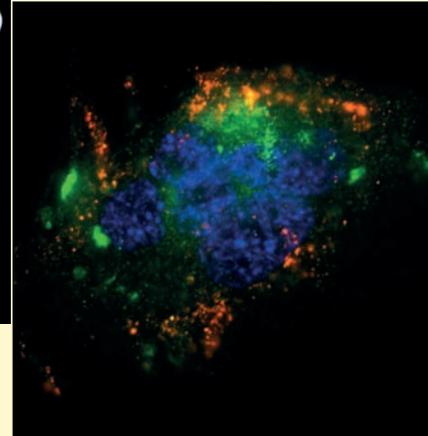
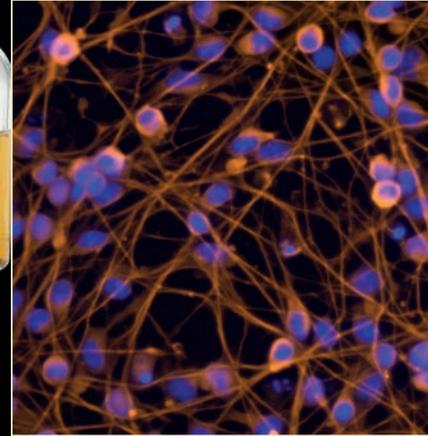


# BIOPRO Magazin

Biotechnologie und Life Sciences in Baden-Württemberg

Ausgabe 2/2014



**Wirtschaft:** BARK CLOTH\_europe:  
Ressourcenschonend erfolgreich

**Im Gespräch:** Wie kommen die Preise für Innovationen  
im Gesundheitsmarkt zustande?

**Wissenschaft:** In-vitro-Modelle für die Parkinson-Forschung





## BIOPRO in Baden-Württemberg

Zur Förderung der Biotechnologie gründete die Landesregierung in Baden-Württemberg Ende 2002 die BIOPRO Baden-Württemberg GmbH. Sitz der 100-prozentigen Landesgesellschaft ist Stuttgart. Die BIOPRO ist zentraler Partner für Standortentwicklung und -marketing, Öffentlichkeitsarbeit und Wirtschaftsförderung. Sie entwickelt und begleitet die beiden strategischen Schwerpunkte Gesundheit und Bioökonomie. Dahinter stehen Themen wie bio-basierte Werkstoffe, Biomedizintechnik, Umwelt, Bioenergie und Biopharma.

Zu den Aufgaben der BIOPRO zählt, Baden-Württemberg als einen der führenden Biotechnologiestandorte national und international zu positionieren. Ein Schwerpunkt in der Wirtschaftsförderung ist, starke Partner aus der Biotechnologie zu vernetzen. Andererseits gilt es, die technologischen Leistungen und die Methoden der Biotech-Branche in angrenzende Industriesektoren zu transferieren. Damit kann die Biotechnologie ihren Wirkungskreis erweitern und sich interdisziplinär in der Wirtschaft verankern.

Als einem der forschungsintensivsten Zweige unterliegen selbst grundlegende Erkenntnisse in den Bio- und Lebenswissenschaften noch einem Wandel. Der Wissenszuwachs ist enorm, aber für Laien nicht ganz einfach zu verstehen. Hier setzt die Öffentlichkeitsarbeit der BIOPRO an und übernimmt die Rolle eines Dolmetschers. Informationen werden allgemeinverständlich aufbereitet und tragen damit zu einem Verständnis bei, wie Biotechnologie zum Nutzen der Gesellschaft eingesetzt werden kann.



### Liebe Leser,

der Drogen- und Suchtbericht 2014 der Bundesregierung macht deutlich, dass im Bereich der Drogenprävention und der Suchtforschung unermüdlich weitergearbeitet werden muss. So stellen Alkohol- und Tabaksucht eines der Hauptprobleme dar – sterben doch jährlich etwa 74.000 Menschen in Deutschland an den Folgen ihres Alkoholmissbrauchs. In dem neuen Schwerpunkt „Suchtforschung“ zeigen wir Ihnen, welche Fortschritte die Forschung auf dem Gebiet der Sucht gemacht hat und wie Medikamente eingesetzt werden können, um das Verlangen nach der Droge zu reduzieren.

Unsere weiteren Themen:

Das Unternehmen BARK CLOTH\_europe entwickelt in Afrika aus der Rinde einer Feigenbaum-Art einen Biowerkstoff. Dass man mit diesen nachhaltigen Produktionsstrukturen kleinbäuerlichen Familien in Afrika zu einer besseren Lebensmittelproduktion verhelfen und gleichzeitig seit 14 Jahren erfolgreich wirtschaften kann, zeigt das Unternehmen auf Seite 12.

Die Chemikerin Julia Voigt versucht mithilfe von Nanopartikeln den Transport von Medikamenten im Körper zu optimieren und so eine zielgerichtete und schonendere Krebstherapie zu ermöglichen. Mehr dazu erfahren Sie auf Seite 16.

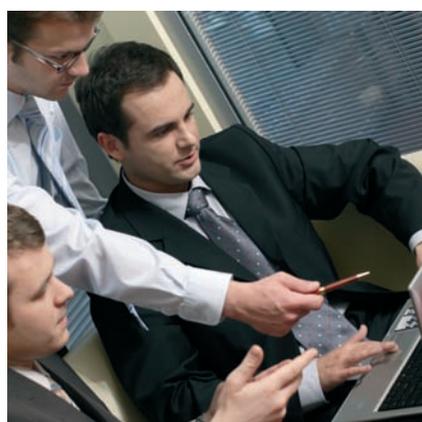
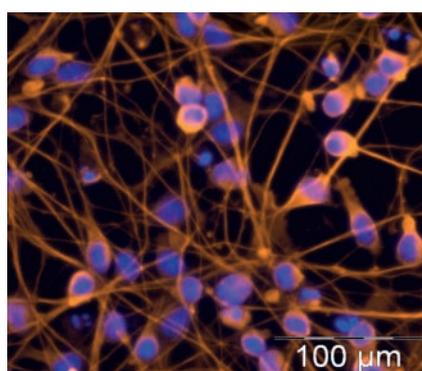
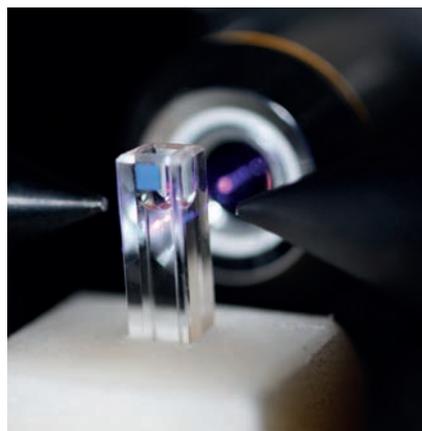
Im Gespräch mit Dr. Manfred Caesar von LSCN erfährt unsere Chefredakteurin Dr. Barbara Jonischkeit, wie in Deutschland der Preis für Arzneimittel ermittelt wird und was Unternehmen bereits bei der Arzneimittelentwicklung beachten müssen, wenn sie einen angemessenen Preis für ihr Produkt erhalten wollen.

Viel Spaß beim Lesen wünschen

Dr. Ralf Kindervater

und das Redaktionsteam der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH





▶ Editorial	<b>3</b>
▶ Inhalt	<b>4</b>
▶ <b>Aktuelles</b>	<b>5</b>
5 Jahre Spitzencluster	
micro-biolytics GmbH – industrielle Anwendungen der AquaSpec™-Technologie	
Ein DNA-Cracker aus Ulm für sauberes Trinkwasser	
HDC – Moderne Wirkstoffforschung am traditionsreichen Standort	
Schneller Nachweis von Biomolekülen in Blut	
▶ <b>Schwerpunkt</b>	<b>6</b>
Sucht: Neue Konzepte für ein altes Problem	<b>11</b>
Kommentar	
▶ <b>Wirtschaft</b>	<b>12</b>
BARK CLOTH_europe: Ressourcenschonend erfolgreich	
▶ <b>Wissenschaft</b>	<b>14</b>
In-vitro-Modelle für die Parkinson-Forschung	<b>16</b>
Synthetische Nanopartikel als Mini-Wirkstoffkapseln in der Tumorthherapie	
▶ <b>Im Gespräch</b>	<b>18</b>
Wie kommen die Preise für Innovationen im Gesundheitsmarkt zustande?	
▶ <b>Biotech &amp; Schule</b>	<b>20</b>
MBA – ein Abschluss mit Zukunft	<b>21</b>
MTZ®-BIOPRO-Schülerpreis 2014	
▶ <b>BIOPRO aktuell</b>	<b>22</b>
Das BioFabNet	<b>23</b>
Koordinierungsstelle für Telemedizin	
▶ <b>Impressum</b>	<b>23</b>



### 5 Jahre Spitzencluster

Im Rahmen der BioRN Annual Conference 2014 blickte am 27. Mai 2014 der Biotech-Cluster Rhein-Neckar zurück auf fünf Jahre Spitzenclusterförderung und lieferte darüber hinaus neue Denkanstöße für die zukünftige Entwicklung deutscher Spitzenstandorte. Die Unabhängigkeit von Risikokapital bei kleineren und mittleren Biotech-Unternehmen der Region zu erhöhen, war eines der Ziele, die 2008 nach dem Gewinn des Spitzencluster-Wettbewerbs formuliert wurden. Die vom Geschäftsführer der BioRN Cluster Management GmbH, Dr. Christian Tidona, präsentierten Zahlen zeigen, dass dies gelungen ist: Der Umsatz von 20 geförderten Unternehmen konnte von 29,7 Millionen Euro um 58% auf 46,8 Millionen Euro gesteigert werden. Darüber hinaus entwickelte sich auch die Jobsituation positiv.

### micro-biolytics GmbH – industrielle Anwendungen der AquaSpec™-Technologie

Bereits seit Jahrzehnten werden in der wissenschaftlichen Forschung spektroskopische Methoden eingesetzt, um vielfältige Informationen über chemische Stoffe und Stoffgemische sowie deren Reaktionsprozesse zu gewinnen. Der micro-biolytics GmbH aus Esslingen ist es gelungen, durch Zusammenführung innovativer Technologien ein neues spektroskopisches Verfahren zu entwickeln. Mit dessen Hilfe können Messungen in wässrigen Proben mit hoher Genauigkeit und Nachweisempfindlichkeit erzielt werden. Das patentierte AquaSpec™-Messverfahren basiert auf einem infrarot-spektroskopischen Nachweisverfahren und nutzt den nachweisstärksten, mittleren Bereich (MIR) des Infrarotlichts in Transmission (Durchstrahlung eines Mediums mit Licht). Da nahezu jede Substanz mit Infrarotstrahlung in Wechselwirkung tritt, können mittels der AquaSpec™-Technologie alle relevanten Informationen einer Probe (dazu zählen große Moleküle wie zum Beispiel Proteine sowie auch kleinere wie Cholesterin) gleichzeitig während einer einzigen Messung erfasst werden.

### Ein DNA-Cracker aus Ulm für sauberes Trinkwasser

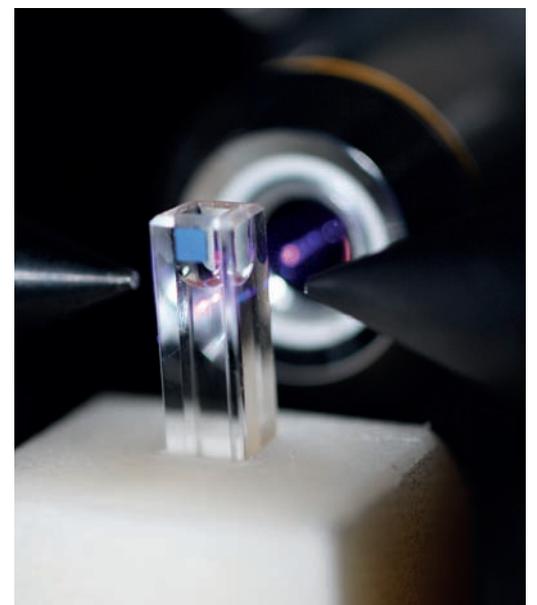
Nach aktuellen WHO-Zahlen fehlt 768 Millionen Menschen der Zugang zu keimfreiem Trinkwasser. Der sogenannte DNA-Cracker enthält ein kleines Desinfektionssystem, das mit einer neuartigen UVC-LED und einem kleinen Ultraschall-Generator ausgestattet ist und dank Solarzelle nebst Akku jederzeit kleinere Wassermengen desinfizieren kann. Das vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie geförderte ZIM-Verbundprojekt DNA-Crack möchte bis 2015 den Labortypen des DNA-Cracker zum marktreifen Prototypen entwickeln. Kleinfamilien, die in abgelegenen Regionen ohne Wasseranschluss und Energieversorgung leben, sollen mithilfe des DNA-Crackers fünf Liter Wasser pro Stunde entkeimen können. Die größten Herausforderungen stehen dem DNA-Cracker jedoch noch bevor. Das System muss den praktischen Härtest bestehen, unter extremen Klimabedingungen stark verschmutztes Wasser Tag und Nacht sicher zu desinfizieren.

### HDC – Moderne Wirkstoffforschung am traditionsreichen Standort

Die Hit Discovery Constance GmbH (HDC) macht sich im Auftrag von akademischen Institutionen und der Pharmaindustrie auf die Suche nach neuen Wirkstoffkandidaten. Seit 2014 bietet das Unternehmen auf dem Campus Konstanz Screening- und Substanzlogistik-Dienstleistungen für die Wirkstoffforschung an und unterstützt damit den Transfer von der Grundlagenforschung zur Produktentwicklung. Zwischen der akademischen Wirkstoffforschung und der industriellen Medikamentenentwicklung liegt häufig eine große Kluft, die verhindert, dass neue Forschungsergebnisse zu neuen Medikamenten führen. „Genau an dieser Lücke zwischen Forschung und Industrie setzt HDC an“, erklärt Dr. Jan Eickhoff, Geschäftsführer von HDC. Das Unternehmen ist spezialisiert auf „Hit Discovery“, also die Entdeckung von Treffern für Wirkstoffkandidaten, einem sehr frühen Prozess in der Medikamentenentwicklung.

### Schneller Nachweis von Biomolekülen in Blut

Im Mittelpunkt der klinischen Diagnostik steht der Wunsch, Krankheiten frühzeitig zu erkennen und die Therapie besser auf den Patienten abzustimmen. Doch trotz fortschreitender Entwicklung ist es bisher recht aufwendig, die gewünschten Marker nachzuweisen. Zur genauen quantitativen Analyse müssen die Mediziner das Blut in mehreren Arbeitsschritten reinigen und dann die gesuchten Marker von den übrigen Molekülen trennen. Forscher der Projektgruppe für Automatisierung in der Medizin und Biotechnologie PAMB des Fraunhofer-Instituts für Produktionstechnik und Automatisierung IPA in Mannheim haben jetzt eine One-Step-Analyse entwickelt: „Unser Ziel ist es, in Blut oder in anderen Patientenproben wie Urin schnell und zuverlässig Biomoleküle nachzuweisen, die auf eine Krankheit hindeuten“, erläutert Christian Reis, Gruppenleiter für Bioprozesstechnik am IPA. „Mit unserer Methode können wir das Signal-Hintergrund-Verhältnis so verbessern, dass wir einzelne Moleküle auch in Blut erkennen können“, sagt Reis. Mit den neuen Verfahren lassen sich nicht nur zahlreiche Biomoleküle wie Proteine nachweisen, sondern auch Nukleinsäuren, die auf eine Infektion hindeuten.



Mit oszillierenden magnetischen Partikeln lässt sich die Konzentration von Biomolekülen in einer Probe sichtbar machen. (Foto: PAMB / Fraunhofer IPA)

# SUCHT

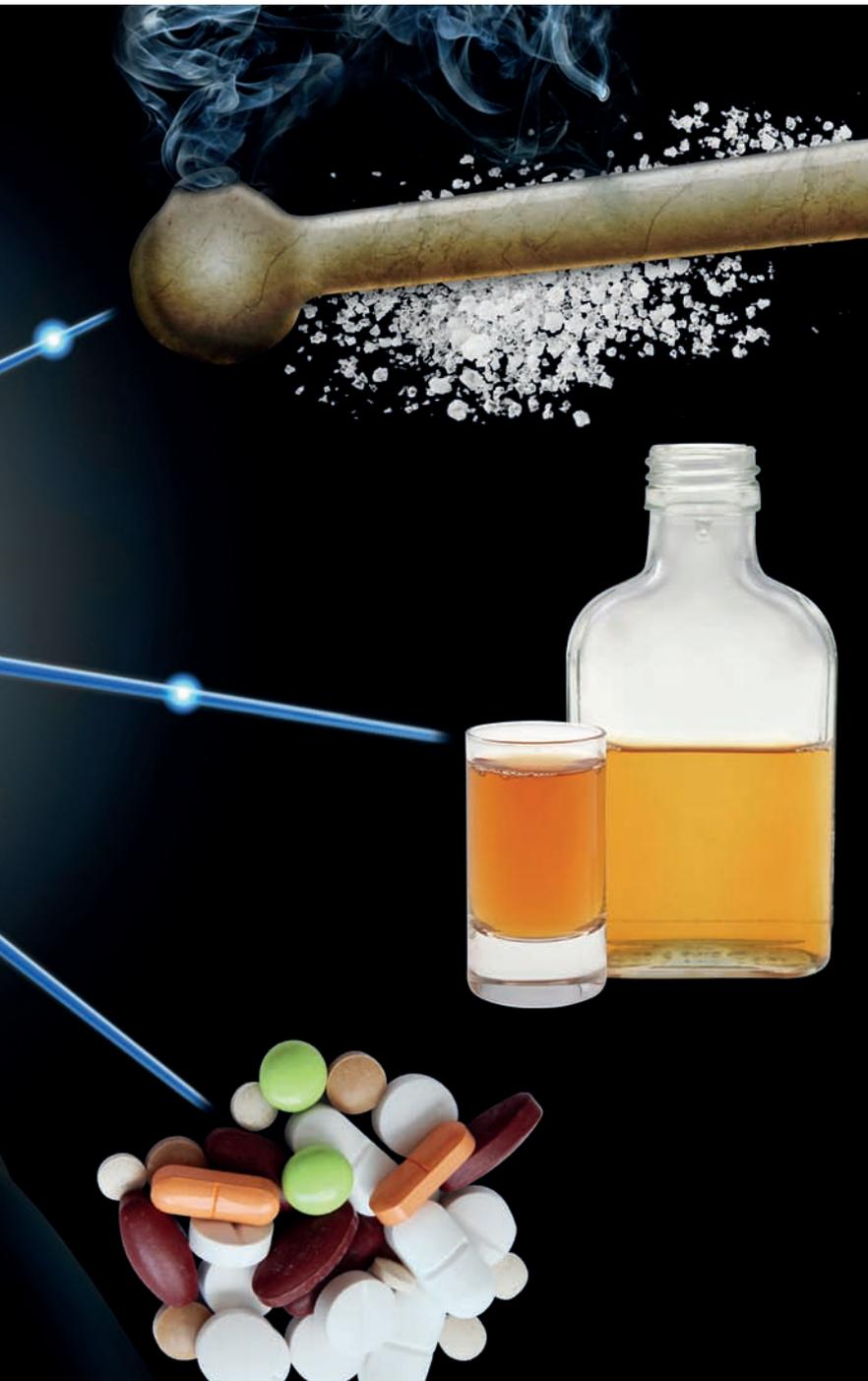
## NEUE KONZEPTE FÜR EIN ALTES PROBLEM



Die moderne neurobiologische Forschung hat gezeigt, dass dem Suchtverhalten gemeinsame Prozesse im Gehirn zugrunde liegen. (Konzept der Montage: Kindervater, Pott, Grüninger / BIOPRO, grafische Umsetzung: Designwerk Kussmaul; Fotos: tpx / Fotolia.com, Constantinos / Fotolia.com, Sashkin / Fotolia.com, pressmaster / Fotolia.com, Otto Durst / Fotolia.com, nikkytok – Fotolia.com, Naeblys – Fotolia.com, BIOPRO)

So vielfältig die Sucht erzeugenden Stoffe und Verhaltensweisen sind, so verschieden sind ihre Auswirkungen auf Gesundheit und Persönlichkeit des Süchtigen. Die moderne neurobiologische Forschung hat aber auch gemeinsame Prinzipien der Entstehung und Aufrechterhaltung von Sucht aufgezeigt, die als Ansatz für neue Strategien zur Prävention und Therapie und zur Vermeidung von Rückfällen dienen können.

Die Menschen sind seit Jahrtausenden enorm kreativ darin, Mittel und Wege zu finden, um sich zu berauschen. Im Gilgamesch-Epos, der ältesten bekannten Dichtung der Welt, trinkt Enkidu, der göttliche Begleiter des Helden, fünf Krüge Bier, spürt ein inniges Behagen und wird zum Menschen. Vom übermäßigen Konsum führt der Weg über die Gewöhnung zur Sucht; der Wunsch nach „innigem Behagen“ wird durch ein zwanghaftes Bedürfnis nach der Droge abgelöst. Kennzeichnend für die Sucht sind das Verlangen („Craving“) nach dem Objekt der Abhängigkeit, der Verlust der Kontrolle über den Beginn, die Beendigung und die Menge des Gebrauchs sowie das fortwauernde Festhalten an der Droge trotz offensichtlicher gravierender



gesundheitlicher und/oder sozialer Auswirkungen (Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation). Sucht wird heute nicht mehr als Zeichen fehlender Moral oder Willensschwäche aufgefasst, sondern als eine chronische Krankheit, durch die Strukturen und Funktionen im Gehirn verändert werden und für die entsprechende Therapien gesucht werden müssen.

### **Tabak und Alkohol sind die bedeutendsten Drogen**

Es gibt eine enorme Vielfalt unterschiedlicher Stoffe und Verhaltensweisen, die süchtig machen. Ständig kommen neue hinzu. Die

häufigsten und bekanntesten sind: Alkohol, Tabak, Heroin und andere Opioide, Cannabis, Kokain, natürliche oder synthetische Halluzinogene (zum Beispiel Mescaline oder LSD), Aufputschmittel (Amphetamine wie zum Beispiel Ecstasy), Beruhigungs- und Schlafmittel (wie die Benzodiazepine).

Tabak und Alkohol stehen mit weitem Abstand an erster Stelle in der Erzeugung von Sucht. Der Umgang mit diesen legalen Drogen ist wegen ihrer weitgehenden gesellschaftlichen Akzeptanz besonders schwierig. Den Alkohol umweht der Dunst des Volkstümlichen, und das Zigarettenrauchen gilt unter Jugendlichen, der gefährdetsten Bevölkerungsgruppe, vielfach immer noch als „cool“, auch wenn die Erfolge durch Aufklärung, Präventivmaßnahmen und Regulierungen im Kampf gegen die mächtigen Interessengruppen Hoffnung geben. Zweieinhalb Millionen Tote gehen jährlich weltweit auf das Konto der schädlichen Auswirkungen von Alkohol. Das sind fast vier Prozent aller Todesfälle weltweit – mehr, als durch HIV/AIDS, Tuberkulose oder durch Gewalt verursacht werden (Global status report on alcohol and health. World Health Organization, 2011).

Im letzten Jahrzehnt hat die Zahl der Personen, die an Spielsucht und suchtartigen Essstörungen leiden, besorgniserregend zugenommen. Äußere Ursachen für diese Abhängigkeiten sind einerseits die immer weiter verbreiteten Geldspielautomaten, an denen der Staat kräftig mitverdient, andererseits die Einflüsterungen und Vorbildfunktionen aus Medien, der Unterhaltungs- und der Werbebranche. Im Einzelnen sind die Auswirkungen der Stoffe so verschieden wie ihre Chemie; manche Drogen zerstören Gesundheit und Persönlichkeit in kurzer Zeit, andere wirken schleichend über Jahrzehnte. Entsprechend unterschiedlich müssen Präventions- und Therapieprogramme angelegt sein.

### **Gemeinsame Prinzipien**

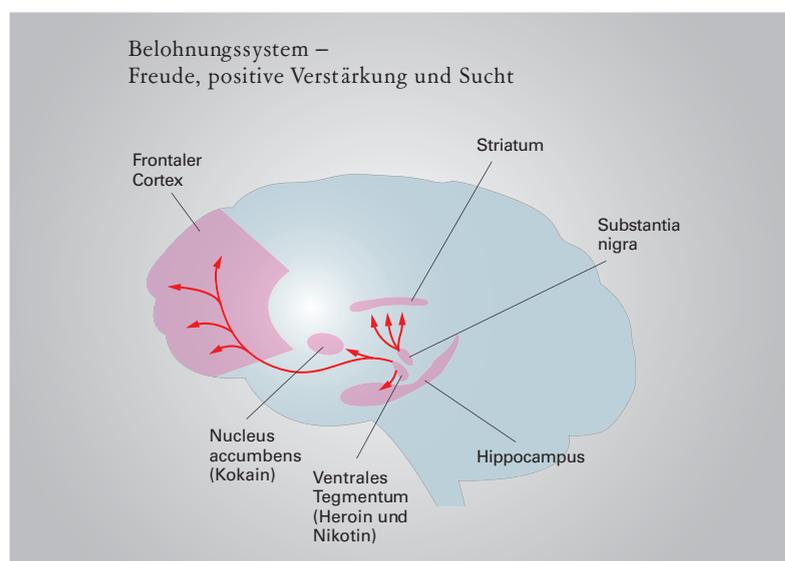
Die moderne neurobiologische Forschung hat gezeigt, dass dem Suchtverhalten bei aller Unterschiedlichkeit im Einzelnen gemeinsame Prozesse im Gehirn zugrunde liegen. Diese sind auch bei vielen Tieren wirksam; einen Großteil unseres heutigen Wissens verdanken wir tierexperimentellen Untersuchungen, die anschließend auf den Menschen übertragen wurden.

In groben Zügen lassen sie sich folgendermaßen zusammenfassen: Ebenso wie gutes Essen, Sex, Geldgewinn oder Spielerfolge bewirken Drogen die Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin im Belohnungssystem des Gehirns, zu dem der Nucleus accumbens, der Hippocampus und die Amygdala (Mandelkern) gehören. Der N. accumbens ist für die Glücksgefühle verantwortlich, im Hippocampus werden Erinnerungen gespeichert, wie die Befriedigung zustande kam, und die Amygdala erzeugt auf bestimmte Reize hin eine konditionierte Antwort. Dopamin interagiert auch mit dem für erhöhte Erregbarkeit verantwortlichen Neurotransmitter Glutamat; dadurch entsteht im Gehirn eine Verknüpfung zwischen

lebenswichtigen Aktivitäten, wie zum Beispiel Nahrungsaufnahme oder Sex, einerseits und Glücksgefühlen und Belohnung andererseits. Sucht erzeugende Reize überschwemmen den N. accumbens mit Dopamin – umso mehr, je höher die Dosis ist und je schneller sie aufgenommen wird. Das Gehirn passt sich daran, indem es die Wirkung von Dopamin auf das Belohnungssystem abschwächt. Um dies zu erreichen, werden die Dopaminrezeptoren eliminiert. Das Glücksgefühl, das der Abhängige in der Droge sucht, wird immer schwächer, und er reagiert darauf mit einer höheren Dosis, um den gleichen „Kick“ wie früher zu verspüren – ein Effekt, den man als „Toleranz“ bezeichnet. Die Freude an der Droge versiegt schließlich ganz; die Erinnerungen aber bleiben erhalten und äußern sich im Drang, die früheren Glücksgefühle im Drogenkonsum wiederzufinden. Auch der Lernprozess (die Konditionierung) bleibt bestehen: Die im Hippocampus und in der Amygdala gespeicherten Informationen über die mit dem begehrten Stoff assoziierten Situationen lösen intensives Verlangen aus, wann immer die Person mit einem entsprechenden Umweltreiz konfrontiert wird. Dieses Verlangen kann auch noch nach Jahren erfolgreicher Abstinenz wieder erwachen und zum Rückfall führen.

### Opioid-Antagonisten gegen süchtiges Verlangen

Um diesem Verlangen Einhalt zu gebieten, arbeitete das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim an einem Medikament zur Behandlung der Sucht. Im Jahr 2013 haben Prof. Dr. Karl F. Mann und Kollegen die Ergebnisse einer internationalen klinischen Studie publiziert, die zur Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für das erste neue Medikament nach 15 Jahren zur Behandlung von Alkoholismus geführt hat. Wie Mann als Leiter der Studie betont, geht die Verwendung des Wirkstoffs Nalmefen mit einem Paradigmenwechsel zur Therapie dieser Krankheit einher. Ziel dieser Studie war nicht die völlige Abstinenz, sondern eine wesentliche Reduktion des Alkoholkonsums und die Vermeidung von Exzessen.



Der Nucleus accumbens ist das Zentrum des menschlichen Belohnungssystems.  
 (Foto: verändert nach [www.dasgehirn.info](http://www.dasgehirn.info))

### Die Entdeckung des Endorphin-Systems

Bei Nalmefen handelt es sich nicht um einen neuen Wirkstoff, sondern um eine neue Anwendung. Bereits vor 40 Jahren wurde Nalmefen als Gegenmittel (Antidot) bei Überdosierungen durch Opiate eingesetzt. In der Sucht-Notfallmedizin konnte sich Nalmefen aber nicht gegen den Opioid-Antagonisten Naloxon durchsetzen, und Bayer gab die Produktion schließlich auf.

Die Entdeckung der Opioid-Rezeptoren 1973 durch den amerikanischen Neurowissenschaftler Solomon Snyder hatte weitreichende Folgen. Zwei Jahre später fanden Hans Kosterlitz und John Hughes in Schottland körpereigene Opioid-Peptide, die an diese Rezeptoren binden können: die Endorphine. Das sind Neurotransmitter, die als natürliche Schmerzmittel schmerzhafte Reize blockieren und ähnlich wie Morphin ein Gefühl von Wohlbehagen bereiten. Endorphine sind aber keine Alkaloide wie Morphin und andere Opiate, sondern komplexe, aus Aminosäureketten aufgebaute Peptide. Sie werden vom Hypothalamus im Gehirn freigesetzt und regulieren die Aktivität der Hirnanhangdrüse (Hypophyse).

### Opioid-Antagonisten gegen Alkoholismus

Die Bindung von endogenen Endorphinen oder exogenen Opiaten wie Heroin an die Opioid-Rezeptoren im Gehirn bewirkt eine heftige Ausschüttung von Dopamin und aktiviert das mesolimbische Belohnungssystem und damit das Verlangen nach mehr Stoff für das Wohlbefinden. Durch Blockierung der Rezeptoren mithilfe von Opioid-Antagonisten soll dieser Effekt auf das Belohnungssystem und damit das süchtige Verlangen unterbunden werden. Mit dem zu diesem Zweck entwickelten Medikament Naltrexon sind die Erfolge einer Enthaltungstherapie bei Opioid-Abhängigen allerdings bescheiden. Stattdessen kann Naltrexon wirksam in der Rückfallprophylaxe von Alkoholkranken eingesetzt werden.

Ein großes Problem besteht darin, wie Professor Mann vom ZI betont, dass sich überhaupt nur zehn Prozent der etwa zwei Millionen Alkoholabhängigen in Deutschland auf eine fachgerechte Therapie einlassen. Auch wenn völlige Abstinenz für die meisten Alkoholkranken sicher am besten wäre, können oder wollen sich sehr viele Betroffene kaum vorstellen, dass sie in der Zukunft ganz auf das Vergnügen des Trinkens verzichten sollen. Andere haben wegen immer wiederkehrender Rückfälle resigniert. Mit dem neu zugelassenen Medikament Nalmefen hoffen die Suchtforscher, auch Alkoholabhängige für die Therapie zu gewinnen, für die das Ziel vollständiger Entzug eine zu hohe Hürde ist, um einzusteigen. Nalmefen ist in Struktur und Aktivität dem Naltrexon ähnlich, wird aber nicht wie dieses zur Entwöhnung eingesetzt, sondern zur allmählichen Reduktion des Alkoholkonsums.

Nalmefen wirkt dem Verstärkereffekt entgegen, der durch Alkohol über den endorphinaktivierten Opioid-Rezeptor auf die mesolimbische Dopamin-Ausschüttung ausgeübt wird. In der von Mann geleiteten,



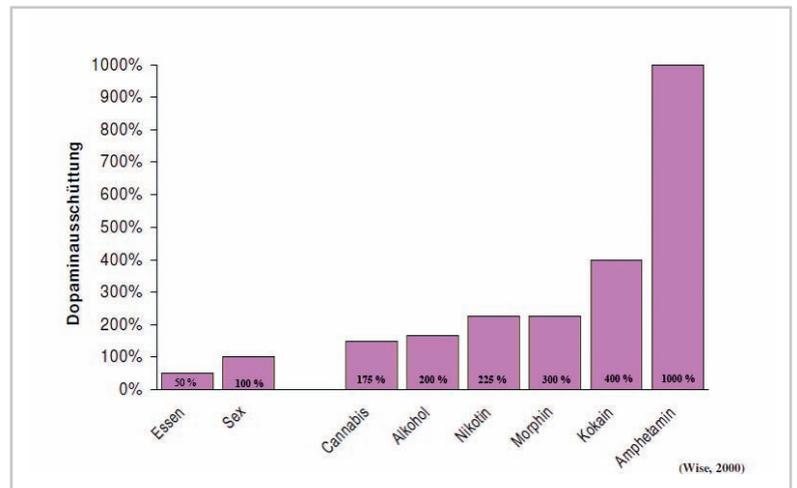
placebokontrollierten klinischen Studie waren die Patienten gebeten worden, die Tabletten immer dann einzunehmen, wenn ein Anlass zum Trinken bevorstand. Dadurch sollte verhindert werden, dass ein anfangs mäßiger Alkoholkonsum im Exzess endete. Nicht immer konnte Nalmefen die Alkoholexzesse verhindern, aber ihre Häufigkeit nahm um 40 bis 60 Prozent ab. Die EMA hat das Medikament zugelassen für die „Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet“; es sollte aber nur zusammen mit einer ständigen psychosozialen Unterstützung verschrieben werden.

Im Rahmen der sogenannten PREDICT-Studie konnte Prof. Dr. Michael Berner, Suchtforscher am Universitätsklinikum Freiburg, gemeinsam mit Forschern aus Mannheim und Tübingen zeigen, dass neben der Wichtigkeit der Medikamente auch die Psychotherapie eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg spielt. In der Studie erhielten die Teilnehmer das Medikament Acamprosat, das Calciumsalz von N-Acetylhomotaurinat, beziehungsweise ein Placebo. Von den Patienten, die mit Acamprosat behandelt wurden, blieben 33 Prozent durchgehend abstinent. Allerdings war der Placeboeffekt mit 21 Prozent abstinenten Alkoholikern fast genauso hoch. Da die Abbruchquote mit 50 Prozent in der Studie recht hoch war, ist anzunehmen, dass eine langfristige Abstinenz mit Medikamenten allein nicht erreichbar ist. Berners Ansatz ist daher, den Patienten zusätzlich zur Medikation individuelle Psychotherapie anzubieten. „Bei der Suchtentstehung ist klar, dass wir nicht rein biologische Wesen sind“, betont er, „Verhalten und Sozialisation sind ebenfalls entscheidend.“

In der Studie bekam nach einem Rückfall eine Hälfte der Patienten nur die Pharmakotherapie und eine Hälfte zusätzlich eine persönlich abgestimmte Psychotherapie angeboten. Obwohl statistisch für die gesamte Studiengruppe kein signifikanter Effekt der Psychotherapie zu verzeichnen war, zeigte sich, dass das Rückfallrisiko derjenigen, die die Psychotherapie auch wirklich antraten, geringer war als bei den restlichen Teilnehmern. So kann, wenn man alle Teilnehmer, die eine Psychotherapie erhalten haben, mit denen vergleicht, die an keiner Psychotherapie teilnahmen, eine statistische Signifikanz festgestellt werden (As-treated-Analyse). Hier ist laut Berner die starke Motivation, das Investieren in die eigene Krankheit, der ausschlaggebende Faktor für den Erfolg. „Der Aspekt ‘wirklich Wollen’ ist ganz entscheidend“, meint er, „das ist bei aller Medikation der weitaus größte Teil des Effektes.“ Darum plädiert er dafür, dass der psychotherapeutische Ansatz im Repertoire eines behandelnden Arztes fest verankert sein sollte – zumindest als Angebot. „Denn der Süchtige ist in seiner Biologie gefangen, aus der ihm jemand heraushelfen muss.“

### Alkoholismus: Ursachenforschung

Welche molekularen Grundlagen dem Alkoholismus zugrunde liegen, wird ebenfalls am ZI untersucht. Ohne Zweifel spielt das soziale Umfeld eine entscheidende Rolle, ob jemand alkoholsüchtig wird. Der große



Die Dopaminausschüttung im Gehirn ist beim Genuss von Suchtmitteln zum Teil um ein Vielfaches höher als bei natürlichen Belohnungsreizen. (Foto: verändert nach Wise, 2000)

Einfluss von Erbfaktoren wird jedoch durch epidemiologische Studien an Zwillingen und an adoptierten Kindern belegt. So tragen Kinder, deren leibliche Eltern Alkoholiker waren, die aber in Pflegefamilien ohne Alkoholmissbrauch aufwachsen, ein drei- bis viermal höheres Risiko als andere adoptierte Kinder, selbst alkoholsüchtig zu werden. Offensichtlich beruht die erbliche Komponente auf unterschiedlichen Ausprägungen und komplexen Wechselwirkungen verschiedener Gene; ein einzelnes hauptverantwortliches „Säufergen“ gibt es nicht. In dem vom Nationalen Genomforschungsnetzwerk (NGFN und NGFNplus) geförderten Kooperationsprojekt „Genetics of Alcohol Addiction“ zeigen Grundlagenforscher, Kliniker und Genetiker unter anderem anhand von Tierversuchen, genomweiten Assoziierungsstudien und neurologischen Untersuchungen am Menschen, wie Gendefekte und Umweltfaktoren in die Abhängigkeit führen können. Ein Ziel des interdisziplinären Ansatzes ist es, neue Wege zur Prävention und besseren medikamentösen Therapie des Alkoholismus zu finden. Sprecher des Forschungskonsortiums ist Prof. Dr. Rainer Spanagel.

### Bei Stress: Griff zur Flasche

Im Gegensatz zu Menschen, die Alkohol trinken, um ihre Stimmung zu heben, ist für Stresstrinker die Wirkung von Glutamat im Gehirn von besonderer Bedeutung. Glutamat ist einer der wichtigsten erregenden Neurotransmitter, der an den NMDA-Rezeptor der Empfängerzelle bindet, um diese zu aktivieren. Durch akute Alkoholfuhr werden die Rezeptoren blockiert, und die erregende Glutamatwirkung wird kurzfristig gedämpft, das Signal wird schwächer. Es findet eine kurzfristige angenehme Entspannung statt. Das Gehirn reagiert prompt: Aufgrund der blockierten Rezeptoren und des schwachen Signals beginnen die Senderzellen, erst recht viel Glutamat auszuschütten und vermehrt NMDA-Rezeptoren zu bilden, um das alte Gleichgewicht wiederherzustellen. „Das ist wie beim Autofahren“, sagt Berner, „bremst irgendwas den Wagen zu sehr, geben Sie reflektorisch mehr Gas.“ Kommt plötzlich kein Alkohol mehr, empfangen viele nun freie Rezeptoren viel Glutamat. Die Folgen sind eine sehr starke Signalübertragung sowie


 INFO

**Sucht in Deutschland:  
Fakten und Kommentare**

Die legalen Drogen, Alkohol und Tabak, verursachen unter allen süchtig machenden Stoffen die größten gesundheitlichen und volkswirtschaftlichen Schäden. Nach dem internationalen Diagnoseklassifikationssystem ICD-10 waren unter Erwachsenen zwischen 18 und 64 Jahren etwa 1,8 Millionen Alkoholabhängige und 5,6 Millionen Tabakabhängige. Die Zahl der Opfer übersteigt mit etwa 73.000 Alkoholtoten und 110.000 bis 140.000 Todesfällen durch Tabak die Zahlen aller anderen Drogentoten bei Weitem.

Die Zahl der von den illegalen Drogen Cannabis, Kokain und Amphetaminen Abhängigen wurde für 2012 in Deutschland auf ca. 320.000 geschätzt – mit einer sehr breiten Unsicherheitsmarge. Zur Heroinabhängigkeit gibt es keine neueren belastbaren Angaben; ältere Schätzungen kamen auf bis zu über 100.000. Nach Angaben des Bundeskriminalamtes starben 2013 durch illegale Drogen in Deutschland insgesamt 1.002 Personen, fast drei Viertel davon an Heroin.

In den letzten fünf Jahren hat sich die von der deutschen Polizei sichergestellte Menge an der hochgefährlichen synthetischen Droge Crystal Meth, einem Amphetamin, verzwanzigfacht. Auch die Partydroge Ecstasy hat nach jahrelangem Rückgang inzwischen wieder Konjunktur.

Medikamentenabhängigkeit ist vor allem bei älteren Personen verbreitet, besonders die Abhängigkeit von Schlaf- und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen. Die Zahlen schwanken zwischen 1,4 und 1,9 Millionen Betroffenen. Die Grauzone ist groß, da alle psychotropen Medikamente rezeptpflichtig sind und sie in den meisten Fällen trotz der Suchtproblematik legal verschrieben werden.

Über 260.000 Personen leiden nach Hochrechnungen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2012) an Spielsucht. Pathologische Essstörungen wie Magersucht und Bulimie werden vor allem bei Mädchen und jungen Frauen beobachtet; nach Angaben des Robert-Koch-Instituts sind davon über 20 Prozent der 11- bis 17-Jährigen betroffen.

Die Artikel zum Schwerpunkt finden Sie unter: <http://www.biopro.de/magazin/thema/09700/index.html?lang=de>

eine Übererregung, die sich in Unruhe, Zitterigkeit und anderen Entzugssymptomen zeigt. Um wieder eine erwünschte Dämpfung zu erreichen, muss immer mehr Alkohol getrunken werden.

Als Tiermodelle für Alkoholismus verwendet man häufig Ratten oder Mäuse, die leicht alkoholabhängig gemacht werden können. Auch Entwöhnung und Rückfälle lassen sich an ihnen gut untersuchen. Spanagel und seine Mitarbeiter zeigten, dass Stress, konditionierte Reize oder auch kleine Alkoholproben die alkoholsüchtigen Nager nach der Entwöhnung wieder rückfällig werden ließen.

**Glucocorticoide als Botenstoffe**

Zur Erforschung der Ursachen von Stress und Alkoholabhängigkeit untersuchten die Mannheimer Forscher transgene Mäuse mit einem Defekt im CRHR1-Gen. Dieses Gen codiert für einen Rezeptor des Corticotropin freisetzenden Hormons (CRH), das vom Hypothalamus ausgeschüttet wird und eine Signalkette aktiviert, die unter anderem die Synthese und die Freisetzung von Glucocorticoiden, wie zum Beispiel Cortisol, reguliert. Unter Normalbedingungen waren sowohl die CRHR1-defekten Mäuse als auch die gesunden Kontrolltiere allenfalls Gelegenheitstrinker, die bei Wahlmöglichkeit eher Wasser als Alkohol tranken. Hielt man die Tiere aber unter Stress, erhöhte sich der Alkoholkonsum der CRHR1-defekten Mäuse um das Dreifache, bei den Kontrolltieren blieb er dagegen unverändert niedrig.

Dass dieses Gen wahrscheinlich auch das Trinkverhalten beim Menschen beeinflusst, legen Untersuchungen nahe, die Prof. Dr. Gunter Schumann (heute King's College London, UK) und sein Team am ZI an alkoholabhängigen Menschen durchgeführt hatten. Zwei Varianten im CRHR1-Gen sind in der Bevölkerung weit verbreitet. Personen, die eine der beiden Varianten aufwiesen, tranken im Durchschnitt zwar nicht häufiger als die anderen, dafür aber bei jedem Anlass wesentlich mehr.

In ihrer jüngsten Publikation haben Spanagel und Mitarbeiter zusammengefasst, was gegenwärtig über die Grundlagen des stress-induzierten Alkoholkonsums bekannt ist. So wirken Glucocorticoide im Nucleus accumbens als wichtige Botenstoffe für das Verlangen nach Alkohol unter Stress. Eine erhöhte Aktivierung von CRH in der Amygdala scheint für den stressinduzierten Rückfall verantwortlich zu sein.

**Alkoholprobleme bei gestörtem  
Tag-Nacht-Rhythmus**

Seit Langem ist bekannt, dass das Corticoidhormon-System tageszeitlich unterschiedlich aktiv ist. Zu den „Clock-Genen“, die den Tag-Nacht-Rhythmus steuern, gehört das an der Glucocorticoid-Regulation beteiligte PER2-Gen („period circadian clock 2“). Wie Spanagel und sein Team gezeigt haben, ist bei Mäusen mit defektem PER2-Gen der Schlaf-Wach-Rhythmus gestört. Diese Mäuse tranken,



## BIOPRO-Kommentar zum Thema: Suchtforschung

Obwohl es zahlreiche Arten von Sucht gibt, spielt bei den verschiedenen Formen der Abhängigkeit immer der Neurotransmitter Dopamin eine entscheidende Rolle. Er erregt das menschliche Belohnungssystem im Gehirn, das zum Beispiel durch Erfolgserlebnisse oder auch ein gutes Essen aktiviert wird. Die meisten Suchtmittel wirken jedoch intensiver und erhöhen daher die Motivation, mehr davon zu bekommen. Die häufig durch Stress induzierte Sucht kann, abhängig vom gesellschaftlichen Umfeld, ein schleichender Prozess sein, wie zum Beispiel bei der Internet- oder der Glücksspielsucht. Oder aber auch ein radikaler Prozess, bei dem schon nach einmaligem Konsum einer pharmazeutisch wirkenden Droge die ultimative Suchtspirale einsetzt.

Lange Zeit war das Thema Sucht ein Tabuthema. Doch das volkswirtschaftliche Schadenspotenzial wird massiv unterschätzt, und so ist es an der Zeit, dass wir uns von diesem Tabu lösen. Das Stichwort lautet in diesem Fall: Prävention. Innerhalb der klassischen Präventionsstufen beginnt die Präventionsstufe 1 vor dem „Erwerb“ einer Sucht und beinhaltet Aufklärung und die Enttabuisierung. Im Gegensatz dazu wäre bei der gedachten Präventionsstufe 3, im Fall einer massiven Abhängigkeit

zum Beispiel von Heroin, die Drogensubstitution mit zum Beispiel Methadon eine angezeigte Therapiemöglichkeit. Doch der wichtige Schritt, dem bisher zu wenig Aufmerksamkeit zuteilgeworden ist, ist der Schritt dazwischen: Wenn der Mensch der Droge nicht bereits total verfallen ist, sondern es noch Hoffnung auf Entzug und Heilung gibt. Hier könnten Medikamente eingesetzt werden, um zum Beispiel das Verlangen nach der Droge zu reduzieren. Doch der Weg zu diesen Medikamenten erfordert eine koordinierte Suchtforschung. Dazu gehören spezifische Fördermittel sowie vereinfachte und günstigere Zugangsvoraussetzungen. Denn damit könnten die Medikamente gesundheitsökonomisch einen anderen Stellenwert erlangen. Zum einen würde der Pharmaindustrie ein Anreiz geboten, sich mit solchen Medikamenten auseinanderzusetzen, zum anderen würde man den extremen volkswirtschaftlichen Schaden, ausgelöst durch die vielfältigen Suchtformen in unserer Gesellschaft, minimieren.

Um aber Suchtphänomene frühzeitig zu erkennen und dagegen anzugehen, ist die Gesellschaft im Ganzen gefragt. Das Früherkennungssystem beinhaltet psychologische Betreuung am Arbeitsplatz sowie ein aufmerksames, sich kümmerndes Umfeld in Familie und Freundeskreis. Durch die Enttabuisierung des Themas könnte die heutige große Dunkelziffer entscheidend reduziert werden.

Herzlichst  
Ihr Dr. Ralf Kindervater

wenn man ihnen die Wahl zwischen Wasser und Alkohol ließ, viel mehr Alkohol als gesunde Kontrolltiere. Auch dieser Effekt ist vermutlich direkt mit dem beim Menschen vergleichbar.

Mäuse mit einem defekten PER2-Gen weisen einen höheren Glutamat Spiegel auf. Die Tiere sind sehr aufgeregt und trinken in diesem Zustand verstärkt Alkohol. Mit Acamprosat, dem Calciumsalz des N-Acetylhomotaurinat, konnten der Glutamat Spiegel sowie der Alkoholkonsum normalisiert werden. Bei Studien an Ratten zur Verbesserung des Anti-Craving-Medikaments machten Spanagel und seine Kollegen eine sensationelle Entdeckung: Laut der Studie interagiert N-Acetylhomotaurinat nicht mit Glutamatrezeptoren und ist offenbar auch sonst keine aktive psychotrope Substanz. Die beobachteten Wirkungen erfolgen anscheinend ausschließlich über das Calcium und können tatsächlich auch durch andere Calciumsalze ersetzt werden. Die bei Menschen beobachteten Anti-Craving-Effekte seien wahrscheinlich den durch die Medikamenteneinnahme bedingten erhöhten Calciumkonzentrationen im Blutplasma zuzuschreiben, vermuten die Wissenschaftler. Sie schließen daraus, dass „die Wirkungen von Acamprosat, die in mehr als 450 publizierten Originaluntersuchungen und klinischen Studien und an 1,5 Millionen behandelten Patienten beschrieben worden sind, möglicherweise auf Calcium zurückzuführen sind.“

### Glücksspiel- und Internetsucht

Verhaltenssuchte, wie Glücksspiel- oder Internetsucht, scheinen sich dagegen ganz anders zu manifestieren als Alkoholismus. So haben sich Mann und seine Mitarbeiter mit Unterstützung durch das Land Baden-Württemberg in den letzten Jahren intensiv mit diesem Problem beschäftigt. Auf Manns Initiative war 2009 die Spezialambulanz für Spielsüchtige am ZI eröffnet worden, eine der ersten ambulanten Einrichtungen dieser Art in Deutschland.

Auch bei der Entstehung von Verhaltenssuchten spielt das Belohnungssystem im Gehirn mit Endorphin- und Dopaminausschüttung eine entscheidende Rolle. Darauf deuten unter anderem die Wirkungen von Opioid-Antagonisten wie Naltrexon und Nalmefen bei der akuten Behandlung von Spielsucht hin. Wie bei allen Süchten sind außerdem Nervenbahnen aus bestimmten Regionen der Hirnrinde beteiligt, durch die im Gedächtnis gespeicherte frühere Erfahrungen einbezogen werden. In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit Jugendlichen, die sich exzessiv mit Videospiele beschäftigen, haben Mann und Kollegen Verdickungen des Nervengewebes in den Hirnarealen gefunden, die für erfolgreiches Videospiele besonders wichtig sind.

Dr. Ernst-Dieter Jarasch / BioRN, Stephanie Heyl / BioRegio Freiburg



Das Rindentuch wird traditionell gefertigt.  
(Foto: BCE)

## BARK CLOTH\_europe: Ressourcenschonend erfolgreich

Ökologisch, ökonomisch und sozial nachhaltig: dies ist das Unternehmen BARK CLOTH\_europe, das als einer der zehn Gewinner des LAUNCH System Challenge 2013 ausgezeichnet wurde. Mit einem Biowerkstoff vertreibt das Unternehmen eine Werkstoffinnovation, die in traditionellen afrikanischen Bearbeitungsprozessen hergestellt wird.

„Inneneinrichtungen und Textilien aus Baumrinde?“ – Viele Europäer sind vermutlich überrascht, wenn sie dies hören. Doch das Rindentuch ist ein ursprünglicher Werkstoff aus Afrika, der aus der Rinde einer ostafrikanischen Feigen-Art (*Ficus natalensis*), von den Einheimischen Mutuba genannt, gewonnen wird. Dass das traditionell gefertigte Rindentuch und die daraus entwickelten Biowerkstoffe einen Beitrag zu einer Bioökonomie leisten können,

zeigt die Auszeichnung des Unternehmens BARK CLOTH\_europe. Denn das südbadische Unternehmen und sein Biowerkstoff BARKTEX wurden mit dem LAUNCH System Challenge 2013 ausgezeichnet, der von der NASA, dem Unternehmen NIKE, der U.S. Agency for International Development (USAID) und dem U.S. State Department jährlich ausgelobt wird.

Der Biowerkstoff BARKTEX gilt damit als eine der interessantesten zehn Werkstoffinnovationen weltweit. Die im Jahr 2013 mit dem LAUNCH ausgezeichneten zehn Unternehmen und Innovationen haben laut der im Jahr 2010 ins Leben gerufenen Initiative das Potenzial, den Wohlstand der Menschen zu fördern, ganze Wirtschaftszweige in ein nachhaltiges System zu überführen, weltweit ein gerechtes Wirtschaftswachstum zu ermöglichen und die Ressourcen der Erde zu erneuern.

### Nachhaltige Wertschöpfungskette

Damit wurden auch die sozial nachhaltigen Produktionsstrukturen von BARK CLOTH\_europe (BCE) ausgezeichnet. „BARK CLOTH\_europe investiert und produziert dort, wo andere Unternehmen dies üblicherweise unterlassen: in Regionen mit



unzureichender Infrastruktur“, erklärt Oliver Heintz, der gemeinsam mit seiner Frau Mary Barongo das Unternehmen leitet. BCE produziert hauptsächlich in Dörfern und Kleinstädten in Uganda. Des Weiteren gibt es kleine Produktionsstätten in abgelegenen Regionen von Honduras, Papua-Neuguinea und dem brasilianischen Amazonasbecken.

Das Rindentuch wird in Uganda traditionell gefertigt. Die Rinde wird von den Bäumen geschält und anschließend von Hand bearbeitet. Insbesondere kleinbäuerliche Familien bauen den Mutuba an, denn er hat neben seiner verwertbaren Rinde noch weitere Vorteile. „*Ficus natalensis* stärkt das Waldgartenbau-Ökosystem und führt zu einer signifikant höheren Lebensmittelproduktion“, erklärt Heintz. Der Feigenbaum fungiert im Ökosystem als Schattengeber und bietet durch die schnell verrottenden Blätter ein natürliches Düngemittel. Seine weit verzweigten Wurzeln leiten Nährstoffe und Wasser aus tieferen Erdschichten an die Oberfläche und bieten einen guten Erosionsschutz. Die Bauern pflanzen zusammen mit den Feigenbäumen Kochbananen sowie Kaffee- und Vanillepflanzen an. „Biowerkstoff und Nahrungsmittelproduktion laufen damit komplementär“, sagt Heintz.

Die Veredelung des Rindentuchs findet in einer firmeneigenen Manufaktur statt, die jeweils maximal 100 Kilometer von Kleinbauern entfernt angesiedelt ist. „Damit haben wir eine dezentrale Fasergewinnung und Veredelung“, berichtet der Unternehmer.

### Vorteile gegenüber herkömmlichen Werkstoffen

Für die Produktion konnte für das traditionell gefertigte Rindentuch eine positive CO<sub>2</sub>-Bilanz nachgewiesen werden. Der Biowerkstoff BARKTEX kann eine neutrale Bilanz aufweisen. Ferner ist der Wasserverbrauch deutlich geringer als bei anderen Textilien wie etwa Baumwolle. Der Baum wächst extrem schnell. Nachdem er durch Triebstecklinge vermehrt wurde, kann nach drei Jahren die erste Ernte durchgeführt werden. Im Anschluss kann jährlich geerntet werden.

Welche Rolle kann der Holzwerkstoff nun im Vergleich mit herkömmlichen Werkstoffen wie Leder, Kunststoff und Holz einnehmen? „Es ist uns gelungen, ein in Manufaktur produziertes Naturfaserhalbzeug in die Industrie zu überführen“, erklärt Heintz. Das Unternehmen ist besonders im Bereich Innenausbau, Möbel und Lichtgestaltung erfolgreich. So gibt es Tapeten, Leuchtschirme und Schichtstofflamine zum Beispiel für Wandverschalungen. „BARK CLOTH befindet sich eher im mittleren bis höheren Preissegment und wird daher überwiegend im Hotelgewerbe und der Gastronomie sowie im Ladenbau eingesetzt“, berichtet Heintz.

Seit Kurzem ist das Unternehmen Partner in einem internationalen und interdisziplinären Wissensverbund der BASF. „In dem Verbund

konzentrieren sich die Forschungen darauf, BARKTEX als robustes, ressourcenschonendes und preisgünstiges Substitut für Leder einsetzen zu können. In Baden-Württemberg verfolgen wir in einer Kooperation mit dem Textilhilfsmittelhersteller CHT/BEZEMA aus Tübingen dasselbe Ziel“, erklärt der Werkstoffpionier, „jedoch mit einem gänzlich anderen Verfahren.“ Er rechnet damit, dass das Ledersubstitut in etwa sechs Monaten in kleineren Mengen auf den Markt kommt.

### Interdisziplinäres Denken ist gefragt

Auch im medizinischen Bereich hat der Werkstoff einige interessante Eigenschaften. Nach Erzählungen der einheimischen Bevölkerung wirkt das Latex von *Ficus natalensis* antiseptisch. Ferner ist bekannt, dass bis in die 50er-Jahre des letzten Jahrhunderts die Malariaverbreitung in der Region deutlich geringer war als heute. Afrikanische Wissenschaftler führen dies darauf zurück, dass die Menschen sich damals noch mit dem Rindentuch zudeckten. Denn die Tannine enthaltende Rinde wehrt die Stechmücke ab, die Malaria überträgt. „Wir verfügen jedoch über keine medizinische Kompetenz, sodass diese Ansätze bisher nicht weiterverfolgt wurden“, berichtet der Geschäftsführer.

Dass es schwer ist, zwischen den einzelnen Branchen zu vermitteln, weiß Heintz aus eigener Erfahrung. „BARKTEX ist als Schnittstelle von Holzwerkstoff zu Vlies ein untypisches Textil. So kommt es vor, dass sowohl Holztechnologien als auch Textilingenieure mit dem Werkstoff nichts anfangen können. Ferner mangelt es häufig an der Bereitschaft, sich mit traditionellen Produktionsprozessen auseinanderzusetzen, vermutet Heintz. Im Bereich der Textil-, Holz- und Polymerforschung fällt es dem Unternehmen daher auch schwer, Forschungsk Kooperationen zu finden. Die Auszeichnung mit dem LAUNCH System Challenge zeigt jedoch, dass es sich durchaus lohnen würde, in diese Richtung zu arbeiten, denn neben den aufgeführten Vorteilen im Bereich der Wertschöpfungskette ist der Vertrieb des Rindentvlieses auch rentabel. „Das Ganze ist ökonomisch sinnvoll, immerhin sind wir im 15. Unternehmensjahr“, so Heintz.

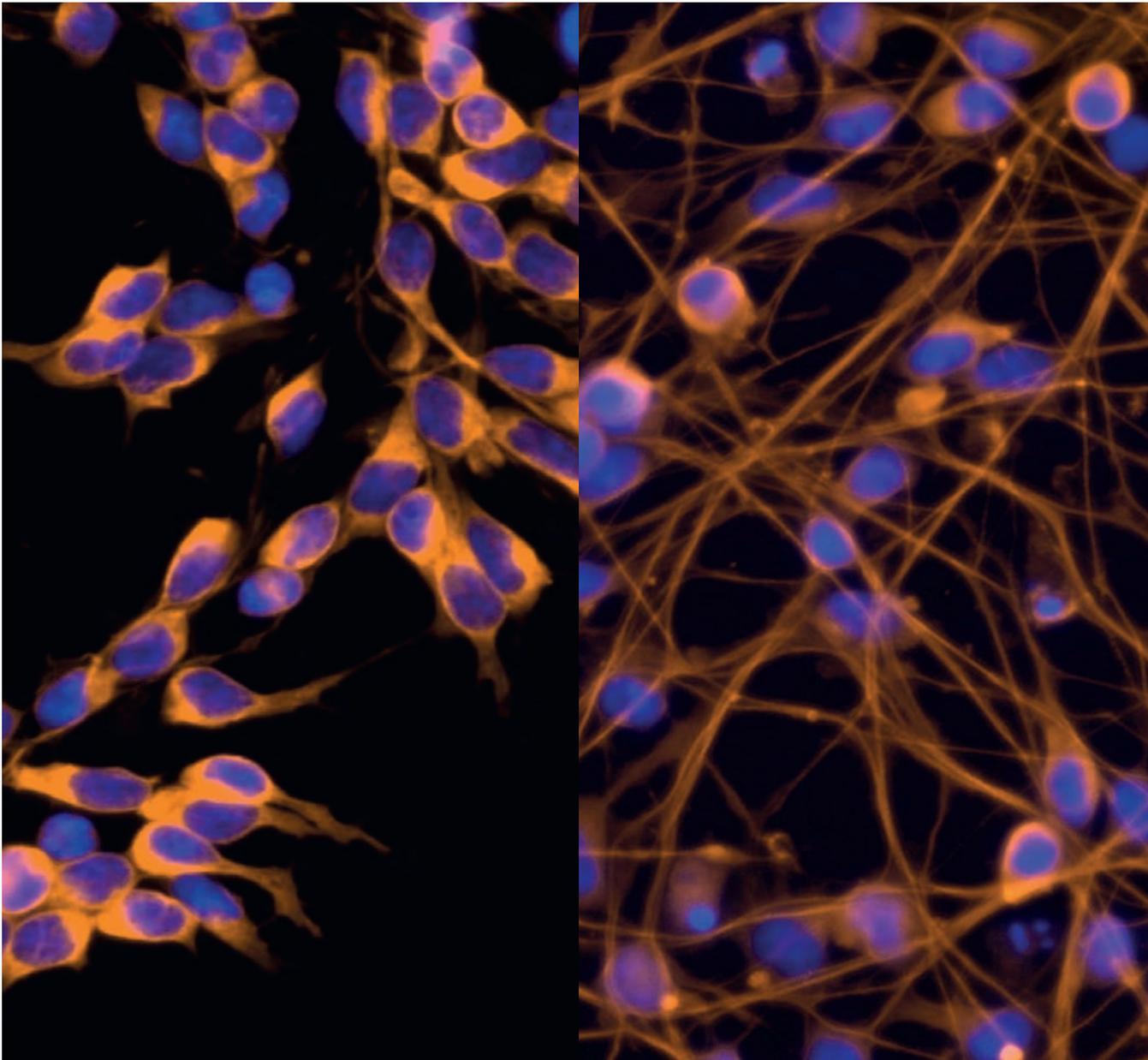
Dr. Ariane Pott / BIOPRO



### INFO

#### Weitere Informationen:

Oliver Heintz  
BARK CLOTH\_europe  
Gewerbestraße 9  
79285 Ebringen  
Tel.: +49 (0)700-BARKCLOTH  
E-Mail: barkcloth@barkcloth.de  
Internet: www.barktex.com



*LUHMES-Zellen im undifferenzierten Zustand als neuronale Vorläuferzellen (links) und als Netzwerk dopaminergener Neuronen nach der Differenzierung (rechts). (Foto: Stefan Schildknecht)*

## In-vitro-Modelle für die Parkinson-Forschung

Das Absterben von Dopamin produzierenden Nervenzellen ist als Auslöser der Parkinson-Krankheit bekannt, doch ist nicht eindeutig geklärt, wie es zu dieser selektiven Degeneration kommt. Dr. Stefan Schildknecht von der Universität Konstanz entwickelt darum menschliche Zellkultur-Modelle, mit denen bereits die frühen molekularen Vorgänge untersucht werden können, die bei einer Parkinson-Erkrankung ablaufen. Damit können auch neue Ansätze für die Parkinson-Therapie erforscht werden.

Wenn bei Parkinson-Patienten Symptome wie langsame, eingefrorene Bewegungen, Muskelstarre und Muskelzittern auftreten, ist die Krankheit bereits weit fortgeschritten. Die selektive Degeneration von Dopamin produzierenden Nervenzellen in einer bestimmten Region im Mittelhirn, der Substantia nigra, die die Krankheit charakterisiert, beginnt meist Jahrzehnte früher, ohne dass direkt Symptome auftreten. Erst wenn der Mangel an Dopamin so gravierend ist, dass die Substantia nigra ihre Rolle bei der Verarbeitung von Reizen an die Peripherie, zum Beispiel für eine Handbewegung, nicht mehr erfüllen kann, kommt es zur typischen Hemmung des Bewegungsapparates.

Die zentrale Frage in der Parkinson-Forschung, wie es zu dieser selektiven Degeneration der Dopamin-Neuronen in der Substantia nigra kommt, ist noch weitgehend unbeantwortet. Um den Ursachen der Erkrankung auf den Grund zu gehen,



entwickelt Dr. Stefan Schildknecht, Biologe am Lehrstuhl von Prof. Dr. Marcel Leist an der Universität Konstanz, In-vitro-Modelle zur Untersuchung von molekularen Vorgängen, die bei Parkinson-Patienten ablaufen. „Für die Forschung wird zuerst ein geeignetes Modell benötigt, das die Situation im menschlichen Gehirn möglichst exakt nachvollziehen lässt“, erklärt er. Ein Modellsystem, an dessen Etablierung Schildknecht beteiligt war, sind die sogenannten LUHMES-Zellen (LUnd HumanMESencephalic). Dabei handelt es sich um eine Zelllinie aus fötalen neuronalen Zellen, die immortalisiert wurden und in Kultur gezielt zu Neuronen mit dopaminergem Phänotyp differenziert werden können. „In nur einer Woche erhalten wir dabei eine homogene Kultur von menschlichen dopaminergen Neuronen, mit der molekularbiologische und biochemische Mechanismen der Parkinson-Erkrankung untersucht werden können“, erläutert Schildknecht.

## Alpha-Synuclein und oxidativer Stress – eine gefährliche Mischung

Mit Hilfe des LUHMES-Zellmodells versucht Schildknecht unter anderem, dem Protein  $\alpha$ -Synuclein (ASYN) und seiner Rolle in der Parkinson-Pathologie auf den Grund zu gehen. Das Protein ist ein wesentlicher Bestandteil von Aggregaten, den sogenannten Lewy-Körperchen, die im Gehirn von Parkinson-Patienten als charakteristisches Merkmal der Krankheit gefunden werden können. ASYN kommt zwar im gesamten Gehirn vor, ist aber besonders bei der Degeneration von Dopamin-Neuronen von Bedeutung, sodass sich die Frage stellt, welche Faktoren es gerade hier krankhaft werden lassen. „Aus der Literatur ist bekannt, dass oxidative Modifikationen die Aggregation und die Bindung von ASYN an Membranen beeinflussen können“, erklärt Schildknecht. Oxidative Modifikationen werden unter anderem durch freie Radikale verursacht, wie sie im Gehirn durch sogenannte Autooxidationsprozesse aus Dopamin entstehen.

## Nitrierung in betroffenen Gehirnregionen

Eine solche oxidative Modifikation ist die Nitrierung, also die Anknüpfung einer Nitro-Gruppe ( $\text{NO}_2$ ) an eines oder mehrere der vier Tyrosine in ASYN. „Im Gehirn kann die Nitrierung von ASYN meist im Zusammenhang mit einer Entzündungsreaktion beobachtet werden, wie sie regelmäßig in betroffenen Hirnregionen bei Parkinson-Patienten zu finden sind“, schildert er die Relevanz der Modifikation. Um den Effekt der Nitrierung auf die Aggregation von ASYN in vitro untersuchen zu können, stellt Schildknecht das Protein rekombinant her und behandelt es mit Peroxynitrit, einer reaktiven Stickstoff-Sauerstoff-Verbindung. „Das hat allerdings den Nachteil, dass die vier Tyrosine unterschiedlich stark nitriert werden und außerdem Peroxynitrit noch eine Reihe weiterer oxidativer Modifikationen in ASYN erzeugen kann, sodass der spezifische Effekt der Nitrierung nicht klar

erkennbar ist“, erläutert Schildknecht. Er arbeitet darum an der Herstellung von ASYN mit exakt einer definierten Nitrierung ohne weitere oxidative Modifikationen. „Dazu verwenden wir eine unnatürliche Aminosäure, 3-Nitrotyrosin, die bei der Produktion von ASYN in Bakterien mit gezielt verändertem genetischem Code an der gewünschten Stelle eingefügt werden kann“, erklärt er.

## Nitrierung als Ansatzpunkt für neue Therapien

Die gezielt modifizierten ASYN-Varianten sollen anschließend dazu eingesetzt werden, die Relevanz der Nitrierung für die Parkinson-Pathologie im Zellmodell zu erforschen. „Es gibt Hinweise darauf, dass nitriertes ASYN die Aggregation unmodifizierter ASYN-Moleküle fördert, indem es als Katalysator für den Prozess dient“, so Schildknecht. Um das zu testen, werden LUHMES-Zellen, die selbst bereits ASYN endogen exprimieren, mit rekombinant hergestelltem, nitriertem ASYN behandelt. Sollte nitriertes ASYN die Zusammenlagerung unmodifizierter ASYN-Moleküle bewirken, könnte ein gezielter pharmakologischer Wirkstoff, der eine Hemmung der Nitrierung im Gehirn verursacht, das Fortschreiten der ASYN-Pathologie verlangsamen.

Als Kandidat für ein Medikament mit diesem Wirkmechanismus hat Schildknecht das Antibiotikum Minocyclin untersucht, das im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen bei Patienten schon mehrmals eingesetzt wurde. „Mit rekombinantem ASYN konnten wir zeigen, dass Minocyclin ein sehr selektiver und potenter Hemmer der Tyr-Nitrierung ist, indem es sehr effizient mit Peroxynitrit interagiert“, erklärt Schildknecht. Auf der Suche nach neuen Medikamenten für die Parkinson-Therapie stellt die Inhibierung der Nitrierung damit einen vielversprechenden Ansatz dar.

Bettina Baumann / BioLAGO



## INFO

### Weitere Informationen:

Dr. Stefan Schildknecht, Priv.-Doz.

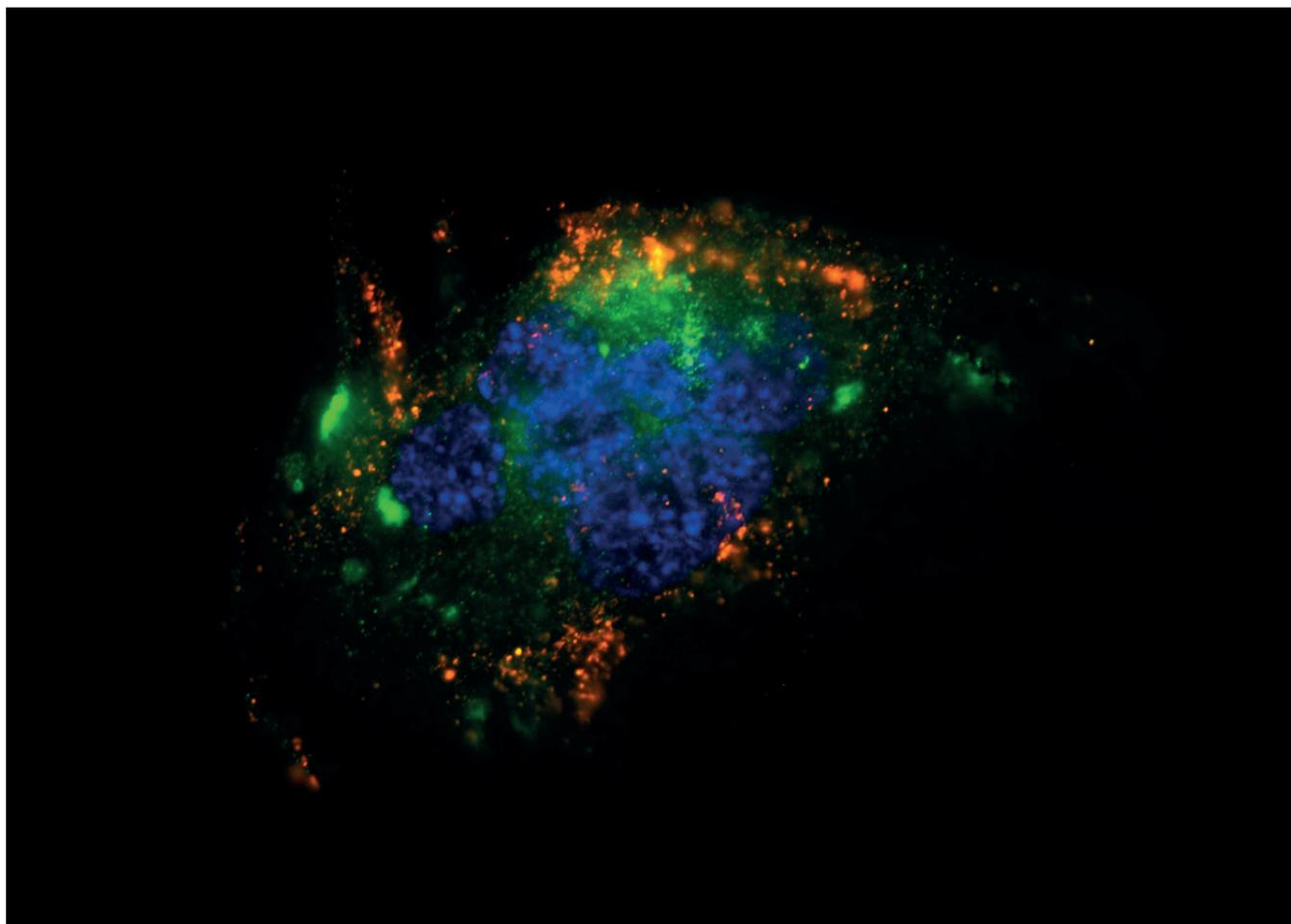
Universität Konstanz

78457 Konstanz

Tel.: +49 7531 88-5053

Fax: +49 7531 88-5039

E-Mail: [Stefan.Schildknecht@uni-konstanz.de](mailto:Stefan.Schildknecht@uni-konstanz.de)



*In Gefäßzellen mit Zellkernen (blau) überlappen PSS-Nanopartikel (rot) mit dem in Caveolae befindlichen Protein Caveolin (grün) und erscheinen dadurch orange. (Foto: Julia Voigt, Universität Freiburg)*

## Synthetische Nanopartikel als Mini-Wirkstoffkapseln in der Tumorthherapie

Wenig ist über Risiken und Gefahren der winzigen Partikel bekannt, wie sie in der Nanotechnologie eine Rolle spielen, da viele Anwendungen noch in der Entwicklung sind. Deshalb ist diese Technologie nicht unumstritten. Andererseits eröffnet sie auch vielversprechende Möglichkeiten, wenn es darum geht, künstliche Teilchen mit neuen Funktionalitäten auszustatten, um beispielsweise einen zielgerichteten Transport von Medikamenten im Körper zu optimieren oder eine schonende Art der Krebstherapie zu entwickeln. Die Chemikerin Julia Voigt ist Doktorandin bei Prof. Dr. V. Prasad Shastri am Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg. Sie hat eine Methode entwickelt, wie sich mit rein chemischen Mitteln eine biologische Struktur wie menschliche Endothelzellen adressieren lässt.

„Nanos“ ist griechisch und heißt „Zwerg“. Und zwergenhaft sind sie in der Tat, die Teilchen, auf die die Wissenschaftler der Nanotechnologie große Hoffnungen setzen. Bei den Nanopartikeln handelt es sich um Verbünde von wenigen bis zu einigen tausend Atomen oder Molekülen, die zusammen eine Größe von einigen hundert Nanometern nicht überschreiten. Die synthetischen Partikel werden während der Herstellung mit neuartigen physikalischen und chemischen Eigenschaften versehen.

In Sonnencremes, Deos und Zahnpasten, aber auch in Lebensmitteln wie Ketchup oder Salatdressing sind Nanoteilchen bereits enthalten. Eine besondere Bedeutung kommt der Nanotechnologie in der Medizin zu. Da sich Liposomen aufgrund der Durchlässigkeit der Gefäße speziell in Krebsgewebe anreichern, ist es interessant, liposomähnliche Nanoteilchen mit Merkmalen auszurüsten, die das kranke Gewebe schädigen können. Julia Voigt untersucht gemeinsam mit Jon Christensen und ihrem Doktorvater Prof. Dr. V. Prasad Shastri in ihrer Doktorarbeit, wie die Oberflächenchemie von Partikeln die Wechselwirkung mit Zellen beeinflusst. Sie geht dabei das Problem rein von der chemischen Seite her an.

### Das Geheimnis: fett und negative Ladung

Viele Versuche gibt es noch nicht, biologische Einheiten auf chemische Art anzusprechen. Die Chemikerin Julia Voigt



erklärt, wie es funktionieren könnte, eine Zellantwort hervorzurufen, ohne biologisch zu denken. „Sobald es um Zellen geht, beschäftigen sich damit normalerweise Biologen“, sagt sie, „und die denken sofort an Antikörper und komplizierte biologische Strukturen.“ Vielleicht geht es aber auch ganz anders, und eine nicht-biologische Sichtweise hilft, Probleme zu lösen. Die Frage ihrer Doktorarbeit, ob Nanopartikel aufgrund der chemischen Eigenschaften zwischen Zellen unterscheiden und an sie binden können, kann Voigt heute mit Ja beantworten.

Es sind bestimmte chemische Polymere, sogenannte Polystyrolsulfonate (PSS), die Voigt getestet hat und die den gewünschten Effekt zeigen. Es handelt sich um organische, aber synthetische Moleküle, und sie werden sogar von Endothelzellen aufgenommen. Der Aufbau des Gesamtpartikels ist nicht kompliziert: Es handelt sich um eine massive Fettkugel, in deren Innerem fettlösliche Substanzen gelöst werden können. Auf ihrer Oberfläche werden die PSS angeheftet, sodass sie nach außen sichtbar sind. Diese Oberflächenmodifizierung mit negativ geladenen Teilchen sorgt dafür, dass die Partikel besonders effektiv von der Zelle aufgenommen werden. Da die Zellmembran ebenfalls negativ geladen ist, können in lipophilen Regionen innerhalb von cholesterinreichen Bereichen (sogenannte Lipid Rafts) der Membran ganz spezielle Wechselwirkungen stattfinden. Positiv geladene Partikel würden vermutlich eine viel zu starke unspezifische Bindung hervorrufen und einen völlig anderen Effekt zeigen.

### Endozytose über Caveolae

Voigt konnte beobachten, dass Membran und Partikel sich trotz gleicher Ladungen nicht oder nur schwach abstoßen. Sie ist sich sicher, dass aufgrund einer hydrophoben Anziehung eine Art leichte Bindung entsteht. „Gleiches mag Gleiches“, so die Forscherin, „und so können unsere Partikel in bestimmten Caveolae-Regionen der Membran sozusagen mit ihr verschmelzen.“

Insbesondere in Membranen von Endothelzellen sind die trichterförmigen Einbuchtungen (Caveolae-Strukturen) sehr zahlreich. Es sind Spezialformen der Lipid Rafts, also lipidreiche Orte, in denen bestimmte Proteine wie das Caveolin gehäuft vorkommen und an denen vorzugsweise Substanzen endozytiert werden. Für Pathogene ist die Endozytose ideal, da die in Caveosomen (Endosomen, die in Caveolae-Bereichen entstehen) befindlichen Substanzen nicht unbedingt abgebaut werden.

Voigt konnte in Experimenten zeigen, dass die durch PSS negativ geladenen Fettpartikel tatsächlich stets im Bereich der Caveolae zu finden sind. Sie schlussfolgert, dass somit eine

gezielte Adressierung von Endothelzellen möglich ist. Des Weiteren untersuchte sie, wie sich freie Polystyrolsulfonat-Moleküle in Lösung mit Endothelzellen verhalten. Sie stellte fest, dass diese den Aufnahmemechanismus über Caveosomen für die anderen Nanoteilchen blockierten und nun nicht mehr endozytiert wurden. „Es ist also ein allgemeines Prinzip, das nicht nur mit unseren Partikeln funktioniert“, schließt Voigt daraus, „wir haben eine chemische Substanz gefunden, die an eine biologische Struktur bindet.“

### Nanopartikelsynthese per Ouzo-Effekt

Die Gewinnung der PSS-Nanopartikel geschieht auf denkbar einfache Weise, denn sie beruht auf einem altbekannten Prinzip, dem Ouzo- oder Louche-Effekt. Ouzo ist eine klare Flüssigkeit mit einem hohen Alkoholanteil, der ätherische Anisöle löst. Gibt man Wasser hinzu, wird diese Flüssigkeit milchig-trüb. Der Grund dafür: Die ätherischen Öle lösen sich in Alkohol, jedoch nicht oder kaum in Wasser. Es bildet sich eine Öl-in-Wasser-Emulsion, wobei die Ölteilchen von Wasser umgeben sind. An den Grenzflächen wird das Licht gestreut, und es kommt durch diesen rein physikalischen Effekt zur weißen Trübung sowie zur Fällung der Partikel.

In Voigts Forschung werden der Alkohol zwar durch Aceton und die Anisöle durch Lipidkugeln ersetzt, der Mechanismus aber ist der gleiche. „Die Oberfläche meines Partikels kann ich nun dadurch verändern, dass ich unterschiedliche Elektrolyte ins Wasser gebe, in unserem Fall das PSS“, erläutert die Chemikerin, „als Ergebnis erhalte ich modifizierte Nanopartikel, die bestimmte Eigenschaften haben.“

Zusammen mit speziellen Wirkstoffen könnten die Nanoteilchen zukünftig als Mini-Medikamentenkapseln beispielsweise eine Tumorthherapie erleichtern. Viele Chemotherapeutika und andere Arzneimittel sind fettlöslich und können daher nicht direkt ins Blut gespritzt werden. Im Inneren der Lipidkugelchen könnten sie gelöst und mittels des PSS gezielt zu Endothelzellen dirigiert werden. Denkbar wäre, sie einerseits direkt in das Krebsgewebe zu injizieren, damit sie dort die Gefäßzellen zerstören, die den Tumor ernähren. Man könnte die Nanopartikel-Strategie jedoch auch mit anderen Targeting-Methoden kombinieren und Teile der Partikel spezifisch für Krebszellen und andere Teile spezifisch für Endothelzellen generieren. „Oft ist das Problem, dass eine Chemotherapie erst anschlägt, der Tumor aber später wiederkommt, da nicht alle Zellen zerstört worden sind“, meint Voigt. Daher könne es wichtig sein, einerseits die Krebszellen selbst und gleichzeitig die Gefäßzellen zu eliminieren, die den Tumor versorgen, um einen besseren Therapieerfolg zu erzielen.

Stephanie Heyl / BioRegio Freiburg



Die Bewertung des Zusatznutzens eines Medikaments ist entscheidend für die Erstattung. (Foto: I-vista / pixelio.de)

## Wie kommen die Preise für Innovationen im Gesundheitsmarkt zustande?

Die Gesundheitsversorgung in Deutschland ist gut. Pharma- und Biotechnologie- Unternehmen forschen daran, sie weiter zu verbessern. Doch wie ermittelt man einen fairen Preis für Innovationen bei Arzneimitteln, molekularen Diagnostika und Medizintechnik-Produkten? Darüber hat sich Dr. Barbara Jonischkeit von der BIOPRO Baden-Württemberg mit Dr. Manfred Caesar, Spezialist für „Pricing and Reimbursement“ bei Life Science Consulting Network unterhalten.

Herr Caesar, was sind die Besonderheiten der Preisfindung bei Arzneimitteln? Was muss ich als Newcomer wissen, um mich hier richtig zu positionieren?

Seit 2011 haben wir in Deutschland einen geregelten Prozess hierfür. Seither ist der Erstattungspreis für erstmalig eingeführte Wirkstoffe das Ergebnis von Preis- oder besser Rabattverhandlungen

zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Hersteller. Vor 2011 war der Hersteller frei in seiner Preisfindung.

Wie beraten Sie Unternehmen, mit welchem Preis sie in die Rabattverhandlungen einsteigen sollten?

Sie müssen sich das Verfahren als zweistufigen Prozess vorstellen. Die erste Stufe ist die sogenannte Bewertung des Zusatznutzens eines Wirkstoffs gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, oft als zVT abgekürzt. Dafür muss der Hersteller beim gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Nutzendossier einreichen. Dieses Nutzendossier wird zunächst vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet. Nach einem Anhörungstermin mit dem Hersteller legt der G-BA den Zusatznutzen gegenüber der zVT fest und veröffentlicht dies in einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) für das jeweilige Produkt. In der AM-RL wird eine Aussage getroffen zur Höhe des Zusatznutzens und der zugehörigen Aussagesicherheit. Dieser Zusatznutzen kann groß oder klein sein, oft ist das Ergebnis aber, dass kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Vereinfacht gesagt gilt: Basis der Rabattverhandlung ist der bestimmte Zusatznutzen; ohne Zusatznutzen keine gute Verhandlungsbasis, da in diesem Fall der Erstattungspreis den Preis der zVT nicht überschreiten darf. Diese Abhängigkeit müssen Hersteller berücksichtigen und als operative Herausforderung verstehen.

Wenn ich mich als junges Unternehmen an die Arzneimittelentwicklung wage, muss ich dann wissen, dass mit dem Festlegen der Vergleichstherapie im Prinzip auch der Preis schon festgelegt ist?

Für die Auswahl der zVT gibt es Regeln. Wichtigster Punkt ist, dass das Vergleichsmedikament eine Zulassung in der gleichen Indikation haben muss wie mein eigenes, neues. Wenn es mehrere Arzneimittel-Alternativen gibt, die diese Bedingung erfüllen, berücksichtigt der G-BA immer das billigste, was dann oft generische Produkte oder Produkte mit Festbetrag sind. In dem Moment, wo ich gegen eine generische Vergleichstherapie antreten muss, besteht die reale Gefahr, dass ich auch preislich in der Nähe dieser Therapie landen werde. So geht automatisch immer der große Streit zwischen Industrie und G-BA darum, was als Vergleichstherapie festgelegt wird.

Für einen Hersteller, der das AMNOG (Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz) besonders im Blick hat, gilt, seine Studien so aufzusetzen, dass er die Kriterien, die er für die Nutzenbewertung braucht, bereits in seiner Entwicklungsstrategie aufgreift. Es hat in der jüngeren Vergangenheit verschiedene Unternehmen gegeben, die für ein Produkt eine EMA-Zulassung bekommen haben, anschließend in Deutschland in das ANMOG-Verfahren eingetreten sind und im Verlauf des Verfahrens ihr Produkt in Deutschland



zurückgezogen haben, weil sie nicht erwartet haben, dass sie hierfür einen für sie akzeptablen Preis bekommen. Das prominenteste Beispiel hierfür war sicherlich Linagliptin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 von Boehringer Ingelheim. In diesem Fall setzte der G-BA eine billige generische Substanz als zVT fest, und ein Zusatznutzen konnte für Linagliptin nicht festgestellt werden. Der Hersteller hat das Produkt dann in Deutschland gar nicht eingeführt. Nun ist Boehringer sicherlich in der Lage, einen solchen Verfahrensausgang zu überleben. Für neue und kleinere Unternehmen mit wenigen Produkten gilt dies jedoch nicht zwingend. Und bei Unsicherheit bezüglich des Studiendesigns und der Akzeptanz für den Nutzenbewertungsprozess empfehle ich auch, schon vor Beginn der Phase III eine Beratung mit dem G-BA durchzuführen.

Allerdings ist das Studiendesign nur ein Aspekt. Wenn ich mich in einem überlaufenen Marktsegment wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 2 bewege, dann weiß ich: Egal was ich anstelle, ich werde wahrscheinlich gegen irgendein generisches Produkt antreten müssen. Außer ich kann relevante Subpopulationen adressieren, die dann aber oft klein sind, in Verbindung mit neuen Therapieansätzen wie beispielsweise Zelltherapien, die den Nachweis eines erheblichen oder beträchtlichen Zusatznutzens ermöglichen.

**Sie argumentieren in Richtung stratifizierte Medizin, die individuelle Merkmale des Patienten für die Therapieentscheidung berücksichtigt?**

Ja, dann bin ich im Bereich einer Stratifizierung und weiß, dass ich nicht für die 3,5 Millionen Diabetiker in Deutschland entwickle, sondern vielleicht nur für 100.000 oder 200.000 Menschen, die ich aber ganz klar anhand von diagnostischen oder sonstigen Kriterien identifizieren kann. Für diese Teilpopulation stehe ich möglicherweise dann nicht mehr in Konkurrenz zu Generika und habe eine reelle Chance auf einen deutlichen Zusatznutzen. Das ist ein interessanter Aspekt für Unternehmen, der jedoch nicht vereinbar ist mit dem oft noch gepflegten „one size fits all“-Ansatz und der Erwartung eines hohen Erstattungspreises.

**Wir beobachten, dass es innovative Diagnostik schwer hat, in die Erstattung zu kommen. Wie findet man hier den richtigen Preis?**

Der Bereich Diagnostika ist in der Tat problematisch und bereits seit Jahren in der Diskussion, ohne dass man richtige Fortschritte erkennen könnte. Im ambulanten Bereich werden diagnostische Verfahren und damit auch die Kosten des Tests im Rahmen des EBM-Katalogs verhandelt. Und eine Aufnahme eines neuen Verfahrens in den EBM-Katalog dauert lange, oft mehrere Jahre, und so lange ist die Frage der Erstattung ungeklärt. Zusätzlich ist für die Aufnahme in den EBM-Katalog ein Nachweis des Nutzens erforderlich, dafür sind Anwendungen erforderlich, und weil der

Test nicht erstattet ist, dauert auch dies lange. Irgendwie ein Zirkelschluss zum Nachteil der Patienten. Besser sieht es für Tests aus, die andere bereits verfügbare Tests innerhalb von bestehenden EBMs ersetzen können. Hier klappt die Erstattung, da ja die ärztliche Leistung bereits honoriert wird unter Berücksichtigung des Tests. Und ich muss den Nachweis erbringen, dass der neue Test besser, prozessfreundlicher und/oder billiger ist als der bereits verfügbare.

Dies gilt allerdings nicht für neue Tests, die bei Markteinführung erst einmal heimatlos sind. Im Krankenhaus gilt der Verbotsvorbehalt. Neue Produkte sind automatisch erstattungsfähig, allerdings erfolgt die Erstattung innerhalb der mit den Kassen abgerechneten diagnosebezogenen Fallgruppen. Der Test per se verfügt über keine eigene Abrechnungsziffer, das Geld kommt aus der Fallpauschale, und der Test ist in Konkurrenz mit allen sonstigen auf diese Weise finanzierten Leistungen. Hier müssen die Unternehmen Wege finden, um dem Krankenhaus zu verdeutlichen, dass eine Finanzierung des Tests im Rahmen bestehender Pauschalen gelingt, idealerweise in Verbindung mit dem Nachweis besserer Behandlungsergebnisse und geringerer Gesamtkosten.

**Eine Möglichkeit für wirkliche Innovationen ist, über den NUB-Status (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) zu gehen?**

Das NUB-Verfahren gilt nur für das Krankenhaus, und dort ist eine Erstattung indirekt über DRGs gegeben. Allerdings ist das nicht unbedingt eine Hilfe, da ja das neue Verfahren ohne wirklichen Evidenznachweis in Konkurrenz mit etablierten Methoden tritt. Und das NUB-Verfahren ist dazu gedacht, gerade in der Anfangsphase die Produkteinführung von Innovationen zu unterstützen. Aber die Klinik muss auch in diesem Fall das Diagnostikum aus den laufenden Einnahmen, aus den Fallpauschalen bezahlen.

**Bei Medizinprodukten haben wir gar keinen regulierten Markt. Nehmen wir das Beispiel Blutdruckmessgerät. Das gibt es inzwischen bei jedem Discounter. Gibt es hierzu noch Anmerkungen?**

Das stimmt, Medizinprodukte sind unreguliert, auch, was die Daten angeht. Ich brauche für die Zulassung eines Medizinproduktes ja nur die CE-Kennzeichnung. Und dann ist es in vielen Indikationen so, dass die Krankenkassen sich weigern, diese Geräte zu bezahlen und sagen, das soll der Patient mal schön selbst bezahlen. Bei Diabetes zum Beispiel übernehmen die Krankenkassen die Blutzuckerteststreifen nicht mehr bei den leichter Erkrankten. Da muss man dann schon schwer blutzuckererkrankt sein oder ein Risiko für eine Hyperglykämie haben, damit die Krankenkassen die Kosten übernehmen. Hier ist also ein Prozess im Gange, der die ganzen Kosten auf den Patienten abwälzt.

**Herr Caesar, wir danken für das Gespräch.**



Naturwissenschaftler mit Managementaufgaben sind keine Seltenheit.  
(Foto: endostock / Fotolia)

## MBA – ein Abschluss mit Zukunft

Zahlreiche Naturwissenschaftler arbeiten nach ihrem Master-Abschluss oder ihrer Promotion nicht mehr im Labor, sondern übernehmen Managementaufgaben in Unternehmen. Damit sie der Aufgabe besser gewachsen sind, entscheiden sich viele für eine Weiterbildung zum Master of Business Administration, dem beliebten MBA-Studium.

Der Master of Business Administration ist eine Qualifizierung nach abgeschlossenem Hochschulstudium und bietet sich besonders für Akademiker ohne wirtschaftswissenschaftlichen Studienhintergrund an. In der Regel werden für das Studium zwei Jahre Berufserfahrung vorausgesetzt. Die Biochemikerin Dr. Diana Lieber hat sich zu einem MBA-Studium entschlossen. „Ich wollte nach der Dissertation nicht mehr im Labor arbeiten“, erklärt Diana Lieber, „und somit bot sich ein Management-Studiengang an.“ Zunächst absolvierte sie ein Aufbaustudium im Bereich der klinischen Forschung, das auch betriebswirtschaftliche Inhalte thematisierte. „Der Management-Bereich hat mir richtig Spaß gemacht, sodass ich mich für das MBA-Studium anmeldete“, berichtet sie.

### Hoher Lernaufwand

Diana Lieber hat an der Wissenschaftlichen Hochschule Lahr (WHL) studiert, einer privaten Hochschule, die zur AKAD-Unternehmensgruppe gehört. „Die sehr strukturierten Unterrichtsmaterialien habe ich nach Hause geschickt bekommen“, erklärt sie. Im Fernstudium werden die Unterlagen von den Studierenden in Heimarbeit durchgearbeitet. Zusätzlich zu den von der Hochschule aufbereiteten Materialien gibt es noch Hinweise zu den entsprechenden Fachbüchern, deren Inhalt für die Prüfung erforderlich ist. „Ich habe das Studium berufsbegleitend gemacht“, erzählt Diana Lieber. Und der Lernaufwand ist, laut der MBA-Studentin, neben dem Beruf nicht zu unterschätzen. „Ich habe mir auch schon mal zwei bis drei Monate freigenommen, bevor ich eine neue Stelle begonnen habe, damit ich mit dem Lernen hinterherkomme. Denn wenn man so ein Studium absolviert, möchte man ja auch, dass etwas hängenbleibt.“

Zu jeder Vorlesung wurde durch die Hochschule eine Klausur angeboten, zudem ein Seminar, das mehrmals im Semester an den verschiedenen Standorten stattfand. Das Studium an der WHL wäre damit ein Fernstudium mit wenigen Anwesenheitstagen.

Es gibt jedoch auch berufsbegleitende Studiengänge, die mehr Anwesenheit erfordern, wie zum Beispiel der „Mannheim Part-Time MBA“ der Mannheim Business School. Hier wird eine Anwesenheit von insgesamt 80 Tagen während des Studiums angegeben. Neben den berufsbegleitenden Studiengängen, die häufig auch Executive MBA (EMBA) genannt werden und auf zwei Jahre angesetzt sind, gibt es noch Vollzeit-Studiengänge, die in der Regel ein Jahr dauern. Einige Hochschulen bieten internationale Studiengänge in Kooperation mit Hochschulen in Asien, den USA oder europäischen Ländern an. Hier stehen neben Sprachmodulen auch „International Business“ und die Kontaktaufnahme mit den entsprechenden Ländern im Vordergrund.

### Gesundheitsmanagement und Finanzen

Es gibt in Deutschland zahlreiche Anbieter für das MBA-Studium. Welche Inhalte im Studium vermittelt werden, unterscheidet sich je nach Anbieter. Dazu gehören jedoch häufig die Bereiche Führungskompetenzen, Unternehmensfinanzierung sowie externe Unternehmenskommunikation und Marketing. Im Studium kann man sich zudem auf verschiedene Themenbereiche spezialisieren, wie zum Beispiel Energie- oder Gesundheitsmanagement, IT-Management sowie Management und Finanzen. Der MBA Gesundheitsmanagement richtet sich beispielsweise an Ärzte und Hochschulabsolventen, die in Krankenhäusern oder in der Pharma- beziehungsweise Medizinprodukte-Branche arbeiten. In Deutschland müssen alle MBA-Studiengänge durch verschiedene staatlich beauftragte Akkreditierungsagenturen bewertet und



damit akkreditiert werden. Die Agenturen untersuchen dabei, ob die angebotenen Studienprogramme die Anforderungen erfüllen.

„Seit dem Studium sehe ich viele Dinge aus einer anderen Perspektive“, sagt Diana Lieber, die im Moment bei der Hamilton Bonaduz AG in der Schweiz als Produktmanagerin für Prozess-Sensoren arbeitet. Denn ein Produktmanager stellt Fragen nach dem Nutzen der Innovation und nach der Wirtschaftlichkeit, während die meisten Wissenschaftler den reinen Wissenszuwachs oder die Innovation im Fokus haben. Nach einer Statistik der Financial Times über die Absolventen der Mannheim Business School aus dem Jahr 2010 arbeiten etwa 23 Prozent in der Industrie und circa 26 Prozent in der Unternehmensberatung. Als Arbeitgeber sind zudem die Gesundheitsindustrie, der Marketing-Sektor sowie der IT-Bereich vertreten. Die Branchen, in denen die Absolventen der verschiedenen Schulen später unterkommen, unterscheiden sich jedoch in ihrem Anteil deutlich.

### Das MBA-Studium kann teuer sein

Ihre Masterarbeit absolvierte Lieber bei der Carl Zeiss SMT (Semiconductor Manufacturing Technology) GmbH in Oberkochen, die sich hauptsächlich mit Halbleitertechnik befasst. „Ich habe mich mit dem sogenannten Cost Engineering befasst“, erklärt sie. Das Cost Engineering ist ein Ansatz zur Optimierung von Kosten und Wert eines Produktes. In ihrer Masterarbeit betrachtet Lieber Methoden, die es erlauben, am Anfang eines Hochtechnologie-Projektes die Entwicklungskosten des zukünftigen Produktes valide abzuschätzen. Die Masterarbeit bildet den Abschluss des MBA-Studiums und wird durch Gutachter der Hochschule benotet.

Ein MBA-Studium kostet Geld. Die Studiengebühren können zwischen 6.000 und 70.000 Euro betragen. Bei den sogenannten Premium-MBAs bezahlt der Studierende unter anderem auch für den Bekanntheitsgrad und das Renommee der Schule. In dem „Global MBA Ranking 2014“ der Financial Times belegte die Mannheimer Business School als beste deutsche Hochschule den Platz 66. Der „Mannheim Part-Time MBA“ wird für 39.500 Euro angeboten. Das Studium richtet sich an „Young Professionals“ und erfordert drei Jahre Berufserfahrung. Die Unterrichtssprache ist Englisch. Viele Studierende nehmen für das Studium einen Kredit auf und erhoffen sich durch den Einnahmezuwachs nach Abschluss des MBA-Studiums eine rasche Abzahlung. Doch der Gehaltsanstieg fällt nicht zwingend so hoch aus. Das Ranking der Financial Times errechnet für die erstplatzierte Harvard Business School einen prozentualen Gehaltszuwachs von 113 Prozent, für die Mannheim Business School jedoch nur 73 Prozent. Natürlich gibt es auch für MBA-Studierende Stipendien, die teilweise von den Hochschulen angeboten werden. „Für den Inhalt des Studiums ist jedoch meiner Meinung nach das Renommee der Schule nicht ausschlaggebend“, sagt Diana Lieber.

Dr. Ariane Pott / BIOPRO

### MTZ<sup>®</sup>-BIOPRO-Schülerpreis 2014

Bevor im September für die meisten Schüler der Schulalltag von Neuem anfängt, beginnt für die diesjährigen Abiturienten ein neuer Lebensabschnitt. Auch dieses Jahr durften sich wieder einige baden-württembergische Absolventen über den MTZ<sup>®</sup>-BIOPRO-Schülerpreis freuen. Nun schon in der siebten Generation vergeben, würdigt der Preis die hervorragenden Leistungen der Jahrgangsbesten im Profilmfach Biotechnologie an den beruflichen Gymnasien mit biotechnologischem Schwerpunkt in Baden-Württemberg.

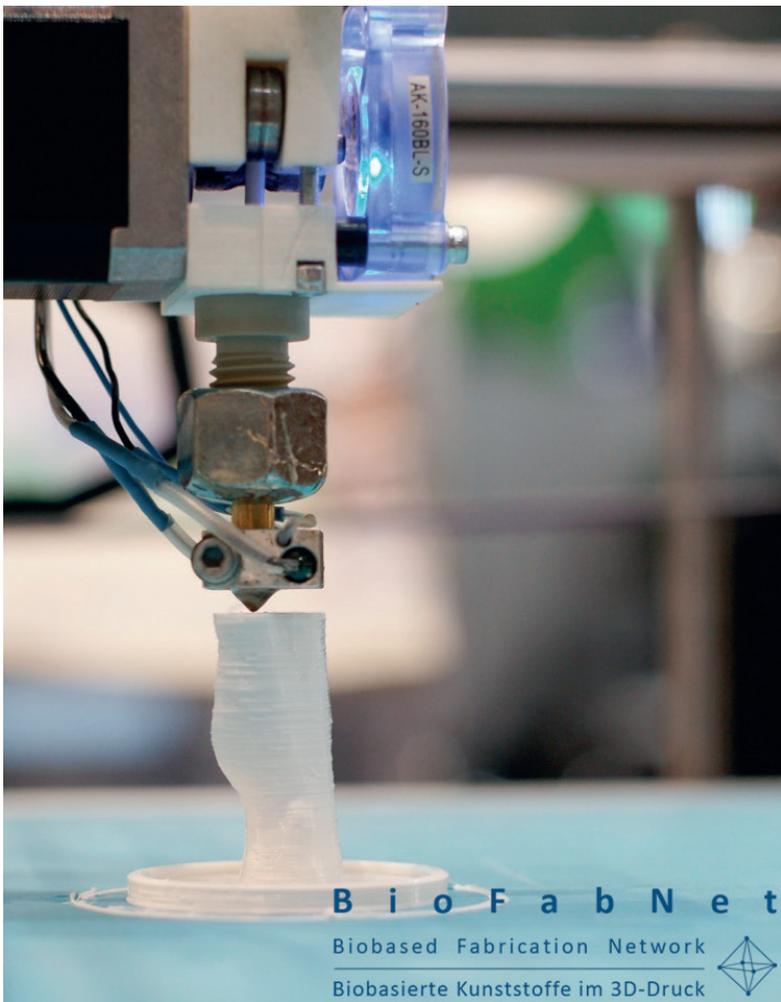
An den Biotechnologischen Gymnasien werden die Absolventen auf Studiengänge und Ausbildungsstränge in diesem innovativen Feld der Wissenschaft und Wirtschaft vorbereitet. Auf die Frage, was ihr während ihrer Schulzeit am besten gefallen hat, entgegnet Elena Bühler, diesjährige MTZ<sup>®</sup>-BIOPRO-Schülerpreisträgerin der Mathilde-Planck-Schule Lörrach: „Das Gefühl, die Dinge besser zu verstehen. Es ist ein Unterschied, ob man über Erbkrankheiten spricht und nie etwas darüber gelernt hat, oder ob man die Vorgänge versteht.“

Für die Preisträger des MTZ<sup>®</sup>-BIOPRO-Schülerpreises stellen sich oft die Fragen: Soll man im naturwissenschaftlichen Feld bleiben? Und wenn nein, was für Alternativen bleiben? Zumindest für die Gewinner des MTZ<sup>®</sup>-BIOPRO-Schülerpreises bieten die BIOPRO Baden-Württemberg und die MTZstiftung Unterstützung: Bei einer eintägigen Veranstaltung mit einem Besuch der CeGaT GmbH und des Zentrums für Molekularbiologie der Pflanzen in Tübingen werden die Preisträger mit eben diesem Berufsfeld vertraut gemacht.

### Preisträger:

Bushra Ansari, Tobias Birk, Mathis Blessing, Sabrina Borusak, Jeremias Buck, Elena Bühler, Sarah Feierabend, Johannes Fessele, Daniel Glückler, Ann-Kathrin Hölz, Rebecca Jansche, Jessica Jung, Dominik Kato, Steffen Keller, Theresa Klostermann, Sophie Kopetschke, Damaris Mayer, Maximilian Mayländer, Aline Nadine Reuter, Felix Rieger, Simon Vincent Ruf, Julia Schmidt, Rebecca Schnepf, Julian Scholz, Anton Stehle, Anna Vogelbacher, Benjamin Wormser, Stefan Zachmann, Robert Zimmermann und Melissa Zwick.

Amandeep Singh Grewal / BIOPRO



Das PLA-Filament wird bei diesem generativen Fertigungsverfahren durch die beheizbare Extruderdüse aufgeschmolzen und Schicht für Schicht aufgetragen. (Foto: BIOPRO / Bächtle)

## Das BioFabNet

Im Biobased Fabrication Network (BioFabNet) werden seit August 2013 biobasierte Kunststofffilamente für den 3D-Druck entwickelt. Im Anschluss sollen diese Filamente auf Basis öffentlicher Materialtests weiter optimiert werden. Ziel des Projektes ist, die Öffentlichkeit über die zukünftigen Möglichkeiten einer biobasierten Wirtschaft zu informieren und damit den biobasierten Werkstoffen schneller zum Durchbruch zu verhelfen. Biobasierte Kunststoffe werden nicht aus Erdöl, sondern aus nachwachsenden Rohstoffen hergestellt. Aktuell werden etwa Stärke aus Mais und Zucker aus Zuckerrüben, Lignin und Zellulose aus Hölzern oder Pflanzenöle aus Rizinus und Raps als Ausgangsmaterialien verwendet.

Für den 3D-Druck im Schmelzschichtverfahren (FDM: Fused Deposition Modeling) sind derzeit nur wenige Werkstoffe erhältlich: Meist werden biobasierte PLA (Polymilchsäure) oder erdölbasiertes ABS (Acrylnitril-Butadien-Styrol) verwendet. Neue Filamenttypen mit anderen Eigenschaften sind gefragt. Im Projekt BioFabNet werden aus verfügbaren Biopolymeren (teil-)biobasierte Kunststoffe für den 3D-Druck im FDM-Verfahren entwickelt. Diese werden von einer Gemeinschaft aus Anwendern von 3D-Druckern getestet und auf dieser Basis weiter verbessert. Das Projekt wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der Fördermaßnahme BioIndustrie 2021 gefördert. Am BioFabNet sind das Institut für Kunststofftechnik (IKT), das Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA und die BIOPRO Baden-Württemberg beteiligt.

Seit dem Projektstart hat sich einiges getan: Am IKT wurde das erste biobasierte Material auf Basis von PLA entwickelt und im 3D-Druck-Testzentrum am Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA erfolgreich gedruckt. Auch die Druckparameter des neuen Polymerblends wurden bestimmt. Derzeit ist das IKT mit der Extrusion gleichmäßiger Filamente beschäftigt, die auch auf handelsüblichen 3D-Druckern verarbeitet werden können. Die BIOPRO Baden-Württemberg ist sowohl für die Koordination als auch für die Öffentlichkeitsarbeit des Projektes zuständig.

Neben einer Beteiligung auf den Messen BIOTECHNICA 2013 und HANNOVER MESSE 2014 präsentierte sich das BioFabNet als Gast auf der MEDTEC Europe 2014 auf dem medizin&technik-Stand des Konradin Verlags, um die Schnittstellen zwischen der Medizintechnik und dem 3D-Druck darzustellen. Das BioFabNet war außerdem auf der ersten MAKER WORLD 2014 in Friedrichshafen, um den „Machern“ schon jetzt einen Einblick in die zukünftigen Einsatzmöglichkeiten biobasierter Werkstoffe geben zu können und damit die Aufmerksamkeit auf eine nachhaltige Wirtschaft zu lenken.

Für alle Materialtester, die das BioFabNet nicht auf einer der Messen besuchen konnten, sich aber dennoch an einer Diskussion beteiligen möchten, entsteht eine neue Kommunikationsplattform. Die Evaluation ist bereits abgeschlossen. Die Mehrheit der rund 90 Materialtester, die das BioFabNet bereits unterstützen, hat sich für ein Weblog zum Austausch von Erfahrungen entschieden. Die Entwicklung des Internetblogs auf Basis von WordPress läuft bereits und wird in den nächsten Wochen abgeschlossen sein, damit die Tester ihre ersten Erfahrungen mit der Internetgemeinde teilen können. Um sich über den aktuellen Stand des Projektes zu informieren, können Sie die Webseite unter [www.biofabnet.de](http://www.biofabnet.de) besuchen.

Jens Grüninger / BIOPRO



## Koordinierungsstelle für Telemedizin

Das Wissenschaftsministerium Baden-Württemberg fördert den Aufbau einer landesweiten Koordinierungsstelle für ein zentrales innovatives Netzwerk der Telemedizin-gestützten Versorgung mit 600.000 Euro. Auch die BIOPRO Baden-Württemberg ist als Partner mit dabei.

Telebefundung (zum Beispiel Teleradiologie), Teleüberwachung und Teledokumentation (zum Beispiel elektronische Gesundheitsakte), all dies sind Beispiele aus der Telemedizin. In der Telemedizin werden räumliche Distanzen zwischen Arzt und Patient überbrückt. Leider kommt jedoch ein großer Teil der Telemedizinprojekte in Deutschland nicht über die Pilotphase hinaus, wie eine Studie des Sozialministeriums Baden-Württemberg im Jahr 2013 belegte. Ein Grund dafür ist, dass die Anschlussfinanzierung durch die Gesetzliche Krankenversicherung fehlt. Bisher ist es also nicht möglich, ambulante telemedizinische Leistungen abzurechnen. Zudem konnten Telemedizin-gestützte Versorgungs- und Behandlungsmethoden nur vereinzelt zeigen, dass sie Vorteile für die Patienten bringen oder die Behandlung kostengünstiger gestalten. Davon sind auch Hersteller von Medizinprodukten in Baden-Württemberg betroffen. Ihnen fehlt daher der Absatzmarkt, und sie investieren nicht weiter in Innovationen.

Um die Rahmenbedingungen für die Telemedizin im Land Baden-Württemberg nachhaltig zu verbessern, fördert daher das Wissenschaftsministerium Baden-Württemberg den Aufbau einer landesweiten Koordinierungsstelle für ein „Zentrales Innovatives Netzwerk der Telemedizin-gestützten Versorgung Baden-Württemberg“ mit 600.000 Euro. Die neue landesweite Koordinierungsstelle soll laut Forschungsministerin Theresia Bauer Qualität und Nachhaltigkeit innovativer telemedizinischer Projekte entscheidend voranbringen.



Die Koordinierungsstelle soll Mittler zwischen medizinischen Einrichtungen, Herstellern von Medizinprodukten, Verbänden und Patienten sein, um die Entwicklung telemedizinischer Anwendungen und deren Implementierung in die medizinische Versorgung voranzubringen. (Foto: Štěpán Kápl / Fotolia.com)

Für Sozialministerin Katrin Altpeter bietet die Telemedizin gerade im ländlichen Raum die Chance für eine bessere Versorgung chronisch Kranker.

Die Koordinierungsstelle hat die Aufgabe die in Baden-Württemberg vorhandene Kompetenz in der Telemedizin zu bündeln und als Ansprechpartner im Bereich der Telemedizin zu dienen. Angesiedelt ist sie am Institut für Medizintechnologie (IMT), einer gemeinsamen Einrichtung der Medizinischen Fakultät Mannheim, der Universität Heidelberg und der Hochschule Mannheim. Die Förderung dient als fünfjährige Anschubfinanzierung. Im Anschluss soll sich die Koordinierungsstelle als Verein selbst tragen.

### Unterstützung auch durch die BIOPRO Baden-Württemberg

Die Koordinierungsstelle wird unter anderem auch durch das Universitätsklinikum Mannheim, die Stadt Mannheim sowie die Landesagentur BIOPRO Baden-Württemberg organisatorisch und fachlich unterstützt. Leiter der Koordinierungsstelle ist Prof. Dr. Gerald Weisser, der als Mediziner und Physiker dem Geschäftsfeld Informationstechnik und Qualitätssicherung am Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim vorsteht und seit 15 Jahren Telemedizin-Projekte koordiniert.

**Ariane Pott & Pressemeldung Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg**

### Impressum

Herausgeber:

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH  
Breitscheidstraße 10  
70174 Stuttgart  
Phone + 49 (0) 711 - 21 81 85 00  
Fax + 49 (0) 711 - 21 81 85 02  
E-Mail: redaktion@bio-pro.de

Internet: www.bio-pro.de

Vertretungsberechtigter Geschäftsführer:

Dr. Ralf Kindervater

Registergericht: Amtsgericht Stuttgart

Registernummer: HRB 23470

Umsatzsteuer-Identifikationsnummer

gemäß § 27a Umsatzsteuergesetz:

DE 227283342

V.i.S.d.P.:

Dr. Ralf Kindervater

Chefredaktion:

Dr. Barbara Jonischkeit

Redaktion:

Dr. Ariane Pott

Jens Grüninger

Lektorat:

Textstudio Eva Wagner, Dorfen

Autoren dieser Ausgabe:

Bettina Baumann

Dr. Ellen Claes-May

Eva-Maria Gottmann

Amandeep Singh Grewal

Jens Grüninger

Stephanie Heyl

Dr. Ernst-Dieter Jarasch

Dr. Barbara Jonischkeit

Dr. Ralf Kindervater

Dr. Ariane Pott

Walter Pytlik

Gestaltung:

Designwerk Kussmaul, Weilheim

Namentlich gekennzeichnete Artikel müssen nicht die Meinung des Herausgebers widerspiegeln. Alle Produkte und Dienstleistungen sind Marken der jeweiligen Unternehmen. Die in diesem Magazin veröffentlichten Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Genehmigung des Herausgebers ist der Nachdruck verboten.

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH, September 2014

[www.bio-pro.de](http://www.bio-pro.de)

