1915), der von seinem Mentor Kraepelin nach München berufen wurde, verfolgte akribisch den klinischen Verlauf des fortschreitenden Gedächtnisverlustes einer einzigen Patientin, deren Krankheit – Demenz – von vielen Kollegen als Einzelfall abgetan wurde. Heute ist diese Patientin, Auguste Deter, zu trauriger Berühmtheit gelangt und gilt als der erste mit Alzheimer diagnostizierte Patient. Dem Postulat eines morphologischen Korrelates folgend, suchte Alois Alzheimer nach dem frühen Tod seiner Patientin nach auffälligen Veränderungen im Gehirn. Er brauchte nicht lange danach zu suchen und beschrieb in seinem wegweisenden Vortrag („Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“, publiziert in der „Allgemeinen Zeitschrift für

Vermeidung von hohem Blutdruck, Fettleibigkeit etc.), die Erkrankung kaschieren, aber eben nicht verhindern kann. Das Verdecken des Gedächtnisschwundes hängt mit der enormen Reservekapazität unseres Gehirns zusammen. Diese wird aber auch bei allen Vorsichtsmaßnahmen früher oder später überschritten, sodass dann bei sehr vielen von uns die Erkrankung im Alter ausbricht. Die Basis für das extrem hohe Risiko, im Alter an Alzheimer zu erkranken, liegt in einem sehr simplen molekularen Mechanismus, den ich noch näher beschreiben werde.

Tödliche Klumpen im Gehirn

Schon vor über 150 Jahren stellten Psychiater an der Königlich Psychiatrischen Klinik in der Nussbaumstraße in München, der heutigen Psychiatrie der Ludwig-Maximilians-Universität, die spektakuläre Hypothese auf, dass psychiatrischen Erkrankungen ein morphologisches Korrelat zu Grunde liegen muss, die Krankheit müsse also in Struktur oder Form des Gehirns erkennbar sein. Diese Idee sollte die psychiatrische Forschung revolutionieren und ist zugleich die Geburtsstunde der modernen Demenzforschung. Zu den Koryphäen der revolutionären und interdisziplinären Psychiatrie gehörten so namhafte Forscher wie Emil Kraepelin, Franz Nissl, Gaetano Perusini, Friedrich H. Lewy, Hans Gerhard Creutzfeldt, Alfons Maria Jakob und Alois Alzheimer.



Psychiatrie“) aus dem Jahr 1906 die noch heute gültigen pathologischen Veränderungen, die ohne Ausnahme bei allen Alzheimer-Patienten zu finden sind. Das Gehirn war mit Ablagerungen regelrecht übersät. Hierzu gehörten Ablagerungen innerhalb von Nervenzellen (sogenannte Tangles), die, wie wir heute wissen, aus dem Tau Protein bestehen und vermutlich den Zelltod hervorrufen. Außerhalb von Nervenzellen fand er eine gewaltige Ansammlung von verklumpten Proteinen – Strukturen, die wir heute als Amyloid-Plaques kennen. Um die

Alois Alzheimer beschrieb als Erster die pathologischen Veränderungen im Gehirn Demenzkranker. 1901 traf er auf seine wichtigste Patientin, Auguste Deter. Die Untersuchung des Gehirns, die er nach ihrem Tod vornahm, ergab flächenweise zugrunde gegangene Nervenzellen und Eiweißablagerungen in der gesamten Hirnrinde.

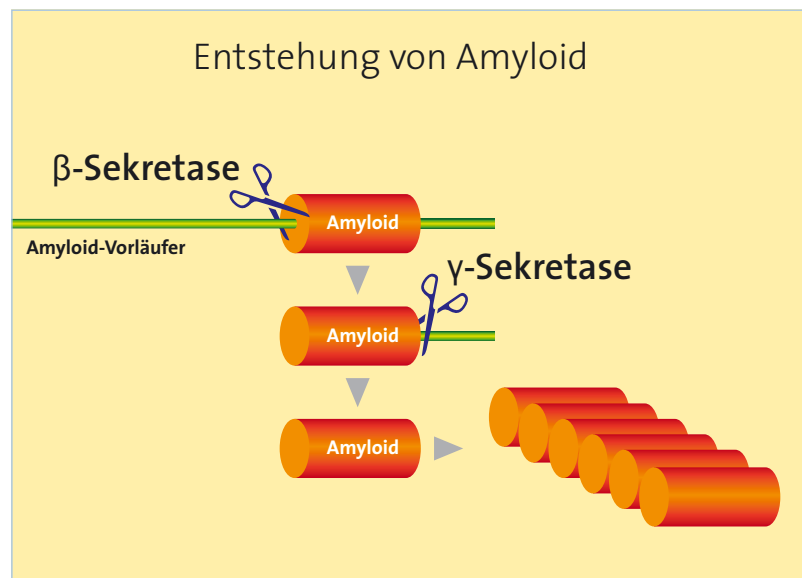
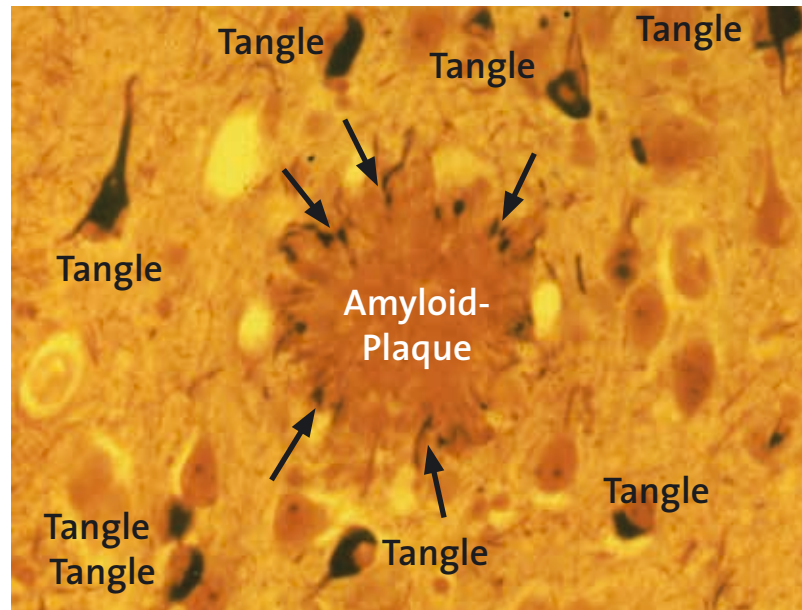
Plaques herum entdeckte Alzheimer immer wieder pathologisch veränderte, aufgeblähte Nervenfortsätze – ein sicheres Zeichen für den Untergang einer Nervenzelle. Er fand aber auch massive Veränderungen in den Fresszellen des Gehirns, der Mikroglia. Heute wissen wir, dass diese Veränderungen zu einer Entzündungserscheinung im Gehirn von Alzheimer-Patienten führen.

Wie entstehen Plaques?

Plaques sind die auffälligste pathologische Erscheinung im Gehirn von Alzheimer-Patienten. Die Frage, wie Plaques entstehen, lässt sich nur beantworten, wenn man herausfindet, woraus sie eigentlich gebildet werden. Die Suche nach dem Baustein der Plaques erwies sich allerdings als äußerst mühsam, denn sie bestehen aus Bausteinen, die wie mit Klebstoff fest miteinander verbunden und daher völlig unlöslich sind. Jeder Chemiker weiß jedoch, dass chemische Analysen nur in Lösung möglich sind.

Dieses Problem konnte erst viele Jahrzehnte nach der Entdeckung der Plaques durch die Biochemiker George Glenner, Caine Wong, Konrad Beyreuther und Colin Masters gelöst werden. Sie hatten die Idee, die Plaques mittels hochkonzentrierter Ameisensäure aus dem Gehirn zu lösen. Moderne Analysetechniken zeigten dann, dass Plaques aus einem kleinen Eiweiß mit nur 40 bis 42 Bausteinen, den Aminosäuren, bestehen. Dieses Eiweiß wurde in Analogie zu den mikroskopischen Färbetechniken, die Alois Alzheimer anwandte, Amyloid genannt. Nun konnte man der Herkunft des Eiweißes nachgehen. Man erhoffte sich dadurch nicht nur Rückschlüsse auf dessen Entstehungsmechanismus, sondern sogar erste Ideen für einen therapeutischen Eingriff.

Die Klonierung des Gens, das für das Amyloid kodiert, barg allerdings eine gewaltige Überraschung: Das Gen kodiert für ein großes Eiweiß, das aus bis zu 770 Bausteinen besteht und nicht nur aus den 40 oder 42 Bausteinen des Amyloids. Das Amyloid selbst ist also nur ein kleiner Teil dieses Gesamtproteins, das Amyloid-



Vorläufer genannt wurde. Mit dieser Entdeckung war klar, dass das Amyloid, das man in den Plaques findet, in irgendeiner Form aus dem Vorläufer herausgeschnitten wird. In der Tat fand man scherenartige Enzyme, die Sekretasen, die das Amyloid durch zwei simple Schnitte aus seinem Vorläufer freisetzen. Die β -Sekretase schneidet zuerst und hinterlässt ein Bruchstück, das klein genug ist, um von der zweiten Schere, der γ -Sekretase, erkannt zu werden. Nach deren Schnitt wird das Amyloid aus Nervenzellen in deren Umgebung abgegeben. Während der Alterung werden die Amyloide nicht mehr effizient abgeräumt, verkleben miteinander und bilden dann die unlöslichen Amyloid-Plaques.

Die Alzheimer-Pathologie. Pfeile markieren aufgeblähte Nervenfortsätze.

Amyloid wird durch den Schnitt zweier scherenartiger Enzyme aus seinem Vorläufer herausgeschnitten.

Über lange Zeit hinweg dachte man, dass dieser Prozess nur im Gehirn von Alzheimer-Patienten stattfindet und so die Krankheit auslöst. Dies sollte sich aber als falsch herausstellen: Wir alle, egal wie alt oder gesund wir sind, produzieren in unserem Gehirn ständig große Mengen des Amyloids. Dieser Mechanismus ist auch die molekulare Ursache, warum wir ein so extrem hohes Risiko haben, im Alter Alzheimer zu entwickeln. Etwas überspitzt ausgedrückt müssen wir eigentlich nur alt genug werden, um genügend Amyloid zu akkumulieren und damit den Nervenzelltod einzuleiten.

Amyloid, Tau und Entzündung: untrennbare Partner in einer tödlichen Kaskade

Amyloid, Tau und auch die schon von Alois Alzheimer beschriebene Gehirnentzündung sind untrennbar miteinander verbunden und bilden eine tödliche Amyloid-Kaskade. Amyloid wird hier als Auslöser betrachtet, reicht aber alleine nicht aus, um die Kaskade in ihrer tödlichen Wirkung am Laufen zu halten. Die genetisch vererbten Alzheimer-Fälle, wie oben am Beispiel von „Still Alice“ beschrieben, unterstützen dabei das Konzept, dass Amyloid eine auslösende Funktion hat. Alle der weit über 200 verschiedenen Veränderungen in drei unterschiedlichen Genen, die unwiederbringlich Alzheimer in jungen Jahren auslösen, beeinflussen direkt die Entstehung des Amyloids und führen entweder zu dessen vermehrter Produktion oder zur Bildung eines stärker klebrigen Amyloids, das Plaques früher und schneller bildet. Die Plaque-Pathologie dieser Patienten ist identisch mit der von Patienten,

die die Erkrankung im hohen Alter unabhängig von genetischer Vererbung entwickeln.

Das Konzept einer Amyloid-Kaskade wird auch gestützt durch die Entdeckung einer Genveränderung bei Familien auf Island und in isolierten Regionen Finnlands. Diese Genveränderung schützt die Angehörigen dieser Familien selbst im sehr hohen Alter von über 100 Jahren vor Demenz, denn sie verhindert den Zugang der β -Sekretase zum Amyloid-Vorläufer. Die Folge ist, dass über die gesamte Lebensspanne deutlich weniger Amyloid gebildet wird – weniger Amyloid ist also direkt für den Schutz vor Demenz verantwortlich! Diese Entdeckung ist von unschätzbare Bedeutung für die Entwicklung einer wirksamen Alzheimer-Therapie, da die Natur hier bereits einen „Feldversuch“ mit eindeutigem Ergebnis „durchgeführt“ hat. Zudem belegt dieser Fund äußerst eindrucksvoll die zentrale Rolle des Amyloids bei der Alzheimer-Erkrankung.

Warum zeigen dann aber viele Menschen, die im Gehirn massiv Amyloid-Plaques akkumuliert haben, keine Demenz? Das liegt daran, dass die Amyloid-Plaquerbildung bereits mindestens zehn bis 20 Jahre vor den ersten Symptomen einsetzt. In dieser „Vorphase“ der Alzheimer-Erkrankung, die man heute mit modernen bildgebenden Methoden sichtbar machen kann, wird schon der Grundstein für die spätere Erkrankung gelegt. Manche Menschen, wie die immer wieder zitierten Nonnen, hatten zum Zeitpunkt ihres Todes massive Plaque-Ansammlungen, obwohl sie geistig noch vollkommen fit waren. Solche Patienten sind also auf dem

Weg, die Krankheit zu entwickeln, können den Gedächtnisverlust aber wegen entsprechender hoher geistiger Fähigkeiten und Aktivität durch eine Reservekapazität ihres Gehirns wohl noch kaschieren.

Wie geht es nach Entstehung der Amyloid-Plaques weiter? Verklebte Amyloid-Fasern bewirken innerhalb von Nervenzellen die Bildung weiterer Ablagerungen, der Tangles. Sobald diese Bündel entstanden sind, scheint die Kaskade unabhängig von Amyloid ihre tödliche Wirkung auf Nervenzellen auszuüben. Erste tote Nervenzellen und auch die vielen Amyloid-Plaques aktivieren

Die Amyloid-Kaskade: Unweigerlich führen die Amyloid-Verklumpungen (Plaques) dazu, dass sich weitere Ablagerungen in den Nervenzellen bilden (Tangles). Fresszellen versuchen vergeblich, Zelltrümmer und Plaques zu entfernen. Es kommt zur Gehirnentzündung, zu Zelltod und Demenz.



dann die Fresszellen im Gehirn, die vergeblich versuchen, Zelltrümmer und Plaques zu entfernen. Auf Dauer resultiert das in einer völligen Erschöpfung der Fresszellen, die ihrer Aufgabe als Müllentsorger nicht mehr nachkommen können. Diese Hyperaktivierung der Fresszellen scheint dann mit der Gehirnentzündung einherzugehen, die man bei allen Alzheimer-Patienten feststellt.

Alzheimer-Impfung – Utopie oder Hoffnung?

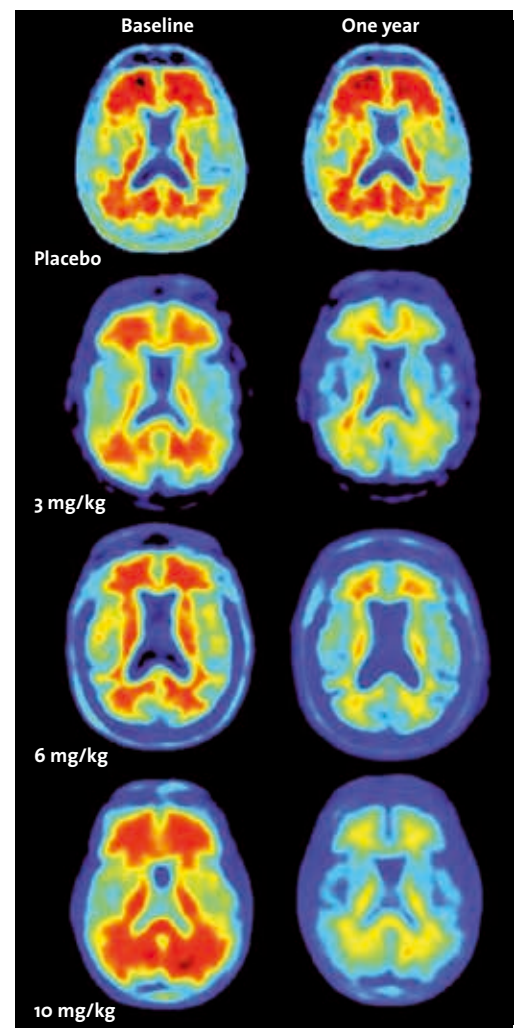
Infektionserkrankungen wie Kinderlähmung oder Pocken wurden weltweit nahezu vollständig durch präventive Impfung ausgerottet. Auch in der modernen Krebstherapie spielen Immuntherapien eine immer größere Rolle. Der kürzlich verstorbene Dale Schenk, der selbst aus der Krebsforschung kam, hatte die eigentlich simple Idee, gegen die Amyloid-Plaques zu impfen. Das Prinzip ist auf den ersten Blick denkbar einfach und einleuchtend. Man spritzt das krankheits-erregende Amyloid, gegen das dann in Form einer typischen Abwehrreaktion Antikörper gebildet werden. Im Gehirn erkennen die Antikörper das in den Plaques stark konzentrierte Amyloid und markieren sie entsprechend. Plaques mit gebundenen Antikörpern werden nun gezielt von Fresszellen identifiziert. Diese knabbern Stück für Stück Antikörper-markierte Plaques weg, indem sie diese umfließen, einschließen und zerlegen. Diesen Prozess nennt man Phagozytose (φάγειν; fressen).

Erste Mausversuche waren in der Tat atemberaubend: Impft man Mäuse, die genetisch so manipuliert sind, dass sie eine klassische Alzheimer-Pathologie entwickeln, mit Amyloid, so verhindert dies nicht nur die Akkumulation der Plaques, sondern reduziert auch deutlich den Gedächtnisverlust. Erste klinische Versuche beim Menschen waren allerdings ernüchternd. Es traten zunächst gefährliche entzündliche Nebenwirkungen auf (die man jetzt im Griff hat), und, noch schlimmer, die Plaques konnten zwar abgeräumt werden, der Gedächtnisverlust aber blieb ungebrochen. Dies führte dann schnell zu einer völlig unnötigen Reaktion der Presse, aber auch der Wissenschaft. Der „Süddeutschen Zeitung“ ließ sich z. B. am 19. Dezember 2015 ein „grandioses Scheitern der Alzheimer-Forschung“ entnehmen. Journalisten und viele Kollegen schlussfolgerten, dass das ungebrochene Vorschreiten der Demenz trotz abgeräumter Plaques eindeutig belege, dass Amyloid nicht die Ursache der Erkrankung sein könne und dass gewaltige Mengen an Forschungsgeldern in der Amyloid-Forschung sinnlos verschwendet worden seien.

Impfen gegen Alzheimer: Ergebnisse einer immuntherapeutischen Studie, veröffentlicht 2016 in der Zeitschrift „Nature“. Links unbehandelt, rechts behandelt. Rote Bereiche zeigen eine hohe Dichte von Amyloid-Plaques. Darstellung des Verlaufs nach einem Jahr mit Verabreichung eines Placebos (oben), von 3 mg/kg, 6 mg/kg sowie 10 mg/kg (unten).

DER AUTOR

Prof. Dr. Christian Haass studierte und forschte in Heidelberg und an der Harvard Medical School. Seit 1999 leitet er den Lehrstuhl für Stoffwechselbiochemie an der Ludwig-Maximilians-Universität sowie seit 2009 das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in München. Zu seinen Forschungsschwerpunkten zählen die molekularen und zellulären Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung und der Frontotemporalen Demenz. Er ist Sprecher des Exzellenzclusters Systems Neurology (SyNergy) der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität.



Ganz so einfach ist es allerdings nicht. Die Studien sind zwar in Bezug auf den Gedächtnisverlust in der Tat gescheitert, dennoch brachten sie die Alzheimer-Forschung ein ganzes Stück weiter. Es war bereits klar, dass Plaques mindestens zehn bis 20 Jahre vor dem Beginn erster Symptome angelegt sind. In geimpften Patienten ließ sich dann feststellen, dass die Plaques zwar verschwunden waren, aber an der Stelle, wo sich zuvor offensichtlich Plaques befunden hatten, konnte man oft beschädigte und aufgeblähte Nervenfortsätze beobachten. Damit war klar, dass die Impfung zu einer Zeit einsetzte, als Nervenzellen bereits beschädigt waren und sich der Gedächtnisverlust irreversibel manifestiert hatte. Das zeigt aber zugleich, dass die Nervenzellschädigung, sobald sie durch Amyloid in Gang gesetzt wurde, dann auch Amyloid-unabhängig voranschreitet. Damit ist Amyloid zwar der Auslöser der Erkrankung, doch der weitere Verlauf der Demenz und das Absterben der Nervenzellen können durchaus unabhängig von Amyloid erfolgen. Es ist naheliegend, dass dann die intrazellulären Bündel für den Zelltod verantwortlich sind. Aber wie können sich die

Bündel auch in Abwesenheit des Amyloid-Triggers weiter vermehren und ausbreiten? Auch für dieses Rätsel hat man nun eine Antwort. Winzige Teile der neuronalen Bündel werden freigesetzt und von benachbarten gesunden Zellen aufgenommen, wo sie wiederum die tödliche Bündelbildung hervorrufen – ein Mechanismus von erschreckender Ähnlichkeit zu Prion-Erkrankungen, die z. B. den gefürchteten Rinderwahn hervorrufen.

Neue Therapieansätze

Aber zurück zur Therapie: Wie kann man Alzheimer-Patienten rechtzeitig finden, ohne zuvor klare Symptome wie Gedächtnisverlust diagnostiziert zu haben? Hier helfen bildgebende Verfahren. Man kann mit einem harmlosen Wirkstoff die Plaque-Ansammlung im Gehirn nicht-invasiv sichtbar machen. Diese Methode verwendet man nun, um ältere Menschen zu untersuchen und um Patienten zu finden, die bereits anfangen, Plaques abzulagern, aber noch keinen oder nur einen geringfügigen Gedächtnisverlust haben. Solche Alzheimer-Patienten mit sehr milden Symptomen wurden erst kürzlich in eine erneute immuntherapeutische Studie aufgenommen. Nach einem Jahr konnte man mit Hilfe der Bildgebung bereits zeigen, dass die Plaquebildung dramatisch reduziert ist. In einer bisher noch sehr kleinen Fallzahl konnte dann eine dosisabhängige Stabilisierung des Gedächtnisverlustes festgestellt werden – je mehr Antikörper verabreicht wurden, umso besser funktionierte das Gedächtnis. Auch wenn diese Studie noch mit größter Vorsicht zu betrachten ist und man auf die Bestätigung der Ergebnisse in einer sehr viel umfassender angelegten Untersuchung warten muss, lässt sich damit zumindest einmal Hoffnung schöpfen. Vielleicht kann doch eine Amyloid-basierte Therapie das Voranschreiten der Erkrankung zumindest verlangsamen, indem die Plaque-Akkumulation früh verhindert wird.

Diese Untersuchung könnte auch durch eine zweite, völlig unabhängige Studie unterstützt werden. Hier hat man asymptomatische Patienten mit genetisch vererbtem Alzheimer weltweit in eine Impfstudie aufgenommen. In dieser Studie lassen sich Risikopatienten aufgrund ihrer Genveränderung nicht nur absolut eindeutig identifizieren, sondern man kann sogar in den einzelnen Familien den Beginn der Erkrankung sehr exakt vorhersagen. Durch eine weltweite Zusammenarbeit mehrerer Forschungsinstitute in DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network), an der auch das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in München

beteiligt ist, konnte man nun eine sehr große und klinisch genau charakterisierte Kohorte aufstellen. In dieser Kohorte werden Patienten geimpft, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns noch keinerlei Symptomatik zeigen. Hier sollte sich endgültig beweisen lassen, dass in der Tat eine Anti-Amyloid-Therapie greifen kann, wenn sie denn nur rechtzeitig angewandt wird.

Ist eine Alzheimer-Prophylaxe damit möglich und können wir auf eine Alzheimer-freie Welt hoffen? Ich weiß es nicht, aber ich habe große und durchaus begründete Hoffnung, dass dies 110 Jahre nach der ersten Beschreibung der Erkrankung nun zumindest denkbar ist. Doch über eines sollte man sich im Klaren sein: Trotz aller Fortschritte wird es dauern, bis ein Medikament in der Apotheke oder beim Arzt erhältlich sein wird. Wir wären alle gut beraten, herbe Rückschläge wie unvorhersehbare Nebenwirkungen bei Langzeitstudien miteinzukalkulieren und Patienten und deren Angehörigen keine falschen Hoffnungen zu machen. ■

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Das DZNE ist ein nationales Forschungszentrum der Helmholtz-Gemeinschaft mit derzeit neun Standorten. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen dort die Gemeinsamkeiten und Unterschiede neurodegenerativer Gehirnerkrankungen mit dem Ziel, neue präventive und therapeutische Ansätze zu entwickeln. Am DZNE ist die Grundlagenforschung eng mit der klinischen Forschung, mit Populationsstudien und der Versorgungsforschung verbunden, um neue diagnostische Marker zu finden und eine rasche Entwicklung neuer Therapien zu ermöglichen. Das DZNE in München wurde im September 2009 gegründet. Die grundlegende Idee ist es, die Forschung beider Münchner Universitäten im Bereich der Neurobiologie, Neurodegeneration und Demenzforschung zu stärken und auszubauen. Standortsprecher des DZNE München ist Christian Haass. Auch das Exzellenzcluster SyNergy beruht auf einer barrierefreien engen Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus beiden Münchner Universitäten, den Helmholtz-Gesundheitszentren (DZNE u. a.) und diverser Max-Planck-Institute.



Widmung

Dieser Aufsatz ist Dr. Dale Schenk gewidmet, dem Entdecker der Alzheimer-Immuntherapie, der am 30. September 2016 im Alter von nur 59 Jahren verstorben ist.



Onkologie

Wenn die Embryogenese eigene Wege geht

Bösartige Tumoren des frühen Kindesalters:
Entstehung – Verbreitung –
Diagnose – Therapieformen – Heilungschancen.

VON DIETRICH VON SCHWEINITZ UND ROLAND KAPPLER

Die Hoffnung aller Eltern: ein gesundes Kind. Doch bereits bei Kleinkindern kann es – glücklicherweise nur selten – zu Krebserkrankungen kommen.

KREBSERKRANKUNGEN bei Kindern treten meist innerhalb der ersten fünf Jahre auf und kommen mit einer Häufigkeit von etwa 100 Fällen pro eine Million Einwohner glücklicherweise nur selten vor. Dabei erkranken rund 20 bis 25 Prozent dieser Kinder an einer akuten Leukämie, meistens des lymphatischen Systems. Solide Tumoren sind in dieser Altersgruppe viel seltener, dann aber meistens bösartig. Besonders typische Ursprungsgewebe bzw. -organe für Krebserkrankungen bei Kindern sind die sympathischen Nerven (Neuroblastome), die Niere (Nephroblastome) und die Leber (Hepatoblastome), die im Folgenden näher beschrieben werden, aber auch das Kleinhirn (Medulloblastome), das Auge (Retinoblastome) und die Muskeln (embryonale Rhabdomyosarkome oder Rhabdomyoblastome).

Wie entstehen frühkindliche Tumoren?

Die Entstehung eines Embryos wird durch ein komplexes Netzwerk von Regulationsmechanismen gesteuert, die von zentraler Bedeutung für eine normale Entwicklung sind (Abb. 1). Sie

stellen sicher, dass Zellen sich nur dann teilen, dem programmierten Zelltod entkommen, sich selbst erneuern oder in andere Strukturen des Organismus wandern, wenn sie vom Körper als Ganzes oder in den einzelnen Geweben benötigt werden. Krebszellen sind in vielen Aspekten den sich entwickelnden Vorläuferzellen sehr ähnlich, jedoch mit dem entscheidenden Unterschied, dass sie nach der Vermehrungs- und Wanderungsphase nicht in die entsprechenden Gewebe ausdifferenzieren oder sterben, sondern anhaltend das Entwicklungsprogramm weiter betreiben. Hierzu ist die Überwindung einer Vielzahl an zellulären Regulations- und Kontrollmechanismen nötig, die meist durch Veränderungen auf der Ebene der Erbsubstanz hervorgerufen werden. Neuartige, das ganze Erbgut umfassende Analyseverfahren legen nahe, dass die Entstehung von Krebserkrankungen im Erwachsenenalter durch zahlreiche „Treffer“ der Erbsubstanz verursacht wird, bei Kindern hingegen bereits einzelne Mutationen in der Lage sind, einen Tumor zu bedingen.

Das **Neuroblastom** (Abb. 2) entsteht im Nebennierenmark oder in den sympathischen Nervenganglien aus unreifen Vorläuferzellen, den sogenannten Neuroblasten. Diese sind während der embryonalen Entwicklung des sympathischen Nervensystems bei ihrer Wanderung

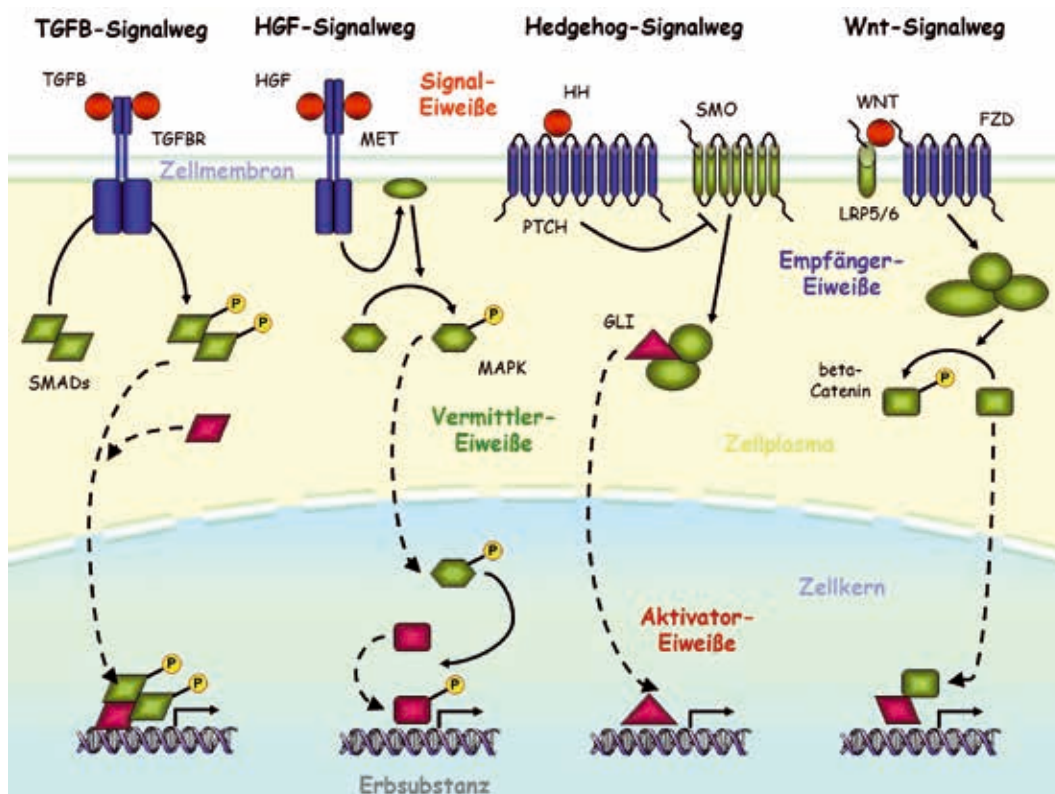


Abb. 1: Die wichtigsten molekularen intrazellulären Signalwege während der Embryonalentwicklung und bei der Entstehung embryonaler maligner Tumoren.

Abb. 2a: Computertomographie bei einem zweijährigen Kind: Ein Neuroblastom hat die großen Blutgefäße des Bauchraumes umwachsen.



Abb. 2b: Der intraoperative Situs bei demselben Patienten nach radikaler Entfernung der Tumoranteile mit Erhaltung der wichtigsten Blutgefäße.



von der Neuralleiste zur dorsalen Aorta und dort bei deren massenhafter Vervielfältigung in hohem Maße abhängig von der Expression des Protoonkogens MYCN. Die physiologische Absenkung von MYCN führt dann im Verlauf der Embryonalentwicklung dazu, dass sich die Neuroblasten ausdifferenzieren in chromaffine Zellen des Nebennierenmarks oder sympathische Neuronen der reifen Ganglien. Kommt es jedoch zu einer fortdauernden Aktivität von MYCN, z. B. durch eine Vervielfältigung der Kopienzahl des MYCN-Gens, so kann dies dazu führen, dass die Ausdifferenzierung blockiert wird und sich die Neuroblasten massenhaft anreichern. Die Voraussetzungen zur malignen, also bösartigen Entartung und zur Entstehung von Neuroblastomen sind damit geschaffen. Auch Veränderungen der Gene PHOX2B, LIN28B oder ALK, die ebenfalls eine wichtige Rolle bei der frühen Entwicklung des sympathischen Nervensystems spielen, wurden in Zusammenhang mit der Entstehung von Neuroblastomen gebracht. Außer seiner pathogenetischen Bedeutung ist der Nachweis einer Vervielfältigung des MYCN-Gens auch von prognostischer Relevanz für den einzelnen Patienten, zeigen diese Patienten doch deutlich ungünstigere Überlebenschancen.

Das **Nephroblastom** entsteht aus der sich entwickelnden Niere durch die Transformation wuchernder Vorläuferzellen. Diese Zellen weisen einen hohen Grad an Plastizität auf, was sich auch in der variierenden Histologie der daraus entstehenden Nephroblastome ausdrückt, die typischerweise aus blastemalen, epithelialen und stromalen Anteilen bestehen können. Dieser triphasische Typ vereint verschiedene undifferenzierte und differenzierte Zelltypen, die den Ursprung in einer multipotenten Zelle nahelegen. Das Nephroblastom manifestiert sich als einzelne von einer Kapsel umgebene Tumormasse und tritt meist nur in einer Niere auf (unilateral). Jedoch findet man in etwa fünf Prozent aller Fälle auch eine beidseitige Erkrankung, weshalb zumindest für einen Teil der Erkrankungen ein erblicher Zusammenhang vermutet wurde. Tatsächlich konnten Keimbahnmutationen im WT1-Gen identifiziert werden, die entweder von einem Elternteil weitergegeben wurden oder de novo entstanden. Darüber hinaus treten in zehn bis 20 Prozent aller sporadischen Nephroblastome auch WT1-Mutationen auf. Das WT1-Gen spielt eine wichtige Rolle bei der embryonalen Entwicklung der Nieren, und so ist es nicht verwunderlich, dass Mäuse mit einem fehlenden WT1-Gen keine Nieren entwickeln. Interessanterweise treten WT1-Mutationen meist zusammen mit Mutationen des beim Hepatoblastom beschriebenen beta-Catenin-Gens auf, was die übergeordnete Rolle des Wnt-Signalwegs bei verschiedenen Organentwicklungen untermauert.

Beim **Hepatoblastom** geht man davon aus, dass dieser Tumor aus unreifen Vorläuferzellen der Leber, den sogenannten Hepatoblasten, entsteht, die noch das Potential zur Differenzierung in Hepatozyten und Zellen des Gallengangs in sich tragen. Dies spiegelt sich auch im Vorkommen histopathologischer Subtypen bei Hepatoblastomen wider, die verschiedene Stufen der sich entwickelnden Leber nachahmen und entweder mehr embryonal oder fetal, aber auch cholangioblastär ausgeprägt sein können (Abb. 3). Durch die permanente Aktivierung von Genen des sogenannten Wnt-Signalwegs, der eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der embryonalen Leber spielt, kommt es zu einer dauerhaften Ausbreitung undifferenzierter Lebervorläuferzellen, die ihrerseits ein hervorragendes Ziel für eine bösartige Transformation darstellen. Die Aktivierung des Wnt-Signalwegs wird in etwa zwei Dritteln aller Hepatoblastome

durch aktivierende Mutationen des zentral in diesem Signalweg gelegenen Proteins beta-Catenin hervorgerufen, seltener auch durch inaktivierende Mutationen in den negativen Wnt-Regulatoren APC, AXIN1 und AXIN2. Alle beschriebenen Mutationen führen zu einem gestörten Abbau von beta-Catenin durch das Proteasom, wodurch sich beta-Catenin in den Zellen häuft und so ein ständiges Programm wachstumsfördernder Prozesse vorantreibt. Der immunhistologische Nachweis von beta-Catenin am Schnittpreparat wird mittlerweile zur Unterstützung der Diagnosestellung eines Hepatoblastoms herangezogen.

Verbreitung frühkindlicher Tumoren

Der häufigste frühkindliche bösartige Tumor ist das **Neuroblastom**, das mit sieben Prozent aller malignen Erkrankungen etwa 150 Kinder pro Jahr in Deutschland betrifft. Bei einigen der Patienten kommt dieser Tumor familiär gehäuft vor. Einzelne Neuroblastome treten in Verbindung mit Syndromen auf, die auf einer Fehlentwicklung der embryonalen Neuralleiste beruhen (Morbus Hirschsprung, Undine-Syndrom, Neurofibromatose). Das **Nephroblastom**, nach seinem Entdecker Max Wilms oft auch Wilms-Tumor genannt, befällt etwa 120 Kinder pro Jahr in Deutschland. Beim Nephroblastom besteht eine Assoziation zu genetischen Syndromen, wie dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom, dem WAGR-Syndrom (**W**ilms-Tumor | **A**niridie | **G**enitale Fehlbildungen | **R**etardierung) und dem Denys-Drash-Syndrom. Insbesondere bei den syndromalen Formen kommen gehäuft maligne Tumorknoten gleichzeitig oder nacheinander (metachron) in beiden Nieren vor. Beim sehr seltenen **Hepatoblastom** (rund 30 Fälle pro Jahr in Deutschland) beobachtet man in den entwickelten Ländern in den letzten 20 Jahren eine Zunahme, was man auf einen Zusammenhang dieses malignen Lebertumors mit ausgeprägter Frühgeburtlichkeit und der verbesserten Überlebenschance von extremen Frühgeborenen zurückführt. Aber auch dieser Tumor kommt gehäuft bei Syndromen vor, insbesondere wiederum beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom und der familiären Dickdarmpolyposis.

Klinik und Diagnosestellung

In der Regel wachsen die embryonalen Tumoren sehr rasch als schmerzlose Raumforderungen, sodass die Kinder oft mit lokal schon fortgeschrittenem Befund zum Arzt gebracht werden. Entsprechend ihrem Ursprungsgewebe



Abb. 3a: Großes Hepatoblastom in der Leber eines einjährigen Kindes.

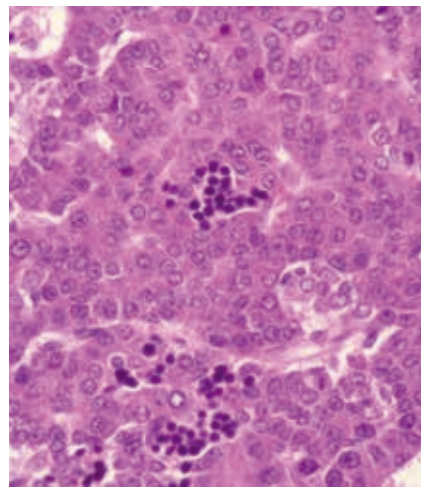


Abb. 3b: Histologisches Bild eines Hepatoblastoms mit Tumorzellen, die mit ihrer Anordnung und kleinen Blutbildungsherden eine fetale Leber imitieren.

finden sich Neuroblastome immer in Nachbarschaft zur Wirbelsäule meistens im Bauchraum (Abb. 2a), aber auch im Brustkorb und im Hals. Nephroblastome wachsen generell in den Nieren, Hepatoblastome in der Leber (Abb. 3a). Neuroblastome metastasieren häufig und frühzeitig, bevorzugt in Knochen und Leber, während Nephroblastome und Hepatoblastome viel seltener Fernmetastasen setzen, diese am häufigsten in der Lunge. Die Tumoren lassen sich mit Ultraschall, Computertomographie und Kernspintomographie sowie szintigraphisch sichtbar machen. Für das Neuroblastom und das Hepatoblastom lassen sich im Blut und teilweise im Urin spezifische Tumormarker nachweisen.

Makroskopisch sind diese Tumoren in aller Regel weich und zerfließlich und von einer zarten Pseudokapsel umgeben. Nach Ansprechen auf Chemotherapie oder Bestrahlung schrumpfen sie und werden derber. Mikroskopisch überwiegt das Zellbild von sehr unreifen Zellen, die den embryonalen Blasten des vegetativen Nervensystems (Neuroblastom), der Niere

(Nephroblastom) bzw. der Leber (Hepatoblastom, Abb. 3b) ähneln. Beim Neuroblastom gibt es bei sehr jungen Kindern auch das Phänomen einer spontanen Regression mit Rückbildung des Tumors oder einer Ausdifferenzierung zu reifen Ganglienzellen. Mittels Immunhistochemie und spezifischen Antikörpern kann die Pathologie die Artdiagnose dieser Tumoren heutzutage gut absichern.

Therapiestrategien

Wegen ihres raschen Wachstums und der damit verbundenen hohen Zellteilungsrate sprechen die embryonalen malignen Tumoren in der Regel gut auf zytostatische Medikamente (Chemotherapie) und Bestrahlung an, die das Wachstum der Zellen hemmen. Deshalb ist es sinnvoll, die Tumoren in einem multimodalen Konzept mit diesen beiden Komponenten und zusätzlich der chirurgischen Entfernung zu behandeln, wobei die Chemotherapie meistens mit mehreren Medikamenten in Kombination gegeben wird. Hierfür wurden in den vergangenen Jahrzehnten immer ausdifferenziertere Strategien erarbeitet. Dabei werden in den entwickelten Ländern alle Kinder mit diesen Tumoren im Rahmen multizentrischer, prospektiver, z. T. randomisierter klinischer Studien behandelt. Wenn man die Therapieergebnisse einer Studie auswertet, gewinnt man verbesserte Therapieansätze für eine nächste Studie. Gleichzeitig ermöglicht es die Datenerhebung in diesen Studien, prognostische Charakteristika für jeden dieser Tumoren zu identifizieren, um die Patienten verschiedenen Risikogruppen zuzuordnen, die jeweils mit einer besser adaptierten Therapiekombination behandelt werden. Dadurch sollen diese Therapiestudien die Heilungsraten verbessern und gleichzeitig nicht notwendige Toxizität von Chemotherapie und Bestrahlung reduzieren. In Deutschland werden die Studien unter dem Dach der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) organisiert. Damit ist es gelungen, die durchschnittliche Heilungschance von etwa 30 Prozent vor 40 Jahren auf aktuell über 80 Prozent für alle Kinder mit einer bösartigen Krebserkrankung zu verbessern.

Kinder unter 18 Monaten, die an einem Neuroblastom erkrankt sind, das aufgrund seiner Lage und Größe keine Beschwerden macht, können wegen der möglichen spontanen Rückbildungstendenz dieser Tumoren zunächst beobachtet werden. Bei klinischen Symptomen, höherem Alter, einer Fernmetastasierung oder dem Nachweis von ungünstigen molekular-

genetischen Markern (z. B. MYCN-Onkogen-Amplifikation) müssen die Patienten jedoch mit Chemotherapie behandelt werden. Danach soll der Tumor chirurgisch entfernt werden. Dies ist angesichts der Lage der Tumoren vor und neben der Wirbelsäule und ihrem Umwachsen der wichtigen Blutgefäße in dieser Region technisch oft schwierig und riskant (Abb. 2b). Ist eine komplette chirurgische Entfernung des Tumors und/oder seiner Lymphknotenabsiedelungen nicht möglich, kommt eine Strahlentherapie in Betracht. Neuroblastome mit einer Fernmetastasierung und/oder einer Amplifikation des MYCN-Onkogens in den Tumorzellen sind der höchsten Risikogruppe zuzuordnen und sollten zum Abschluss der Therapie zusätzlich mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation, gegebenenfalls auch mit einem spezifisch gegen Neuroblastomzellen gerichteten Antikörper behandelt werden.

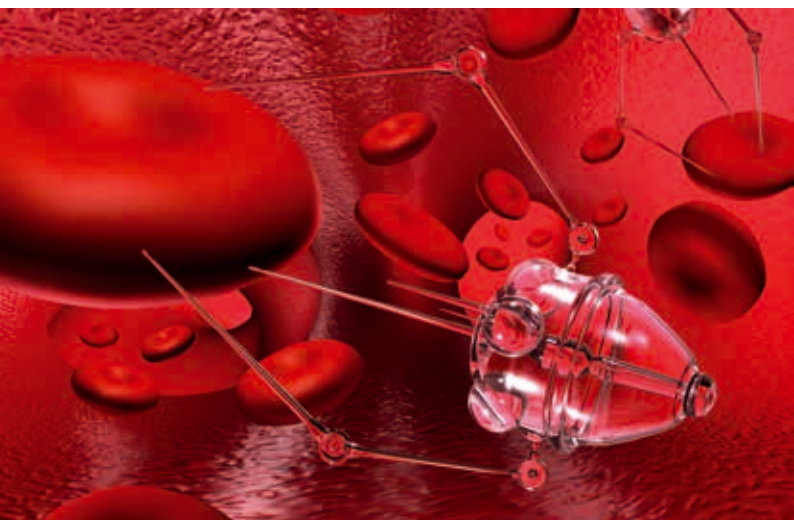
Auch das Nephroblastom wird – zumindest in Europa – initial mit Chemotherapie behandelt. Danach entfernt man den Tumor operativ, und je nach Risikogruppe des Patienten schließt sich daran eine weitere Chemotherapie an. Bei verbliebenen Tumorresten nach der Operation werden diese in der Regel bestrahlt. Die Patienten werden aufgrund der Tumorphistologie, des Tumorumfanges nach der initialen Chemotherapie, der Radikalität der Operation und dem Vorliegen von Fernmetastasen in drei Risikogruppen eingeteilt. Kinder mit Fernmetastasen (Leber, Lunge) benötigen eine intensive Chemotherapie. Wenn Tumorknoten in beiden Nieren auftreten, ist die chirurgische Sanierung besonders schwierig, weil immer versucht werden muss, funktionierendes Restgewebe der Nieren zu erhalten.

Beim Hepatoblastom sind das Patientenalter, die Ausdehnung des Tumors in der Leber, eine Metastasierung und eine fehlende Ausschüttung des Tumormarkers alpha-Fetoprotein Charakteristika, nach denen die Patienten in vier Risikogruppen eingeteilt werden können. Kleine, auf einen Leberlappen beschränkte Tumoren können ohne Vortherapie chirurgisch radikal entfernt werden. Alle anderen Hepatoblastome werden zunächst mit Chemotherapie behandelt und erst nach einem Ansprechen darauf chirurgisch entfernt (Abb. 3a). Hierbei können wegen der raschen Regeneration der

DIE AUTOREN

Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz ist Ordinarius für Kinderchirurgie und Direktor der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität im Dr. von Haunerschen Kinderspital München sowie Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.

Prof. Dr. rer. nat. Roland Kappler leitet die Forschungslaboratorien der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität im Dr. von Haunerschen Kinderspital München.



Ausblick und neue Therapieformen

Seitdem die molekulare Biologie in den vergangenen 15 bis 20 Jahren in der Krebsforschung deutliche Fortschritte gemacht hat, liegt eine große Hoffnung für die embryonalen, malignen Tumoren auf der Entwicklung von neuartigen, zielgerichteten Medikamenten, sogenannten *targeted drugs*. Diese richten sich gegen einzelne Moleküle in oder auf Tumorzellen, wo sie im Vergleich zu normalen Körperzellen stark vermehrt vorkommen und eine wichtige Funktion für die maligne Entartung und das Wachstum des Tumors haben.

Abb. 4: Nanomaschinen, sogenannte „Nanobots“, patrouillieren im menschlichen Körper und liefern ihre Fracht, z. B. therapeutische Wirkstoffe, direkt im Tumor ab.

Leber im Kindesalter auch ausgedehnte Resektionen zur Anwendung kommen. In der Regel erhalten die Kinder nach der Operation weitere Chemotherapie, um ein erneutes Tumorstadium zu verhindern. Wegen der niedrigen Sensibilität wird beim Hepatoblastom eine Strahlentherapie quasi nie eingesetzt.

Heilungsraten und Langzeitfolgen

Mit derartigen multimodalen Therapiekonzepten überleben in Mitteleuropa heute je nach Tumorentität 70 bis 90 Prozent aller betroffenen Kinder. Der Prozentsatz liegt bei den ungünstigen Formen und Stadien des Neuroblastoms deutlich niedriger (30 %), bei den günstigen Formen des Nephroblastoms und Hepatoblastoms aber noch höher (98 %). Auch wenn also bei der Krebsbehandlung von Kindern vor allem im Vergleich zu Erwachsenen sehr gute Heilungserfolge erzielt werden, erleiden die betroffenen Kinder doch zu einem erheblichen Prozentsatz Schäden durch die Therapie. Zu den Spätschäden der Chemotherapie und der Bestrahlung zählen vor allem Hörminderung, Herzschwäche, Nierenschäden, Hormonstörungen, reduzierte Fertilität und Schäden an den Knochen und Weichteilen. Spätfolgen der chirurgischen Behandlung ergeben sich durch Funktionsminderungen oder -verlust aufgrund entfernter Organe oder Körperteile. Zusätzlich sind diese Patienten einem stark erhöhten Risiko von 4,5 Prozent ausgesetzt, noch einmal eine bösartige Erkrankung, ein sogenanntes Zweitmalignom, zu bekommen. Diese Zweitmalignome sind einerseits durch die Toxizität der Chemotherapie und Bestrahlung, andererseits aber auch durch eine genetische Prädisposition bedingt.

Es wird intensiv daran gearbeitet, geeignete Zielmoleküle (*targets*) der Tumorzellen zu identifizieren und neu entwickelte Medikamente im Labor und am Patienten zu testen. Beim Neuroblastom können so z. B. neuerdings Antagonisten gegen das ALK-Onkogen zum Einsatz kommen. Beim Nephroblastom wären Medikamente mit Zielrichtung auf das mutierte WT1-Gen denkbar, beim Hepatoblastom solche gegen den Wnt-Signalweg. Darüber hinaus ermöglichen neue technologische Errungenschaften wie die der sogenannten „Nanobots“ (Abb. 4) zusätzlich vielleicht auch eine gezieltere Therapie der Tumoren, indem sie die Medikamente direkt an die Tumorzellen heranführen. Es ist zu hoffen, dass Fortschritte auf diesem Gebiet es in Zukunft möglich machen, noch bessere Therapieerfolge zu erreichen und gleichzeitig die therapiebedingten Spätfolgen zu verringern. ■

Literatur

- N.-K. Cheung, M. A. Dyer, Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy, in: *Nature Reviews Cancer*, June 2013, 13, 397–411.
- V. Huff, Wilms' tumours: about tumour suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene, in: *Nature Reviews Cancer*, February 2011, 11, 111–121.
- R. Kappler, D. v. Schweinitz, Molecular Aspects of Hepatoblastoma, in: A. Zimmermann, G. Perilongo (Eds.), *Pediatric Liver Tumors*, Springer Verlag, Heidelberg 2011, 27–42.

A microscopic image showing several T-lymphocytes (white blood cells) with a yellowish, spherical nucleus and a complex, branching cytoplasm. They are surrounded by a network of fine, reddish-brown fibers. The overall background is a warm, orange-brown color.

Immunologische Krebstherapie

Neue Hightech-Ära in der Medizin: Designer T-Zellen gegen Krebs

Abb. 1: Weiße Blutkörperchen (T-Lymphozyten), die mit einem Sensor, einem sogenannten Chimären Antigen-Rezeptor (CAR), ausgestattet werden, sollen Tumorzellen erkennen und abtöten.

Designer T-Zellen, die mit Chimären Antigen-Rezeptoren (CARs) auf Krebserkennung programmiert werden, haben in der Medizin zu einem Durchbruch geführt. Am Universitätsklinikum Würzburg werden neue Zielmoleküle auf Krebszellen erforscht und innovative Technologien entwickelt, um die Effektivität und Sicherheit dieser neuen Therapieform zu erhöhen und für Patienten in Deutschland zugänglich zu machen.

VON MICHAEL HUDECEK UND JULIA WEGNER

Chimäre Antigen-Rezeptoren (CARs)

Das Immunsystem hat die besondere Fähigkeit, körpereigene und körperfremde Zellen zu unterscheiden. Offenkundig wird diese Fähigkeit bei der Abwehr von Krankheitserregern wie Viren, Bakterien und Pilzen. Milliarden von weißen Blutkörperchen zirkulieren im Körper, um diese Pathogene, also die Verursacher von Krankheiten, aufzuspüren und zu eliminieren. Eine wichtige Rolle spielen hierbei die T-Zellen, die zur Familie der weißen Blutkörperchen gehören und wie ein Profiteam bei der Suche und Beseitigung von Krankheitserregern und erkrankten Körperzellen zusammenarbeiten: Killer T-Zellen können durch Ausschüttung von zytotoxischen Botenstoffen als „fremd“ erkannte Zielzellen abtöten. Sie werden begleitet von Helfer T-Zellen, die

ABB. (M) STEVE GSCHMEISSNER / FOTOSARCHIV: ARBEITSGRUPPE HUDECEK, UNI WÜRZBURG

ihrerseits durch biochemische Signalstoffe die Vermehrung von Killer T-Zellen so lange anregen, bis alle Krankheitserreger beseitigt sind. Sehr langlebige Gedächtnis T-Zellen sorgen dafür, dass das Immunsystem bei einem erneuten Angriffsversuch desselben Krankheitserregers schnell und höchsteffizient reagiert.

Durch enormen technologischen Fortschritt ist es gelungen, diese immunologischen Prinzipien auch für die Behandlung von Krebs nutzbar zu machen. Die Erkennung von Krebszellen als Fremdkörper ist für das Immunsystem oft schwierig – zu ähnlich sehen bösartige Krebszellen den normalen, gesunden Körperzellen und Geweben. Die moderne Medizin bedient sich deshalb eines Tricks: T-Zellen werden mit einem Sensor, einem sogenannten **Chimären Antigen-Rezeptor (CAR)**, so umprogrammiert, dass sie Krebszellen erkennen können (Abb. 2). CARs sind synthetische Immunrezeptoren. Sie bestehen aus einer extrazellulären Binde-domäne, die wie ein Antikörper ein definiertes Oberflächenmolekül auf Krebszellen erkennt, und einem intrazellulären Signalmodul, das die Killer- und Helferfunktion der T-Zellen aktiviert. CARs vereinen die Vorzüge der Antikörper-vermittelten und T-Zellen-vermittelten Immunität und werden deshalb als „Chimäre“ Antigen-Rezeptoren bezeichnet.

Patienten-eigene CAR T-Zellen: ein „lebendes Medikament“

Die Krebsimmuntherapie mit CAR T-Zellen ist „echte“ personalisierte Medizin: Dem Patienten werden zunächst körpereigene Immunzellen entnommen und Killer- und Helfer T-Zellen durch Zellseparation mit Streptameren oder magnetischen Beads angereichert. Danach wird das Erbmateriale für den CAR durch virale Gentransfervektoren oder Elektroporation in das Genom der T-Zellen eingebracht (Abb. 2). Somit erlangen auch alle nachfolgenden Generationen von Tochter T-Zellen die Fähigkeit, Krebs zu erkennen. T-Zellen, die den CAR Rezeptor auf ihrer Oberfläche tragen, werden angereichert, vermehrt und dem Patienten anschließend als Zellprodukt verabreicht. In klinischen Studien kommen derzeit vor allem virale Gentransfervektoren zum Einsatz, der Herstellungsprozess dauert rund 14 Tage. Wir haben in unseren Arbeiten virus-freie Gentransfersysteme entwickelt, die es ermöglichen, den Herstellungsprozess deutlich zu verkürzen. CAR T-Zellen sind ein „lebendes“ Medikament. Sie vermehren sich im Körper des Patienten, bis alle Krebszellen abgeräumt sind, und können den Patienten als CAR Gedächtnis T-Zellen vor einem möglichen Wiederauftreten der Krankheit schützen.

A) CAR Design und Wirkungsmechanismus

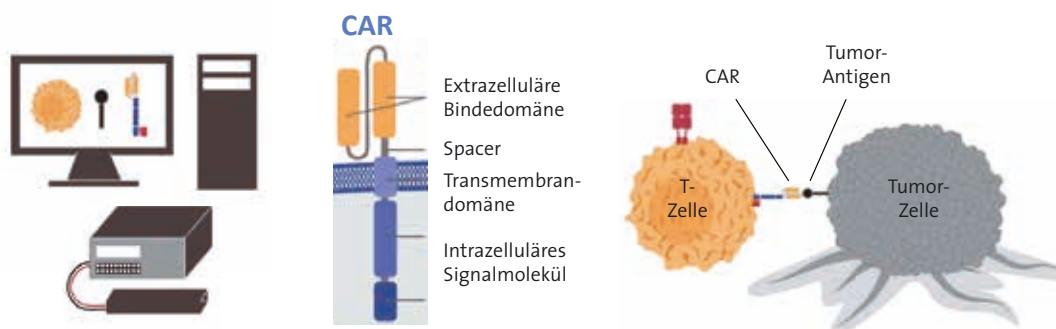
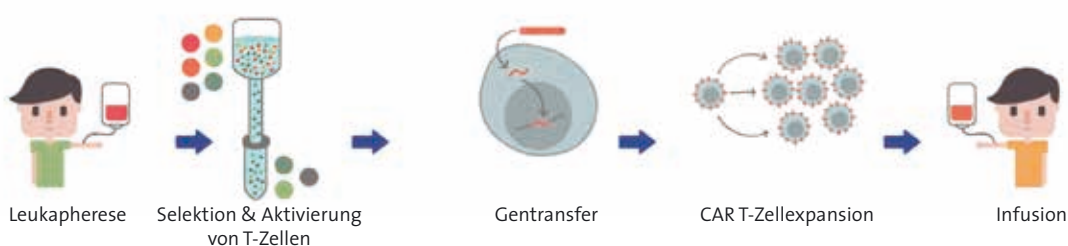


Abb. 2: A) CARs sind synthetische Designer-Moleküle und werden am Computer entwickelt. Die genetische Information für den CAR wird z. B. durch Elektroporation in die T-Zellen eingebracht. Der CAR besteht aus einer extrazellulären Bindedomäne, einem Spacer, einer Transmembrandomäne und einem intrazellulären Signalmolekül. Die Interaktion des CARs mit einer Tumorzelle aktiviert Killer- und Helferfunktionen der CAR T-Zellen. B) Um CAR T-Zellen herzustellen, werden dem Patienten zunächst körpereigene Immunzellen entnommen und T-Zellen durch Zellseparation angereichert. Danach wird das genetische Erbmateriale für den CAR durch Gentransfer in die T-Zellen eingebracht. Anschließend werden T-Zellen, die den synthetischen Rezeptor auf ihrer Oberfläche tragen, expandiert und können dem Patienten nun als Zellprodukt verabreicht werden.

B) Therapieschema



Zielmoleküle für CAR T-Zellen

Typ der Erkrankung	Krebsart	Zielmoleküle
Hämatologische Erkrankungen	Leukämie	CD19, CD20, CD22, ROR1, LewisY, CD33, CD123, NKG2D-L
	Lymphknotenkrebs	CD19, CD20, CD22, ROR1, CD30, CD38
	Multiples Myelom	CD38, SLAMF7, CD138, BCMA
Solide Tumore	Mamakarzinom	ROR1, CD44v6, MUC1, VEGFR-2
	Lungenkrebs	ROR1, MUC1, VEGFR-2
	Magen- und Darmkrebs	CD44v6, EphA2, c-MET
	Prostatakarzinom	PSMA, EphA2
	Gehirntumore	ErbB2, EGFRvIII, IL-13Ralphaz

Tab. 1: Zielmoleküle für CAR T-Zellen bei hämatologischen Erkrankungen und soliden Tumoren.

Klinischer Wirkungsnachweis bei Leukämie und Lymphknotenkrebs

Diese neue Form der immunologischen Therapie ist prinzipiell bei jedem Krebs einsetzbar. Abhängig davon, um welche Art von Krebs es sich handelt, muss ein geeignetes Zielmolekül identifiziert und der CAR maßgeschneidert werden, um eine optimale Anti-Tumor-Reaktivität zu erreichen. Für viele Krebsarten konnten bereits Zielmoleküle identifiziert werden, die bei allen Patienten oder bestimmten Subgruppen vorhanden sind (Tab. 1). Idealerweise kommt das ausgewählte Zielmolekül nur auf Krebszellen, nicht aber auf normalen Körperzellen vor, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

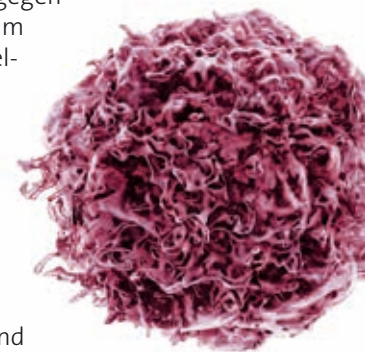
Am weitesten vorangeschritten ist die klinische Entwicklung der CAR T-Zell-Therapie bei Leukämien und Lymphknotenkrebs. Hier kommen CAR T-Zellen zum Einsatz, die ein Zielmolekül mit der wissenschaftlichen Bezeichnung CD19 angreifen. Mehrere Krebstherapiezentren in den USA haben seit 2011 eine Serie höchst eindrucksvoller Ergebnisse aus klinischen Studien präsentiert, in denen es gelungen ist, langanhaltende komplette Remissionen der Leukämie bzw. des Lymphknotenkrebs zu erreichen. Viele der Patienten, die in diesen Studien behandelt wurden, hatten auf konventionelle Therapieverfahren – Chemotherapie und Strahlentherapie – nicht mehr angesprochen und konnten von der CD19-CAR T-Zell-Therapie als Ultima Ratio profitieren (Turtle et al. 2016).

Mit unseren Arbeiten haben wir zu klinischen Studien beigetragen, die aktuell erfolgreich am Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle durchgeführt werden. Wir konnten u. a. einen CD19-spezifischen CAR konstruieren,

der eine optimale Anti-Tumor-Wirksamkeit zeigt, und nachweisen, dass bestimmte Designmerkmale dieser synthetischen Rezeptoren für ihre Funktion und Wirksamkeit entscheidend sind. Wir konnten ebenfalls zeigen, dass die Zusammensetzung des CAR T-Zell-Produktes aus bestimmten Anteilen von Killer und Helfer CAR T-Zellen die Wirksamkeit der Therapie stärker, vor allem aber auch besser steuerbar und vorhersagbar macht. Für den therapeutischen Effekt reicht in der optimalen Mischung bereits eine sehr geringe Dosis an CD19-CAR T-Zellen aus: Nur ca. 200.000 CAR T-Zellen (zu gleichen Teilen

Killer und Helfer CAR T-Zellen) pro Kilogramm Körpergewicht werden den Patienten in Seattle verabreicht – eine verschwindend kleine Zahl im Vergleich zu den vielen Milliarden T-Zellen, die gewöhnlich in unserem Körper zirkulieren (Turtle et al. 2016).

Die klinisch beobachteten Nebenwirkungen der CD19-CAR T-Zelltherapie sind Ausdruck der starken Immunreaktion gegen die Krebszellen. Es kommt zum schnellen Zerfall von Krebszellen (Tumor Lyse Syndrome) und zur Freisetzung von immunologischen Botenstoffen (Cytokine Release Syndrome). Diese Nebenwirkungen können lebensbedrohlich sein, werden aber zunehmend besser und frühzeitig erkannt und anhand internationaler Leitlinien gezielt und erfolgreich behandelt. Eine erwartete Nebenwirkung ist die Depletion normaler B-Zellen, die ebenfalls das CD19-Molekül exprimieren und physiologischerweise für die Antikörper-vermittelte Immunität sorgen. Der Verlust der normalen B-Zellen wird durch die Infusion von Immunglobulinen ausgeglichen, um die Patienten vor Infektionen zu schützen.



Neue Zielmoleküle und innovative Technologien für universelle Anwendbarkeit

Wir verfolgen ein interdisziplinäres, translationales Forschungsprogramm, um CAR T-Zellen als universell einsetzbare Therapieform in der

Krebsmedizin zu etablieren. Eine wichtige Aufgabe ist es dabei, neue Zielmoleküle zu identifizieren und zu validieren, die regelmäßig auf Krebszellen vorkommen und von CARs erkannt werden können. Durch unsere intensive Entwicklungsarbeit verfügen wir aktuell über ein Portfolio an CAR Rezeptoren, mit denen es uns gelingt, mehr als 90 Prozent der hämatologischen Erkrankungen zu adressieren – u. a. auch akute myeloische Leukämien und das Multiple Myelom. Der „Lead“-Kandidat für den Einsatz bei soliden Tumoren ist ein Zielmolekül mit dem wissenschaftlichen Namen ROR1, das bei den häufigsten soliden Tumoren bei Frauen und Männern – Brust- und Lungenkrebs – vorkommt. Es ist uns als weltweit erste Gruppe gelungen, einen ROR1-spezifischen CAR zu konstruieren und dessen Anti-Tumor-Wirksamkeit nachzuweisen (Hudecek et al. 2013). In kürzlich erschienenen Arbeiten konnten wir in vorklinischen Modellen die Sicherheit von ROR1-CAR T-Zellen darstellen. Klinische Studien mit ROR1-CAR T-Zellen sind an unserer Klinik in Vorbereitung.

Ein wichtiger Schwerpunkt unserer derzeitigen Forschungsarbeit ist die Entwicklung neuer Strategien, um die Sicherheit und Steuerbarkeit der CAR T-Zellen zu optimieren. Aktuelle Konzepte bestehen in der Verwendung von Suizidmarkern, mit denen die CAR T-Zellen

im Falle von Toxizität auf Knopfdruck ausgeschaltet werden können und verschwinden. Diese Strategien können bei schwerwiegenden Nebenwirkungen lebensrettend sein. Es gibt aber auch Situationen, in denen es ausreichen kann, die CAR T-Zellen nur vorübergehend auszuschalten und anschließend

wieder zu aktivieren, um den therapeutischen Effekt zu erhalten. Wir haben erstmals ein abgestuftes Verfahren entwickelt, mit dem der behandelnde Arzt und der Patient die T-Zellen nicht nur „aus-“, sondern auch wieder „ein-“schalten können, um die CAR T-Zellen wie mit einer Fernbedienung zu steuern.

Die Methodik des Gentransfers, mit dem das Erbgut für den CAR in die T-Zellen eingebracht wird, ist wissenschaftlich interessant, aber auch ein essentieller Aspekt beim Übergang vom Labor in die klinische Praxis. In den meisten klinischen Studien mit CAR T-Zellen wurden bisher virale Gentransfervektoren eingesetzt, deren Herstellung relativ teuer und deren Einsatz mit hohen regulatorischen Auflagen versehen ist. Wir haben uns deshalb auf die

Entwicklung virus-freier Gentransferverfahren konzentriert, bei denen das Erbgut für den CAR durch ein Enzym mit dem klangvollen Namen „Sleeping Beauty“ in das Genom der T-Zellen integriert wird (Monjezi et al. 2016). Durch die hohe Effizienz, niedrigere Kosten und ein deutlich überlegenes Sicherheitsprofil hat dieses virus-freie Gentransferverfahren das Potential, zum neuen Goldstandard in der Gen- und Zelltherapie zu werden.

CAR T-Zellen als global verfügbares Krebsmedikament?

CAR T-Zellen sind in der Hämatologie und Onkologie derzeit in aller Munde, von wissenschaftlichem Durchbruch und Hightech-Medizin ist die Rede. Der klinische Wirkungsnachweis bei hämatologischen Erkrankungen ist erbracht, steht bei soliden Tumoren aber noch aus. Unsere Arbeitsgruppe befindet sich in engem Austausch mit den deutschen regulatorischen Behörden und hat sich zum Ziel gesetzt, in naher Zukunft klinische Studien mit CAR T-Zellen am Universitätsklinikum Würzburg anbieten zu können. Entsprechend unserem translationalen Forschungsansatz werden dabei neue Zielmoleküle, neue Krebsentitäten und neue CAR Technologien im Fokus stehen.

Entscheidend für die Etablierung von CAR T-Zellen in der klinischen Praxis ist auch das überragende Interesse von Biotech- und pharmazeutischen Unternehmen, die mit ihren Ressourcen in Produktion und Logistik diese Zellprodukte global verfügbar machen können. Die erste Marktzulassung von CD19-CAR T-Zellen für die Behandlung von Leukämie wird in den USA für 2017 erwartet.

DIE AUTOREN

Dr. Michael Hudecek leitet als Arzt und Wissenschaftler seit 2012 die von der Deutschen Krebshilfe e.V. geförderte Max-Eder-Forschungsgruppe „CAR T-cell Engineering“ an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II am Universitätsklinikum Würzburg. Er ist seit 2014 Mitglied des Jungen Kollegs der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, die sein Vorhaben „Engineering von ROR1-CAR modifizierten T-Zellen für die Immuntherapie von ROR1+ Tumoren“ fördert.

Dr. Julia Wegner ist als Wissenschaftsmanagerin in der Forschungsgruppe tätig.

Literatur

M. Hudecek et al., Receptor Affinity and Extracellular Domain Modifications Affect Tumor Recognition by ROR1-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells, in: Clinical Cancer Research, 2013 Jun 15; 19 (12): 3153–3164.

R. Monjezi et al., Enhanced CAR T-cell engineering using non-viral *Sleeping Beauty* transposition from minicircle vectors, in: Leukemia, 2016 Aug 5; 10.1038/leu.2016.180.

C. Turtle et al., Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8⁺ and CD4⁺ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells, in: Science Translational Medicine, 2016 Sep 7; 8 (355): 355ra116.

Dermatologie im Wandel

Die Forschungen zum schwarzen Hautkrebs und zur Schuppenflechte zeigen: Die Dermatologie hat sich in den vergangenen Jahrzehnten vom deskriptiven Fach zur innovativen Modelldisziplin entwickelt und verzeichnet große Heilungschancen. Doch die sozio-ökonomischen Folgen der Therapien sind enorm.

VON KILIAN EYERICH



Das Welbeck Riding House, Teil des Tunnelsystems von Titchfield. Sein Erbauer, William Cavendish-Scott-Bentinck (r.), litt unter einer stigmatisierenden chronischen Hautkrankheit, wohl Schuppenflechte.

BEEINDRUCKEND SIND SIE, die Tunnelsysteme unterhalb von Titchfield in der englischen Grafschaft Nottinghamshire. Kilometerweit erstrecken sie sich im Untergrund, bieten genug Raum auch für große Pferdekutschen. Fasziniert wandert man durch ein großartiges Stück Technik, das Architekturhistoriker als epochales Meisterwerk des 19. Jahrhunderts feiern. Unwillkürlich stellt man sich allerdings die Frage: Warum – und wie konnte ein solches Werk gelingen? Die Antwort lautet: motiviert durch ein Monster. Der Marquess von Titchfield (William Cavendish-Scott-Bentinck, 1800–1879) wird von seinen Zeitgenossen als garstiger



Mensch beschrieben, der im eigenen Leben keine Freude verspürte und seine wenigen sozialen Kontakte dazu nutzte, den Mitmenschen auch ihr Leben zur Hölle zu machen. Dabei vermied er jegliche Interaktion mit anderen Menschen, so gut er konnte: Hatte er einen Wunsch, schrieb er einen Zettel, verließ den Raum und deutete einem Diener durch Klingeln an, dass er nun den Zettel lesen könne. Dieser Wunsch, niemandem zu begegnen, war so stark, dass der Marquess von Titchfield auch das gigantische unterirdische Tunnelsystem bauen ließ.

Was aber trieb diesen Mann an? Experten sind sich heute weitgehend einig: Er litt unter einer stigmatisierenden, chronischen Hautkrankheit – mit größter Wahrscheinlichkeit unter Psoriasis (Schuppenflechte). Das Tunnelsystem zeigt, was eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung wie die Psoriasis aus einem Menschen machen kann, der keine Chance auf Heilung hatte, sich aber aufgrund seiner Herkunft den Reaktionen der Mitmenschen praktisch vollständig entziehen konnte. Hätte er heute gelebt, wäre er womöglich als gnädiger, dankbarer und einfühlsamer Herrscher in die Geschichte eingegangen. Aber dazu später mehr.

Quantensprünge in der dermatologischen Therapie

Fand bereits mit der Entdeckung von Antibiotika eine erste therapeutische Revolution infektiöser (Haut)Erkrankungen statt, so kam es in den letzten beiden Dekaden zu gleich zwei weiteren Quantensprüngen in der dermatologischen Therapie: im Feld der Onkologie und dem der häufigen, komplexen entzündlichen Hauterkrankungen wie Psoriasis oder atopisches Ekzem („Neurodermitis“). Diese beiden Erfolgsgeschichten illustrieren den schnellen Aufstieg der Dermatologie vom rein deskriptiven Fach mit bescheidenen therapeutischen Möglichkeiten hin zu einer der innovativsten Disziplinen in der Medizin – und sie adressieren zugleich die aktuell wichtigsten Fragen der modernen Medizin.

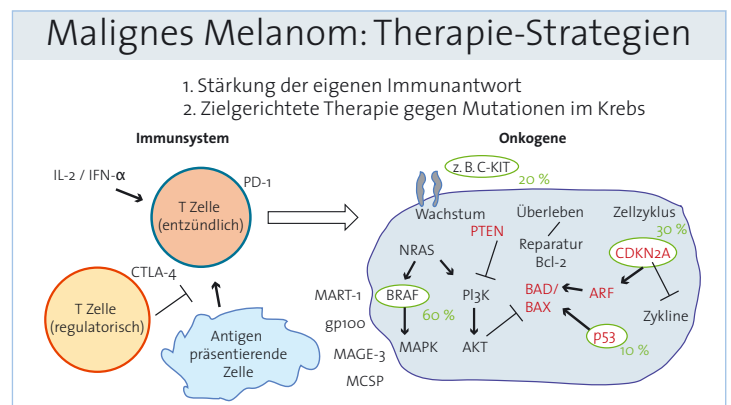
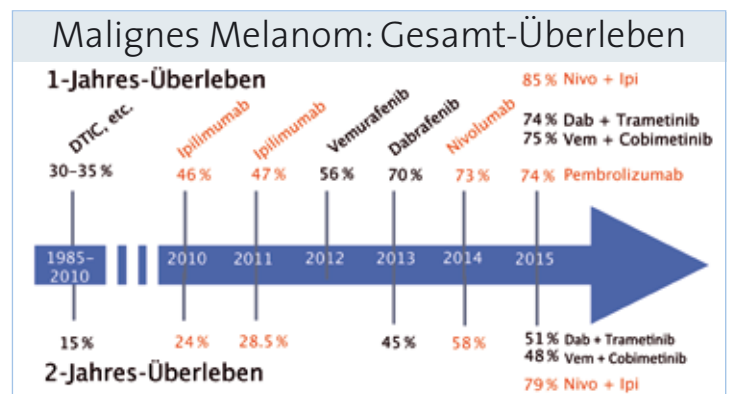
Forschungen zum schwarzen Hautkrebs: Sinnbild für medizinischen Fortschritt

Das maligne Melanom, der schwarze Hautkrebs, mag hier als erstes Beispiel dienen. Ausgehend von den Zellen, die das Pigment unserer Haut bilden, den Melanozyten, entstehen zumeist schwarze Flecken auf der Haut, aber auch auf Schleimhäuten. Dringen diese veränderten Melanozyten nicht tief in die Haut

ein, so ist eine Operation in vielen Fällen gleichbedeutend mit Heilung. Finden die Krebszellen aber Anschluss an Lymphbahnen oder Blutgefäße, ändert sich der Befund dramatisch. Bis 2011 hatten Patienten und Ärzte kein Mittel in der Hand, die Lebenszeit von Patienten mit derart fortgeschrittenem Melanom zu verlängern. Ob Strahlentherapie, Operation oder Chemotherapie – die Patienten hatten im Durchschnitt noch ein gutes halbes Jahr zu leben.

Anfang der 2000er Jahre wurden dann erste wissenschaftliche Arbeiten darüber veröffentlicht, an welchen Stellen die Erbinformation der Krebszellen verändert ist. Möglich wurde diese

Malignes Melanom: Überlebenschancen (rot: Immuntherapien, schwarz: zielgerichtete Therapien) und Therapie-Strategien.



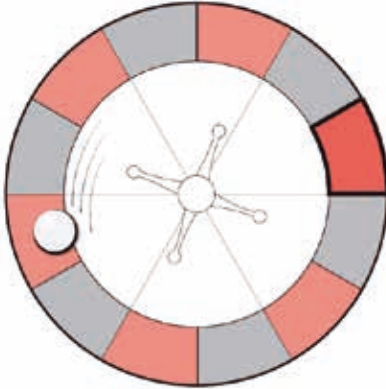
Erkenntnis durch deutlich verbesserte und günstigere Techniken, das Genom – also die gesamte Erbinformation eines Menschen – zu bestimmen. So gelang es, ein präzises Bild der Entstehung maligner Melanome zu zeichnen. In den Krebszellen finden sich Tausende Mutationen, die weit überwiegend durch UV-Licht induziert sind. Von größter Wichtigkeit ist aber, dass nur sehr wenige Mutationen dafür verantwortlich sind, dass das Melanom gefährlich wird: solche nämlich, die bedeuten, dass sich die Krebszellen

Erfolgschancen der Immuntherapie

Die Belastung durch Mutationen korreliert mit der Reaktion der Melanomen auf die Immuntherapie

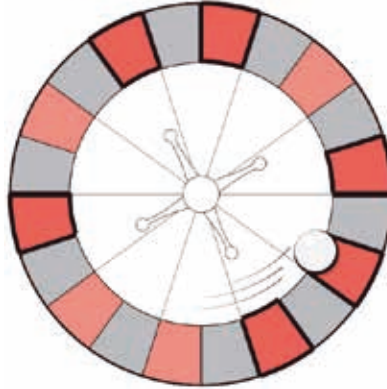
Nonresponders

Krebspatienten mit weniger Mutationen haben geringere Chancen, auf die Therapie anzusprechen.



Responders

Krebspatienten mit mehr Mutationen haben höhere Chancen, auf die Therapie anzusprechen.



Immuntherapie: Wer spricht darauf an?

unkontrolliert teilen, nicht mehr auf Signale aus der Umwelt hören und die Tendenz entwickeln, sich in den Körper abzusiedeln. Diese wenigen Mutationen werden Treibermutationen („driver mutations“) genannt – sie kommen bei vielen Melanomen vor.

Ein zweiter, parallel entstandener Arm der Forschung beruht auf einer klinischen Beobachtung: So kommt es vor, dass maligne Melanome teilweise verschwinden. Diese sogenannten Regressionszeichen sind Ausdruck einer aktiven Immunantwort gegen das Melanom. Unser Körper wehrt sich also gegen den Krebs – unterliegt allerdings am Ende in aller Regel. Diese Beobachtung motivierte Forscher schon frühzeitig, sich darum zu bemühen, die Immunantwort gegen den Tumor zu verstärken. Sie versuchten, im Reagenzglas Oberflächenmoleküle von Krebszellen (Antigene) auf sogenannte Antigen-präsentierende Immunzellen zu laden und diese den Patienten wieder zuzuführen, um ihr Immunsystem für die Krebszellen zu sensibilisieren. Frühe Studien scheiterten jedoch – wohl daran, dass die Antigene schlecht gewählt waren. Dennoch gelang rein zufällig in einer dieser Studien ein Durchbruch, der die Krebstherapie revolutionieren sollte.

Die genannte Studie kombinierte die Sensibilisierungsstrategie (auch Tumor-Vakzinierung genannt) mit einem Antikörper gegen ein Molekül, von dem man weiß, dass es hemmend auf das Immunsystem wirkt, das sogenannte CTLA-4. Durch die Blockade von CTLA-4, so die Theorie, werde die Immunantwort insge-

samt aggressiver und damit die Reaktion gegen das Krebsmolekül verstärkt. Völlig unerwartet zeigte sich allerdings, dass allein die Blockade von CTLA-4 dazu führte, dass einige Patienten ihre Melanome erfolgreich bekämpften – unabhängig davon, ob ein Krebs-Antigen zugegeben wurde oder nicht. Zwischenzeitlich sind viele Moleküle beschrieben, die das Immunsystem im Kampf gegen den Krebs hemmen. Alle sind potentielle Zielstrukturen für neue Therapien – eines mit Namen PD-1 wird im klinischen Alltag bereits mit sehr guter Wirksamkeit blockiert.

Die Strategie, das Immunsystem zu stimulieren, um Tumore abzuwehren, nennt man Immuntherapie. Da das Immunsystem

nicht spezifisch auf den Tumor trainiert wird, können allerdings die Nebenwirkungen erheblich sein: Oft kommt es zu Autoimmunphänomenen, bei denen das Immunsystem gegen den eigenen Körper reagiert. Zudem sprechen bislang nicht alle Patienten auf diese Therapie an, weil das Immunsystem den Tumor möglicherweise gar nicht erkannt hat.

Auch die zuvor genannten Durchbrüche in der Beschreibung der für die Tumorentstehung wesentlichen Mutationen führten fast zeitgleich vor gut fünf Jahren zu enormen Erfolgen. Es gelang, ein therapeutisches Molekül herzustellen, das die häufigste Treibermutation in einem für das Melanom wichtigen Signalweg, dem sogenannten BRAF, verhindert. Dieses kleine Molekül erkennt hochspezifisch nur das mutierte BRAF und führt dazu, dass die Zellen mit der Mutation zugrundegehen. Mittlerweile gelang es, mehr oder weniger spezifische Moleküle gegen mehrere wichtige Signalwege des Melanoms zu entwickeln. Diese Entwicklung führte zu teilweise dramatischen Erfolgsgeschichten, bei denen dem Tod geweihte Patienten innerhalb weniger Tage in gutem Allgemeinzustand die Intensivstation verlassen konnten. Diese Therapie wird zielgerichtete Therapie (*target therapy*) genannt.

Das Prinzip der zielgerichteten Therapie hat allerdings zwei wesentliche Einschränkungen: Zum einen muss jeder Tumor daraufhin unter-

sucht werden, ob er die Ziel-Mutation aufweist oder nicht. Tatsächlich wird jedes maligne Melanom, das in Deutschland operiert wird, heute molekularbiologisch auf die häufigste Mutation im BRAF untersucht. Zum anderen ist der Erfolg leider nicht von Dauer. Nach einem bestimmten Zeitraum, in der Regel ein knappes Jahr, findet der Tumor Wege, die Mutationshemmung zu umgehen und kommt mit aller Macht zurück. Durch die Kombination verschiedener zielgerichteter Therapien lässt sich der Zeitpunkt der Resistenzentwicklung des Melanoms immer weiter zugunsten des Patienten verschieben – eine Entwicklung, die Optimisten an HIV denken lässt: Das AIDS auslösende Virus kann bis heute nicht besiegt, allerdings durch Kombinationstherapien so weit in Schach gehalten werden, dass in Industrienationen kaum noch Patienten an HIV sterben.

Die beiden Prinzipien Immuntherapie und zielgerichtete Therapie haben ohne Frage die Onkologie grundlegend verändert. Diese an sich positive Veränderung bringt aber auch neue, teilweise ungelöste Probleme mit sich. So titelte die „ZEIT“ Anfang des Jahres: „Der Preis der Hoffnung“. Dieser Titel spielt auf die enormen sozio-ökonomischen Folgen an. Alle beschriebenen Krebstherapien kosten einen hohen fünfstelligen Betrag pro Jahr und Patient. Für das maligne Melanom kann sich eine wohlhabende Gesellschaft wie Deutschland das leisten. Was aber, wenn die Immuntherapien,

wie anzunehmen, auch für die häufigsten Tumoren wie beispielsweise das Lungenkarzinom zugelassen werden?

Umso drängender ist die zweite Frage: Wie kann man herausfinden, welche Patienten auf welche Therapien ansprechen? Im Fall der Immuntherapie ist diese Frage immer noch weitgehend ungeklärt. Die letzten Theorien stimulieren zu philosophischen Grundsatzüberlegungen. Unser Immunsystem muss den Tumor, in erster Linie die Mutationen im Tumor, bereits erkannt haben, damit die Therapie wirken kann. Es liegt also nicht in der Hand des Mediziners, sondern ist bereits vor Therapieeinleitung festgelegt, ob ein Patient die Chance auf Heilung hat. Im Falle des gerade beschriebenen Lungenkarzinoms wird diese Überlegung auf die Spitze getrieben. Die Gruppe von Patienten mit einer sehr niedrigen Mutationslast, die eben tendenziell nicht auf die neuen Therapien anspricht, ist diejenige, die durch ihren Lebenswandel nichts zu ihrem Leiden beigetragen hat. Die andere, im Zweifel besser ansprechende Gruppe von Patienten mit einer hohen Mutationslast – das sind die Raucher.

Die wissenschaftliche Gemeinschaft im Feld der (Dermato-)Onkologie verwendet deshalb aktuell alle Energien auf die Beantwortung der Frage: Welche Therapie, welche Kombination aus Therapien ist zu welchem Zeitpunkt optimal für den einzelnen Patienten?

Welche Therapie ist die Beste für den einzelnen Patienten? Zugelassene und gerade in der Entwicklung befindliche Therapien sowie die Kosten pro Tag in Deutschland (für eine Person mit 75 kg Körpergewicht).

Psoriasis-Therapien heute und morgen – und was sie kosten

Zugelassene Therapien [Tagestherapiekosten/Patient]	Ausschnitt aus der Psoriasis-Therapie-Entwicklung
Althergebrachte Therapien (weniger effektiv, mehr Nebenwirkungen):	Secukinumab, Ixekizumab [both anti IL-17]
Methotrexat [4 €]	Brodalumab [IL-17 receptor antagonist]
Cyclosporin [5 €]	Apremilast [PDE4 inhibitor]
Fumarsäure [9 €]	Tofacitinib, ASPo15K, Baricitinib [all JAK inhibitors]
Resnoide [1 €]	Tildrakizumab, Guselkumab [both anti-IL12p19] Remsima, Inflectra [both Infiximab biosimilars]
Biologica (spezifische Wirkweise, besser wirksam):	HD203 [Etanercept biosimilar]
Etanercept (TNF-α receptor antagonist) [65 €]	BT-061 [anti-CD4]
Adalimumab (anti-TNF-α) [70 €]	AEB071 [protein kinase C inhibitor]
Infliximab (anti-TNF-α) [90 €]	Ponesimod [S1P1 receptor antagonist]
Ustekinumab (anti-IL-12p40) [60 €]	BMS-582949 [p38 antagonist]
Secukinumab (anti-IL-17) [80 €]	SRT2104 [Sirtuin activator] VB-201 [oxidised phospholipid]

Therapeutische Strategien gegen die Psoriasis

Heute können wir aus einer Vielzahl von therapeutischen Möglichkeiten wählen, die einen schwer von Psoriasis betroffenen Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 Prozent fast komplett erscheinungsfrei werden lassen. Die Frage, die bleibt, ist auch hier die nach der sozio-ökonomischen Bedeutung und der individualisierten Medizin – und dennoch: Das Leben als Psoriasis-Patient ist heute nicht mehr vergleichbar mit dem vor einigen Jahrzehnten. Welche Persönlichkeit hätte wohl der Marquess von Titchfield entwickelt, wenn er mit einer subkutanen Spritze im Quartal erscheinungsfrei gewesen wäre? Andererseits könnten wir dann heute wohl nicht die beeindruckenden Tunnelsysteme bewundern, die er schaffen ließ.

Ohne dieses Wissen war die Therapie der Psoriasis noch vor 20 Jahren stark eingeschränkt – äußere Therapie, dem Klischee folgend, mit

Prof. Dr. Kilian Eyerich forscht auf dem Gebiet der Immunologie entzündlicher Hauterkrankungen wie der Psoriasis (Schuppenflechte) und dem atopischen Ekzem (Neurodermitis). Er hat seit 2013 eine Heisenberg-Professur für Experimentelle Dermato-Immunologie an der TU München inne. Seit 2012 ist er Mitglied des Jungen Kollegs der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. In der Akademie wird er gefördert mit dem Vorhaben „Schuppenflechte und Neurodermitis: gestörten Signalwegen auf der Spur“



Abb. 1: Der Zwergtintenfisch *Euprymna scolopes* (engl. Hawaiian bobtail squid) lebt in Symbiose mit dem Bakterium *Vibrio fischeri*. *V. fischeri* ist in der Lage, das Lichtorgan des Tintenfisches zu besiedeln und, bei ausreichender Zelldichte, Biolumineszenz zu erzeugen.

Mikrobiologie

Bakterien verstehen: Mikrobielle Kommunikation

Seit einigen Jahren untersuchen Forscher erfolgreich, wie Bakterien komplexe Aufgaben erledigen und wie sie miteinander und mit menschlichen Zellen kommunizieren. Die Erkenntnisse können helfen, Krankheitsursachen zu verstehen und neue Therapien zu entwickeln, etwa gegen multi-resistente Erreger.

VON KAI PAPENFORT UND KIRSTEN JUNG

Die eigene Umgebung wahrzunehmen und zu interpretieren, ist für uns Menschen eine Selbstverständlichkeit. Unsere Sinnesorgane erlauben es uns, eine Vielzahl von Reizen zu detektieren, und unsere Sprache ermöglicht es uns, unsere Eindrücke mit anderen Menschen zu teilen. Auch Bakterien haben Sensoren, die es ihnen erlauben, Reize aus ihrer Umwelt wahrzunehmen. Gleichzeitig haben sie die Fähigkeit entwickelt, Informationen durch Kommunikation auszutauschen. Wie diese Kommunikation funktioniert, in welcher Weise dadurch die Physiologie der Bakterien kontrolliert wird und letztendlich das Wechselspiel zwischen Mensch und Bakterien beeinflusst werden kann, soll im Folgenden dargestellt werden.

Bakterien – vermeintlich einfache Organismen mit komplexen Aufgaben

Oberflächlich betrachtet bestehen Bakterien aus kaum mehr als einer mit Eiweißen (Proteinen) und Erbinformation (DNA) gefüllten Lipidhülle. Trotzdem gehören sie zu den wichtigsten Organismen auf unserem Planeten. Rund 50 Prozent allen Lebens auf der Erde ist bakteriellen Ursprungs. Die ersten

Bakterien besiedelten die Erde bereits vor etwa 3,5 Milliarden Jahren, also lange bevor sich die ersten Säugetiere entwickelten (vor etwa 0,3 Milliarden Jahren). Es ist daher nicht überraschend, dass Bakterien einen zentralen Einfluss auf das menschliche Leben haben: sei es als Kommensale, die uns helfen, unsere Nahrung zu verdauen, die Vitamine bereitstellen und uns vor Krankheitserregern schützen, oder als Pathogene, die unsere Gesundheit bedrohen und unser Immunsystem schwächen.

Lange Zeit ging man davon aus, dass Bakterien als isolierte, einzellige Organismen leben, deren alleinige Funktion darin besteht, sich zu vermehren. Heute wissen wir, dass Bakterien in der Lage sind, sich als Gruppen zu organisieren und soziale Strukturen zu koordinieren. Wie schaffen es diese vermeintlich einfachen Organismen, solch komplexe Aufgaben zu bewältigen? Die Antwort liegt mitunter in einem Prozess, der sich „Quorum Sensing“ nennt und die Kommunikation zwischen Bakterien beschreibt. Ähnlich wie höhere Organismen können auch Bakterien kommunizieren. Die „Wörter“ dieser Sprache bestehen aus niedermolekularen Signalmolekülen, die von den Bakterien produziert und ausgeschüttet und von benachbarten Bakterien in der Umgebung sensiert, also wahrgenommen werden.

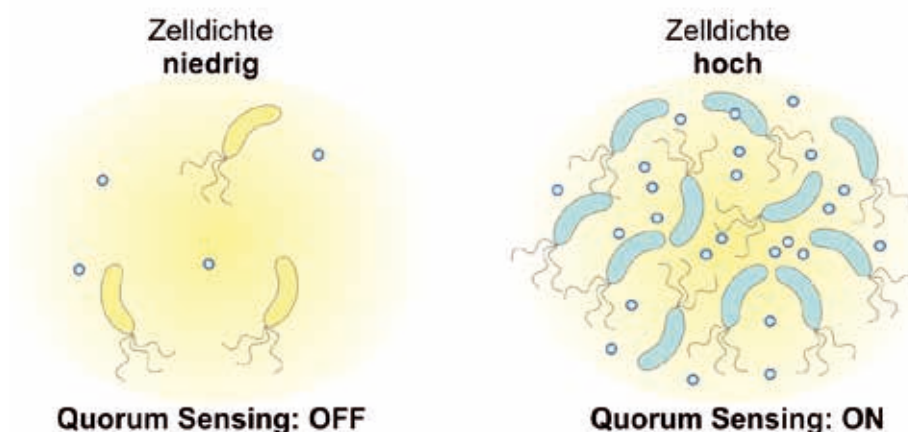
Die Entdeckung des Phänomens Quorum Sensing

Quorum Sensing wurde in den 1970er Jahren zum ersten Mal beschrieben. Im Fokus der zugrunde liegenden Forschungsarbeiten standen marine Bakterienarten, *Vibrio fischeri* und *Vibrio harveyi*. Beide Arten sind biolumineszent, sie sind also in der Lage, Licht zu produzieren, allerdings nur bei einer hohen Zelldichte. Aus dieser

Beobachtung leitet sich der Begriff Quorum Sensing ab, da die Bakterien die Lumineszenz nur dann aktivieren, wenn eine bestimmte Zellzahl (das Quorum) erreicht wird. Besonders anschaulich wird dieser Vorgang bei der symbiotischen Interaktion zwischen *V. fischeri* und dem Zwergtintenfisch *Euprymna scolopes* (Abb. 1). Der nachtaktive Tintenfisch verfügt über ein Leuchtorgan, das zur Kontrastverringern in flachen Gewässern und damit als eine Art Tarnkappe dient. Allerdings

Abb. 2: Grundprinzip des Quorum Sensing. Links: Bei niedriger Zelldichte herrscht eine niedrige Konzentration an Signalmolekülen. Quorum Sensing ist ausgeschaltet. Rechts: Mit wachsender Zellpopulation nimmt auch die Konzentration der Signalmoleküle zu. Quorum Sensing ist angeschaltet.

Das Prinzip Quorum Sensing



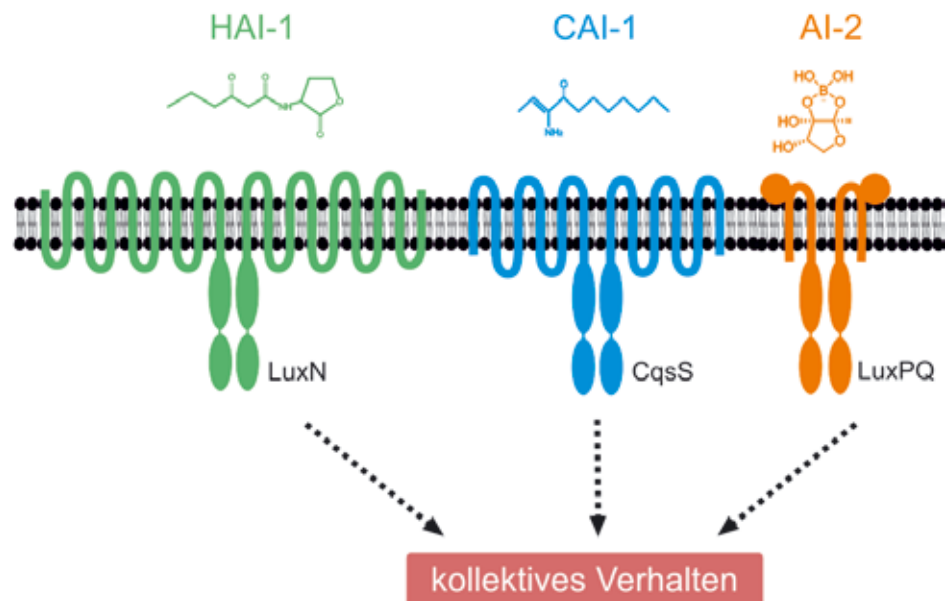
leuchtet der Tintenfisch dabei gar nicht selbst, sondern benutzt *V. fischeri* zu diesem Zweck. Um das Licht „an- und ausschalten“ zu können, bietet der Tintenfisch den Bakterien Zucker und andere Nährstoffe an, und im Gegenzug aktivieren die Bakterien bei einer hohen Zelldichte die Biolumineszenz (Abb. 2). Am nächsten Morgen scheidet der Tintenfisch das Gros der Bakterien wieder aus, und der Vorgang wiederholt sich. Die Kontrolle der Lumineszenz übernimmt bei dieser Symbiose ein Signalmolekül, Autoinduktor genannt, das von den Bakterien produziert wird. Während sich die Bakterien im Leuchtorgan des Tintenfischs vermehren, steigt die Konzentration des Signalmoleküls (ein N-Acyl-Homoserin-Lacton), und sobald die Schwellenwert-Konzentration erreicht ist, beginnen die Bakterien zu leuchten. Somit kontrolliert das Quorum Sensing nicht nur die Produktion von Licht, sondern dient auch als chemischer Schalter, der das Timing dieser Symbiose bestimmt.

Die Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Vorgänge dauerte viele Jahre, und Quorum Sensing fristete lange ein Nischendasein, da angenommen wurde, dass nur wenige marine Bakterien zu diesem Prozess in der Lage sind. Heute weiß man jedoch, dass eine Vielzahl von Mikroorganismen die Fähigkeit zur Kommunikation besitzen. Quorum Sensing ermöglicht es den einzelligen Bakterien, als Gruppe zu agieren und damit Funktionen wie etwa Pathogenität, Biofilmbildung oder Antibiotikaresistenz auszuüben, die normalerweise nur in höheren, multizellulären Lebewesen denkbar wären.

Die vielen „Sprachen“ des Quorum Sensing

Warum Bakterien kommunizieren, lässt sich aus den dargestellten Beispielen leicht ableiten. Wie sie es tun, ist dabei oft weit komplizierter. Bakterien haben eine ganze Reihe an verschiedenen Signalmolekülen entwickelt, die in unterschiedlicher Weise interpretiert werden können. Einige Moleküle, wie z. B. Autoinduktor-2 (AI-2, ein zyklischer Furanosyl-Borat-Diester), werden von einer Vielzahl von Bakterienarten hergestellt und erkannt; sie können somit als allgemeine Signalmoleküle bezeichnet werden. Andere Moleküle hingegen sind

Das Prinzip Signalmoleküle



sehr speziell, und ihre Synthese und Erkennung ist auf wenige Bakterienarten beschränkt.

Ein gutes Beispiel für die Komplexität dieser Interaktionen ist die schon oben erwähnte Bakterienart *Vibrio harveyi*. *V. harveyi* produziert und erkennt drei Signalmoleküle (Abb. 3):

- 1) AI-2 gibt Auskunft über die Anzahl aller Bakterien in der Umgebung,
- 2) CAI-1 [(Z)-3-Aminoundec-2-en-4-on] ist typisch für die Bakterien der Gattung *Vibrio* und
- 3) HAI-1 (ein β -Hydroxybutyryl-Homoserin-Lacton) ist ein Art-spezifisches Signalmolekül.

Die Kombination der drei Moleküle erlaubt es *V. harveyi*, nicht nur festzustellen, wie viele Bakterien sich in der Umgebung befinden, sondern auch Rückschlüsse zu ziehen, wie die Bakterienpopulation zusammengesetzt ist.

V. harveyi ist nur ein Beispiel unter vielen, denn die Bakterien haben unterschiedliche „Sprachen“ entwickelt. In den letzten Jahren wurden rund 20 neue bakterielle Kommunikationsmoleküle identifiziert, wobei man davon ausgehen kann, dass es sich hier lediglich um die „Spitze des Eisbergs“ handelt. Ihre chemische Diversität und das häufige Fehlen spezifischer Enzyme zur Synthese der Signalmoleküle verhinderten eine einfache Vorhersage bzw. Suche nach diesen Molekülen. Allgemein kann man sagen, dass Gram-positive Bakterien

Abb. 3: Schema der Quorum-Sensing-Signaltransduktionskaskade bei *Vibrio harveyi*. Die Signalmoleküle HAI-1, CAI-1 und AI-2 werden durch die Rezeptoren LuxN, CqsS und LuxPQ detektiert und bestimmen mittels komplexer Signaltransduktionskaskade kollektive Verhaltensweisen der Bakteriengattung.

häufig über kleine Peptide kommunizieren, während sich Gram-negative Bakterien auf niedermolekulare Signalmoleküle spezialisiert haben. Diese Grenzen können jedoch leicht verschwimmen, da z. B. auch Gram-positive Bakterien AI-2 erkennen können. Des Weiteren ist häufig nicht klar, ob es sich bei einem Molekül um ein spezifisches Signalmolekül handelt oder lediglich um ein Abfallprodukt, das von den Bakterien in die Umgebung abgegeben wird und zusätzlich als Signalmolekül fungiert. Wie Bakterien es schaffen, aus der Vielzahl der sie umgebenden Moleküle die relevanten Signale herauszufiltern und ob dabei bestimmte Informationen priorisiert werden, ist ein aktuelles Forschungsthema, von dem man sich wertvolle Aufschlüsse über die vielschichtigen Interaktionen bakterieller Lebensgemeinschaften erhofft.

Globaler Einfluss auf bakterielle Lebensweisen

Quorum Sensing ist fast immer dann beteiligt, wenn sich Bakterien in Gruppen organisieren. Ein wichtiges Beispiel ist die Bildung von Biofilmen, die als hochgradig organisierte Strukturen einer oder mehrerer Bakterienarten in einer Matrix beschrieben werden können. Durch Quorum Sensing sind Bakterien in der Lage, die Bildung solch komplexer Strukturen zu kontrollieren. Abweichungen in der Konzentration der beteiligten Signalmoleküle können entweder die Biofilmproduktion unterdrücken oder verstärken. Die Bakterien in einem Biofilm sind sehr viel resistenter gegenüber Antibiotika und anderen anti-bakteriellen Substanzen, etwa Reinigungsmitteln. In der Medizin stellen Biofilme ein dauerhaftes Problem dar, da sie sich z. B. auf Kathetern und Stents (Gefäßstützen) bilden können. Nahezu alle Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) leiden an chronischen Lungeninfektionen, die zumeist durch das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* ausgelöst werden. *P. aeruginosa* bildet besonders widerstandsfähige Biofilme in den Lungen dieser Patienten, die selbst durch langwierige Antibiotikatherapien nur schwer in den Griff zu bekommen sind. Auch hier konnte nachgewiesen werden, dass *P. aeruginosa* Quorum Sensing zur Bildung dieser Biofilme benötigt. Daher ist die Unterdrückung dieses Prozesses ein Ansatzpunkt für mögliche Therapien.

Neben der Biofilmbildung, welche eng mit der Pathogenität vieler Mikroorganismen verbunden ist, ist auch die Herstellung der eigentlichen Virulenzfaktoren häufig an das Quorum Sensing gekoppelt. Die Logik hinter diesem Zusammenhang ist einfach zu verstehen: Ein

einzelnes Bakterium kann nur wenig gegen das Immunsystem höherer Organismen ausrichten, viele Bakterien hingegen schon. Es lohnt sich daher für den Krankheitserreger zu warten, bis genügend Bakterien in der Umgebung vorhanden sind, bevor ein Virulenzprogramm initiiert wird. *Staphylococcus aureus*, einer der häufigsten und gefährlichsten Erreger von Krankenhausinfektionen, benutzt eine solche Strategie, um die Produktion von Virulenzfaktoren zu koordinieren.

Basis für die Entwicklung neuer Antibiotika

Das Aufkommen multi-resistenter Krankheitserreger ist ein weltweites Problem, das die Behandlung bakterieller Infektionen in den letzten Jahren verkompliziert hat. Derzeit stehen nur noch einige wenige Antibiotika zur Verfügung, gegen die Bakterien noch keine Resistenzen entwickelt haben. Um diesem Trend entgegenzuwirken, benötigen wir dringend neue Antibiotika. Die Wirkungsweisen dieser Medikamente sollten idealerweise von denen gängiger Antibiotika abweichen, da sich für diese bereits Resistenzen entwickeln konnten. Quorum Sensing könnte hier einen interessanten Ansatzpunkt darstellen, da eine Störung der Kommunikation die Bakterien nicht abtötet, sondern sie lediglich in ihrem Gruppenverhalten beeinflusst. Moleküle, welche die Kommunikation unterdrücken, stören oder verrauschen, sind potentiell in der Lage, die Virulenz zu beeinflussen. Das könnte z. B. dazu führen, dass Pathogenitätsfaktoren zu früh oder gar nicht produziert werden und die Infektion durch das Immunsystem bereinigt werden kann. Gleichzeitig könnten Anti-Quorum-Sensing-Wirkstoffe prophylaktisch gegen die Bildung von Biofilmen eingesetzt werden, etwa durch die Beschichtung von Kathetern und Stents. Ob diese neuen Antibiotika tatsächlich frei von Resistenzen sind, ist noch nicht abschließend geklärt und wird von entscheidender Bedeutung für einen möglichen Einsatz in der Klinik sein. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen der Kommunikation zwischen Bakterien, aber auch zwischen Bakterien und menschlichen Zellen, ist ein wichtiges Forschungsgebiet. Noch stehen wir am Anfang, die Komplexität dieser Wechselwirkungen zu verstehen. Doch es ist jetzt schon sicher, dass sie eine Schlüsselrolle für das Wohlbefinden des Menschen, das Aufdecken von Krankheitsursachen sowie für neue Therapieansätze spielt. ■

DIE AUTOREN

Prof. Dr. Kai Papenfort ist, nach Stationen in Marburg, Berlin, Würzburg und Princeton, seit 2015 Professor für Mikrobiologie an der LMU München. Seit 2016 ist er Mitglied des Jungen Kollegs der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Sein dort gefördertes Vorhaben behandelt „Interzelluläre Kommunikation und kollektives Verhalten bei *Vibrio cholerae*“.

Prof. Dr. Kirsten Jung ist Lehrstuhlinhaberin für Mikrobiologie an der LMU München. Sie ist Sprecherin des DFG-Graduiertenkollegs „Molekulare Prinzipien der Synthetischen Biologie“ sowie des DFG-Schwerpunkts „Phänotypische Heterogenität und Soziobiologie der Bakterien“. Seit 2006 ist sie Vorstandsmitglied des Exzellenzclusters CIPSM.



Abb. 1: 3D-gerenderte Darstellung von Krebszellen.

Bildgebende Verfahren

Personalisierte Medizin: die Rolle der molekularen Bildgebung

Es ist heute in der medizinischen Bildgebung möglich, auf der Ebene der Moleküle Krankheiten sichtbar zu machen und im Sinne der personalisierten Medizin individuelle, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapien einzuleiten. Insbesondere bei Alzheimer, Krebserkrankungen und in der Kardiologie werden diese medizintechnischen Methoden erfolgreich eingesetzt.

VON MARKUS SCHWAIGER

Der Begriff „personalisierte Medizin“ beschreibt eine moderne Entwicklung in der Medizin, die darauf abzielt, zielgerichtete therapeutische Ansätze an die spezielle Situation eines individuellen Patienten anzupassen. Mit Medikamenten, die insbesondere bei Krebserkrankungen molekulare Signalwege adressieren, wurde der Begriff „personalisierte Medizin“ in die Klinik eingeführt.

Bei Krebserkrankungen gibt es eine große Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes „Krebs“, das sich von Patient zu Patient unterscheidet. Das Zusammenspiel von genetischen Veränderungen (z. B. Mutationen) und biologischer Adaption führt zu verschiedenen „Phänotypen“ derselben Krankheit. Es hat sich gezeigt, dass bei der konventionellen Krebstherapie nur ungefähr 20 bis 30 Prozent der Patienten auf die empfohlene Standardtherapie ansprechen. Durch eine bessere Charakterisierung der einzelnen Patienten erhofft man sich deshalb, eine höhere Ansprechrate zu erzielen. Die Hypothese ist, dass man eine Behandlung gezielt an das persönliche

Profil eines Patienten anpassen kann, wenn man in seinem Körper therapeutische Zielstrukturen mithilfe diagnostischer Methoden (Biomarker) identifiziert.

Um diese Hypothese zu verwirklichen, benötigt die Medizin Methoden, die es erlauben, die Zielstrukturen entweder durch Gewebeanalyse, durch Blutproben oder durch Bildgebung darzustellen. Die am häufigsten angewandte Methode zur Charakterisierung von Erkrankungen ist die bioptische Entnahme von Gewebe und dessen histologische Untersuchung. Durch spezielle Färbeverfahren können die einzelnen Proteine an der Oberfläche von Tumorzellen im Mikroskop sichtbar gemacht werden. Dadurch wird es möglich, eine gezielte Medikation auszuwählen, die auf das individuelle Profil des einzelnen Patienten eingestellt ist. Der Nachteil des bioptischen Verfahrens ist jedoch, dass nur ein kleiner Teil des Gewebes entnommen wird und dadurch eine ungenaue Klassifikation erfolgt, da das Tumorgewebe sehr heterogen sein kann. Daher ist es ein wichtiger Fortschritt, durch moderne Bildgebungsverfahren, die den ganzen Körper dreidimensional abbilden, ein „Gesamtbild“ der Tumorerkrankung erstellen zu können.

Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung hat sich in den letzten Jahren wesentlich verbessert. Die strukturelle Erfassung von Organen und Gewebeeigenschaften durch die Röntgentechnologie wurde ergänzt durch Verfahren wie Ultraschall und Kernspintomographie. Mit diesen Methoden kann

man ohne Einsatz von Strahlung Gewebecharakterisierungen durchführen und strukturelle Veränderungen nicht-invasiv und ohne Strahlenrisiko für den Patienten erfassen. Bei einer weiteren Untersuchungsmethode, der Szintigraphie, benutzt man radioaktiv markierte Moleküle, um bestimmte Zellen positiv zu markieren und dadurch ihre Verteilung im Körper sichtbar zu machen (Tracermethoden). Dieser sehr sensitive Ansatz entspricht dem therapeutischen Konzept der personalisierten Therapie, also der spezifischen Identifizierung, Sichtbarmachung und Behandlung von individuel-

Abb. 2: Das Klinikum rechts der Isar der TU München erhielt 2010 einen modernen Magnetresonanztomographen mit integriertem Positronen-Emissions-Tomographen (MR-PET) für die molekulare Bildgebung.



len biologischen Zielstrukturen bei einem einzelnen Patienten. Diese sogenannte „molekulare Bildgebung“ konzentriert sich auf die Darstellung von Zelloberflächenproteinen, die für bestimmte Krankheitsprozesse spezifisch sind. In diesem kurzen Übersichtsartikel möchte ich Beispiele der molekularen Bildgebung darstellen und einen Ausblick auf die zukünftige Weiterentwicklung dieser Methoden geben.

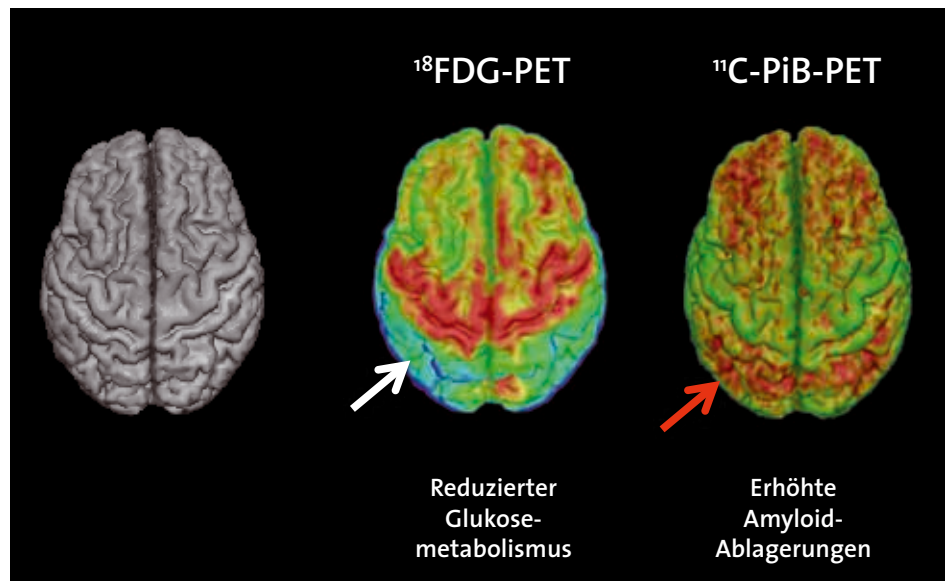
Kombinierte Verfahren

Neben den technischen Fortschritten verschiedener bildgebender Methoden wurden in den letzten Jahren auch Verfahren entwickelt, die unterschiedliche diagnostische Verfahren kombinieren („multimodale“ Bildgebung). Das hierfür prominenteste Beispiel ist die Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie, abgekürzt PET/CT genannt. Mit dieser Methode lassen sich strukturelle Veränderungen mit sehr hoher räumlicher Auflösung durch das CT erfassen, darüber hinaus werden molekulare Signale durch die PET dargestellt. Im weiteren Verlauf werden diese beiden Informationen überlagert, sodass man die molekularen Prozesse anatomisch genau zuordnen kann. Es sind gerade diese Methoden, die die Umsetzung der molekularen und personalisierten Medizin in der Zukunft unterstützen werden.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erfordert eine intravenöse Injektion von Radiopharmazeutika, die sich mit hoher Affinität an die gewünschte Zielstruktur binden und damit eine spezifische Darstellung dieser Struktur ermöglichen. Das Prinzip wird heute auf verschiedensten klinischen Gebieten angewandt, vor allem aber in der Neurologie, Onkologie und Kardiologie.

Molekulare Bildgebung bei Alzheimer

In der Neurologie wird die Methode eingesetzt, um neurodegenerative Prozesse frühzeitig zu identifizieren. So werden z. B. bei der Alzheimerschen Erkrankung Proteine, sogenannte Amyloid-Plaques, im Gehirn abgelagert, die durch diese Tracermethode visualisiert werden können. Mithilfe der molekularen Bildgebung kann folglich der Krankheitsprozess, also die regionale Ablagerung von Amyloid, bildlich



dargestellt werden. Diese Ablagerung findet früh im Krankheitsprozess der Alzheimerschen Erkrankung statt, und zwar vor dem Auftreten von krankheitsspezifischen Symptomen. Wenn man sie identifiziert, kann man frühzeitig Risikopatienten diagnostizieren, die später in ihrem Leben mit hoher Wahrscheinlichkeit die Alzheimersche Erkrankung entwickeln werden.

Abbildung 3 zeigt PET/MR-Aufnahmen, die den regionalen Stoffwechsel (FDG-PET) und Amyloid-Ablagerungen (PiB-PET) in einem Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung darstellen. Im Gegensatz zum Gehirn eines gesunden Menschen ist die Erkrankung mit einer hohen Aufnahme des an das Amyloid bindenden Radiopharmazeutikums verbunden. Diese Methode wird zurzeit weltweit klinisch eingesetzt, zeigt aber auch die ethischen Konsequenzen von krankheitsspezifischen Biomarkern auf: Da es derzeit keine erfolgreiche Therapie zur Verhinderung oder Verlangsamung der Alzheimerschen Krankheit gibt, erlaubt es diese Diagnostik nur, Patienten zu identifizieren, die höchstwahrscheinlich an dieser Erkrankung leiden werden. Das bedeutet, der diagnostische Gewinn für die Patienten ist sehr gering. Auf der anderen Seite ermöglicht es diese Bildgebung aber, mit hoher Genauigkeit ein niedriges Risiko für das Entstehen einer Alzheimerschen Erkrankung darzustellen: Wenn durch die Positronen-Emissions-Tomographie keine Ablagerungen entdeckt werden, ist die Wahrscheinlichkeit einer späteren Alzheimer-

Abb. 3: PET-Aufnahmen der Verteilung von Glukosemetabolismus (Mitte) und Amyloid-Ablagerungen (rechts) in einem Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung. Die Tracerspeicherungen wurden auf eine 3D-Darstellung der MRT-Studie projiziert.

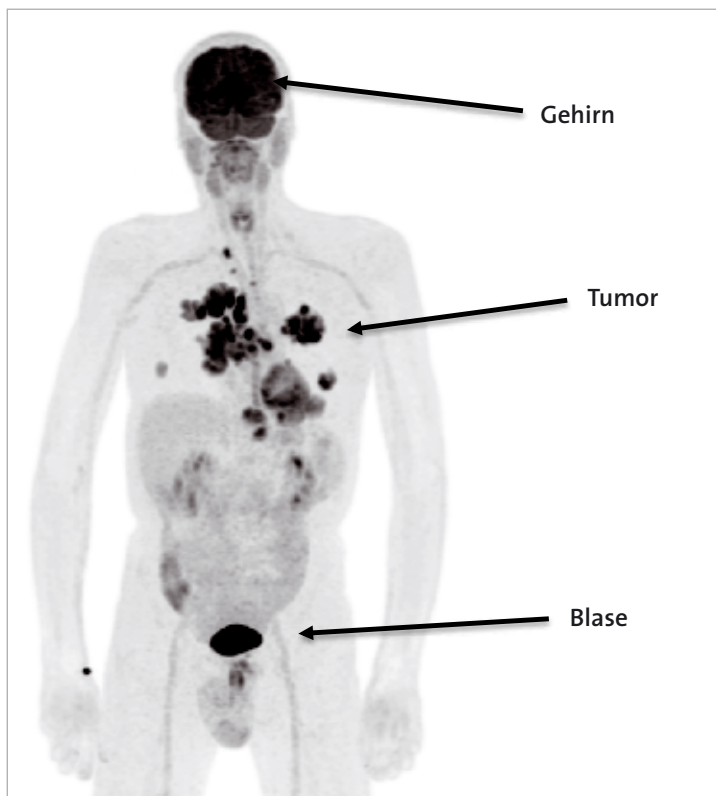


Abb. 4: Ein Beispiel für eine ^{18}F DG PET/CT-Untersuchung. Die Speicherung von ^{18}F DG (schwarze Regionen) korreliert mit der Stoffwechselrate für Glukose, die insbesondere im Tumor erhöht ist. Im Gehirn, dem Herzen und in der Blase ist die Speicherung von ^{18}F DG aus physiologischen Gründen hoch.

schen Erkrankung sehr gering. Es bestehen große Hoffnungen, dass mittels dieser Bildgebung bei Hochrisikopatienten eine personalisierte Medizin zur Prävention der Alzheimerschen Erkrankung durchgeführt und die Wirksamkeit von neuen Medikamenten erprobt werden kann. Nach diesem ersten Erfolg der molekularen Bildgebung bemühen sich viele Forschergruppen, weitere Radiopharmazeutika (Tau-Liganden, α -Synuclein-Liganden) zu entwickeln, die verschiedene biologische Prozesse der Neurodegeneration durch Bildgebung quantitativ erfassen lassen und bei der Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien eingesetzt werden können.

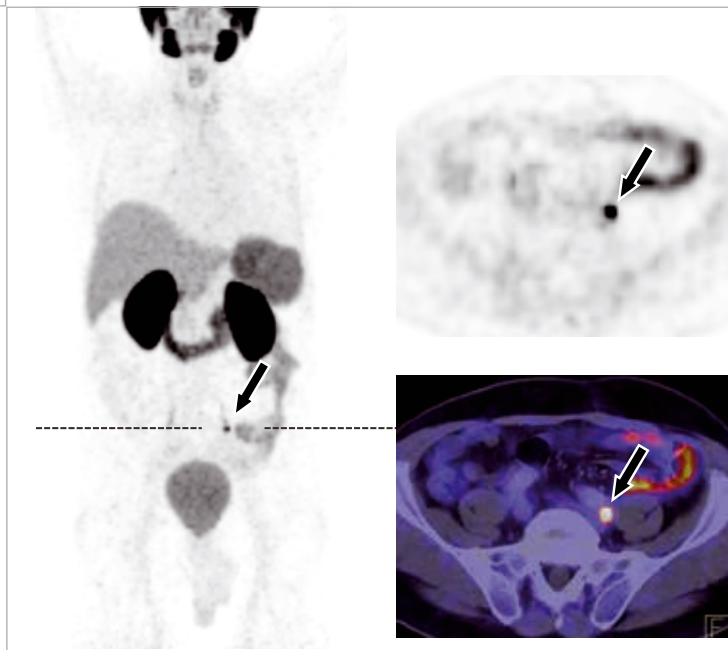
Abb. 5: Die PSMA PET-Untersuchung zeigt eine Lymphknoten-speicherung in einem Patienten zwei Jahre nach Prostataektomie mit einem aktuellen PSA-Wert von 2.9 ng/ml (schwarze Pfeile). Links ist wiederum eine Projektion der PET-Daten durch den ganzen Körper visualisiert. Die gestrichelte Linie zeigt ebenfalls die Lage der beiden transaxialen Schichten, die rechts dargestellt sind.

Molekulare Bildgebung bei Krebserkrankungen

Das zweite Beispiel betrifft die molekulare Bildgebung bei Patienten mit Krebserkrankung. Abbildung 4 zeigt die regionale Verteilung eines radioaktiv markierten Zuckermoleküls (^{18}F -Deoxyglukose) in einer Ganzkörperszintigraphie. Tumorgewebe hat eine

hohe Stoffwechselrate mit deutlich erhöhter Glukoseaufnahme. Daher wird diese Methode heute weltweit zum „Staging“ von Tumorerkrankungen eingesetzt. Die Aufnahme von Glukose ist jedoch nicht spezifisch für Tumorgewebe, auch normale Zellen in Muskel und Gehirn nutzen Zuckermoleküle als Energieträger. Da Entzündungszellen ebenso durch hohe Glukoseaufnahme charakterisiert sind, werden derzeit neue Marker gesucht, die sich nur im Tumor anreichern.

Erfolgreich ist die molekulare Bildgebung bei der Identifikation des Prostatakarzinoms. Diese Erkrankung ist schwer zu diagnostizieren und wird zurzeit hauptsächlich durch Blutproben (PSA) und bioptische Untersuchungen festgestellt. Außerdem führt die Entfernung der Prostata-drüse zu erheblichen Nebenwirkungen bei den betroffenen männlichen Patienten. Durch eine gezielte Diagnostik, die die individuellen Zellen des Prostatakrebses frühzeitig identifiziert, wäre es möglich, die Biopsie gezielt einzusetzen und auch das Wiederauftreten einer

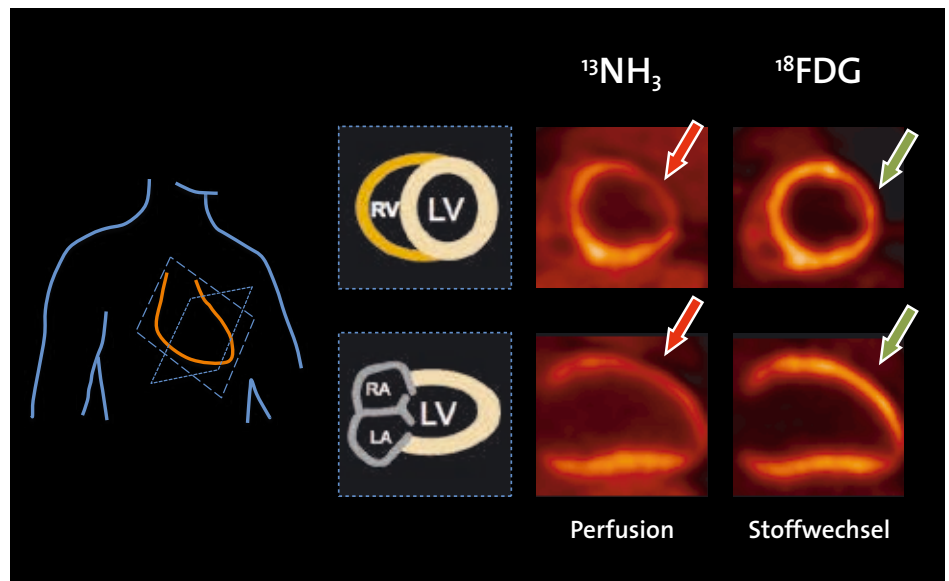


solchen Erkrankung früh zu erkennen. In den letzten Jahren hat sich ein neuer Ligand, das prostataspezifische Membranantigen (PSMA), in der molekularen Bildgebung durchgesetzt, mit dem spezifische Proteine der Prostatazellen nicht-invasiv dargestellt werden können.

Abbildung 5 zeigt einen Patienten mit Prostatakarzinom. Die Aufnahme des PSMA-Tracers identifiziert die Metastase des Prostatapatienten. Da es zu einer sehr hohen lokalen Anreicherung des Radiopharmazeutikums im Tumorgewebe kommt, besteht die Möglichkeit, neben der Diagnostik gleichzeitig auch therapeutisch vorzugehen: Man markiert denselben PSMA-Liganden mit einem therapeutischen Radioisotop (Lutetium-177-Betastrahler) und kann so neben der Sichtbarmachung von Metastasen auch einen therapeutischen Effekt der resultierenden regionalen Bestrahlung erzielen. Diese Kombination von diagnostischer Bildgebung und therapeutischer Anwendung derselben Substanzen wird auch als „Theranostik“ bezeichnet. Es ist davon auszugehen, dass in der nahen Zukunft weitere Beispiele dieser Kombination von Diagnose und Therapie durch einen Liganden umgesetzt werden können. Neben dem Prostatakarzinom sind bereits heute die neuroendokrinen Tumore und die Lymphomkrankungen zu nennen, bei denen theranostische Ansätze bestehen.

Molekulare Bildgebung in der Kardiologie

Das dritte Beispiel, das ich erwähnen möchte, ist die Anwendung der molekularen Bildgebung in der Kardiologie. Besonders bei Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt und eingeschränkter Herzfunktion stellt sich die Frage, inwieweit der Herzmuskel noch vitale Zellen aufweist. Bei großen Narbenbereichen gibt es weniger therapeutische Möglichkeiten als bei einem reversibel geschädigten Myokard, das von einer Bypass-Operation oder Revaskularisierung profitieren könnte. Hierbei hat sich besonders der Einsatz der radioaktiv markierten Glukose bewährt, denn nur vitale Zellen können Glukose verstoffwechseln. Das bedeutet, die Aufnahme von Glukose im Gebiet einer myokardialen Verletzung weist auf den Vitalitätsstatus dieses Gewebes hin (Abb. 6). Da neben Myokardzellen auch entzündliche Zellen diese markierte Glukose aufnehmen, kann zugleich die PET eingesetzt werden, um akut und chronisch entzündliche Prozesse im Myokard darzustellen. Hier spielt wieder die multimodale Bildgebung eine Rolle, weil mit Methoden wie PET/CT und PET/MR die Funktion, die Struktur und biologische Signale



wie Stoffwechsel gleichzeitig erfasst werden können. Diese Methoden werden heute gezielt bei Patienten mit einer sehr eingeschränkten Herzfunktion angewandt, um therapeutische Möglichkeiten wie Bypass-Operation und Herztransplantation individualisiert einzusetzen. Deshalb gilt auch diese Art der molekularen Bildgebung als ein Beitrag zum Konzept der personalisierten Medizin.

Ausblick

Ich habe versucht, mit diesen drei Beispielen ein Spektrum der molekularen Bildgebung aufzuzeigen. Es ist zu erwarten, dass die Anwendung in den nächsten Jahren deutlich zunehmen wird, da man sich erhofft, durch gezielte Diagnostik und Therapie die Identifikation von Patienten, die von einer gegebenen Therapie profitieren, zu erhöhen. Die Entwicklung dieser innovativen Methoden resultiert aus der engen interdisziplinären Zusammenarbeit von Naturwissenschaftlern und Ärzten, deren Ergebnisse durch die medizintechnische Industrie in Produkte für die klinische Anwendung umgewandelt werden. Deutsche Universitäten spielen auf dem Gebiet der Medizintechnik eine führende Rolle und tragen damit wesentlich zum medizinischen Fortschritt zum Wohl der Patienten bei.

Abb. 6: Die Bestimmung der myokardialen Vitalität mittels PET kombiniert die Messung der Durchblutung des Herzmuskels (Perfusion, $^{13}\text{NH}_3$) mit der Bestimmung seines Stoffwechsels (^{18}FDG). Wenn wie im Beispiel oben eine verminderte Durchblutung mittels NH_3 (roter Pfeil) eine gute Speicherung mit FDG aufweist (grüner Pfeil), sind die Chancen auf eine funktionale Wiederherstellung dieses Herzabschnitts nach einer Bypass-Operation sehr gut.

DER AUTOR

Prof. Dr. Markus Schwaiger ist Inhaber des Lehrstuhls für Nuklearmedizin der TU München und seit 2016 Ärztlicher Direktor des Klinikums rechts der Isar. Seine Forschungsschwerpunkte sind die nicht-invasive biologische Bildgebung mittels Tracermethoden sowie die Entwicklung und klinische Validierung der Positronen-Emissions-Tomographie. Er ist Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.



Informatik

Höchstleistungsrechnen für die Gesundheit

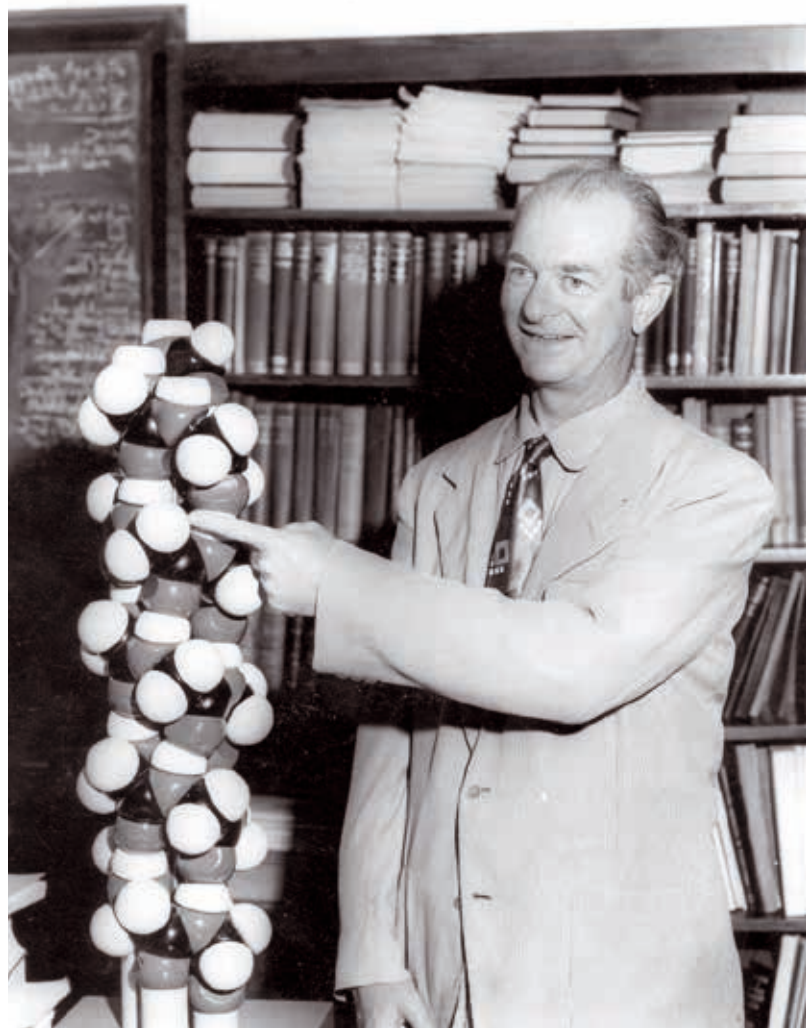
Die ersten Modelle der Proteine, der Bausteine allen Lebens, entstanden noch aus Holz. Heute werden immer komplexere Strukturen und Fragestellungen aus ganz verschiedenen Bereichen der Biologie, Chemie und Medizin auf Höchstleistungsrechnern wie SuperMUC simuliert. Die Forschungserkenntnisse dienen dem besseren Verständnis des menschlichen Körpers ebenso wie neuen Therapieformen und Medikamenten, etwa in der individualisierten Medizin.



Von Ludger Palm

LANGE BEVOR ES die ersten elektronischen Rechner gab, untersuchte der Chemiker Linus Pauling in seiner Doktorarbeit am California Institute of Technology in Pasadena 1925 anorganische Kristalle mit der neuen Röntgenstrukturanalyse. Als einer der ersten Guggenheim-Stipendiaten erhielt er ein Jahr später bei Arnold Sommerfeld am Institut für Theoretische Physik in München Gelegenheit, die neue Quantentheorie der Atome zu erlernen. Bei Erwin Schrödinger in Zürich traf er dessen Assistenten Walter Heitler und Fritz London, die als Erste eine Theorie der chemischen Bindung formulierten.

Linus Pauling mit einem Holzmodell der von ihm entdeckten alpha-Helix eines Proteins (1954).



Vom Holzmodell ...

Zurück am „Caltech“, kombinierte Pauling die Quantentheorie mit neuen experimentellen Techniken. So gelang es ihm, immer kompliziertere Molekülstrukturen aufzuklären. An seinem 50. Geburtstag konnte er 1951 als grundlegende Strukturen der Proteine die alpha-Helix und das beta-Faltblatt vorschlagen. Er bastelte sie aus Holzmodellen, deren Herstellung er wissenschaftlich genau beschrieb, und verglich die Abstände und Winkel zwischen den Atomen im Modell mit den in Experimenten gemessenen Abständen. 1954 wurde er für seine Forschungen mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.

1962 erhielten Max Perutz und John C. Kendrew den Nobelpreis für Chemie, und zwar für ihre Strukturaufklärung der Proteine Myoglobin und Hämoglobin. Auch sie untersuchten die Beugung von Röntgenstrahlen an Kristallen. In den folgenden Jahrzehnten wurden immer

mehr Strukturen von Proteinen aufgeklärt, stets jedoch ging es dabei um Kristalle. In der Natur hingegen schwimmen die Proteine in wässrigen Lösungen, so auch in uns allen – in den Zellen, im Blut, überall. Erst die Kernresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) ermöglichte es in den letzten 25 Jahren, Proteine in wässrigen Lösungen detailliert zu untersuchen. Horst Kessler, Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, und seine Arbeitsgruppe an der TU München lieferten wichtige Beiträge zu unserem Verständnis der Dynamik von Biomolekülen in Lösungen.

Inzwischen waren auch die Rechner leistungsfähig genug, um die Dynamik der Proteine zu berechnen. Die Atome in den Proteinen sind mehr oder weniger beweglich, abhängig von

ihrer näheren Umgebung. Diese Bewegung lässt sich mit den Gleichungen der klassischen Mechanik beschreiben, wenn keine chemischen Reaktionen stattfinden. Dabei falten sich die Proteine in ihre Sekundärstrukturen alpha-Helix und beta-Faltblatt sowie die globulären Tertiärstrukturen. Diese Strukturen lassen sich mit Hilfe des NMR-Spektrometers bestimmen. Anschließend kann man die simulierten Strukturen mit den gemessenen vergleichen. Und es wurde nun auch möglich, immer größere Biomoleküle zu berechnen. Damit stiegen die Anforderungen an die Rechner, immer häufiger kamen Supercomputer zum Einsatz.

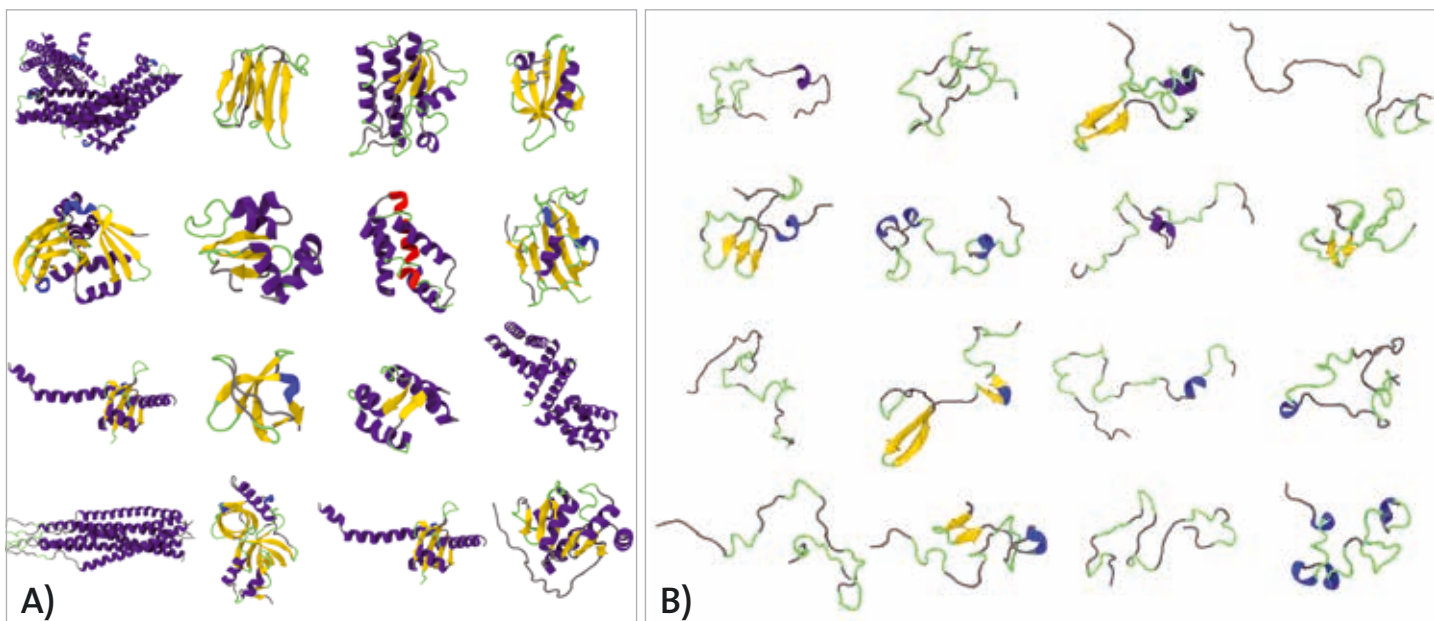
... zum SuperMUC

Allen diesen Proteinen ist gemeinsam, dass sie wohldefinierte Strukturen haben, die sich aus alpha-Helices, beta-Faltblättern usw. zusammensetzen. An noch wesentlich kompliziertere Proteine wagt sich dank des Höchstleistungsrechners SuperMUC am Leibniz-Rechenzentrum das Team um Helmut Grubmüller vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Die Forscher untersuchen ungeordnete FG-Nukleoporine. Bei diesen ist selbst die experimentelle Zuordnung einzelner Strukturen kaum noch möglich. Sie enthalten sehr große Bereiche geringer Ordnung und sind sehr flexibel. Das macht auch ihre Simulation sehr aufwändig. Aber es ist wichtig, sie zu

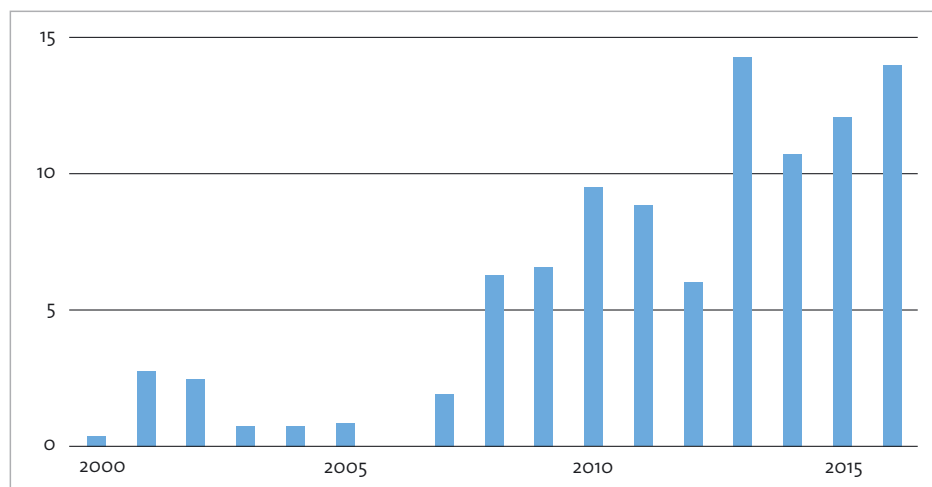
verstehen, denn die FG-Nukleoporine sind die „Türsteher“ in den Membranen unserer Zellkerne: Sie entscheiden, wer in den Zellkern hineindarf und wer hinaus. Es ist daher lebenswichtig für uns, dass die FG-Nukleoporine und andere ungeordnete Proteine ihre Aufgaben erfüllen. Ein Drittel der Proteine in Eukaryoten, also auch in uns Menschen, und drei Viertel der Proteine, die mit der Entstehung von Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden, gehören zu diesen „Intrinsically Disordered Proteins“ (IDPs). Erst ein Supercomputer wie SuperMUC bietet genug Rechenleistung, um die Dynamik der FG-Nukleoporine so genau zu simulieren, dass sie mit den wenigen verfügbaren experimentellen Daten verglichen werden können. Wie schon bei der Röntgenstrukturanalyse der Proteinkristalle und der NMR-Spektroskopie der gelösten Proteine geht es Schritt für Schritt vom Experiment zur Simulation und zurück. So erhalten wir ein detaillierteres Verständnis komplexer Strukturen des Lebens, die über Gesundheit und Krankheit entscheiden.

Rechnen für die Gesundheit

Nicht nur komplexe Proteine lassen sich mit Höchstleistungsrechnern untersuchen. Der Anteil von Themen aus den Lebenswissenschaften, etwa Medizin, Biologie oder Biophysik, die auf Höchstleistungsrechnern wie dem SuperMUC gerechnet werden, ist in den ver-



A) 16 Strukturen globulärer Proteine in ihren gefalteten Strukturen, entnommen der Protein Data Bank (violett: alpha-Helix, gelb: beta-Faltblatt).
B) Im Gegensatz dazu findet man für ein einzelnes ungeordnetes Protein ein ganzes Ensemble verschiedener Strukturen.



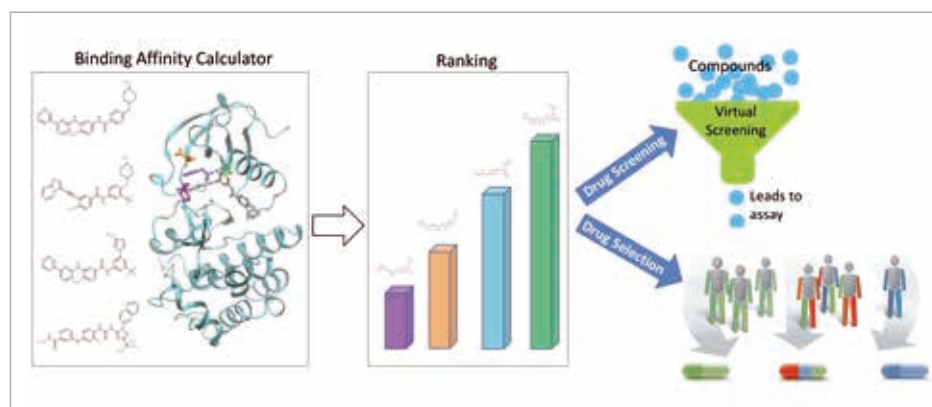
In den letzten zehn Jahren nahm der Anteil der Rechenzeit von Projekten aus den Lebenswissenschaften auf den Höchstleistungsrechnern am LRZ stark zu.

gangenen Jahren stark gestiegen. Nachdem derartige Projekte bis zum Jahr 2007 weniger als drei Prozent der Rechenleistung beanspruchten, stieg ihr Anteil deutlich auf heute zehn bis 15 Prozent an. Im Folgenden werden exemplarisch einige aktuelle Forschungsvorhaben vorgestellt, die auf SuperMUC gerechnet wurden.

verschiedenen Strukturen der Abelson-Kinase, und verschiedene Medikamenten-Moleküle binden unterschiedlich stark daran. Covey wählte vier Medikamente und fünf Varianten des Proteins aus und nahm viele Proben ihrer Wechselwirkungen, um die Bindungsaffinität zu berechnen. Diese Simulationen liefen über ein ganzes Wochenende auf allen Prozessoren des SuperMUC. Der Binding Affinity Calculator erlaubt es, eine Rangordnung der Wirksamkeit von Medikamenten aufzustellen, um die Patientinnen gezielt und wirksam zu behandeln.

Coveys Simulationen auf dem SuperMUC ermöglichten es auch, für andere Proteine die Ergebnisse des Binding Affinity Calculators mit experimentellen Bindungsaffinitäten zu vergleichen. Wie er in zwei zum Jahreswechsel erschienenen Veröffentlichungen beschreibt, gelingt die Berechnung mit einer Genauigkeit, die die Experimente vorhersagen kann. Man ist damit dem Ziel einen großen Schritt nähergekommen, aus der Struktur des Proteins und dem ihr zu Grunde liegenden Genom vorhersagen zu können, welches Medikament bei welcher Patientin wirksam sein sollte.

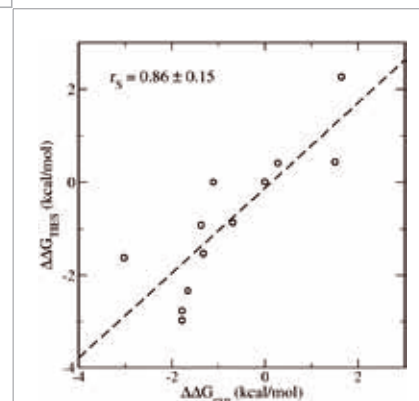
Weil das Genom einer Patientin heute schnell analysiert werden kann, wäre es möglich, das für die



Der Binding Affinity Calculator (BAC) ordnet eine Reihe von Medikamenten nach ihrer Bindung an ein großes Protein. Er hilft so bei der Auswahl geeigneter Substanzen für die Behandlung von Personen mit unterschiedlichem Genom.

BAC: für jede Person die passende Medizin

Die genaue Kenntnis der Molekülstrukturen in ihrer natürlichen Umgebung und ihrer Energien ist auch die Basis für den Beitrag Peter Coveys (University College London) zur personalisierten Medizin, wie man den gezielten Einsatz von Medikamenten für bestimmte Personen nennt. Manche Medikamente sind bei einigen Brustkrebspatientinnen wirksam, bei anderen aber nicht. Coveys Team entwickelte den Binding Affinity Calculator (BAC), mit dem sich die Affinität berechnen lässt, mit der verschiedene kleinere Moleküle an das Protein Abelson-Kinase binden. Verschiedene Gen-Mutationen der Patientinnen führen zu

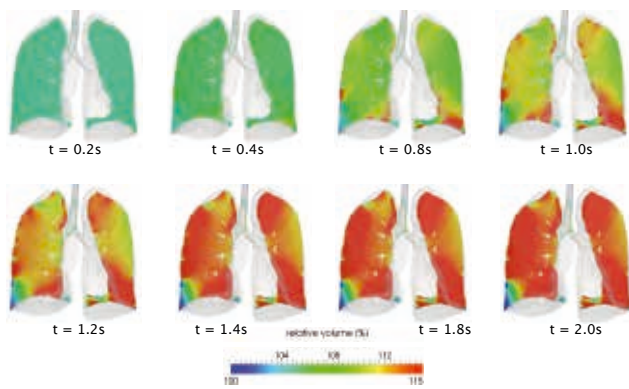


Korrelation zwischen der berechneten und gemessenen Bindungsaffinität.

einzelne Person passende Medikament schnell auszuwählen, wenn sich auch die Wirksamkeit schnell abschätzen ließe. Wofür heute noch der SuperMUC nötig ist, das werden in naher Zukunft wesentlich kleinere Rechner in der Klinik erledigen können.

BACI hilft, wenn die Luft weg bleibt

Doch auch Wissenschaftsbereiche, die man üblicherweise zu den Ingenieurwissenschaften zählt, greifen Fragen aus der Medizin auf und tragen dazu bei, Leiden zu lindern. So beschäftigt sich die Arbeitsgruppe von Wolfgang Wall an der Technischen Universität München seit vielen Jahren mit einer virtuellen Lunge. Die Forscher simulieren den Fluss des Atems bei natürlicher und künstlicher Atmung, angefangen im Großen bis hinab in die kleinsten Lungenbläschen. „Multiphysics“ nennt man solche Szenarien, bei denen die Physik über viele verschiedene Größenordnungen hinweg berechnet wird. Dafür sind spezielle Methoden nötig, um den Schritt zu immer feineren Auflösungen machen zu können.



Zunahme des Volumens des Lungengewebes beim normalen Einatmen.

So wie sich hinter Peter Covenys „BAC“ viele verschiedene Arbeits- und Rechenschritte verbergen, so sind in Wolfgang Walls Finite-Elemente-basierter Software-Plattform „BACI“ die verschiedenen Größenordnungen zusammengefasst. Seit vielen Jahren schon nutzen Wall, Michael Gee und ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter die Supercomputer des LRZ und tragen so dazu bei, dass bei künstlicher Beatmung Verletzungen des Lungengewebes vermieden werden können. Wer denkt schon beim Lehrstuhl für Numerische Mechanik der Fakultät für Maschinenwesen an der Techni-

Schneller, höher, stärker

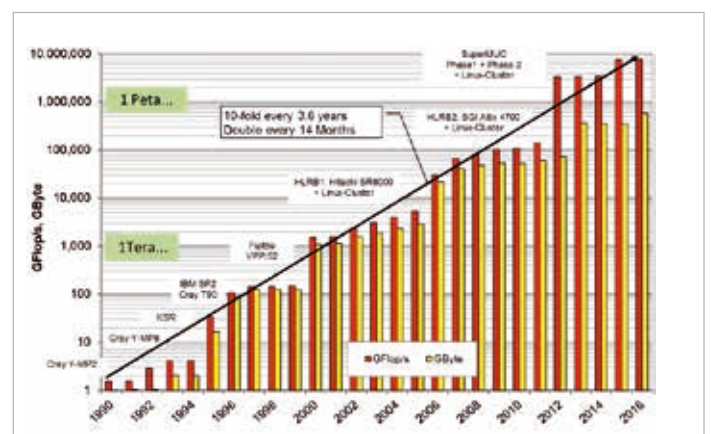
Computer verändern unser Leben seit den letzten 50 Jahren dramatisch. In jedem Smartphone steckt heute ähnlich viel Rechenleistung wie im ersten Höchstleistungsrechner Cray Y-MP2, den das Leibniz-Rechenzentrum (LRZ) der Bayerischen Akademie der Wissenschaften 1990 in Betrieb nahm. Seitdem stieg die Rechenleistung exponentiell an. Auch die Supercomputer am LRZ hielten mit dieser Entwicklung Schritt: von ca. 1 Gigaflap (1.000.000.000 Fließkommaoperationen pro Sekunde), die die Cray Y-MP2 am LRZ lieferte, auf die heute von SuperMUC insgesamt gelieferten 6,8 Petaflops (6.800.000.000.000.000 Fließkommaoperationen pro Sekunde), also auf das 6-Millionenfache.

Jedes Jahr bietet das LRZ am **Tag der Offenen Tür** die Möglichkeit, seine Rechner und das Zentrum für Virtuelle Realität und Visualisierung zu besichtigen, so auch am **21. Oktober 2017**.

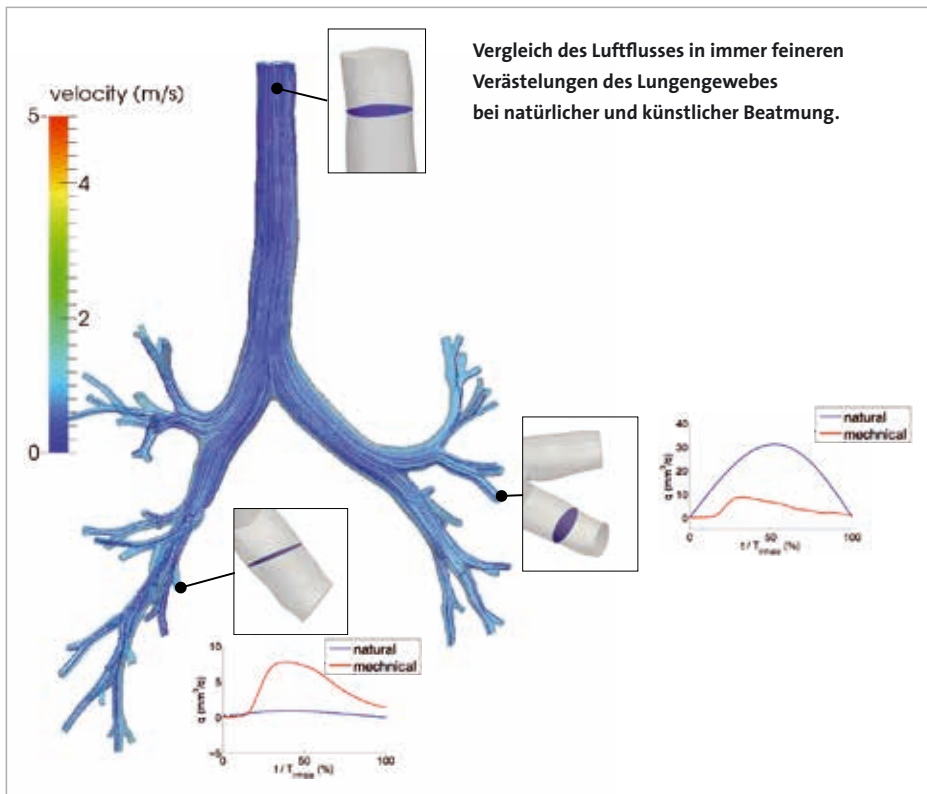
www.lrz.de/wir/tag-der-offenen-tuer



Die 2015 in Betrieb genommene Phase 2 des Höchstleistungsrechners SuperMUC am LRZ.



Die Rechenleistung der Höchstleistungsrechner am LRZ steigt seit 1990 exponentiell.



schen Universität München an die Intensivstation? Aber genau diese Forschungen können für jeden von uns lebensrettend sein.

Schneller, höher, stärker: auf dem Weg zu SuperMUC-NG

2018 läuft SuperMUC schon sechs Jahre! Dann ist es höchste Zeit für einen neuen Höchstleistungsrechner, denn für die Rechenleistung, die er bietet, sind dann die Betriebskosten zu hoch. So ist es eine gute Nachricht, dass Anfang 2017 die politischen Weichen gestellt wurden und nun alles Nötige in die Wege geleitet ist, damit bis dahin SuperMUC-NG, „SuperMUC Next Generation“, in Betrieb genommen werden kann.

Dann wird für Simulationen wieder ein Vielfaches an Prozessoren mehr zur Verfügung stehen – eine neue Herausforderung für die Programmierer. Denn es ist eine Wissenschaft für sich, viele Tausende Prozessoren dazu zu bewegen, gleichzeitig sinnvoll an demselben Problem zu rechnen (s. Kasten, S. 55). Dieses Wissen ist eine Voraussetzung dafür, dass immer leistungsfähigere Hardware und Software dabei helfen, nicht nur auf einem isolierten Supercomputer, sondern auch auf der Intensivstation und in der ärztlichen Praxis die für die jeweilige Person beste Medizin zu empfehlen.

Literatur

L. Pauling, R. B. Corey, Atomic Coordinates and Structure Factors for Two Helical Configurations of Polypeptide Chains, in: Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 37 (1951), 235.

L. Pauling, R. B. Corey, The Structure of Synthetic Polypeptides, in: Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 37 (1951), 241.

S. Wagner, A. Bode, H. Brühle, M. Brehm (Hrsg.), High Performance Computing in Science and Engineering, Garching/Munich 2016, ISBN 978-3-9816675-1-6, www.lrz.de/services/compute/supermuc/magazinesbooks oder QR-Code einscannen:



A. P. Bhati, S. Wan, D. W. Wright und P. V. Coveney, Rapid, Accurate, Precise, and Reliable Relative Free Energy Prediction Using Ensemble Based Thermodynamic Integration, in: Journal of Chemical Theory and Computation, vol. 13 (2017), 210; DOI: 10.1021/acs.jctc.6b00979.

A. P. Bhati, S. Wan, D. W. Wright und P. V. Coveney, Rapid and Reliable Binding Affinity Prediction of Bromodomain Inhibitors: A Computational Study, in: Journal of Chemical Theory and Computation, vol. 13 (2017); DOI: 10.1021/acs.jctc.6b00794.

L. Yoshihara, W. A. Wall, M. W. Gee, Die virtuelle Lunge, in: Akademie Aktuell 2/2012, 58.

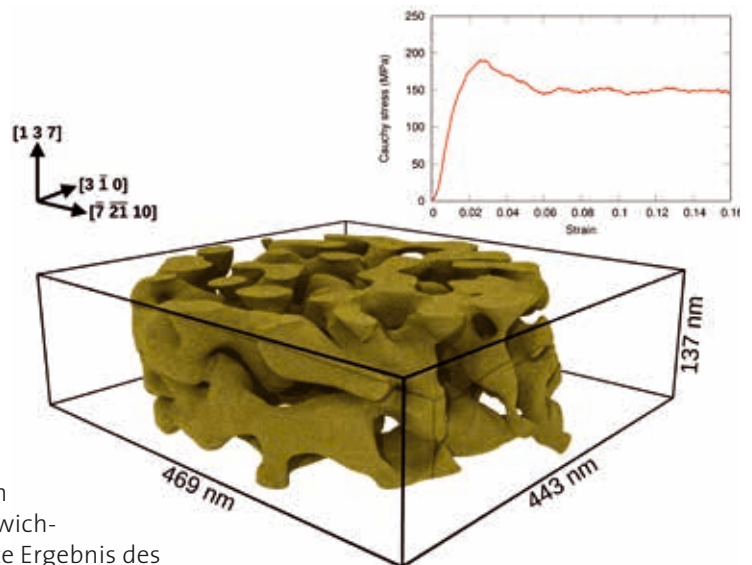
Einen Flohzirkus bändigen

Seit 2012 bietet SuperMUC 147.456 Prozessoren und weitere 86.016 seit 2015. Nicht nur die Lebenswissenschaften, sondern Vorhaben aus allen Disziplinen stehen vor der Frage: Wie bringt man so viele Prozessoren dazu, gleichzeitig effizient am selben Problem zu rechnen?

DAS BAYERISCHE Staatsministerium für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst startete zeitgleich mit der ersten Beschaffung das Kompetenznetzwerk für wissenschaftliches Höchstleistungsrechnen in Bayern (KONWIHR) mit Mitteln aus der High-Tech-Offensive Bayern, um „die Nutzung von Hoch- und Höchstleistungsrechnern, insbesondere die des HLRB (Höchstleistungsrechner in Bayern), fachlich zu unterstützen und deren Einsatzpotential durch Forschungs- und Entwicklungsvorhaben auszuweiten.“

Unabhängig davon bietet das LRZ mit der „Partnership Initiative in Computational Science“ π^{CS} seit vielen Jahren umfassende Unterstützung an. Im Mai 2016 rief das „BioLab@LRZ“ zum „Summer of Simulation“, um junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu ermutigen, ihre Forschungsfragen aus Molekulardynamik und Quantenchemie auf dem SuperMUC zu bearbeiten. Acht Gruppen aus Bochum, Bonn, Erlangen-Nürnberg und München nutzten die vorlesungsfreie Zeit, um mit intensiver Unterstützung des LRZ ihre Programme auf einen richtig großen Rechner zu übertragen. Dabei ist es die zentrale Aufgabe, die Probleme und Programme so zu formulieren, dass die Tausenden von Prozessoren nicht unnötig viel aufeinander warten müssen, sondern so viele wie möglich gleichzeitig sinnvoll beschäftigt sind.

Bei einigen Projekten ging es um die Simulation der Dynamik großer Biomoleküle. Andere untersuchten chemische Reaktionen mit den heute häufig angewandten Dichtefunktional-Methoden z. B. an Metalloxyd-Oberflächen, die für technische Prozesse grundlegend sind. Eines der untersuchten Systeme dürfte eines der größten jemals simulierten sein: 450 Millionen Gold-Atome wurden, ausgehend von experimentellen nanoporösen Strukturen, untersucht. Die im SuperMUC simulierte Verformung durch Druck reproduzierte äußerst eindrucksvoll die experimentell gemessene Verformung.



Doch das wichtigste Ergebnis des „Summer of Simulation“ sind die Kenntnisse und Erfahrungen, die die Nachwuchswissenschaftler erwarben. Eine neue Organisation der Programmstruktur, geschickte Ausnutzung der Rechnerarchitektur und der Kommunikationsmuster zwischen den verschiedenen Prozessoren, die verschiedene Aufgaben übernehmen, sowie die Anwendung neuer Parallelisierungsverfahren konnten etliche der Programme auf nur ein Fünftel der ursprünglichen Laufzeit beschleunigen: „A little bit of brain time can save lots of computer time.“

Nanoporöses Gold, hier aus 450.000.000 Atomen, wird komprimiert. Der gemessene Effekt kann in der Simulation reproduziert werden.

Literatur

G. Mathias, Summer of Simulation 2016, in: Quartl Nr. 80, 4/2016, 21–27; https://www5.in.tum.de/quartl/2016/quartl80_n.pdf

DER AUTOR

Der Diplom-Chemiker Dr. Ludger Palm begann seine Arbeit für das Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften 2001 in der Gruppe Benutzerbetreuung für die Hochleistungsrechner. Seit 2006 ist er für die Öffentlichkeitsarbeit des LRZ verantwortlich.



BEIDE ABB.: WELLCOME LIBRARY, LONDON

Medizingeschichte

Von „bösen Säften“ und „offenen Leibern“

Frühneuzeitliche Medizin im Spiegel von Ärztebriefen.

Personifikationen der Medizin, der Pharmazie und der Chirurgie. In der Mitte die Medizin mit einer Bekleidung aus Fachbüchern der Antike und des Mittelalters, links die Pharmazie und rechts die Chirurgie mit entsprechenden Attributen wie Destillierflaschen und Operationsbesteck. Ölgemälde nach Nicolas de Larmessin II (um 1638–1694).

VON MICHAEL STOLBERG

DER LANDVOGT und seine Frau waren in großer Sorge. Sie hatte schon diverse Ärzte wegen der schweren, anhaltenden epileptischen Anfälle ihres Sohnes zu Rate gezogen. Doch alle Behandlungsversuche war bislang vergeblich gewesen. Die Mutter glaubte allmählich, die Krankheit müsse „von bösen Leuten“ herrühren. In ihrer Verzweiflung fragten die Eltern den berühmten Arzt Timaeus von Güldenkleee um Rat. Der erklärte, auch bei natürlichen Ursachen verlaufe die Epilepsie oft heftig und wechselvoll und widerstehe allen Arzneien. Dass der Sohn zuweilen unbemerkt sein Bett verlasse und bis an die Deckenbalken klettere, sei freilich sehr ungewöhnlich. Und dass gerade bei der Epilepsie oft dämonische Kräfte am Werk seien, könne man schon bei den alten griechischen Ärzten lesen. So empfahl er als bestes Mittel, zu Gott und Jesus Christus zu beten, als dem wahren Bollwerk gegen den Teufel und Helfer in Krankheiten. Zugleich solle man mit Medikamenten Herz und Hirn stärken, den Leib „offen“ halten und Mittel wie die „Mondtinktur“ und das Elchhornpulver geben, die spezifisch gegen die Epilepsie wirkten. Auch empfahl er, am großen Zeh zur Ader zu lassen, damit die Krankheitsmaterie ausgeführt werde und nicht nach oben, in Richtung Gehirn, aufsteigen könne.

Diagnose und Behandlung per Brief

Timaeus' Ratschläge entführen den heutigen Leser in eine fremde Welt. Eine Welt, in der auch hochgelehrte Ärzte angehexte Krankheiten durchaus für möglich hielten. Und eine Welt, in der die Diagnose und Behandlung auf Vorstellungen und Praktiken gründeten, die sich von unseren heutigen ganz offensichtlich grundlegend unterscheiden. Sein Brief steht denn auch für zahllose andere Briefe, in denen frühneuzeitliche Ärzte Patienten oder deren Angehörigen ausführlich schriftlichen Rat erteilten. Wir verdanken sie der damals in den höheren Schichten recht verbreiteten Praxis einer brieflichen Ratsuche. Vor allem bei

länger anhaltenden Krankheiten und wenn die Behandlungsversuche der Ärzte vor Ort nicht recht fruchten wollten, bat man häufig einen bekannten, entfernten, besonders renommierten Arzt um seinen Rat. Allein aus der Beschreibung der Beschwerden und des bisherigen Krankheitsverlaufs und gegebenenfalls aus dem mitgeschickten Harn sollte der dann seine Diagnose stellen und seine Behandlungsvorschläge unterbreiten. Manchmal wandten sich die Patienten oder ihre Angehörigen unmittelbar an den betreffenden Arzt, manchmal beauftragten sie einen behandelnden Arzt vor Ort, diesen Rat einzuholen, begleitet von einer möglichst präzisen Beschreibung des Krankheitsgeschehens und der bisherigen Therapie. Für die derart konsultierten Koryphäen war dies eine willkommene zusätzliche Einkommensquelle. Sie ließen sich ihren schriftlichen Rat nicht selten teuer bezahlen. Der brandenburgische Leibarzt Leonhard Thurneisser etwa erwartete – und bekam – in aller Regel zehn Goldstücke dafür, dass er aus dem mitgeschickten Patientenharn seine Diagnose stellte und passende Arzneien verschrieb.

Balthasar Timaeus von Güldenkleee (1600–1667). Kupferstich von Gabriel Uhlich.

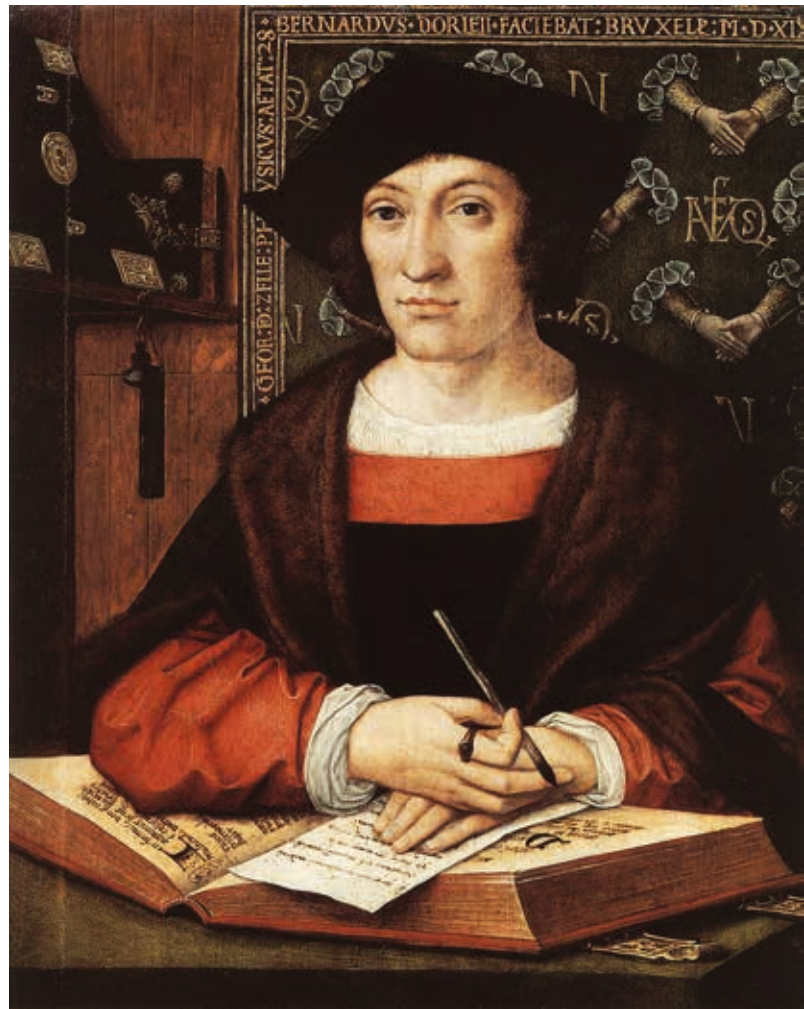


Erforschung der frühneuzeitlichen Ärztebriefe

Im Zuge der systematischen Erschließung der Korrespondenzen von Ärzten des deutschsprachigen Raums im 16. und 17. Jahrhunderts hat das Projekt „Frühneuzeitliche Ärztebriefe“ unter insgesamt mittlerweile rund 35.000 Briefen auch zahlreiche derartige briefliche Konsilien aus ärztlicher Hand identifiziert und Hunderte davon in einer über das Internet frei zugänglichen Datenbank verzeichnet (www.aerztebriefe.de). Im Vergleich zu anderen ärztlichen Briefgenres, mit denen sich das Projekt befasst, sind sie auf den ersten Blick nur von beschränktem Interesse. Hier werden nicht die großen Theorien, die neuen Entdeckungen, die wichtigen Bücher der Zeit diskutiert, hier tauscht man sich nicht über neue Arzneien oder Heilpflanzen aus, wie wir das in den ärztlichen Gelehrten-Korrespondenzen der Zeit finden. Hier erfahren wir auch nur wenig über die Stellung und die persönlichen Verhältnisse der Ärzte – darüber geben Briefe von Ärzten an befreundete Kollegen, an Verwandte oder auch, im Fall von Bewerbungsschreiben, an Stadtverwaltungen und Fürsten weit detailliertere Aufschlüsse. In den Briefkonsilien ging es hingegen um konkrete medizinische Fälle.

Briefkonsilien: von der Forschung zu Unrecht vernachlässigt

Wer sich jedoch eingehender mit den ärztlichen Briefkonsilien befasst, merkt schnell, dass die historische Forschung sie zu Unrecht bislang weitgehend ignoriert hat. Wie Timaeus' Brief beispielhaft andeutet, eröffnen sie nämlich einmalig präzise Einblicke in die medizinischen Vorstellungen und Praktiken früherer Zeiten. Die Ärzte teilten den Ratsuchenden in aller Regel nicht einfach nur den Namen der betreffenden Krankheit mit. Sie erklärten auch mehr oder weniger ausführlich die krankhaften Vorgänge im Körperinneren, die nach ihrem Dafürhalten die Beschwerden des Patienten hervorriefen (und popularisierten so nebenbei übrigens auch gelehrtes medizinisches Wissen). Darauf gründeten sie in der Regel wiederum ihre Behandlungsvorschläge. Denn die ideale Therapie, da waren sich die Ärzte damals einig,



Dr. med. Joris van Zelle. Gemälde von Bernaert van Orley (um 1488–1541) aus dem Jahr 1519.

war eine im Wortsinn radikale Behandlung, eine Behandlung, die an den Wurzeln – „radix“ heißt Wurzel –, also den eigentlichen Ursachen der Krankheit ansetzte. Nur ausnahmsweise, wenn eine solche ursächliche Behandlung nicht möglich war, empfahl man eine nur „palliative“ Behandlung – so nannte man das damals schon –, eine „cura palliativa“, wie sie beispielsweise Johann Georg Magnus 1627 dem kranken Sigismund von Goetze zur äußerlichen Linderung seiner lokalen Beschwerden anriet.

Die Erklärungen der Ärzte waren oft komplex, aber sie verweisen auf eine gemeinsame Grundlage, die auch den Laien vertraut war. So schloss Thomas Erastus aus dem mitgeschickten „zähen und rohen“ Harn, den ein etwa 60-jähriger Patient manchmal mit erheblichen Beschwerden ausschied, dass infolge einer unterkühlten Leber und der altersgemäß verringerten körperlichen Tätigkeit nicht mehr alle Nahrung in Blut verwandelt und assimiliert werde. Stattdessen verderbe ein Teil davon im Fleisch und werde, zuweilen nur mit größter Anstrengung, über den – dementsprechend

stinkenden – Harn ausgeschieden. Zur Behandlung müsse daher, soweit in diesem Alter noch möglich, die Leber gestärkt und, insbesondere durch geeignete Ernährung wie den Verzicht auf Zwiebeln, Knoblauch, Käse, Rettich und dergleichen, die Entstehung und Ansammlung verderblicher, scharfer Säfte verhindert werden.

Ernährung als Quelle von Krankheitsstoffen

Das war sehr konkret auf den Patienten bezogen. Das zentrale Erklärungskonzept aber, das hier beispielhaft zum Ausdruck kommt, findet sich in unzähligen Variationen auch in anderen Konsilien. Man führte damals Krankheiten nicht, wie man häufig lesen kann, auf ein Ungleichgewicht der vier Körpersäfte (gelbe und schwarze Galle, Blut und Schleim) zurück. Zwar ist diese Vorstellung aus der Antike überliefert und findet sich auch noch in theoretischen Texten des 16. und 17. Jahrhunderts, die ärztlichen Konsilien, wie auch andere praxisnahe Quellen jener Zeit, machen aber klar, dass diese alte Lehre für die konkrete Diagnose und Behandlung von Krankheiten damals nahezu bedeutungslos war. Vielmehr wurden fast alle Krankheiten auf mehr oder weniger spezifische, „böse“, scharfe, faulige,

verdorbene Krankheitsstoffe zurückgeführt. Die konnten sich mit dem Geblüt vermischen oder lagerten sich an unterschiedlichen Orten im Körper ab und machten dort Beschwerden: Sie ließen Gelenke schmerzhaft anschwellen oder zerfraßen die Lunge oder andere Organe und verhärteten sich schlimmstenfalls zur Krebsgeschwulst. Als Quelle solcher Krankheitsstoffe galt vor allem die Nahrung. Sie musste in Magen und Leber verdaut oder „verköcht“ werden, wie man damals sagte. Die nährhaften Anteile mussten assimiliert, die verderblichen, unbrauchbaren Anteile ausgeschieden werden. Das aber gelang nicht immer vollkommen. Waren Magen oder Leber zu schwach, reichte die innere Wärme nicht aus, um die körperfremden Stoffe ausreichend zu „verköchen“. War die innere Wärme wiederum so stark, dass sie die Nahrung verbrannte, oder wurde die Ausscheidung der unbrauchbaren, verderblichen Anteile durch „Verstopfungen“ oder durch besonders zähe Säfte behindert, dann häufte sich schädliche Krankheitsmaterie im Körper an – mit verhängnisvollen Folgen.

Auch die Briefe von Ärzten an sehr hochrangige Patienten belegen die durchdringende Wirkmacht, die Allgegenwart solcher Vorstellungen. So empfahl der Nürnberger Arzt Joachim Camerarius dem sächsischen Kurfürsten August diverse Mittel für seinen Magen, der geschwächt und mit zähem krankhaften Schleim beladen sei. Hieronymus Fabricius, um nur eines von unzähligen weiteren Beispielen aus der Datenbank des Projekts zu zitieren, erklärte der Gräfin von Hohenlohe-Langenburg, die Blase ihrer Tochter sei vermutlich mit scharfem, salzigem Schleim und einer Materie angefüllt, aus der Blasensteine entstehen könnten. Als Quelle dieser krankhaften Stoffe machte er einen schleimigen Magen, „Hauptflüsse“ – also den Abfluss von Krankheitsstoffen aus dem Kopf – und eine schwache Leber aus. Seine Behandlung zielte folgerichtig darauf, den Leib von böser, scharfer Materie zu reinigen, das Blut zu „versüßen“ und den Magen und die anderen Organe zu stärken.

Arzt bei der Harnschau. Gemälde nach Adriaen van Ostade (1610–1685) aus dem Jahr 1685.



ABB.: MUSEES ROYAUX DES BEAUX-ARTS, BRÜSSEL; WELLCOME LIBRARY, LONDON

Viele dieser Erklärungen klingen für moderne Ohren merkwürdig, ja absurd. Für Ärzte und Patienten damals, das ist wichtig für unser heutiges Verständnis, waren das aber wissenschaftliche Wahrheiten. Die Erfahrung schien diese obendrein immer wieder aufs Neue zu bestätigen. Schließlich ging es den allermeisten Patienten unter der ärztlichen Behandlung zumindest vorübergehend besser oder sie wurden wieder ganz gesund. Wir mögen das rückblickend vor allem auf den günstigen natürlichen Verlauf zurückführen, den die meisten Krankheiten – und ganz besonders die damals häufigen Fieberkrankheiten – von sich aus nehmen, ganz gleich, wie man sie behandelt. Aber Ärzte wie Patienten damals schrieben die Genesung verständlicherweise der jeweiligen Behandlung zu, dem kräftigen Abführmittel, dem Aderlass am richtigen Ort. Zwar konnte die Behandlung im Einzelfall auch scheitern, doch das ließ sich leicht mit dem Unvermögen des betreffenden Arztes erklären, ohne dass man gleich die herrschende Krankheitslehre in Frage stellen musste.

Der Alchemist. Kupferstich von Philipp Galle aus dem Jahr 1558 nach einer Vorlage von Pieter Brueghel d. Ä. (um 1525–1569).

Einblicke in die Arzt-Patienten-Beziehung

Die ärztlichen Briefe an Patienten und deren Angehörige, das sei hier nur kurz angedeutet, eröffnen darüber hinaus auch wertvolle Einblicke in die damalige Arzt-Patienten-Beziehung. Die Ärzte, das belegen sie eindrucksvoll, kommunizierten mit ihren (gebildeteren) Patienten auf Augenhöhe. Schon die Tatsache, dass die Ärzte ihre Diagnose und ihre Behandlung so ausführlich erläuterten und sich verständlich zu machen suchten, spricht für sich. Mit größter Selbstverständlichkeit passten sie zudem ihre Behandlung den Vorlieben der Patienten an und verzichteten beispielsweise gegebenenfalls auf Mittel, die dem Patienten nicht schmeckten. Zugleich verstanden geschickte Ärzte es ihrerseits, die Patienten im eigenen Interesse ein Stück weit zu manipulieren. So finden wir immer wieder Briefe, in denen die Ärzte nicht eine manifeste, sondern eine drohende, nur eben bisher noch nicht symptomatische Krankheit diagnostizierten und dagegen Arzneien verschrieben.





Der Chirurg Jacob Fransz nimmt einen Aderlass vor.
Gemälde von Egbert van Heemskerck (um 1634–1704).

Sie wussten zweifellos, dass sie sehr gute Aussichten hatten, am Ende vorteilhaft als jene dazustehen, die diese Gefahr erfolgreich gebannt hatten, weil der Patient die angeblich drohende Krankheit nie bekam. Besonders ängstliche Patienten konnten für den Arzt zur regelrechten Goldgrube werden, dann nämlich, wenn er sie davon überzeugen konnte, dass sie sich, gegen gutes Geld versteht sich, schon rein vorbeugend zahlreiche Arzneimittel verschreiben und ausführliche Anweisungen für eine gesundheitsgemäße Lebensweise geben lassen sollten. Dutzende von unterschiedlichen Mitteln konnten das im Einzelfall sein, denn im (vermeintlichen) Interesse ihrer Gesundheit waren manche Menschen auch im 16. Jahrhundert schon bereit, sehr viel Geld auszugeben. ■

WWW

www.aerztebriefe.de
(Informationen zum Vorhaben „Frühneuzeitliche Ärztebriefe des deutschsprachigen Raums (1500–1700)“ mit Zugang zur Online-Datenbank)

DER AUTOR

Prof. Dr. Dr. Michael Stolberg studierte Medizin sowie Neuere Geschichte, Mittelalterliche Geschichte und Philosophie. Er ist seit 2004 Inhaber des Lehrstuhls für Geschichte der Medizin an der Universität Würzburg. Seine Forschungsschwerpunkte sind frühmoderne ärztliche Medizin (ca. 1500–1850), Patienten- und Körpergeschichte sowie Geschichte der medizinischen Ethik. Er leitet das im Akademienprogramm finanzierte Vorhaben „Frühneuzeitliche Ärztebriefe des deutschsprachigen Raums (1500–1700)“ der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.

Über Grenzen hinweg

Forschung in
Akademievorhaben
im internationalen
Austausch



Gebirgsmassiv im Trentino.
Die Festung auf dem Monte
San Martino war in den letzten
Jahren Mittelpunkt eines
siedlungsarchäologischen
Forschungsvorhabens der
Akademie.

Anhänger von Präsident Recep Tayyip Erdoğan hängen bei einer Demonstration wenige Tage nach dem gescheiterten Putschversuch vom 15./16. Juli 2016 die türkische Nationalflagge auf dem Taksim-Platz in Istanbul auf.



Internationale Rezeption

Max Weber und die Türkei. Ein Besuch vom Bosphorus

Erstmals kam ein Soziologe aus der Türkei zu einem Forschungsaufenthalt an die Max Weber-Arbeitsstelle in München.

VON EDITH HANKE



anschließenden Verhaftungen und Ausreiseverbote alle Pläne zu nichte zu machen. Mit einer Sondergenehmigung konnte Sunar im August doch nach München kommen. Hochmotiviert und konzentriert nutzte er den Aufenthalt für sein Arbeitsprogramm.

Auseinandersetzung mit Webers Modernisierungstheorie

Sunar gehört zu einer Generation von Soziologen, die sich kritisch mit Max Weber befassen. In der Türkei bedeutet dies zum einen, sich in den postkolonialen Orientalismus-Debatten zu positionieren und mit dem „Shadow of Western Modernity“ – so der Untertitel von Sunars Monographie „Marx and Weber on Oriental Societies“ – auseinanderzusetzen. Es bedeutet zum anderen auch, sich von den „Übervätern“ der älteren Weber-Generation zu lösen. Sunar hat dem „Turkish Weber“, Sabri F. Ülgener (1911–1983), einen Aufsatz gewidmet. Durch deutsche, von den Nationalsozialisten verfolgte Emigranten lernte Ülgener die Schriften Max Webers kennen und wurde nach einem Studienjahr an der Harvard University zu einem Anhänger der Modernisierungstheorie. Er trug die Weber-Frage „Warum gibt es außerhalb des Okzidents keinen modernen Kapitalismus?“ an die türkische Gesellschaft der 1950er Jahre

heran. Ganz im Sinne Webers suchte er nach weltanschaulichen Gründen und fand diese in einem rückwärts gewandten, mystischen Sufismus, der die Passivität und den Fatalismus seiner Landsleute befördert habe. Dass türkische Muslime sehr wohl erfolgreiche Unternehmer sein können, belegt hingegen das Beispiel der Stadt Kayseri, das Ülgener aber nicht mehr kennen gelernt hat. Für jüngere Forscher in der Türkei geht es heute darum, das Potential Max Webers zur Analyse ihrer eigenen Gesellschaft – das heißt, einer sich zunehmend durch den Islam definierenden Gesellschaft – neu auszuloten.

IM JUNI 2016 meldete sich Lütü Sunar, Dozent für Soziologie an der Universität Istanbul, zu einem Forschungsaufenthalt in der Max Weber-Arbeitsstelle an. Er wollte für sein neuestes Projekt – eine Auswahl edition der Briefe Max Webers – die Max Weber-Sammlung und Spezialbibliothek in der Bayerischen Akademie der Wissenschaften besuchen. Da er der erste türkische Gast sein sollte, war die Spannung groß. Doch dann schienen der Putschversuch in der Nacht vom 15. auf den 16. Juli und die



Türkische Ausgaben der
Max Weber-Publikationen.

Büchersendung aus der Türkei

Während seines Forschungsaufenthalts nahm sich Sunar auch die Zeit, unsere Bibliographie der türkischen Weber-Übersetzungen zu erweitern und um Titel zur Weber-Rezeption zu ergänzen. Als Dank schickte er nach seiner Rückkehr ein großes Bücherpaket nach München, damit die türkische Weber-Forschung in der Max Weber-Bibliothek der Akademie sichtbar ist. Den Hauptteil der Büchersendung aus Istanbul machen die Übersetzungen aus. Sie betreffen den Kernbestand von Webers Soziologie und sind vor allem seinem Hauptwerk „Wirtschaft und Gesellschaft“ und seinen methodologischen Schriften entnommen. Interessanterweise basieren, worauf mich Sunar hinwies, nahezu alle türkischen Übersetzungen auf englisch-amerikanischen Ausgaben und nicht auf dem deutschen Originaltext.

Nimmt man die Bände in die Hand, so fällt auf, dass die meisten den Titel „Protestan ahlakı ve kapitalizmin ruhu“ tragen, also Übersetzungen von Max Webers berühmter Studie „Die protestantische Ethik und der Geist des Kapitalismus“ sind. Erstmals erschien die „PE“, wie sie unter Weberianern abgekürzt wird, 1984 auf Türkisch, es folgten bis heute verschiedene Ausgaben, auch Übersetzungen der frühen Fassung von 1905 mit Ergänzungen der „Sekten“-Aufsätze und Antikritiken. Die Bände im Taschenbuchformat sprechen für eine Verbreitung, die über das engere akademisch gebildete Publikum hinausgeht. Sie dürften damit einen Trend bedienen, der seit Mitte der 1980er Jahre von Zentralanatolien ausgeht und von dem Soziologen Hakan Yavuz als „muslimische Reformation“ bezeichnet wird.

DIE AUTORIN

Dr. Edith Hanke ist Generalredaktorin der Max Weber-Gesamtausgabe an der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.

Kayseri – Modell des Islamischen Calvinismus?

Die zentralanatolische Region Kayseri gilt als Modell für wirtschaftlichen Aufschwung, der von Klein- und Mittelbetrieben getragen wird, für Urbanisierung, lokale Selbstverwaltung und einen spürbaren Bildungszuwachs. Şükrü Karatepe, von 1994 bis 1998 Bürgermeister der Stadt Kayseri, erklärt den Erfolg – mit direktem Bezug auf Max Weber – durch den Calvinismus und die protestantische Arbeitsethik. Dafür steht die griffige Formel „Islamischer Calvinismus“, die 2005 durch eine Studie der „European Stability Initiative“ geprägt wurde (abrufbar unter www.esiweb.org). Es geht um eine Versöhnung von praktiziertem Islam und modernem Kapitalismus, um eine religiös verankerte Arbeitsethik, die Disziplin, Sparsamkeit – und damit verbunden – Investitionen in Betriebe, Bildung und gemeinnützige Einrichtungen fördert. Würde der Protestant von Arbeit als Gottesdienst sprechen, so sagt der türkische Muslime, wie die Studie von 2005 wiedergibt, dass „die Eröffnung einer Fabrik eine Form des Gebets“ ist. Unentschieden ist die Frage, ob der „Islamische Calvinismus“ im Sinne Max Webers die Triebfeder des wirtschaftlichen Erfolgs von Kayseri war oder ob es sich um eine nachträgliche Legitimation einer Vereinbarkeit des Islam mit der Moderne handelt.

Politisch relevant wurde die von einer religiös geprägten wertkonservativen, aber ökonomisch erfolgreichen Bevölkerungsschicht getragene „konservative Demokratie“ durch die Organisation der AKP, deren Mitgründer der jetzige Staatspräsident Recep Tayyip Erdoğan ist. Sie richtete sich von Beginn an gegen die bisherigen Eliten der Türkei, insbesondere die Kemalisten. Wohin die Türkei derzeit steuert, lässt sich von außen schwer beurteilen. Sicherlich wird es auch darum gehen, wie stark die türkische Zivilgesellschaft ist und wie weit eine Behauptung auf den globalen Märkten an Freiheit und Demokratie im Inneren gekoppelt ist. Weber führte jedenfalls die Verankerung der Menschen- und Bürgerrechte in den modernen Verfassungen auf die Kämpfe der protestantischen Sekten für Religions- und Gewissensfreiheit zurück. Die moderne Türkei hat Max Weber, der 1920 starb, nicht mehr erlebt; er kannte noch das alte Osmanische Reich und die ihm eigene Herrschaftsform des Sultanismus. ■



Ausgrabungen

Knochenarbeit

Abb. 1: Sterile Bergung eines
Oberschenkelknochens zur
aDNA-Beprobung.

Erforschung von Tal- und Höhensiedlung

Drei Wege sollen hier zum Ziel führen. Eine Kartierung der jeweiligen Fundplätze und Analyse ihres Fundmaterials ergibt erste Einblicke in die einstige Besiedlungsstruktur des Tals. Sie werden wesentlich vertieft durch Pollenanalysen in Mooren der Umgebung (siehe Akademie Aktuell 4/2013). So können Unterbrüche, Kontinuitäten und Entwicklungen in der agrarischen Nutzung des Tals belegt werden. Im Bereich von Vigo Lomaso waren zudem zwei Grabungskampagnen geplant, um auch einen direkten Einblick an einem besonders vielversprechenden Ort zu erhalten. Hier befand sich die San Martino nächstgelegene römische Siedlung. Die Grabungen sollten klären, um welchen Siedlungstyp es sich dabei handelt: Einzel- oder Gemeinschaftssiedlung. Eine Einzelsiedlung wäre ein Gutshof, also ein landwirtschaftlicher Betrieb, der jedoch auch mitunter repräsentativ ausgestaltete Hauptgebäude mit einschließen konnte. Als dorfförmig bis kleinstädtisch sind hingegen mögliche Gemeinschaftssiedlungen zu beschreiben.

Bei San Silvestro im Trentino ergibt sich die einzigartige Gelegenheit, frühmittelalterliche Gräber aus einer Höhen- und einer naheliegenden Talsiedlung zu untersuchen und zu vergleichen.

Bei der Erforschung der gefundenen Skelette arbeiten die Archäologen eng mit Anthropologen zusammen, denen eine Reihe von klassischen und modernen Untersuchungsmethoden zur Verfügung steht.

VON PETRA URBAN UND MARCUS ZAGERMANN

DAS JAHR 2015 bedeutete für das Projekt den Abschied vom langjährigen Grabungsplatz San Martino di Lundo/Lomaso. Die Feldforschungen in der Höhensiedlung sind nach acht Grabungsjahren abgeschlossen und befinden sich nun in der Auswertungsphase. Die Festung auf dem Monte San Martino bildet den Kern eines siedlungsarchäologischen Vorhabens, das sich zentralen Fragen der Kontinuität in Spätantike und frühem Mittelalter widmet. Von der Höhensiedlung ausgehend wird dabei auch die umliegende Talschaft mit einbezogen. Die Fragen, die das Zusammenspiel zwischen der Besiedlung im Tal und der im 5. Jahrhundert neu entstandenen Höhensiedlung betreffen, sind ganz entscheidend: Wie wirkt sich die Errichtung einer solchen Festung auf die bestehenden Strukturen im Tal aus? Werden Dörfer und Gutshöfe aufgegeben und Wohnsitze dauerhaft in sicher scheinende Höhenlagen hinter starke Mauern verlegt? Oder besteht die antike Besiedlung im Tal ohne gravierende Veränderungen einfach weiter, und die Festung auf der Höhe diene strategischen Belangen (Kontrolle des Passweges, Depot) und nur bei Gefahr als Refugium?



Spannende Befunde um die Kapelle San Silvestro

Im für die Grabung vorgesehenen Bereich liegt die Kapelle San Silvestro. Östlich des heutigen Dorfes befindet sie sich nicht auf dem Talboden mit seinem hoch anstehenden Grundwasser, sondern terrassenartig leicht erhöht am Talrand, also in der siedlungsgünstigen und typischen Position der antiken Plätze der Gegend. 2012 wurde hier bei baubegleitenden Sondagen der Trentiner Denkmalpflege ein frühmittelalterliches Grab entdeckt. Es handelt sich um eine gemauerte Gruft, wie sie privilegierten Personen vorbehalten war. Besonders überraschend war dabei der Fund eines Beinkamms. Er findet eine Parallele in der einzigen Grabbeigabe der Kirchengräber auf dem Monte San Martino. An diesem Platz bestand somit die einzigartige Chance, gleichzeitige Gräber aus einer Höhen- und einer direkt zu dieser in Bezug stehenden Talsiedlung zu erforschen und zu vergleichen. 2016 wurde daher im August und September hier ausgegraben (Abb. 2).

ABB. M. ZACERMANN



Sommerkampagne der Akademie 2016

Die Grabungskampagne brachte mehr Klarheit über den Charakter der einstigen Siedlung, aber auch über die Art des frühmittelalterlichen Gräberfeldes, das hier bestand. Sehr wahrscheinlich muss von einem landwirtschaftlichen Betrieb der Römerzeit ausgegangen werden. Von diesem konnte ein Wirtschaftsgebäude mit ehemals mindestens zwei Räumen aufgedeckt werden. Der Bereich um dieses Wirtschaftsgebäude wurde im frühen Mittelalter zu einem Begräbnisplatz umfunktioniert. Aus heutiger Sicht erscheint dies ungewöhnlich, war damals aber gängige Praxis und klaren Regeln unterworfen. Die gemauerte Gruft dürfte mit einiger Sicherheit der Initiator dieser Maßnahme als Bestattungsort für sich und seine Familie geplant haben. Dass ihm das möglich war, deutet darauf, dass er sich auf seinem Privatbesitz befand. Er war also möglicherweise der Besitzer der Hofanlage. Ein weiteres Grab konnten wir östlich dieser Gruft freilegen. Bei seiner Anlage wurde die Mauer des römerzeitlichen Gebäudes bis

auf die unterste Fundamentlage zerstört. Der gesamte Grabungsbereich war durch neuzeitliche Eingriffe stark gestört. Markant ist eine Hangschüttung, die in den 1940er Jahren aus dem abfallenden Gelände eine ebene Fläche machte. In dieser fanden sich diverse Fragmente von bearbeiteten Steinen. Ihre Dekoration weist sie einer bedeutenden Kirchenausstattung der Zeit um 800 zu. Der frühmittelalterliche Begräbnisplatz wurde spätestens damals also um eine Kirche erweitert, in der Gottesdienst gefeiert werden konnte und die in unmittelbarer Nähe zu lokalisieren ist.

Abb. 2: Die Grabungsfläche im Süden der Kapelle San Silvestro.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Kein anderer Befund bringt Archäologen den antiken Menschen näher als Bestattungen. Doch während sie die Analyse der Grabriten und Beigaben leisten können, geben Skelette bzw. Leichenbrände ihre zahlreichen Geheimnisse erst mithilfe externer Fachleute preis. Aus diesem Grund begleitete uns bereits während der Ausgrabung eine Anthropologin mit Fachrichtung Biologie. Sie war zuständig

für die fachgerechte Bergung der Skelette und bestimmte Probenentnahmen, die teils steril erfolgen mussten. Im Anschluss an die Grabung werden die geborgenen Skelette eingehend analysiert und mit denen auf dem Monte San Martino verglichen.

Anthropologie auf der Grabung – Skelettbergung und Probenentnahme

Durch eine frühere Sondierung war die Lage des dritten, und damit des einzigen sich noch im Erdreich befindlichen Skelettes in etwa bekannt. Es stellte sich sehr schnell heraus, dass die Knochen aufgrund der Bodenverhältnisse in Mitleidenschaft gezogen waren. Bei der Freilegung wurde in unmittelbarer Umgebung des Skelettes nur Holzwerkzeug verwendet, um eine Schädigung der Knochenoberfläche zu vermeiden. Bei der Präparation wurde darauf geachtet, dass sowohl der Unterkiefer als auch das Becken, inklusive dem der Körpermitte zu gelegenen Teils des Oberschenkelknochens, stets von Erde bedeckt blieben (Abb. 1). Dies geschah als Vorbereitung für die aDNA (ancient DNA)-Beprobung, welche von einem Zahn oder Oberschenkel gewonnen wird. Diese Beprobung erfolgte nach der vollständigen Dokumentation und Bergung der übrigen Skeletteile. Für den Zeitraum der Beprobung befanden sich nur zwei Personen in der unmittelbaren Umgebung der menschlichen Überreste. Um eine Kontamination mit eigener DNA zu vermeiden, trugen sie zwei Lagen Handschuhe, lange Kleidung, einen Mundschutz sowie ein Tuch über den Haaren. Da sich der Unterkiefer nicht mehr *in situ* befand, wurde er bei der Freilegung bereits „angeschnitten“ und konnte nicht für die sterile Beprobung verwendet werden. Es wurde daher auf den rechten Oberschenkelknochen ausgewichen, der sich zusammen mit dem Becken noch unter dem erdbedeckten Steg befand.

Anthropologie im Labor – Klassische Fragestellungen

Im Freiburger Institut für Biologische Anthropologie wird nach Eintreffen der Skelette aus Italien ab März 2017 eine umfassende anthropologische Untersuchung durchgeführt. Dazu gehören vorrangig das Feststellen des Geschlechts und des Alters der Skelette. Für

die Geschlechtsdiagnose werden vor allem Merkmale am Schädel und Becken herangezogen. Die Merkmale werden, dem Stadium ihrer jeweiligen Ausprägung nach, unabhängig voneinander erfasst. Allgemein ist festzuhalten, dass die Merkmale des knöchernen Beckens aussagekräftiger sind als diejenigen des Schädels, da die Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern am Becken funktionsmorphologische Ursachen haben: Im Gegensatz zum männlichen Becken ist das weibliche morphologisch für den Geburtsvorgang angepasst.



Abb. 3: Unterkiefer aus dem Grab während der Freilegung.

Für die Altersbestimmung werden verschiedene Methoden kombiniert, wobei zwischen biologischem und chronologischem Alter zu unterscheiden ist. Das biologische Alter eines Menschen ist hierbei determiniert von genetischen Faktoren, Prädispositionen, Verhaltensweisen und Umweltfaktoren. Die Bestimmung des biologischen Alters geschieht durch Untersuchung altersabhängig variierender Merkmale. Für die Altersdiagnose werden zum einen die Schädelnähte betrachtet, zum anderen die Nähte des knöchernen Gaumens, um festzustellen, wie weit diese bereits altersbedingt verschmolzen sind. Der Gebissstatus (Durchbruchsgrade von Zähnen sowie prä-, inter- und postmortaler Zahnverlust) und Grad der Abnutzung der Zähne werden erfasst (Abb. 3). Von jeweils einem Oberarm- und Oberschenkelknochen pro Individuum wird die Dichte der Spongiosa des Knochens zur Altersbestimmung dokumentiert. Die Spongiosa bildet mit der Kompakta die beiden Teile eines Langknochens. Während die Kompakta die feste Struktur ist, die den Knochen nach außen begrenzt, ist die Spongiosa, eine schwammartige Struk-

tur, innengelegen und nimmt im Laufe des Alters an Dichte ab (Abb. 4). Dadurch kann sie zur Altersbestimmung herangezogen werden.

Die Enden der Rippen, welche durch Knorpel mit dem Brustbein verbunden sind, können mithilfe ihres Verknöcherungsgrades ebenfalls Hinweise auf das biologische Alter eines Individuums liefern. Auch degenerative Prozesse und Veränderungen der Wirbelsäule und Gelenke fließen in die Altersbestimmung ein. Weitere Merkmale sind im Bereich des knöchernen Beckens zu finden, hier werden die Gelenkfläche zwischen dem Darm- und Kreuzbein und die Symphyse des Schambeins untersucht, also die Verbindung der Knochen durch Faserknorpel.

Zur Bestimmung des chronologischen Alters wird im Freiburger Labor die Zahnzementanalyse (Tooth Cementum Analysis = TCA) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein histologisches Verfahren, bei dem die inkrementellen Linien des Zahnzements, der die äußere Begrenzung der Wurzel darstellt, ausgezählt werden. Zu diesem Ergebnis wird das Alter addiert, in welchem der jeweilige Zahn durchbricht und damit anfängt, diese

inkrementellen Linien auszubilden. Dieses Durchbruchsalter ist abhängig von Geschlecht und Art des Zahnes.

Für die Erfassung der Robustizität der Skelette werden zum einen Umfang und Länge der Knochen dokumentiert und zum anderen die verknöcherten Muskelansatzstellen. Diese können an prägnanten Stellen auf bestimmte Tätigkeiten Aufschluss geben, wie etwa auf harte körperliche Arbeit oder darauf, ob das Individuum zu Lebzeiten regelmäßig geritten ist. Die Länge der Knochen wird ebenso für die Körperhöhenrekonstruktion herangezogen. Zu den morphologischen Untersuchungen gehört außerdem die Erfassung von Traumata und Krankheiten, die sich am Skelett manifestieren.

Anthropologie im Labor – Neue Methoden

Neben den bereits aufgeführten klassischen anthropologischen Methoden wird der Erkenntnisgewinn inzwischen mit modernen Methoden erweitert. Eine große Bereicherung ist die aDNA-Untersuchung. Hiermit können beispielsweise Aussagen über Geschlecht, Herkunft und Verwandtschaftsverhältnisse

getroffen werden. Mithilfe von Isotopenanalysen kann die Ernährung der Individuen rekonstruiert werden. Zusätzlich wird die ^{14}C -Methode zur zeitlichen Einordnung herangezogen.

Sedimentproben aus dem Bereich des Beckens können Auskunft über einen möglichen Parasitenbefall des Magen-Darm-Traktes geben. Eine Sedimentprobe aus dem Bereich der Füße wird als Referenzprobe genutzt, um eine generelle Bodenbelastung ausschließen zu können.

Fazit

In der Zusammenschau ergibt sich so ein immer schärfer konturiertes Bild der Menschen, die auf dem Monte San Martino und in der Siedlung im Tal lebten und dort auch beerdigt wurden. Diese Erkenntnisse verhelfen bei der Interpretation der Ausgrabungsergebnisse vielfach zu wesentlich mehr Tiefenschärfe.

Abb. 4: Spongiosa (schwammartige Struktur) im Innern eines menschlichen Knochens.

DIE AUTOREN

Petra Urban M. Sc. ist wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin am Institut für Biologische Anthropologie der Universität Freiburg.

Dr. Marcus Zagermann ist wissenschaftlicher Mitarbeiter des Projekts „Vergleichende Archäologie der römischen Alpen- und Donauländer“ der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Er leitet die Grabung auf dem Monte San Martino und bei San Silvestro.

BEIDE ABB.: P. URBAN



Geschichtswissenschaften

Preis des Historischen Kollegs für Karl Schlögel

Am 11. November 2016 wurde der Osteuropahistoriker in der Bayerischen Akademie der Wissenschaften mit dem deutschen Historikerpreis ausgezeichnet.

VON KARL-ULRICH GELBERG

Im Plenarsaal der Akademie:
Kuratoriumsvorsitzender
Andreas Wirsching, Preisträger
Karl Schlögel, Laudator Martin
Schulze Wessel und der Beauf-
tragte des Vorstands der
Alfred und Cläre Pott-Stiftung
Benjamin Wimmer (v. l. n. r.).



KARL SCHLÖGEL, bis 2013 Professor für Osteuropäische Geschichte an der Europa-Universität Viadrina in Frankfurt an der Oder, erhielt den mit 30.000 Euro dotierten Preis des Historischen Kollegs für sein 2008 erschienenes Buch „Terror und Traum. Moskau 1937“.

Großes Engagement im politischen Diskurs

Der Kuratoriumsvorsitzende des Kollegs, Andreas Wirsching, ordentliches Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften, betonte in seiner Würdigung das große politische Engagement Schlögels, zuletzt auch im Russland-Ukraine-Konflikt. Darin unterscheide er sich von vielen Fachvertretern. Es sei jedoch dringend geboten, dass Wissenschaftler sich in dieser Weise am aktuellen Diskurs beteiligten. Auch aus diesem Grund freue es ihn besonders, dass Schlögel 2016 den Preis des Historischen Kollegs erhalten habe. Außerdem hob er hervor,

dass sich Schlögels Werk durch einen besonderen literarischen Stil auszeichne. Dies habe ihm zahlreiche Leser über den engeren Kreis des Faches hinaus eingebracht.

München: ein einmaliger geschichtswissenschaftlicher Standort

Wirsching erinnerte daran, dass der 1983 erstmals verliehene Preis dazu dienen solle, „das besondere Bewusstsein für die Bedeutung der Geschichte in der Öffentlichkeit zu stärken und die Historiker selbst zu größeren synthetischen Darstellungen anzuregen“. Freiräume dafür, solche später vielfach preisgekrönten Bücher zu schreiben, biete seit 1980 beispielsweise das Historische Kolleg in München. Tatsächlich habe Karl Schlögel als Fellow des Kollegs

2005/2006 einen Teil von „Terror und Traum“ in der Kaulbach-Villa zu Papier gebracht. Dass Einrichtungen dieser Art notwendiger denn je seien, so Wirsching, belege unter anderem die Tatsache, „dass fünf der erfolgreichen neun Zukunftskonzepte der Exzellenzinitiative Forschungskollegs umfassten“. Schlögel selbst unterstrich in seinem Festvortrag, dass sich München, gestützt auf die Bestände der Bayerischen Staatsbibliothek, gerade in den letzten Jahren zu einem der führenden Zentren der Osteuropaforschung weltweit entwickelt habe. In den Tenor vom herausragenden geschichtswissenschaftlichen Standort an der Isar konnte der Bayerische Staatsminister für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst, Ludwig Spaenle, in seinem Grußwort einstimmen. Seiner Anregung folgend, hatten sich 2014 zehn Einrichtungen im Kompetenzverbund Historische Wissenschaften München zusammengeschlossen, um ihre Aktivitäten zu bündeln.

„Im Raume lesen wir die Zeit“

Martin Schulze Wessel, Mitglied des Kuratoriums des Historischen Kollegs, ordentliches Mitglied der Akademie und Vorsitzender des Collegium Carolinum, betonte in seiner Laudatio auf den Preisträger, der an einem von Benediktinern geleiteten Gymnasium Russisch gelernt hatte, es sei ein Verdienst von „Terror und Traum. Moskau 1937“, an die Millionen Opfer des stalinistischen Terrors zu erinnern. Außerdem könne man heute nicht über sein Buch sprechen, ohne darauf hinzuweisen, dass das russische Justizministerium sich gerade damit befasse, die russische Menschenrechtsorganisation „Memorial“ zu verbieten, die den Opfern der Verbrechen der Stalinzeit eine Stimme gegeben hatte.

Mit Karl Schlögel, so Schulze Wessel, erhalte ein Geschichtswissenschaftler den Historikerpreis, der in seinem Werk „große Fragen der Geschichte Russlands und Osteuropas auf einzigartige Weise, mit einer spezifischen Methodik und einer eigenen erzählerischen Signatur behandelt“. Dabei spiele die Topografie eine zentrale Rolle. Der Titel eines anderen Werkes von Schlögel, mittlerweile fast sprichwörtlich geworden, fasse diesen Zugang in die prägnante Formel „Im Raume lesen wir die Zeit“. Bereits drei Jahrzehnte, bevor die Synchronizität zum Charakteristikum der Globalgeschichtsschreibung geworden sei, habe Schlögel so gearbeitet. Dieser Methode, die es erlaube, zeitgleiche Prozesse und temporale Schichten zu rekonstruieren, folge auch „Terror und Traum. Moskau 1937“, das, so Schulze Wessel abschließend, „große Geschichtsschreibung und Literatur“ sei.

Die spezifische Erkenntniskraft der Melancholie

Seinen Festvortrag widmete Karl Schlögel dem Thema „Melancholie und Geschichtsschreibung“. Die melancholischen Beobachter der sowjetischen Geschichte seien im Wesentlichen Dichter, Schriftsteller und Intellektuelle gewesen, nur vereinzelt Mitglieder der akademischen Geschichtsschreibung. Als Ort, an dem diese Gruppe kommuniziert habe, identifiziert Schlögel die „Moskauer Küche“, vergleichbar den bürgerlichen Salons des 18. und 19. Jahrhunderts. Der Preisträger betonte insbesondere die erkenntnisfördernde Dimension der Melancholie, die keinesfalls per se resignativ sei: „Melancholie ist eben nicht Träumerei und Hirngespinnst, sondern genaues Hinsehen, Wachheit, geschärfter Sinn für Übergänge, für Mischungsverhältnisse, für das, was der Fall ist, diesseits der Utopie.“

Die Dotierung des Preises stellte bereits zum dritten Mal in Folge die Alfred und Cläre Pott-Stiftung (Essen) zur Verfügung. Musikalisch umrahmt wurde die Preisverleihung, an die sich ein Staatsempfang im Kaisersaal der Münchner Residenz anschloss, durch Bagatellen und Serenaden des 1937 in Kiew geborenen Komponisten Valentin Silvestrov, die der taiwanische Pianist Chia-Lun Hsu auf Wunsch des Preisträgers spielte.

DER AUTOR

Dr. Karl-Ulrich Gelberg ist Geschäftsführer der Historischen Kommission bei der Bayerischen Akademie der Wissenschaften und des Historischen Kollegs.

Literatur und Dokumentation

K. Schlögel, *Terror und Traum. Moskau 1937*, 816 S., Hanser Verlag, München 2008.

Eine Dokumentation der Preisverleihung mit allen Reden finden Sie unter www.historischeskolleg.de, die Aufzeichnung der Preisverleihung bei ARD-alpha unter www.br.de/media-thek/video/sendungen/alpha-campus/campus-historisches-kolleg-historikerpreis16-106.html

Der Vortrag des Preisträgers erscheint 2017 in: *Transit. Europäische Revue* 50 (Frühjahr 2017), hrsg. v. Institut für die Wissenschaft vom Menschen (IWM) in Wien (www.iwm.at/transit).

Mit dem Preis des Historischen Kollegs, der alle drei Jahre verliehen wird, wurden seit 1983 der Althistoriker Alfred Heuß, die Mediävisten Arno Borst und Johannes Fried, die Neuzeithistoriker Reinhart Koselleck, Thomas Nipperdey, Wolfgang Reinhard, Gerhard A. Ritter und Christopher Clark, der Wirtschafts- und Sozialhistoriker Michael Mitterauer sowie der Ägyptologe und Kulturhistoriker Jan Assmann ausgezeichnet. Zuletzt erhielt den Historikerpreis die Frühneuzeithistorikerin Barbara Stollberg-Rilinger (2013).

Kurz notiert

Runde Geburtstage

95 Jahre

Prof. Dr. Jacques Gernet, Sinologie, korrespond. Mitglied (1998), am 22. Dezember 2016.

90 Jahre

Prof. Dr. Dieter Henrich, Philosophie, ordentl. Mitglied (1984), am 5. Januar 2017.

85 Jahre

Prof. Dr. Edward William Schlag, Physikalische Chemie, ordentl. Mitglied (1978), am 12. Januar 2017.

80 Jahre

Prof. Dr. Lothar Gall, Mittlere und Neuere Geschichte, korrespond. Mitglied (1989), am 3. Dezember 2016.

Prof. Dr. Günter Schmid, Anorganische Chemie, korrespond. Mitglied (2010), am 22. Januar 2017.

Prof. Dr. Thomas Hartmann, Pharmazeutische Biologie, korrespond. Mitglied (1999), am 2. Februar 2017.

Prof. Dr. Paul Zanker, Klassische Archäologie, ordentl. Mitglied (1979), am 7. Februar 2017.

Prof. Dr. Robert Huber, Chemie, ordentl. Mitglied (1988), am 20. Februar 2017.

75 Jahre

Prof. Dr. Anthony Stephens, Germanistik und Komparatistik, korrespond. Mitglied (2002), am 11. November 2016.

Prof. Dr. Helmut Keipert, Slavistik, korrespond. Mitglied (2001), am 19. November 2016.

Prof. Dr. Michael Lapidge, Elrington and Bosworth Professor of Anglo-Saxon, korrespond. Mitglied (1997), am 8. Februar 2017.

70 Jahre

Prof. Dr. Wolfgang P. Baumeister, Biochemie, ordentl. Mitglied (2000), am 22. November 2016.

Prof. Dr. Gerhard Abstreiter, Physik, ordentl. Mitglied (2007), am 27. November 2016.

Prof. Dr. Rosalinda Contreras-Theurel, Chemie, korrespond. Mitglied (2002), am 17. Dezember 2016.

Prof. Dr. David E. Wellbery, Germanistik, korrespond. Mitglied (2008), am 17. Januar 2017.

65 Jahre

Prof. Dr. Jörg Hacker, Molekulare Infektionsbiologie, korrespond. Mitglied (2008), am 13. Februar 2017.

Verstorben

Prof. Dr. Manfred Sumper, Biochemie, ordentl. Mitglied (1999), am 23. Oktober 2016.

Prof. Dr.-Ing. Heinz-Günther Henneberg, korrespond. Mitglied der Geodäsie, am 3. November 2016.

Prof. Dr. Eberhard Witte, Betriebswirtschaftslehre, ordentl. Mitglied (1975), am 11. Dezember 2016.

Orden, Preise und Ehrungen

Prof. Dr. Dieter Frey, Sozialpsychologie, ordentl. Mitglied (1996), Preis der Dr. Margrit Egnér-Stiftung zum Thema „Arbeit und Organisation: Der Mensch im Mittelpunkt“ und Martin-Irle-Preis der Deutschen Gesellschaft für Psychologie.

Prof. Dr. F. Ulrich Hartl, Physiologische Chemie, ordentl. Mitglied (2004), Ernst-Schering Preis der Schering Stiftung für seine Forschungen zur Rolle der Chaperone bei der Proteinfaltung.

Prof. Dr. Johannes Huber, Informationsübertragung, ordentl. Mitglied (2009), Ehrendoktorwürde der Universität Klagenfurt.

Dr. Bernhold Schmid, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Orlando di Lasso-Gesamtausgabe, Georg-Pröbstl-Preis der Belgisch-Bayerischen Gesellschaft G.O.E. für seine Arbeit an der Gesamtausgabe der Werke des aus Belgien stammenden Münchner Hofkapellmeisters Orlando di Lasso.

Prof. Dr. Albrecht Schöne, Deutsche Philologie, korrespond. Mitglied (1982), Einhard-Preis der Einhard-Stiftung für sein Werk „Der Briefschreiber Goethe“.

Prof. Dr. Stephan A. Sieber, Organische Chemie, ordentl. Mitglied (2016), Klung-Wilhelmy-Wissenschaftspreis.

Prof. Dr. Charles Taylor, Philosophie, korrespond. Mitglied (2003), Berggruen-Preis des Berggruen-Instituts.

Weitere Personalien

Dr. Christoph Anthes, Leibniz-Rechenzentrum, Ruf an die FH Oberösterreich – Campus Hagenberg für den Studiengang Software Engineering und Human Centred Computing zum 1. März 2017.

DIE AUTORIN

Gabriele Sieber ist Mitarbeiterin der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.

Ausgeschiedene Mitarbeiter

Dipl.-Theol. Ursula

Bube-Wirag, Sozial- und Wirtschaftsgeschichte, am 31. Oktober 2016.

Dr. Ludwig Braun, Erdmessung und Glaziologie, am 30. November 2016.

Dr. Michael Bernhard, Lexicon musicum Latinum medii aevi, am 31. Dezember 2016.

Dr. Ulrike Bodemann-Kornhaas, Deutsche Literatur des Mittelalters, am 31. Dezember 2016.

Dr. Claudia Dörl-Klingenschmid, Ptolemaeus Arabus et Latinus, am 31. Dezember 2016.

Ruth Konstanciak M. A., Lexicon musicum Latinum medii aevi, am 31. Dezember 2016.

Anne Munding M. A., Sozial- und Wirtschaftsgeschichte, am 31. Dezember 2016.

Dr. María José Parra Pérez, Ptolemaeus Arabus et Latinus, am 31. Dezember 2016.

Matthias Pernpeintner, Walther-Meißner-Institut, am 31. Dezember 2016.

Daniela Pöhn, Leibniz-Rechenzentrum, am 31. Dezember 2016.

Dr. Daniela von Aretin, Lexicon musicum Latinum medii aevi, am 31. Dezember 2016.

Christine Schön, Verwaltung, am 28. Februar 2017.

Dr. Jan Goetz,

Walther-Meißner-Institut, am 1. Januar 2017.

Sharique Javaid, Leibniz-Rechenzentrum, am 1. Januar 2017.

Gundula von Nell, Leibniz-Rechenzentrum, am 1. Januar 2017.

Andrea Buchmann, Munich Center for Internet Research, am 5. Januar 2017.

Andreas Werner Groth, Leibniz-Rechenzentrum, am 1. März 2017.

Junges Kolleg

Prof. Dr. Jutta Stumpf-Wollersheim, Strategie und Organisation, Mitglied im Jungen Kolleg (2012–2016), Ruf an die Technische Universität Bergakademie Freiberg auf eine Professur für Betriebswirtschaftslehre.

Prof. Dr.-Ing. Xiaoxiang Zhu, Earth Oriented Space Science and Technology, Mitglied im Jungen Kolleg seit 2016, Einwerbung eines ERC Starting Grants.



Ruf erhalten

DEN AUSTAUSCH ZWISCHEN Wissenschaft und Praxis fördern, das ist das Ziel von Jutta Stumpf-Wollersheim (2. v. l.). Sie wurde im November 2016 auf die Professur für Betriebswirtschaftslehre, insbesondere Internationales Management und Unternehmensstrategie an der TU Bergakademie Freiberg berufen. Seit 2012 war sie Mitglied im Jungen Kolleg der Akademie, die ihr Forschungsvorhaben „Emotionen in Organisationen“ förderte.

Auszeichnung für Chemiker

STEPHAN A. SIEBER, o. Professor für Organische Chemie an der TU München und seit 2016 Mitglied der Akademie, erhielt den Klung-Wilhelmy-Wissenschaftspreis für Chemie für seine Synthese Naturstoff-inspirierter Substanzen zur Bekämpfung pathogener Bakterien sowie seine fundamentalen Studien zur bakteriellen Virulenz. Der Preis wird unter der Schirmherrschaft der Bundesministerin für Bildung und Forschung verliehen. Mit einem Preisgeld von 75.000 Euro zählt er zu den angesehensten wissenschaftlichen Auszeichnungen für jüngere deutsche Chemiker und Physiker in Deutschland.



ECR Starting Grant

DIE GEODÄTIN Xiaoxiang Zhu (TU München/DLR), Mitglied im Jungen Kolleg seit 2016, erhielt einen ERC Starting Grant des Europäischen Forschungsrats. Im Jungen Kolleg fördert die Akademie ihr Vorhaben „Modern Signal Processing Methods for the Next Generation of Earth Observation Satellite Missions“.



Neue Mitarbeiter

Dr. Roland Stürz, Munich Center for Internet Research, am 15. Oktober 2016.

Alexander Suy, Munich Center for Internet Research, am 15. Oktober 2016.

Dr. Charalampos Charalampidis, Erdmessung und Glaziologie, am 1. November 2016.

Daniel Jost, Walther-Meißner-Institut, am 1. November 2016.

Irina Geyler, Verwaltung, am 1. Januar 2017.

März bis Juni 2017

MÄRZ 2017

Donnerstag, 30. März 2017

Amtsübergabe im Direktoratium des Leibniz-Rechenzentrums

Festveranstaltung in Anwesenheit von Staatsminister Dr. Ludwig Spaenle, mit Festvortrag von Prof. Dr. Hans-Joachim Bungartz (LRZ/TU München)

*Leibniz-Rechenzentrum**Boltzmannstraße 1**85748 Garching**14.00–15.30 Uhr***Nur mit Einladung**

Donnerstag, 30. März 2017

Wandel des astronomischen Weltbildes

Festkolloquium zum Abschluss der Gesamtmelten Werke von Johannes Kepler und der Nicolaus Copernicus Gesamtausgabe, in Kooperation mit dem Deutschen Museum, u. a. mit Prof. Dr. Harald Lesch (LMU München)

*Ehrensaal im Deutschen Museum**Museumsinsel 1**80538 München**18.00 Uhr*

Anmeldung erforderlich unter:
anmeldung@badw.de

APRIL 2017

Dienstag, 4. April 2017

Tierwelt im Wandel. Wanderung, Zuwanderung, Rückgang

Rundgespräch des Forums Ökologie

*Sitzungssaal**9.00–17.00 Uhr***Fachtagung, nur mit Einladung**

Freitag, 7. April 2017

Energiewende in voller Fahrt – wer stellt die Weichen?

Symposium des Forums Technologie, in Kooperation mit der Forschungsstelle für Energiewirtschaft e.V., mit Vorträgen von Prof. Dr. Florian Bieberbach (Stadtwerke München GmbH), Dr.-Ing. Marcus Bollig (BMW Group), Prof. Dr. Peter Wasserscheid (Erlangen-Nürnberg) und Prof. Dr. Harald Lesch (LMU München)

*Plenarsaal**13.00–17.00 Uhr*

Anmeldung erforderlich unter:
post@technologieforum.badw.de

Montag, 24. bis Freitag, 28. April 2017

19th International Colloquium on Latin Linguistics (ICLL)

Internationale Tagung, organisiert vom Thesaurus linguae Latinae in Zusammenarbeit mit der Universität von Amsterdam (UvA)

*Sitzungssäle**ganztägig*

Programm und Anmeldung:
www.icll2017.badw.de

Anmeldung erforderlich

MAI 2017

Donnerstag, 11. Mai 2017

Bibel und Apokryphen im Werk des Österreichischen Bibelübersetzers: Die Heilige Familie unter den Räubern

Vortrag von Prof. Dr. Kurt Gärtner (Marburg) im Rahmen der Vortragsreihe „Die Bibel und die Laien“

*Plenarsaal**18.00 Uhr*

Freitag, 12. Mai 2017

Sektionssitzungen*Sitzungssäle**15.00 Uhr***Nur für Mitglieder**

Freitag, 12. Mai 2017

Gerecht verteilen. Geschichte und Gegenwart von Finanzföderalismus

Podiumsdiskussion, organisiert vom Lehrstuhl für Geschichte Osteuropas und Südosteuropas der LMU München, dem Collegium Carolinum sowie dem Historischen Kolleg im Rahmen des Kompetenzverbundes Historische Wissenschaften. Es diskutieren u. a. Prof. Dr. Stefan Koriath (LMU München), Prof. Dr. Thomas Lenk (Leipzig), Prof. Dr. Wolfgang Renzsch (Magdeburg) und Georg Fahrenschon (Deutscher Sparkassen- und Giroverband)

*Historisches Kolleg**Kaulbachstraße 15**80539 München**16.00–18.00 Uhr*

Anmeldung erforderlich unter:
petra.thoma@lmu.de

Montag, 15. Mai 2017

**Muslimisch, moderat, modern –
religiöse Pluralität in der islamischen
Kultur Indonesiens**

Vortrag von Prof. Dr. Edith Franke (Marburg)
im Rahmen der Reihe „Religion und Gesell-
schaft. Sinnstiftungssysteme im Konflikt“

*Plenarsaal
19.00 Uhr*

Samstag, 20. Mai 2017

**Wissenschaft erleben! Von der
Antike bis heute**

Tag der offenen Tür an der Bayerischen
Akademie der Wissenschaften

*Alle Säle
11.00–18.00 Uhr*

Dienstag, 30. Mai 2017

**Der niederländische Bijbelvertaler
van 1360 (Arbeitstitel)**

Vortrag von Prof. Dr. Youri Desplenter (Gent)
im Rahmen der Vortragsreihe „Die Bibel und
die Laien“

*Plenarsaal
18.00 Uhr*

JUNI 2017

Montag, 19. Juni 2017

**Kirchliche Bestattungspraxis – ein Akt
religiöser Positionierung**

Vortrag von Prof. Dr. Ursula Roth (Frankfurt)
im Rahmen der Reihe „Religion und Gesell-
schaft. Sinnstiftungssysteme im Konflikt“

*Plenarsaal
19.00 Uhr*

Kurzfristige Änderungen und Ergän-
zungen finden Sie unter
www.badw.de/veranstaltungen

Wissenschaft erleben! Von der Antike bis heute



AM SAMSTAG, 20. MAI öffnet die Bayerische Akademie der Wissenschaften von 11 bis 18 Uhr ihre Türen: Ein Vortragsprogramm nimmt Sie mit auf die Reise vom Himmel bis in die Tiefe der Erde. Informieren Sie sich in der Projektstraße über das breite Spektrum unserer geistes- und naturwissenschaftlichen Forschung, das von der Archäologie bis zur Ökologie und von der Mittelalter- bis hin zur experimentellen Hochdruckforschung reicht.

Verfolgen Sie die prominent besetzten Podiumsdiskussionen über die Rolle der Wissenschaft in unserer Gesellschaft und die Bedeutung der Wissenschaftsakademien. Sie sind eingeladen, unseren digitalen Salon zu besuchen oder beim Speed-Dating ins direkte Gespräch mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern unterschiedlichster Fachrichtungen zu kommen.

Bei Führungen durch die größte Länderakademie in Deutschland erkunden Sie Teile der Münchner Residenz, die sonst nicht öffentlich zugänglich sind. Auch auf die kleinen Gäste warten spannende Aktivitäten: antike Theatermasken basteln, Vulkane bauen, die wichtigsten Wörter auf Arabisch lernen und vieles mehr. ■

Das ausführliche Programm für den Tag der offenen Tür finden Sie unter www.wissenschaft-erleben.badw.de.
Wir freuen uns auf Ihren Besuch!

Auf einen Blick

Die Bayerische Akademie der Wissenschaften, gegründet 1759 von Kurfürst Max III. Joseph, ist die größte und eine der ältesten Wissenschaftsakademien in Deutschland. Sie ist zugleich Forschungseinrichtung von internationalem Rang und Gelehrten-gesellschaft.

Außeruniversitäre Forschungseinrichtung ...

Die rund 450 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Akademie betreiben Grundlagenforschung in den Geistes- und Naturwissenschaften. Der Schwerpunkt liegt auf langfristigen Vorhaben, die die Basis für weiterführende Forschungen liefern und die kulturelle Überlieferung sichern, etwa kritische Editionen, wissenschaftliche Wörterbücher sowie exakt erhobene Messreihen. Die Akademie mit Sitz in der Münchner Residenz ist zudem Trägerin des Leibniz-Rechenzentrums, eines von drei nationalen Höchstleistungsrechenzentren, und des Walther-Meißner-Instituts für Tieftemperaturforschung (beide in Garching bei München).

... und Gelehrte Gesellschaft

Die Mitglieder bilden die Gelehrte Gesellschaft der Akademie. Ordentliche und korrespondierende Mitglieder müssen satzungsgemäß durch ihre Forschungen zu einer „wesentli-

chen Erweiterung des Wissensbestandes“ beigetragen haben. Derzeit hat die Akademie 198 ordentliche und 131 korrespondierende Mitglieder sowie zwei Ehrenmitglieder. Dem exzellenten Nachwuchs in Bayern dient das Junge Kolleg, das den Mitgliedern neben finanzieller Unterstützung ein hochkarätiges Forum für den interdisziplinären Austausch bietet.

Mit öffentlichen Vorträgen, Podiumsdiskussionen, Fachtagungen oder Gesprächsabenden informiert die Akademie über neue Erkenntnisse aus Wissenschaft und Forschung.



Im Zentrum Münchens: Seit 1959 hat die Akademie ihren Sitz in der Residenz, hier im Bild das Treppenhaus.

Sie interessieren sich für die öffentlichen Veranstaltungen des Hauses oder die Zeitschrift „Akademie Aktuell“? Gerne nehmen wir Sie in unseren Verteiler auf.

KONTAKT

presse@badw.de,
Tel. 089/230 31-1311.

ABB.: BADW / C. SCHWARZ

Impressum

HERAUSGEBER

Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Hoffmann
Präsident der Bayerischen Akademie der Wissenschaften (BADW)

KONZEPT UND CHEFREDAKTION

Dr. Ellen Latzin
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit der BADW

ART DIRECTION

Tausendblauwerk, Michael Berwanger
info@tausendblauwerk.de
www.tausendblauwerk.de

VERLAG UND ANSCHRIFT

Bayerische Akademie der Wissenschaften
Alfons-Goppel-Straße 11, 80539 München
Tel. 089/230 31-0
info@badw.de

ISSN 1436-753X

ANZEIGEN

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit der BADW

HERSTELLUNG

Landesamt für Digitalisierung, Breitband
und Vermessung
Alexandrastraße 4, 80538 München

REDAKTIONSSCHLUSS DIESER AUSGABE

24. Februar 2017

Erscheinungsweise: 4 Hefte pro Jahr. Der Bezugspreis ist im Mitgliedsbeitrag der Freunde der BADW enthalten. Die Texte dürfen nur mit Genehmigung der BADW reproduziert werden, um ein Belegexemplar wird gebeten. Die Wiedergabe der Abbildungen ist mit den Inhabern der Bildrechte abzuklären. Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die Meinung der Autoren wieder. Sie finden das Magazin auch unter www.badw.de.

Religion und Gesellschaft

Sinnstiftungssysteme im Konflikt

Vortragsreihe 2017

2./3. Quartal

19.00 Uhr

15. Mai

**Muslimisch, moderat, modern – religiöse Pluralität
in der islamischen Kultur Indonesiens**

Edith Franke (Marburg)

19. Juni

**Kirchliche Bestattungspraxis – ein Akt religiöser
Positionierung**

Ursula Roth (Frankfurt)

5. Juli

**Jüdischer Fundamentalismus – ein Produkt der
Moderne**

Micha Brumlik (Frankfurt)

Die Vorträge werden von ARD-alpha zu einem späteren Zeitpunkt gesendet.



**Bayerische
Akademie der Wissenschaften**

Anfahrt:
U3/U6, U4/U5 Odeonsplatz,
Tram 19 Nationaltheater

Bayerische Akademie der Wissenschaften
Alfons-Goppel-Straße 11 • 80539 München
www.badw.de



Bayerische Akademie der Wissenschaften

Alfons-Goppel-Straße 11 • 80539 München

www.badw.de

Anfahrt: U3/U6, U4/U5 Odeonsplatz • Tram 19 Nationaltheater