

Gesundheits- forschung in 4D

Neue Medikamente in der Klinik testen, nach spezifischen Biomarkern suchen, fühlende Prothesen entwickeln oder Konzepte für ein sicheres Datenmanagement entwerfen: Forschung zum Thema Gesundheit hat viele Facetten. 45 von 72 Fraunhofer-Instituten arbeiten in den vier großen Themenfeldern der Gesundheitsforschung – an Drugs, Diagnostics, Devices und Data, den 4D. Die Redaktion hat vier Forscherteams besucht, die sich der translationalen Medizin widmen und damit Grundlagenforschung in die Anwendung übertragen.

Text: Christine Broll und Frank Grotelüschen (Data)

D rugs

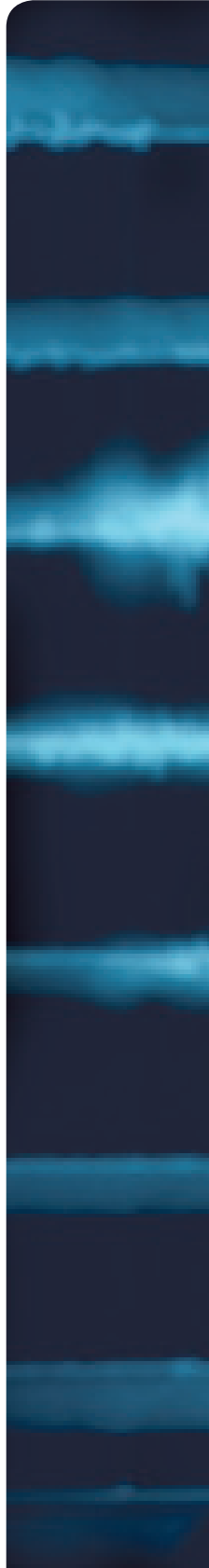
Etwas aufgeregt ist Sabine Schuster*, als sie die Station für klinische Studien der Fraunhofer-Projektgruppe Translationale Medizin und Pharmakologie TPM auf dem Campus des Universitätsklinikums Frankfurt am Main betritt. Es ist das erste Mal, dass sie an einer Medikamentenstudie teilnimmt. Als Stationsleiter Dr. Jochen Graff sie auf ihr Zimmer bringt, erklärt er ihr die strengen Regeln, die von den Arzneimittelbehörden zur Standardisierung der Studien vorgeschrieben sind.

»Sie werden die nächsten zwei Tage auf unserer Station verbringen und bekommen zu festgelegten Zeiten Mahlzei-

ten und Getränke. Sonst dürfen Sie nichts zu sich nehmen«, erläutert Jochen Graff. »Auch keine Zigaretten und keinen Alkohol. Das würde die Ergebnisse verfälschen.«

In der Studie wird ein neues Medikament gegen das hereditäre Angioödem (HAE) getestet, eine seltene Erbkrankheit, an der Sabine Schuster seit ihrer Kindheit leidet. Anfallsweise schwellen immer wieder ihre Haut und inneren Organe an. Ein Anschwellen des Kehlkopfes kann lebensbedrohlich sein und führt nicht selten zum Tod. Um die akut auftretenden Anfälle in den Griff zu bekommen, gibt es bereits Therapeutika. Das neue Medikament soll das Auftreten von Anfällen

* Name von der Redaktion geändert



Während sich Dmitry Amelin auf die Bewegung seiner Hand konzentriert, messen Elektroden die Muskelimpulse, mit deren Hilfe sich eine Handprothese steuern lässt.
© Bernd Müller





An einem innovativen Impfstoff gegen die rheumatoide Arthritis arbeitet das Team von Dr. Nadine Schneider (rechts) in der Fraunhofer-Projektgruppe Translationale Medizin. Alle Fotos auf dieser Seite © Bernd Müller

unten: Die in klinischen Studien getesteten Medikamente werden individuell hergestellt und genauestens deklariert.



oben: Während klinischer Studien nimmt Dr. Jochen Graff den Probanden regelmäßig Blut ab, um zu messen, wie der Körper auf das neue Medikament reagiert.



links: Unter dem Mikroskop werden Immunzellen aus dem Blut von Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht.

prophylaktisch verhindern. Bei den klinischen Tests arbeitet die Fraunhofer-Projektgruppe eng mit der HAE-Ambulanz des Uniklinikums Frankfurt zusammen.

Blutabnahmen nach strengem Protokoll

Am nächsten Morgen beginnt der Test. Studienassistentin Gudrun Schneckenburger legt Sabine Schuster zur Blutabnahme eine Kanüle in die Vene der linken Hand und schließt sie an das EKG und das Blutdruckmessgerät an. Dann verabreicht der Studienarzt Dr. Graff der Patientin eine Tablette des neuen Medikaments.

In der ersten Stunde nach Einnahme der Tablette nimmt die Studienassistentin alle 15 Minuten Blut ab, dann in halbstündlichem und später in stündlichem Rhythmus. »In den Blutproben messen wir, was der Körper mit dem Medikament macht. Wie er es aufnimmt, wie es sich verteilt und wie es wieder abgebaut und ausgeschieden wird. Das ist die Pharmakokinetik«, verdeutlicht Jochen Graff. Diese Werte dienen dem Verständnis des neuen Medikaments. Sie sind auch wichtig, um die Dosis und das Dosierungsintervall in weiteren klinischen Studien festzulegen, in denen das Medikament zeigen muss, dass es bei Patienten mit HAE auch wirklich die Anfallshäufigkeit verringern kann. Außerdem bestimmen die Forscherinnen und Forscher im Blut viele verschiedene Parameter und Biomarker, um Nebenwirkungen festzustellen. Jeder einzelne Handgriff der Studie ist in einem Studienprotokoll festgelegt, das von den Arzneimittelzulassungsbehörden und einer Ethikkommission genehmigt werden muss.

Innovative Studiendesigns

In der Station der Fraunhofer-Projektgruppe finden alle Phasen der frühen klinischen Arzneimittelentwicklung statt, die Phase 1 mit der Erstanwendung am Menschen genauso wie die Phase 2 mit ausgewählten Patienten. Außer bei Krebsmedikamenten müssen Phase-1-Studien an gesunden Probanden vorgenommen werden. Dabei geht es neben der Pharmakokinetik und Dosisberechnung vor allem um die Prüfung der Sicherheit des Wirkstoffs.

Dr. Frank Behrens, der die klinische Forschung der Projektgruppe leitet, macht auf die Limitationen dieses Vorgehens aufmerksam: »Wie repräsentativ ist der 22-jährige gesunde Student für die Verträglichkeit und Verstoffwechslung eines Medikaments, das ich später bei einer 65-jährigen Frau anwenden will, die bereits mehrere Vorerkrankungen hat?« Frank Behrens entwickelt daher mit seinem wissenschaftlichen Team verschiedener Disziplinen innovative Studiendesigns, bei denen neue Wirkstoffe gleich an Patientinnen und Patienten getestet werden. Bei deren Auswahl und den Spezialtests zum Nachweis der Wirksamkeit arbeitet er eng mit den Fachärzten auf dem Campus des Frankfurter Universitätsklinikums zusammen.

Die Frankfurter Projektgruppe, die zum Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME gehört, hat sich intensiv bei der Gründung des vom Land Hessen geförderten LOEWE-Zentrums für Translationale Medizin und Pharmakologie engagiert. Partner sind die Universität Frankfurt und das Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim. Übergeordnetes Ziel ist die Überführung medizinischer Grundlagenforschung in die Anwendung. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Mediziner, die sowohl in der Klinik als auch in der Projektgruppe arbeiten. »Durch die forschenden Ärzte bekommen wir die Probleme vom Krankenbett direkt zu uns ins Labor«, betont Prof. Gerd Geisslinger, Leiter der Fraunhofer-Projektgruppe und des LOEWE-Zentrums.

Von der Forschung in die Klinik

Wie die Entwicklung entlang der Wertschöpfungskette in Frankfurt läuft, zeigt das Projekt aidCURE. In jahrelanger Grundlagenforschung an der Universität hatte Prof. Harald Burkhardt in enger Zusammenarbeit mit Prof. Rikard Holmdahl vom Karolinska Institut in Stockholm einen Wirkstoff zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis entwickelt. Es ist eine Art Impfstoff, der gezielt den Mechanismus der krankmachenden Autoimmunreaktionen abschaltet.

Unter der Leitung von Dr. Nadine Schneider erfolgt in der Fraunhofer-Projektgruppe nun die Translation – die Übertragung der Grundlagenforschung in die Anwendung. »Zurzeit suchen wir nach einem Weg, das komplexe Proteinmolekül wirtschaftlich im industriellen Maßstab herzustellen«, berichtet Burkhardt. Wenn dieser Meilenstein geschafft ist, kann im Anschluss an die regulatorisch geforderten präklinischen Sicherheitsstudien die klinische Prüfung am Menschen erfolgen. Studienleiter Dr. Frank Behrens hat bereits mit der Erstellung der Studienprotokolle begonnen.

Wie gut eine Therapie wirkt, hängt entscheidend von der Diagnostik ab. Je genauer die Erkrankung charakterisiert ist, desto spezifischer kann die Behandlung sein. An neuen Parametern für die Diagnostik arbeitet ein Forscherteam im Projekt RIBOLUTION.

Diagnostics

Langsam senken sich die Spitzen des Pipettierroboters über die kleinen Reagenzgläser, in denen sich Gewebeprobe befinden. Sie tropfen eine Lösung hinein, die das Gewebe auflöst. Fast lautlos bewegen sich die Pipettenspitzen nach oben, während die Reagenzgläser auf dem Fließband schon zur nächsten Station fahren. Vollautomatisch wird die Probe Schritt für Schritt mit Reagenzien



Auf der Suche nach neuen Biomarkern zur Diagnose von Prostatakrebs nutzt das Fraunhofer IZI Pipettierroboter, die RNA aus Gewebeproben isolieren.
© Fraunhofer IZI

versetzt, zentrifugiert und gereinigt, bis zum Schluss die reine RNA vorliegt.

Die RNA ist das Untersuchungsobjekt im Projekt RIBOLUTION, das seit 2011 am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI in Leipzig läuft und von der Fraunhofer-Zukunftstiftung gefördert wird. RNA ist ganz ähnlich wie DNA aufgebaut. Während die DNA im Zellkern sitzt und die Erb-information trägt, hat die RNA in der Zelle unterschiedliche Aufgaben. Am bekanntesten sind die Messenger-RNAs, die den Code für die Proteinsynthese beinhalten. Noch nicht so lange bekannt sind die »non-coding RNAs« – kurz »ncRNAs«, die ganz unterschiedliche Prozesse in den Zellen regulieren. Das macht sie für die Forschung interessant. Der Gedanke, der dahintersteht: Ist durch eine Erkrankung die Regulation in der Zelle aus dem Gleichgewicht, sieht man das am Profil der ncRNAs.

Biomarker für Prostatakrebs

Mit dieser Hypothese im Kopf machte sich das Team um Prof. Friedemann Horn am Fraunhofer IZI auf die Suche nach Biomarkern für die Diagnose von Prostatakrebs. Ein zuverlässiger Test ist dringend nötig, da der zurzeit gebräuchliche PSA-Test zu oft für falschen Alarm sorgt. »Bei einem erhöhten PSA-Wert erfolgt in der Regel eine Biopsie«, berichtet Horn. »In Deutschland werden pro Jahr über 200 000 Prostata-Biopsien gemacht. Der Verdacht auf ein Karzinom bestätigt sich nur bei rund 67 000 Patienten.« Ein Großteil der Biopsien ist also unnötig.

Im ersten Schritt isolierte das RIBOLUTION-Team aus Tumorproben, gutartigen Wucherungen und gesundem Gewebe die gesamte RNA. Das können pro Gewebeprobe mehrere Hunderttausend verschiedene Moleküle sein. Diese Moleküle wurden sequenziert und miteinander verglichen. Dann untersuchten die Forscher, welche ncRNAs in den jeweiligen Proben besonders häufig waren. Um die großen Probenmengen bearbeiten zu können, wurde in Kooperation mit anderen Fraunhofer-Instituten und der Industrie der gesamte Prozess mit Pipettierrobotern automatisiert und damit eine Plattformtechnologie für die RNA-Analyse geschaffen.

Automatisierte Plattformtechnologie

»Wir haben rund zehn ncRNA-Moleküle identifiziert, die als Biomarker geeignet sind. Sie bilden die Basis für einen Test zur Diagnose von Prostatakrebs im Urin«, sagt Friedemann Horn. Mit der Markteinführung rechnet er im Jahr 2020. Dann wird auch ein ncRNA-Test auf den Markt kommen, mit dem sich voraussagen lässt, ob ein Prostatakarzinom aggressiv ist und sofort operiert werden muss oder ob es nur langsam wächst und man eventuell auf eine OP verzichten kann.

Mit dem automatisierten Verfahren kann man jetzt relativ schnell neue Biomarker für die verschiedensten Erkrankungen finden. Interessant ist die Plattformtechnologie auch für Pharmafirmen, die Tests entwickeln, mit denen sich die Wirksamkeit neuer Medikamente in klinischen Studien beobachten lässt.

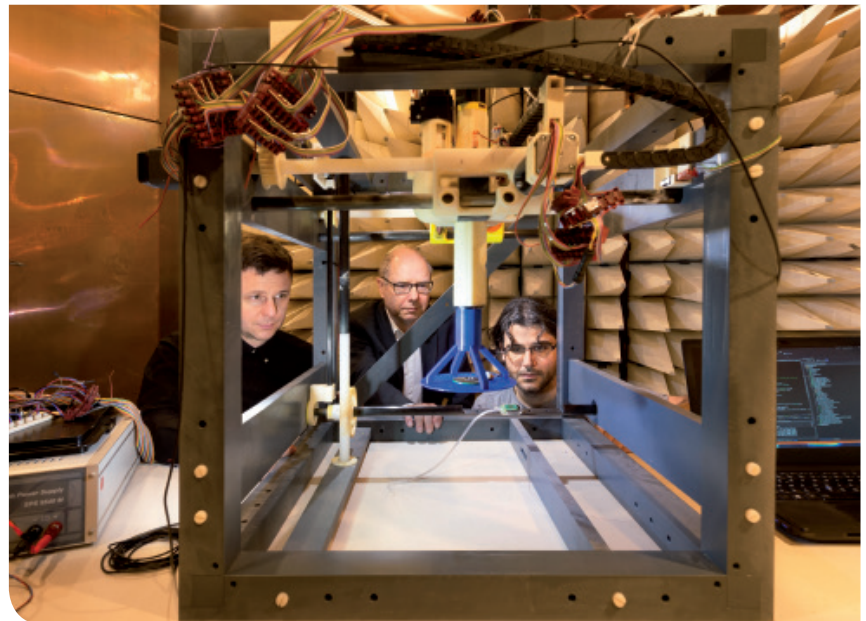


Forschungen an Diagnostik und Therapie wachsen immer mehr zusammen. Nirgendwo sind sie enger verbunden als in den theranostischen Implantaten – Implantaten, die Therapie und Diagnose in einem System vereinen. Am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT in St. Ingbert wird ein solches Implantat entwickelt.

Devices

Theranostische Implantate gehören aufgrund ihrer Komplexität und Invasivität zu den anspruchsvollsten medizintechnischen Systemen. Daher müssen sie bereits in der Entwicklungsphase im Labor umfänglich getestet werden. Dies ist die Aufgabe von Dmitry Amelin, Biomedizin-Ingenieur am Fraunhofer IBMT. Für die Tests klebt er sich acht Elektroden an den linken Unterarm. Die Elektroden führen zu einem kleinen Kästchen, das vor ihm auf dem Schreibtisch liegt. Amelin führt Daumen und Zeigefinger zu einem Pinzettengriff zusammen und beobachtet auf dem Monitor die Signale, die die Elektroden von seinen Muskeln ableiten. »Wir arbeiten an der Steuerung für eine Handprothese«, erklärt Amelin. »Das kleine Kästchen enthält die gesamte Steuerelektronik und soll dem Patienten später in den verbliebenen Unterarm implantiert werden.«

In dem kleinen Kästchen steckt auch die jahrzehntelange Erfahrung des IBMT mit dem Bau intelligenter Implantate. Dazu gehören die drahtlose Signal- und Energieübertragung sowie



Aufbau- und Verbindungstechnik einschließlich biokompatibler Verkapselung. Eine besondere Kunst ist die Entwicklung und Herstellung der Elektroden, mit denen die Implantate mit dem menschlichen Nervensystem kommunizieren.

Steuerung über Muskelbewegungen

In den Laborversuchen für die Steuerung der Handprothese werden die Elektroden noch von außen auf die Muskeln geklebt. Bei den handamputierten Patienten will man sie später direkt unter die Muskelhaut implantieren. Spannt der Patient die Muskeln so an, als wolle er mit der Hand einen Pinzettengriff machen, erkennt die Software der Implantatelektronik das Bewegungsmuster und sendet die entsprechenden Steuersignale an die Prothese, die dann auch Daumen und Zeigefinger zusammenführt.

Dies ist die eine Richtung der Kommunikation zwischen Mensch und Prothese. »Das Bahnbrechende an unserem Design ist, dass die Prothese dem Träger auch ein sensorisches Feedback gibt«, erklärt Prof. Klaus-Peter Hoffmann, Hauptabteilungsleiter Biomedizintechnik am IBMT. Dazu werden in die Prothese Sensoren eingebaut und über die Implantatelektronik mit dem menschlichen Nervensystem verbunden. »Wir haben haarfeine doppelseitige Filamentelektroden entwickelt, die man direkt im Nerv fixieren kann«, ergänzt Hoffmann. Auf diese Weise soll der Patient zum Beispiel spüren können, wie fest er mit der Prothese zugreift. Und das in Echtzeit. Bis es in der Praxis so weit ist, werden sicher noch zehn bis fünfzehn Jahre vergehen. Zurzeit laufen die ersten präklinischen Versuche.

links: Die Elektroden am Arm führen zu einer Steuereinheit, die die Signale an die virtuelle Handprothese im Hintergrund überträgt.

rechts: In einem speziell isolierten Raum testet das Team von Prof. Klaus-Peter Hoffmann (Mitte) die drahtlose Signal- und Energieübertragung für theranostische Implantate. Beide Bilder © Bernd Müller

Leitprojekt »Theranostische Implantate«

Mit der Steuerung von Handprothesen beschäftigt sich Hoffmanns Team bereits seit 2002 in vielen Projekten. Wichtige Fortschritte gelangen jetzt im Fraunhofer-Leitprojekt »Theranostische Implantate«, in dem das IBMT mit zwölf weiteren Fraunhofer-Instituten zusammenarbeitet. In diesem Leitprojekt entwickelte eine Forschergruppe eine intelligente Hüftprothese. Sie ist mit Sensoren und Aktoren ausgestattet, mit denen der Arzt den Sitz der Prothese überwachen und bei Bedarf nachjustieren kann. Im dritten Teilprojekt entstand ein Sensorimplantat zur kontinuierlichen Kontrolle des Blutdrucks.

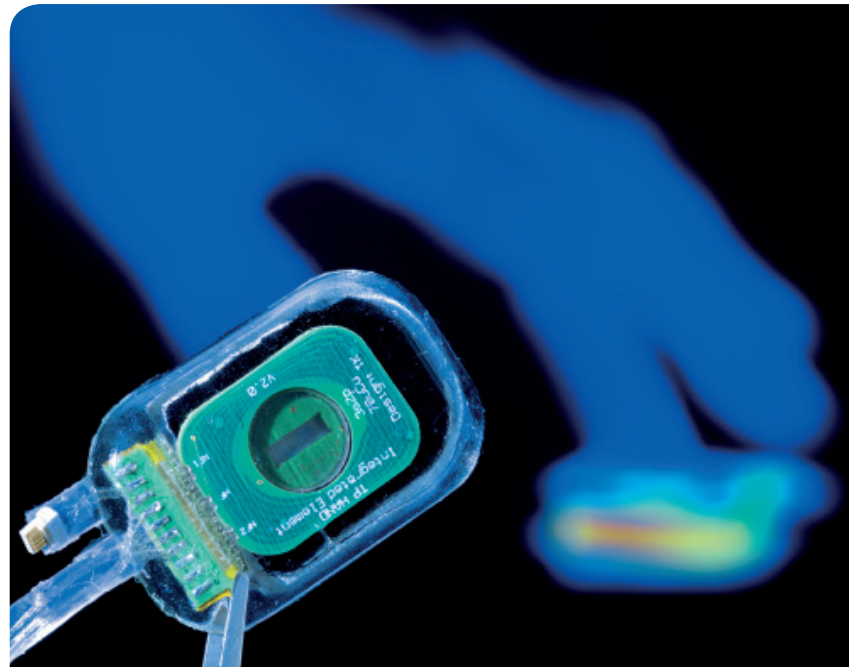
Im Implantat, das Dmitry Amelin testet, sind die Elektroden noch per Kabel mit dem Implantat verbunden. Nächstes Ziel ist die Entwicklung von Mikro-Implantaten, bei denen Elektrode und Implantat verschmelzen. So kann man auf Kabel und Steckverbindungen verzichten. Voraussetzung für synchronisierte Aktivitäten ist die drahtlose Kommunikation zwischen den Mikro-Implantaten. Dafür will Hoffmann aber nicht die üblichen Funksignale nutzen. Aus einem erschreckenden Grund: »In den USA wurden bereits Herzschrittmacher gehackt. Im Internet kursieren auch Anleitungen zum Hacken von Cochlea-Implantaten für Gehörlose.« Im neuen Projekt »I-call« erforscht das IBMT daher die Kommunikation intelligenter Implantate per Ultraschall.

Sicherheit bei der Übertragung und Speicherung sensibler Daten wird immer wichtiger. Daher entwickelt Fraunhofer mit Partnern aus dem Gesundheitswesen den Medical Data Space (siehe Seite 15). Wenn unterschiedliche medizinische Daten auf einer IT-Plattform miteinander verknüpft werden, kann das für Diagnose und Therapie große Vorteile bringen.

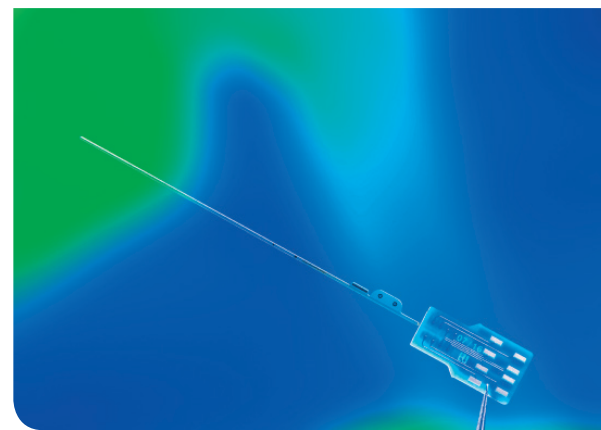
Data

Ein Büro im Fraunhofer-Institut für Bildgestützte Medizin MEVIS in Bremen. Dr. Jan Klein beugt sich über den Rechner und holt per Mausklick ein Bild auf den Monitor – die CT-Aufnahme eines menschlichen Kopfs. »Hinten ist das Kleinhirn, vorn sieht man die Zähne«, erklärt der Informatiker. »Und das, was farbig markiert ist, ist die Ohrspeicheldrüse.« In der Klinik hilft eine solche Markierung, die Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren zu planen: Um Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit zu minimieren, soll die Drüse möglichst wenig mitbestrahlt werden.

Auf dem Bildschirm von Jan Klein wird das kleine Organ gleich von zwei Linien umgrenzt: Die gelbe wurde von einem Arzt ins Bild eingetragen. Die grüne hat einen Lernalgorithmus basierend auf einem neuronalen Netzwerk



Die Steuereinheit für die Handprothese (oben) wird in den Unterarm implantiert. Über die haarfeine Filamentelektrode, die an einem Nerv fixiert ist, erhält der Patient ein sensorisches Feedback der Prothese. Beide Bilder © Bernd Müller



berechnet. Trainiert mithilfe von 450 Referenz-Datensätzen, lernt es ganz von selbst, woran es bestimmte Strukturen in Bildern erkennen kann – mit Erfolg. »Wie Sie sehen, liegen beide Linien dicht beieinander«, sagt Klein. »Oft ist unser Programm sogar besser als ein Arzt, denn im Klinikalltag müssen die Mediziner das Einzeichnen meist unter Zeitdruck erledigen.«

Verknüpfung medizinischer Daten

Diese automatische Segmentierung – das Erkennen und Markieren eines bestimmten Organs in einer Bildaufnahme – ist ein kleiner Teil eines umfassenden Projekts: Mit »QuantMed« schaffen die Fraunhofer-Forscher die technologischen Grundlagen für eine IT-Plattform, die der Medizin wertvolle Dienste

Der Medical Data Space – ein sicherer Datenraum für die Medizin

In der Medizin werden ständig riesige Mengen an Daten gesammelt, in Forschungslabors genauso wie in Kliniken oder bei den Krankenkassen. Um das Potenzial dieser wertvollen Datenbestände nutzbar zu machen, entwickelt die Fraunhofer-Gesellschaft den Medical Data Space – einen Datenraum, in dem sensible medizinische Daten sicher miteinander verknüpft werden können.

Als Basis dient der Industrial Data Space, der von Fraunhofer mit Wirtschaft und Politik entwickelt wurde. Er ermöglicht Industrieunternehmen einen sicheren Datenaustausch und garantiert ihnen gleichzeitig die Souveränität über ihre Daten.

Bei der Konzeption des Medical Data Space stehen die Persönlichkeitsrechte der Patientinnen und Patienten an oberster Stelle. Analog zum Industrial Data Space werden die Daten nicht zentral in einer Cloud gespeichert, sondern verbleiben bei den jeweiligen Eigentümern. Das schafft zusätzliche Sicherheit.

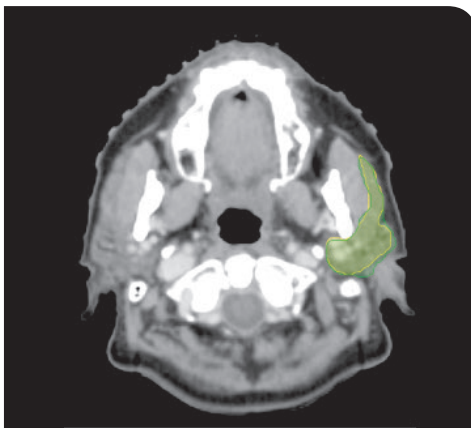
www.fit.fraunhofer.de/de/fb/life/medical-data-space.html

sprechen von »Radiomics«: Die computergestützte Kombination von Bildaufnahmen und klinischen Daten soll helfen, den Therapieerfolg genauer vorherzusagen zu können.

Gehirnblutungen automatisch erkennen

Basis der neuen Technologie sind einzelne Knotenpunkte, die »Knowledge Nodes«, die wertvolle Informationen aus den Datensätzen ableiten können. »Ein solcher Knoten kann zum Beispiel in einer Klinik stehen«, beschreibt Klein. »Unsere Lernalgorithmen arbeiten vollkommen autonom, sodass keine sensiblen Patientendaten nach außen gelangen.«

Dennoch können sich verschiedene Nodes über einen »Hub« austauschen – einen Rechenknoten, der das Lernalgorithmus-Wissen aus mehreren Kliniken validiert, kombiniert und verbessert. »Dadurch ließe sich beispielsweise das automatische Erkennen und Klassifizieren von Gehirnblutungen auf CT-Bildern optimieren«, erläutert Klein. »Für den Arzt wäre das eine Erleichterung, er muss diese zeitraubende Aufgabe nicht mehr selbst erledigen, sondern nur noch das Resultat des Computers überprüfen.«

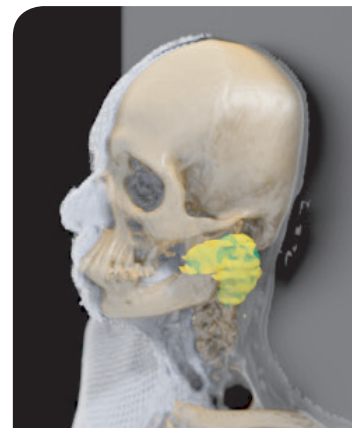


Auf der CT-Aufnahme umgrenzen zwei Linien die Ohrspeicheldrüse. Die gelbe hat ein Arzt markiert. Die grüne wurde von einem Lernalgorithmus berechnet. © Fraunhofer MEVIS



leisten soll. Das Ziel: »Wir arbeiten an einer digitalen Infrastruktur, die unterschiedliche medizinische Daten miteinander verbindet«, sagt Institutsleiter Prof. Horst Hahn. »Konkret verknüpfen wir Bilddaten aus MR-Scannern und Röntgengeräten mit anderen klinischen Informationen, etwa mit Blutwerten, genetischen Daten und digitalisierten Gewebeschnitten.«

Diese komplexen, miteinander verwobenen Datensätze werden dann von lernfähigen Programmen, den Deep-Learning-Algorithmen, nach aussagekräftigen Mustern durchforstet. Die Ergebnisse dieser Analysen sollen die Ärzte gleich in mehrfacher Hinsicht unterstützen – etwa bei der Identifikation einer Hirnblutung, bei der patientenschonenden Tumorbestrahlung und bei der Frage, welches Medikament für eine Chemotherapie das aussichtsreichste sei. Die Fachleute



QuantMed startete im Oktober 2016. Beteiligt sind Kliniken, Klinikverbünde, eine Fachgesellschaft und Unternehmen. »Zur Halbzeit des Projekts ist die erste Version des Systems fertig, jetzt gehen wir in den Testbetrieb«, sagt Hahn. »Am Ende soll eine einsatzfähige Infrastruktur stehen, mit der Kliniken und Forschungseinrichtungen routinemäßig neues Wissen aus großen Datenmengen ableiten können.«

Wir haben vier Teams besucht. Jedes arbeitet an völlig unterschiedlichen Projekten. Doch eines haben sie gemeinsam: Sie kooperieren unter dem Dach der Fraunhofer-Gesellschaft mit Expertinnen und Experten anderer Fachdisziplinen. Dabei arbeiten Ärzte, Naturwissenschaftler, Ingenieure und Informatiker über die Grenzen des eigenen Fachgebiets zusammen – und verknüpfen die 4D im Fraunhofer-Netzwerk. ■