



DZHK
DEUTSCHES ZENTRUM FÜR
HERZ-KREISLAUF-FORSCHUNG E.V.

DZG DEUTSCHE ZENTREN
DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung

JAHRESBERICHT



2014

Das DZHK ist die größte Forschungseinrichtung für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland. Unser Ziel ist es, wissenschaftliche Innovationen zu fördern und sie rasch in die klinische Anwendung und damit in die Patientenversorgung zu bringen, um so Prävention, Diagnose und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen zu verbessern.

Inhalt

Vorwort	4
1. Das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung	5
2. Wissenschaft – Translation im Fokus	8
3. Präklinische Forschung	10
4. Klinische Forschung	14
5. Wissenschaftliche Exzellenz – Forschungs-Highlights 2014	20
6. Wissenschaftliche Infrastruktur im DZHK	29
7. Zusammenarbeit und wissenschaftlicher Austausch im DZHK	34
8. Externe Kooperationen	38
9. Den Nachwuchs fördern – das Young-DZHK	40
10. Das DZHK in der Öffentlichkeit	43
11. Benchmarks	45
Fakten und Abbildungen	
BMBF-Initiative »Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung«	48
Finanzen und Personal	49
Wissenschaftliche Leistungen	52
Personalien, Preise und Auszeichnungen	54
Gremien und Governance des DZHK	56
Standorte	58
Abkürzungen	66
Impressum	67

Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sind immer noch die Todesursache Nummer eins in Deutschland, obwohl die Herz-Kreislauf-Medizin in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte erzielt hat. Dass sich diese Fortschritte nicht in größerem Umfang in gesunkenen Erkranktenzahlen widerspiegeln, ist vor allem dem demografischen Wandel geschuldet: Die Menschen werden immer älter, wodurch chronische Krankheiten wie Herzschwäche oder Aortenklappenstenose zunehmen. Gleichzeitig hat die Grundversorgung mit Standardtherapien wie blutdrucksenkenden Mitteln und Cholesterinhemmern in Deutschland ein hohes Niveau erreicht. Viele Menschen können auf diese Weise schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen gut vorbeugen. Die Notfallversorgung bei Herzinfarkt und plötzlichem Herztod ist ebenfalls auf hohem Niveau, wodurch sich die Überlebenschancen enorm verbessert haben. Im Ergebnis dieser gegenläufigen Trends gibt es jedoch immer noch rund 1,5 Millionen stationäre Behandlungen auf Grund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen pro Jahr in Deutschland. Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die mit Abstand höchsten Krankheitskosten.

Wir als Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung haben den klaren Auftrag, Grundlagenforschung und klinische Forschung zu verbinden, damit Patienten schneller von Forschungsergebnissen profitieren können (Translation). An diesem Auftrag orientierte sich die Arbeit unseres Zentrums im Berichtsjahr 2014. Unsere sieben Standorte haben entsprechend ihrer individuellen Stärken hervorragende Ergebnisse in der Grundlagenforschung erzielt. Wir haben innerhalb des DZHK Strukturen entwickelt, die es ermöglichen, diese Ergebnisse aufzugreifen und zu praxistauglichen Therapien oder Diagnoseverfahren weiterzuentwickeln. Im Kern dieser Strukturen stehen unsere flexiblen Forschungsmittel und unsere auf internen und externen Experten beruhenden Auswahlverfahren für die Mittelvergabe. Diese Strukturen und

Prozesse ermöglichen es uns, nur die besten und vielversprechendsten präklinischen und klinischen Studien und Projekte zu fördern und auf wissenschaftliche Innovationen schnell reagieren zu können.

2014 ist uns ein außerordentlich wichtiger Schritt gelungen: Forscher und Mediziner aus 17 universitätsmedizinischen Einrichtungen konnten sich auf einheitliche Standards für die Durchführung klinischer Studien einigen. Auf diesen Standards und der darauf aufgebauten klinisch-wissenschaftlichen Infrastruktur wird ein Großteil der zukünftigen Projekte im Bereich klinische Forschung basieren. Einige dieser Studien haben bereits begonnen, und wir warten mit Spannung auf die Ergebnisse.

Nicht zuletzt ist unser Zentrum im vergangenen Jahr zu einer echten Gemeinschaft zusammengewachsen. Viele hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus ganz Deutschland bringen sich in eine gemeinsame Forschungsstrategie ein, investieren Zeit und Ideen in kooperative Projekte und Strukturen. Dafür einen herzlichen Dank an alle! Wir sind überzeugt: Nur so kann Translation gelingen.



Thomas Eschenhagen
Sprecher des Vorstands



Gerd Hasenfuß
Vorstand



Thomas Sommer
Vorstand

Das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung



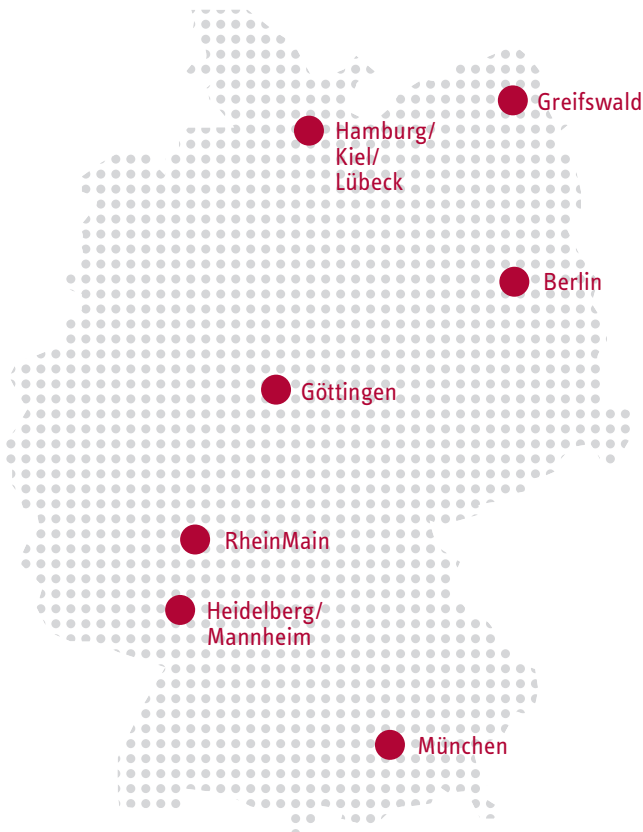
Das DZHK verbindet Grundlagenforschung mit klinischer Forschung, damit Forschungsergebnisse schneller zum Patienten gelangen.

DZHK – ein Deutsches Zentrum der Gesundheitsforschung

Das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) gehört zu den sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), die der Verbesserung der Vorsorge, der Diagnose und der Behandlung von Volkskrankheiten verpflichtet sind. Es wurde 2011 auf Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gegründet und wird zu 90 Prozent vom Bund und zu 10 Prozent von denjenigen Ländern gefördert, in denen seine Mitgliedseinrichtungen ihren Sitz haben. Ziel aller sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung ist es, Ergebnisse aus der Grundlagenforschung schneller in die klinische Anwendung zu bringen.

Mission und Ziele des DZHK

Das DZHK konzentriert sich darauf, neue Ansätze aus der Herz-Kreislauf-Forschung schnellstmöglich in die klinische Praxis zu überführen (Translation), um Diagnose, Prävention und Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu verbessern. Diese Mission ist von größter klinischer und gesundheitswirtschaftlicher Bedeutung, da Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Folge der zunehmenden Stoffwechselstörungen (Adipositas, Diabetes) und des demografischen Wandels noch weiter zunehmen werden. Um diese Mission umsetzen zu können, vereint das DZHK hervorragende Grundlagenforscher und klinische Forscher aus sieben Standorten in Deutschland. Es fördert die Kooperation zwischen ihnen mit dem



Ziel, Synergien zu entwickeln und damit den Prozess der Translation zu beschleunigen. Es investiert seine Mittel vor allem in bisherige Schwachpunkte des Translationsprozesses. Dies wird durch eine abgestimmte Forschungsstrategie und spezifische Förderinstrumente sichergestellt.

Wichtige Themen und Entwicklungen

2014 hat das DZHK seine Aufbauphase weitgehend abgeschlossen. Das Jahr stand ganz im Zeichen der Weiterentwicklung der Förderinstrumente für die flexiblen Mittel. Diese Mittel waren im Rahmen der Strategiedebatte 2013 von 35 auf 55 Prozent des Gesamtbudgets erhöht worden. Das DZHK hat seine Strukturen geschärft und insgesamt vier Förderbe-

reiche definiert: Präklinische Forschung, Klinische Forschung, Training & Mentoring, Wissenschaftlicher Austausch. In jedem Bereich gibt es mehrere Förderinstrumente mit entsprechenden Förderrichtlinien. Die Verfahren sind mittlerweile alle etabliert. Eine wichtige Rolle in den Verfahren spielen die 2014 ins Leben gerufenen Gremien Clinical Study Group (CSG) und Translational Research Group (TRG).

Hervorragendes Ergebnis bei Zwischenbegutachtung

Die Aufbauphase des DZHK war auch Thema der ersten Zwischenbegutachtung im Juni 2014, welche ein hervorragendes Ergebnis erbrachte. Das internationale Gutachtergremium bescheinigte dem DZHK einen sehr guten Start und effiziente Strukturen. Die translationale Strategie des DZHK sei innovativ und international wettbewerbsfähig. Die Gutachter lobten vor allem die Infrastruktur für klinische Studien, welche sich das DZHK in kurzer Zeit geschaffen habe, sowie das Zurverfügungstellen von Mitteln für Kooperationen mit externen Partnern und der Industrie.

Ein deutschlandweit einmaliger Schatz an kardiovaskulären Daten

Das DZHK hat 2014 den Aufbau seiner zentralen Infrastruktur für klinische Studien weitgehend abgeschlossen. Alle Mitgliedseinrichtungen können nun die Daten der vom DZHK geförderten klinischen Studien, Register und Kohorten einheitlich erfassen und zentral speichern. Dadurch entsteht langfristig ein deutschlandweit einmaliger Schatz an kardiovaskulären Daten, der über den Zweck der einzelnen Studien hinaus weitere Forschungsansätze ermöglicht. Der mehrjährige und aufwändige Prozess der Harmonisierung von Prozessen und IT-Infrastrukturen war nur möglich, weil das DZHK langfristig gefördert wird. Ihre Feuertaufer erhielt die Infrastruktur für klinische Studien des DZHK im Dezember 2014 mit dem Einschluss des

ersten Patienten in das TORCH-Register am Standort Heidelberg/Mannheim (siehe auch: Kapitel 4).

Potenzial für Synergien – die kardiologischen Kompetenznetze

2014 fällte die Mitgliederversammlung des DZHK die Entscheidung, ab 2015 die drei kardiologischen Kompetenznetze mit insgesamt 7,3 Millionen Euro für vier Jahre zu fördern. Das DZHK sieht im Bereich der Leitlinien-relevanten Studien Potenzial für Zusammenarbeit und Synergien insbesondere mit den Kompetenznetzen für Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. Mit dem Kompetenznetz Angeborene Herzfehler kommt ein wichtiger Forschungsbereich dazu, der bislang nicht stark im DZHK vertreten war. Die Finanzierung durch das DZHK ermöglicht, dass bereits bestehende Studien, Register, Kohorten und Biomaterialbanken der Kompetenznetze fortgesetzt werden können.

Gemeinsame Aktivitäten aller DZG

Im Berichtsjahr war das DZHK federführend bei der Organisation gemeinsamer Aktivitäten der DZG. Es organisierte zwei Treffen der DZG-Sprecher, bei denen die DZG unter anderem einen Entwurf zu Benchmarks für Translation erarbeiteten. Außerdem traten die DZG gemeinsam in der Öffentlichkeit auf. Das DZHK organisierte dazu einen mit internationalen Experten besetzten Workshop zum Thema Translation beim World Health Summit im Oktober in Berlin sowie einen Parlamentarischen Abend der DZG, welcher im Februar 2015 in Berlin stattfand. Beide Veranstaltungen waren ausgesprochen erfolgreich. Aufgrund der positiven Resonanz haben sich die DZG darauf verständigt, gemeinsame Aktivitäten in der Öffentlichkeitsarbeit fortzuführen und noch zu verstärken. So ist eine Veranstaltung in Brüssel geplant und auf dem World Health Summit 2015 werden die DZG ebenfalls wieder gemeinsam auftreten.



In Anwesenheit von BMBF-Staatssekretär Dr. Georg Schütte (2.v.r.) diskutierten Vertreter der DZG mit ausländischen Experten während des World Health Summit in Berlin neue Ansätze für die Translation.

Wissenschaft – Translation im Fokus



Da sich kranke Herzzellen nicht regenerieren können, versuchen DZHK-Forscher künstliches Herzgewebe im Labor zu züchten (Tissue Engineering).

Forschungsstrategie

Im Fokus des DZHK steht die Erforschung von drei Hauptthemen, die besonders wichtig für Patienten und für das Gesundheitssystem sind: Prävention und Therapie des Herzinfarkts, Prävention und individualisierte Therapie der Herzschwäche und Prävention des plötzlichen Herztodes. Um die Translation zu beschleunigen, konzentriert sich das DZHK mit seiner Forschungsstrategie auf ausgewählte Phasen der Translation, die besonders herausfordernd sind oder bislang nur wenig bearbeitet werden: späte präklinische Projekte, frühe klinische Studien, Leitlinienrelevante Studien.

Mittelvergabe im Wettbewerb

Die Forschungsstrategie wurde 2014 in der Mitgliederversammlung offiziell verabschiedet und bildet die Basis für die Weiterentwicklung der Förderinstrumente und der Strukturen des DZHK. Sie beinhaltet auch die Entscheidung, dass ab 2015 mehr als die Hälfte der Mittel des DZHK in translationale und überwiegend kooperative Projekte fließen soll, die sich an der Forschungsstrategie orientieren (in der Gründungsphase des DZHK war dieses Verhältnis noch umgekehrt: 35 Prozent kooperative Mittel, 60 Prozent Standortmittel). Um diese „freien“ Mittel können sich Wissenschaftler des DZHK mit Projektanträgen

bewerben. Die Vergabe der Mittel richtet sich allein nach der wissenschaftlichen Exzellenz und den translationalen Erfolgsaussichten der eingereichten Projekte. Dieses kompetitive Verfahren ermöglicht es, die besten wissenschaftlichen Ansätze zu fördern und die gemeinsame Strategie im Sinne einer erfolgreichen Translation umzusetzen. Bis Ende 2014 wurden auf diese Weise fünf klinische Studien und ein präklinisches Forschungsprojekt bewilligt. Außerdem fördern wir mit flexiblen Mitteln zahlreiche kleinere Kooperationsprojekte im Rahmen von Shared Expertise (siehe Kapitel 4).

Standortprojekte

Erfolgreiche Translation erfordert die Generierung von neuen Ideen, die in die klinische Anwendung gebracht werden können. Die Standortmittel fließen in langfristig angelegte Projekte, welche der Suche nach Ansatzpunkten für neue Therapien und Diagnoseverfahren dienen. Diese Mittel investiert jeder Standort entsprechend seinen individuellen Stärken. Die Projekte sind somit eine Art „breeding ground“ für die Translation. Die Standortmittel werden im Wesentlichen

in drei Kategorien verausgabt: DZHK-Professuren, wissenschaftliche Infrastrukturen wie Biobanken und wissenschaftliche Projekte mit einer translationalen Perspektive. Forschungs-Highlights aus diesem Bereich finden sich in Kapitel 5.

Thematische Verteilung der Standortprojekte

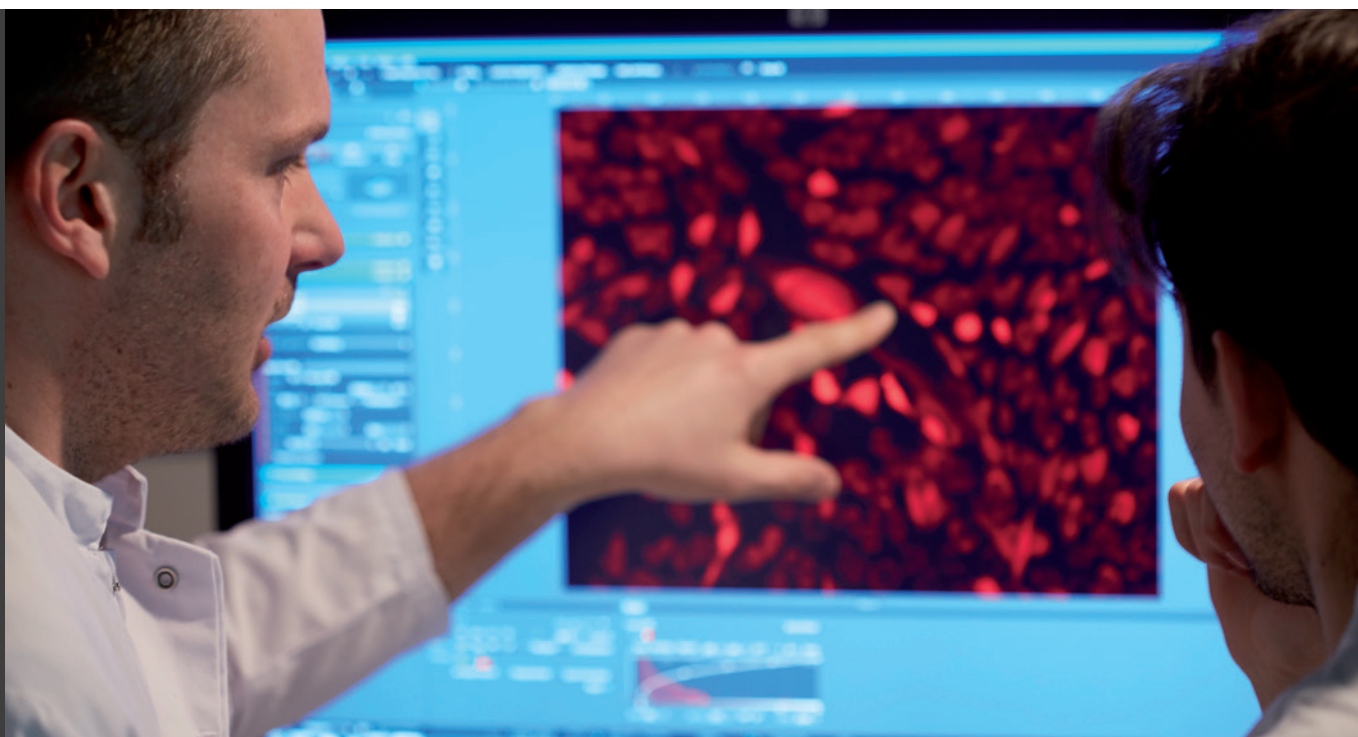
Kategorie	Standorte	Projekte
OMICs-Technologien & Biomarker	6	26
Molekulare Mechanismen kardiovaskulärer Erkrankungen	6	24
Bildgebung	6	14
Prävention & Epidemiologie	5	11
Klinische Forschung	4	7
Induzierte pluripotene Stammzellen, Tissue Engineering, Zelltherapie	5	12
Arrhythmieforschung	4	8
Späte Translation, Großtiermodelle	4	5

Was sind OMICs?

Unter „OMICs“ versteht man Technologien, mit denen die Gesamtheit der in Zellen, Geweben oder ganzen Organismen vorhandenen biologischen Strukturen oder Prozesse untersucht werden kann. Die Prozesse beziehen sich auf Teilbereiche der Biologie, die mit der Silbe „omics“ enden. Das kann die Gesamtheit der Gensequenzen (Genomics), der Proteinzusammensetzung (Proteomics) oder der Metabolite (Metabolomics) sein. Aus dem systematischen, statistisch aufgearbeiteten

Vergleich der Omics-Muster in verschiedenen Gruppen, zum Beispiel gesunden Kontrollgruppen mit kranken Gruppen oder jungen mit alten Personengruppen, lassen sich Rückschlüsse auf Krankheitsmechanismen ziehen. Omics-Untersuchungen generieren damit neue Hypothesen, die in experimentellen oder klinischen Studien überprüft werden können. Sie spielen eine zunehmende Rolle in der Biomedizin und gerade auch in der Forschung des DZHK.

Präklinische Forschung



Die präklinische Forschung im DZHK konzentriert sich auf die letzten Schritte die nötig sind, bevor eine neue Methode zum ersten Mal am Patienten getestet werden kann.

In der Grundlagenforschung gefundene Zielstrukturen müssen auf ihre Eignung als Therapeutikum untersucht und dafür weiterentwickelt werden, bevor sie in die Klinik gelangen können. Dies passiert in Tiermodellen und in menschlichen Zellmodellen. Solche Modelle für verschiedene Therapieansätze neu zu entwickeln und anzupassen, ist ein wichtiger Schritt in der translationalen Forschung. Um neue Therapien in Großtiermodellen oder in ersten klinischen Studien am Patienten zu testen, müssen darüber hinaus Therapeutika wie virale Vektoren, microRNAs oder Stammzellen in großem Maßstab hergestellt werden. Hierbei handelt es sich nicht um Standardverfahren. Hochspezialisierte Labore innerhalb des DZHK übernehmen diese Aufgabe, die einen großen Forschungs- und Entwicklungsaufwand voraussetzt.

Das DZHK setzt einen strategischen Schwerpunkt auf die anwendungsorientierte präklinische Forschung und hat deshalb in diesem Bereich vier Förderlinien mit flexiblen Budgets entwickelt: große, risikoreiche Projekte (High risk high volume late translational projects), experimentelle Kooperationen mittels Shared Expertise, experimentelle Kooperationen mit externen Partnern und experimentelle Kooperationen mit der Industrie.

High Risk High Volume Late Translational Projects (HRHV)

Diese Förderlinie wurde 2014 neu etabliert. Die Projekte sind im Bereich der späten präklinischen Forschung angesiedelt und stellen ein zentrales Element in der DZHK-Forschungsstrategie dar. Sie basieren auf dem prinzipiellen Wirkungsnachweis in einem

Tiermodell („proof of concept“) und beinhalten die letzten Schritte vor der Erstanwendung am Menschen. Mitgliedern des DZHK wird so die Möglichkeit gegeben, innovative präklinische Projekte mit konkreter Perspektive für eine klinische Anwendung weiterzuentwickeln. Sie erhalten eine finanzielle Förderung für die letzten Forschungsschritte, die nötig sind, bevor ein neues therapeutisches oder diagnostisches Prinzip zum ersten Mal im Menschen getestet werden darf. An dieser Stelle gibt es in der akademischen Forschung oft Engpässe, und die Industrie engagiert sich in dieser frühen Phase noch nicht. Die Mittel werden innerhalb des DZHK im Wettbewerb vergeben. Für die Projekte stellt das DZHK ab 2015 jährlich ca. 3 Millionen Euro zur Verfügung.

Translational Research Group (TRG)

Um sicherzustellen, dass die translationalen Projekte der DZHK-Forschungsstrategie folgen und eine realistische Erfolgsaussicht haben, hat das DZHK 2014 die Translational Research Group (TRG) etabliert. In ihr sind nicht nur akademische Forscher vertreten, sondern auch Experten aus Biotechnologiefirmen, Technologietransferstellen sowie Biostatistiker. Mehr als die Hälfte der Mitglieder ist extern. Die TRG begutachtet die entsprechenden Anträge und berät und unterstützt die Antragsteller, beispielsweise zu Aspekten der Kommerzialisierung und in zulassungsrelevanten Fragen.

Mit alledem bündelt und erweitert die TRG das Know-how für die Entwicklung neuer therapeutischer Prinzipien innerhalb des DZHK.

Im August 2014 wurden die ersten 13 HRHV-Anträge bei der TRG eingereicht. Die TRG empfahl die Förderung des Projekts „Development of miR92a inhibitors for the treatment of cardiovascular disease“, eingereicht von Stefanie Dimmeler, Standort RheinMain.

Entwicklung von miR-92a-Hemmern für die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Laufzeit: 2015 bis 2016

Budget: 398 T€ in 2015; 738 T€ in 2016

Ziel: Basierend auf eigenen Vorarbeiten, die zeigen, dass miR-92a Inhibitoren die Herzfunktion nach Infarkt verbessern, sollen im Rahmen des Antrags die für eine Anwendung im Menschen notwendigen Sicherheits- und Optimierungsstudien durchgeführt werden. Hierfür soll die Zusammensetzung der microRNA-Inhibitoren optimiert werden und die erforderlichen pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen durchgeführt werden.

Beteiligte Wissenschaftler: Stefanie Dimmeler, Andreas Zeiher, Angelika Bonauer, Ariane Fischer, RheinMain

Kollaborationen in DZHK: Christian Kupatt, Rabea Hinkel, München

Mitglieder der TRG

Mat Daemen (University of Amsterdam, Amsterdam)

Heimo Ehmke (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg/Kiel/Lübeck)

Michael Gotthardt (Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin)

Tim Jessen (Evotec, Hamburg)

Ralf Krappa (Medigate, Hamburg/Kiel/Lübeck)

Ulf Landmesser (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin)

Stephan Lehnart (Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen)

Harald Petry (uniQure, Amsterdam)

Kurt Ulm (Technische Universität München, München)

Martin Ungerer (advanceCOR GmbH, München)

Kooperationen mittels Shared Expertise

Die Kooperationen mittels Shared Expertise bewähren sich bereits seit 2012. Mit dieser Förderlinie werden kleine experimentelle Kooperationsprojekte ermöglicht. Die Idee dabei ist: Ausgezeichnete wissenschaftliche Fähigkeiten, Fachkenntnisse und Infrastrukturen eines DZHK-Partners werden DZHK-Partnern an anderen Standorten in einer transparenten Weise unkompliziert zur Verfügung gestellt.

Top 10 der am häufigsten genutzten Shared Expertise		
Shared Expertise	Standort	Nutzungszahl bis 31.12.2014
Genomics/Proteomics	Berlin	12
Generierung und kardio-vaskuläre Phänotypisierung transgener Ratten	Berlin	10
Vascular Proteomics	RheinMain	8
AAV Vector Platform	Heidelberg/ Mannheim	7
OMICs-Plattform	München	7
MicroRNA-Array platform	Hamburg/ Kiel/Lübeck	5
Cardiomyocyte and Engineered Heart Tissue Phenotyping	Göttingen	4
Next-Generation Sequencing Plattform (Heidelberg)	Heidelberg/ Mannheim	4
Stretch	Hamburg/ Kiel/Lübeck	4
Experimental and Therapeutic Stem Cell Bank and Stem Cell Phenotyping	Göttingen	3

Typische Shared Expertise sind Tiermodelle, Vektor- und OMICs-Technologien sowie stammzellbasierte Modelle von humanen Erkrankungen. Durch die Förderung von Kooperationen mittels Shared Expertise will das DZHK die Zusammenarbeit zwischen den Partnerstandorten intensivieren und den DZHK-Forschern die gesamte Breite der experimentellen Expertise im DZHK zur Verfügung stellen. Dadurch, dass die Nutzer die für sie am besten geeigneten Shared Expertise wählen, wird ein Wettbewerb innerhalb des DZHK initiiert. Es wird vermieden, dass mit DZHK-Mitteln gleichartige Infrastrukturen an verschiedenen DZHK-Partnereinrichtungen angeschafft oder aufgebaut werden. Insbesondere Young-DZHK-Mitgliedern bieten diese kleineren Projekte die Möglichkeit, erste Erfahrungen mit selbstständiger Forschungsarbeit zu sammeln. So waren im Berichtsjahr 11 Young-DZHK-Mitglieder Antragsteller oder Co-Antragsteller eines Shared Expertise-Projekts. 2014 haben die Partnereinrichtungen des DZHK 118 Shared Expertise angeboten. Es wurden 46 Kooperationen mittels Shared Expertise zwischen den Standorten durchgeführt (2013: 68).

Kooperationen mit externen Partnern

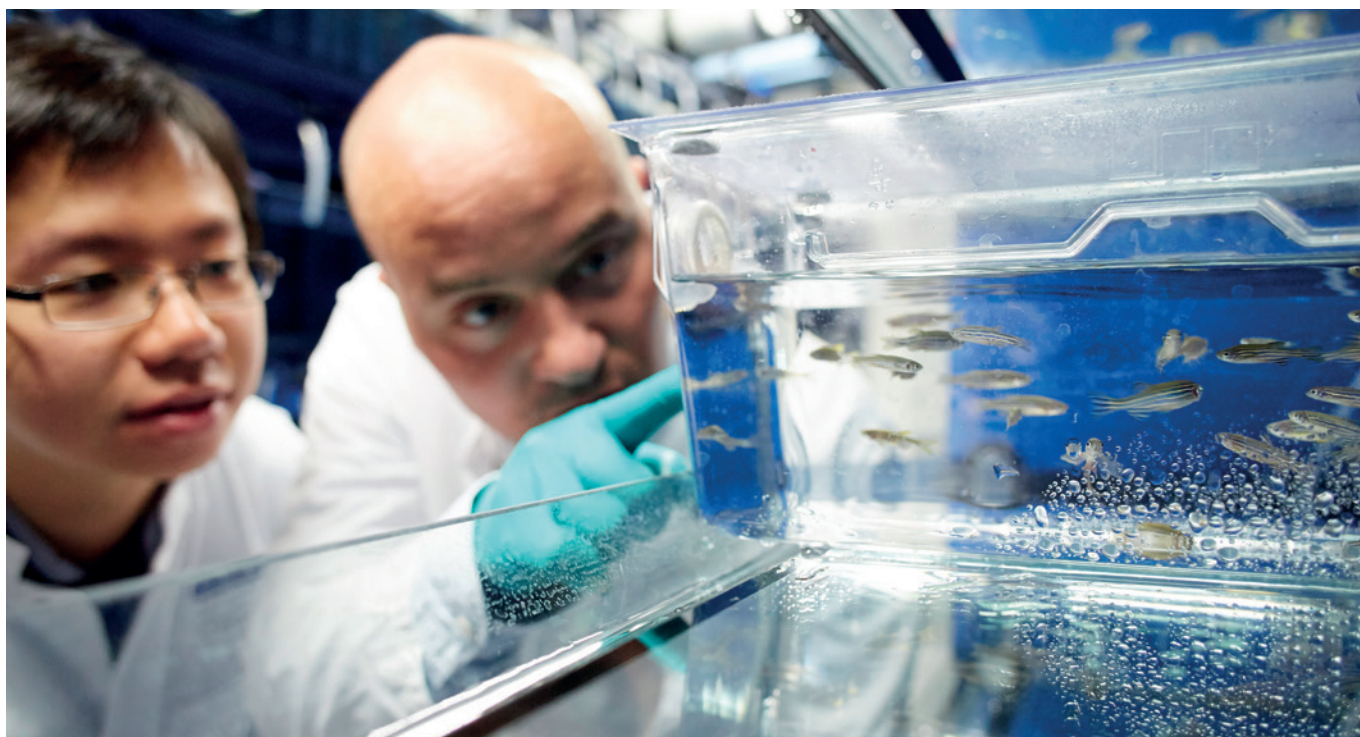
Diese Förderlinie wird in Kapitel 8 erläutert.

Industriekooperationen

Diese Förderlinie wird in Kapitel 8 erläutert.

Ziele für 2015

HRHV-Projekte bilden das Herzstück der präklinischen Forschung im DZHK, mit ihnen sollen entscheidende Lücken im Translationsprozess geschlossen werden. Wir wollen deshalb 2015 mindestens drei weitere Projekte in diesem Bereich genehmigen. Shared Expertise ermöglichen es Partnern verschiedener



Zebrafische dienen als Modellorganismen in der kardiovaskulären Forschung und werden innerhalb des DZHK als Shared Expertise angeboten.

Standorte, schnell und unbürokratisch kleinere experimentelle Kooperationsprojekte durchzuführen. Die Ergebnisse solcher Projekte können Voraussetzungen für größere Projekte sein. Auf der anderen Seite steht der Verwaltungsaufwand bei sehr kleinen Projekten in keinem guten Verhältnis zum Nutzen. Hier muss ein guter Kompromiss gefunden werden. Daher streben wir an, die Zahl der Kooperationen mittels Shared Expertise 2015 auf dem Niveau von 2014 zu halten. Diese Projekte eignen sich besonders als erste selbstständige Forschungsarbeiten von Nachwuchswissenschaftlern. Deshalb sollen 2015 noch mehr Anträge von Young-DZHK-Mitgliedern eingereicht werden.

Ziele für 2015 auf einen Blick

- drei weitere HRHV-Projekte genehmigt
- 40 – 50 Shared Expertise-Projekte (Mittelwert 20 – 25 T€) genehmigt
- 40 Shared Expertise-Projekte erfolgreich abgeschlossen
- Anteil von Nachwuchswissenschaftlern bei Shared Expertise: 30 Prozent



Klinische Studien bilden einen Schwerpunkt in der Forschungsstrategie des DZHK.

Klinische Forschung

Klinische Studien sind der letzte und entscheidende Schritt, bevor eine Therapie am Patienten in der Routineversorgung zum Einsatz kommen kann. Deshalb ist die klinische Forschung ein strategischer Schwerpunkt des DZHK. An den klinischen Studien, Registern und Kohorten des DZHK beteiligen sich alle 17 klinischen Mitgliedseinrichtungen. Darüber hinaus sind auch externe Kliniken aufgefordert, Patienten in DZHK-Studien einzuschließen. Ein aufwändiger im DZHK durchgeführter Harmonisierungsprozess ermöglicht es, in jeder dieser Studien Patientendaten und Biomaterialien einheitlich zu erheben, zu erfassen und zu speichern. Die so entstehende Daten- und Biomaterialsammlung hat das Potenzial, sich langfristig zu Deutschlands wichtigster Ressource für kardiovaskuläre klinische Forschungsprojekte zu entwickeln.

Klinische Forschung im DZHK

Klinische Forschung kann verschiedene Wege gehen. Das DZHK fördert klinische Studien, Register und Kohorten. Register sammeln Daten zu Krankheitsverläufen und Therapien der Patienten. Mit Hilfe solcher Daten können Forscher Ursachen von Erkrankungen auf die Spur kommen und Therapien optimieren. Kohortenstudien untersuchen vor allem, welche äußeren Faktoren in einer ausgewählten Gruppe von Personen Einfluss auf Krankheitsentstehung oder -verlauf haben. In klinischen Studien werden schließlich Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie oder eines Diagnoseverfahrens an gesunden oder kranken Probanden getestet. Damit eine Therapie für den Patienten zugelassen werden kann, muss sie mehrere Phasen klinischer Studien durchlaufen. Das DZHK fördert mit seinen flexiblen Mitteln insbesondere solche klinischen Studien, die bislang einen Schwachpunkt in der Translationskette im Bereich der kardiovaskulären Forschung bilden und besonders herausfordernd sind: frühe klinische Studien und Leitlinien-relevante Studien.

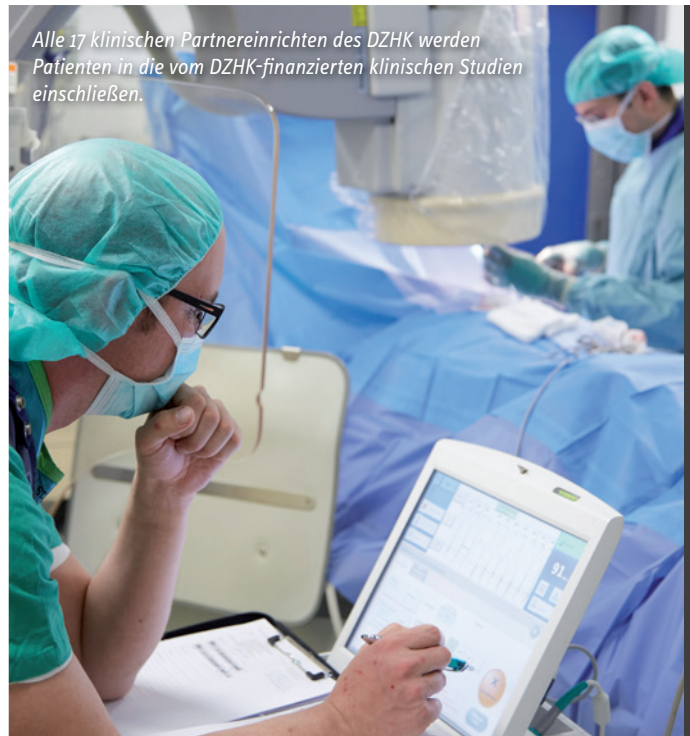
Frühe klinische Studien

Dieser Bereich umfasst ein breites Spektrum von eher kleinen, wissenschaftsgetriebenen Studien. Dazu gehören erste Patientenstudien („First-in-Man“), welche die Dosierung und Verträglichkeit eines neuen Therapeutikums testen. Pharmakogenetische Studien untersuchen, wie die genetische Ausstattung eines Patienten die Reaktion auf ein Medikament beeinflusst oder in welcher Weise das Medikament verstoffwechselt wird und welche Nebenwirkungen es hat. Biomarker-Studien untersuchen, ob bestimmte Marker im Blut oder Urin das Ansprechen auf eine Therapie vorhersagen lassen oder eine bessere Steuerung einer Therapie erlauben. Die Testung von bereits in anderen Bereichen der Medizin etablierten Medikamenten bei kardiologischen Erkrankungen erlaubt neue Einblicke in Krankheitsmechanismen und kann neue Anwendungsgebiete erschließen. Auch Studien mit bildgebenden Verfahren gehören in diesen Bereich, etwa wenn untersucht werden soll, wie Biomarker in bildgebenden Verfahren detektiert werden können, die die Heilungschancen des kardiovaskulären Gewebes nach einem Infarkt vorhersagen.

Leitlinien-relevante Studien

Dies sind Studien, die zu einer Änderung praktischer Therapieempfehlungen führen. Exemplarisch hierfür ist der Vergleich verschiedener bereits zugelassener Therapieverfahren, der nur von einer unabhängigen, öffentlich geförderten Einrichtung wie dem DZHK durchgeführt werden kann. Ein weiteres Beispiel ist die Austestung bekannter Arzneimittel bei neuen Indikationen (Repurposing-Studien) oder von Strategien zum Einsatz von Schrittmacher- und Herzunterstützungssystemen und auch anderen neuen Behandlungsverfahren.

Alle 17 klinischen Partnereinrichtungen des DZHK werden Patienten in die vom DZHK-finanzierten klinischen Studien einschließen.



Die DZHK-Studien sind Untersucher-initiierte Studien („investigator-initiated trial, IIT“), die also aus einem wissenschaftlichen Interesse heraus von Klinikern beantragt und überwiegend mit öffentlicher Förderung durchgeführt werden. In der Regel sind das frühe klinische Studien in einer Phase, in der sich die Industrie noch nicht beteiligt oder deren Themen für die Industrie nicht interessant genug sind. Die Verantwortung des Sponsors trägt bei diesen Studien die jeweilige klinische Einrichtung, an der der beantragende, wissenschaftlich interessierte Kliniker arbeitet, und die dann nach erfolgreicher Einwerbung des Studienprojekts beim DZHK die Zuwendung empfängt. Bei der Durchführung seiner Studie lässt sich der Kliniker dann von einem akademisch orientierten Kompetenzzentrum für klinische Studien unterstützen, welches zum Beispiel die administrative Abwicklung übernimmt oder das unabhängige Monitoring durchführt.

Laufende klinische Studien, Register und Kohorten

Zu den drei klinischen Studien, Registern und Kohorten, die 2013 zur Förderung ausgewählt wurden, sind 2014 zwei weitere hinzugekommen. Es handelt sich dabei um vollfinanzierte, Leitlinien-relevante Studien, die 2015 beginnen werden. Darüber hinaus wurde 2014 eine klinische Studie in die DZHK-Teilfinanzierung aufgenommen, und zwei weitere wurden ohne DZHK-Finanzierung assoziiert. Assoziierung bedeutet: Bereits voll finanzierte klinische Studien, an denen mindestens zwei DZHK-Partnereinrichtungen beteiligt sind, können auf Antrag den Status „DZHK-assoziiert“ erhalten, wenn die Ziele der Studie dem Forschungsinteresse des DZHK entsprechen. Die DZHK-Assoziation zeigt, dass das DZHK die Studie ideell unterstützt und zum Beispiel mittels seines Netzwerks die Rekrutierung in diese Studie fördern möchte.

2014 gestartete bzw. vorbereitete klinische Studien:

TransitionCHF: Kohortenstudie zur asymptomatischen, eingeschränkten Herzleistung und der Entwicklung eines Herzversagens oder einer symptomatischen Herzmuskelschwäche; Gerd Hasenfuß, Rolf Wachter, Frank Edelmann, Göttingen; Patienten geplant: 1.500; Registrierung bei ClinicalTrials.gov: NCT02323750; Rekrutierungsstart: Dezember 2014

TORCH: Translationales Register für Kardiomyopathien; Hugo Katus, Heidelberg/Mannheim, Wolfgang Hoffmann, Greifswald; Patienten geplant: 2.300; Registrierung bei ClinicalTrials.gov: NCT02187263; Rekrutierungsstart: Dezember 2014

VAD: Vergleich zwischen frühzeitiger und ggf. notfallmäßiger Implantation eines Herzunterstützungssystems bei Patienten auf der Warteliste zur Herztrans-



Auch bildgebende Verfahren können Thema klinischer Studien im DZHK sein.

plantation; Volkmar Falk, Christoph Knosalla, Berlin, Gerd Hasenfuß, Tim Friede, Göttingen; Patienten geplant: 500; Registrierung bei ClinicalTrials.gov: NCT02387112; Rekrutierungsstart: 2015

2014 zur Förderung ausgewählte, vollfinanzierte klinische Studien (Start 2015):

TOMAHAWK: Immediate unselected coronary angiography versus delayed triage in survivors of out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation; Steffen Desch, Holger Thiele, Hamburg/Kiel/Lübeck; Patienten geplant: 498

FAIR-HF2: Intravenous iron in patients with systolic heart failure and iron deficiency to improve morbidity & mortality; Stefan Anker, Göttingen, Mahir Karakas, Hamburg/Kiel/Lübeck; Patienten geplant: 1.200

2014 assoziierte klinische Studie, DZHK-teilfinanziert:

ISAR-REACT 5: Ticagrelor versus Prasugrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom – eine randomisierte, klinische Studie; Adnan Kastrati, Stefanie Schüpke, München; Patienten geplant: 4.000; Registrierung bei ClinicalTrials.gov: NCT01944800

2014 assoziierte klinische Studien, ohne DZHK-Finanzierung:

CULPRIT-Shock: Prospektive, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich einer unmittelbaren interventionellen Eröffnung mehrerer Koronargefäße mittels Ballonaufdehnung mit einer Behandlung nur des infarktverursachenden Gefäßes und einer möglichen späteren Behandlung der anderen Engstellen, bei Patienten in kardiogenem Schock nach akutem Myokardinfarkt; Holger Thiele, Lübeck; Patienten geplant: ca. 700; Registrierung bei ClinicalTrials.gov: NCT01927549

FIX-HF-5C: Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des OPTIMIZER®-Systems bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz und einer Ejektionsfraktion zwischen 25 und 45 Prozent; Gerd Hasenfuß, Göttingen; Patienten geplant: 230; Registrierung bei ClinicalTrials.gov: NCT01381172

Erste Patienten rekrutiert

Am 1. Dezember 2014 ist der erste Patient einer DZHK-Studie am Universitätsklinikum Heidelberg in das TORCH-Register eingeschlossen worden. Das Register zur Kardiomyopathie wird in den nächsten zwei Jahren Daten und Biomaterial von 2.300 Patienten aus ganz Deutschland sammeln, deren Herzmuskelerkrankung nicht auf einen Herzinfarkt zurückgeht, sondern andere Ursachen hat. Die Daten des Registers sollen helfen, krankheitsbezogene molekulare Veränderungen in den

Proben der Patienten zu identifizieren. Mit diesem Wissen können Forscher dann neue Therapien und Diagnoseverfahren entwickeln.

Jede klinische Studie hat eine Studienzentrale, welche die klinisch-wissenschaftliche Abwicklung voranbringt und die Datenqualität sicherstellt. Die Studienzentrale des TORCH-Registers setzt sich aus dem klinisch-wissenschaftlichen Projektzentrum am Universitätsklinikum Heidelberg und dem Daten- und Qualitätszentrum am Institut für Community Medicine der Universitätsmedizin Greifswald zusammen.

Mit dem ersten Patienteneinschluss nahm die zentrale Studieninfrastruktur des DZHK ihren Regelbetrieb auf (siehe Kapitel 6). Am 19. Dezember wurde auch der erste Patient in Göttingen in die TransitionCHF-Kohorte eingeschlossen. Die Kohorte geht der Frage nach, wodurch sich vorhersagen lässt, wann eine eingeschränkte Herzleistung ohne Symptome in eine manifeste Erkrankung übergeht. Geplant sind insgesamt 1.500 Patienten.

Neben den 17 klinischen Einrichtungen der sieben DZHK-Standorte werden weitere Kliniken deutschlandweit Patienten in die beiden Studien einschließen.



Am 1. Dezember 2014 wurde Joachim Fiebig als erster Patient des TORCH-Registers im Universitätsklinikum Heidelberg begrüßt (v.l.): Myriam Wittek, Study Nurse, Prof. Hugo A. Katus, Ärztlicher Direktor, PD Dr. Andreas Dösch, Funktionsoberarzt, PD Dr. Claudia Seyler, wissenschaftliche Angestellte.

Clinical Study Group (CSG)

2014 hat das DZHK die Clinical Study Group (CSG) etabliert. Zur CSG gehören das CSG Steering Committee und der CSG staff. Das CSG Steering Committee supervisiert die klinischen Studien und ist bei Auswahl und Durchführung beratend tätig. 2014 kam es viermal zusammen und begutachtete 14 (1. Call) bzw. 10 Anträge (2. Call) für klinische Studien in einem zweistufigen Verfahren. Von diesen wurden zwei Studien aus dem ersten Durchgang zur Förderung angenommen und drei weitere Studien des zweiten Durchgangs aufgefordert, Vollerträge einzureichen.

Im Berichtsjahr haben wir außerdem mit der Einstellung von Studienärzten und -schwestern an unseren 17 klinischen Partneereinrichtungen begonnen (CSG staff). Der CSG staff ist für die Koordinierung der klinischen Studien vor Ort zuständig und hat insbesondere zur Aufgabe, die Rekrutierung von Patienten zu forcieren.

Qualitätstraining

Für Personen, die in den multizentrischen klinischen Studien TORCH und TransitionCHF vor Ort mitarbeiten, haben wir 2014 zwei Qualitätstrainings in Berlin durchgeführt. Die Trainings richteten sich an Mitarbeiter aller einschließender Zentren. Die Teilnehmer wurden über die Ziele und die Organisation der klinischen Studien im DZHK informiert. Sie lernten unter anderem die Handhabung unseres Datenerfassungssystems secuTrial kennen und machten sich mit den Standard Operating Procedures (SOP) und den Patienteneinwilligungen vertraut.

Klinisch-wissenschaftliche Infrastruktur

Im Berichtsjahr erfolgte der Aufbau der klinisch-wissenschaftlichen Infrastruktur für klinische Studien, Register und Kohorten im DZHK mit Hochdruck. Der Aufbau eines Zentralen Datenmanagements (ZDM) bestehend aus der DZHK-Treuhandstelle und DZHK-Datenhaltung für klinische Daten sowie der

Mitglieder des CSG Steering Committee:

Stefan Anker (Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen)

Martin Borggrefe (Universitätsmedizin Mannheim, Heidelberg/Mannheim)

Tim Friede (Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen)

Eva Herrmann (Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, RheinMain)

Adnan Kastrati (Deutsches Herzzentrum München, München)

Hugo Katus (Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg/Mannheim)

Ulrich Kintscher (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin)

Julinda Mehilli (Klinikum der Universität München, München)

Matthias Nauck (Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald)

Burkert Pieske (Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin)

Holger Thiele (Universität zu Lübeck, Hamburg/Kiel/Lübeck)

Karl Wegscheider (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg/Kiel/Lübeck)

Andreas Zeiher (Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, RheinMain)

Aufbau einer Struktur für das DZHK-Biobanking waren zusammen mit der Verabschiedung von einheitlichen Standard Operating Procedures (SOPs) und der Verabschiedung der Nutzungsordnung und des Ethikkonzepts die Voraussetzungen für den ersten Patienteneinschluss. Weitere Informationen zur klinisch-wissenschaftlichen Infrastruktur für unsere Studien finden sich in Kapitel 6.

Ziele für 2015

In unseren beiden Förderlinien „frühe klinische Studien“ und „Leitlinien-relevante Studien“ sollen insgesamt vier neue Studienanträge zur Förderung beschlossen werden. Die VAD-Studie wird 2015 mit der Patientenrekrutierung beginnen. Ziel für 2015 ist es außerdem, dass alle 17 klinischen Partnereinrichtungen des DZHK Patienten in unsere laufenden Studien einschließen. Weiter wollen wir 2015 auch externe Studienzentren dafür gewinnen, an unseren klinischen Studien teilzunehmen und Patienten zu rekrutieren. Die Einstellung der Mitglieder des CSG staff sollte 2015 abgeschlossen sein.

Ziele für 2015 auf einen Blick

- vier neue Studienanträge in den beiden Programmen genehmigt
- Beginn Rekrutierung VAD
- alle 17 klinischen Partnereinrichtungen rekrutieren Patienten
- mindestens 500 Patienten eingeschlossen
- mindestens zwei externe Studienzentren initiiert, die Patienten in DZHK-Studien rekrutieren
- CSG staff vollständig eingestellt



Wissenschaftliche Exzellenz – Forschungs-Highlights 2014



Wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen entstehen – das kardiovaskuläre Kontinuum

Herz-Kreislauf-Erkrankungen folgen in der Regel einem Muster, dem sogenannten kardiovaskulären Kontinuum. Es beginnt mit **Risikofaktoren** wie Übergewicht, Bewegungsmangel und ungesunder Ernährung. Dies führt zu erhöhten Blutfett-Werten, Ablagerungen in den Gefäßen („Plaques“) und Bluthochdruck, wodurch sich die Herzkranzgefäße verengen (**Atherosklerose**) können. Dadurch wird der Herzmuskel weniger durchblutet, man spricht von **koronarer Herzkrankheit**. Reißen die Plaques auf, bilden sich Blutgerinnsel und verschließen die Herzkranzgefäße, wodurch es zum Herzinfarkt kommt. Er verläuft in rund 40 Prozent der Fälle tödlich, immer mehr Menschen überleben ihn jedoch. Das Herz hat dadurch aber meist Schaden genommen, Herzzellen

sterben ab und es bildet sich Narbengewebe. Ist ein relevanter Teil des Herzgewebes geschädigt, müssen die verbleibenden Herzmuskelzellen dauerhaft mehr leisten und sind überlastet. Sie vergrößern sich (hypertrophieren), um die notwendige Pumpleistung zu erbringen. Dieser **Umbau der Herzmuskelzellen (Remodeling)** und die Narbenbildung begünstigen Herzrhythmusstörungen, welche die Hauptursache für den plötzlichen Herztod sind. Die Umbauvorgänge können die Abnahme der Pumpkraft des Herzmuskels langfristig nicht kompensieren, es kommt zur Herzschwäche, für die es bislang keine Heilung gibt. Bei schwerster Herzschwäche braucht der Patient ein neues Herz und kommt auf die Warteliste für eine Herztransplantation.

Genetik und Umweltfaktoren

Verlauf und Schwere der klassischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen hängen von einem Mix aus genetischen und Umweltfaktoren ab, weshalb die Erforschung der **Genetik von Herz-Kreislauf-Erkrankungen** im DZHK eine große Rolle spielt. Eine Reihe von Herzerkrankungen folgt nicht dem kardiovaskulären Kontinuum, sondern hat vorwiegend **genetische Ursachen**. Diese eher seltenen, dafür aber oft recht dramatisch verlaufenden Erkrankungen werden im DZHK ebenfalls erforscht.

Ergebnisse hochrangig publiziert

Wir wollen in diesem Jahresbericht auf den folgenden Seiten Forschungsergebnisse aus dem DZHK vorstellen, die an verschiedenen Stellen des kardiovaskulären Kontinuums ansetzen. Sie schlugen sich 2014 in hochrangigen Veröffentlichungen nieder, die darüber hinaus jeweils zu einem „Paper of the Month“ des DZHK gekürt oder für dieses nominiert wurden.

Fokus: Risiko und Prävention

Wie kann man am besten verhindern, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen entstehen oder dass sie sich verschlimmern? Diese Frage steht im Mittelpunkt der Präventionsforschung. Neben den klassischen Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen oder Bewegungsmangel sind Forscher auf der Suche nach weiteren Faktoren, die auf Entstehung und Verlauf von Herz-Kreislauf-Erkrankungen Einfluss haben – und werden dabei fündig. So können etwa auch Lärm und Stress für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich gemacht werden. DZHK-Forscher vom Standort RheinMain haben nun einen weiteren Kandidaten im Visier: das Vitamin D.



Bewegung bei Sonne und frischer Luft kann Gefäßerkrankungen vorbeugen.

Vitamin D lässt Gefäße wachsen

Eine 2014 erschienene amerikanische Studie legt einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und dem Risiko einer Erkrankung der Herzkranzgefäße nahe. Demnach lag bei 70 Prozent der Personen mit einer solchen Erkrankung ein Vitamin-D-Mangel vor. DZHK-Forscher vom Standort RheinMain konnten nun 2014 einen Mechanismus aufdecken, wie Vitamin D die Blutgefäßneubildung fördert.

Sie beobachteten, dass die Einnahme von Vitamin D beim Menschen die Menge der im Blut zirkulierenden regenerationsaktivierenden Zellen erhöht. Gleichzeitig konnten sie im Mausmodell belegen, dass die Gabe von niedrigen Dosen des aktiven Vitamin-D-Hormons die Heilung von Blutgefäßen beschleunigt. Die etwa bei der Zuckerkrankheit stark eingeschränkte Gefäßneubildung ließ sich damit vollständig normalisieren.

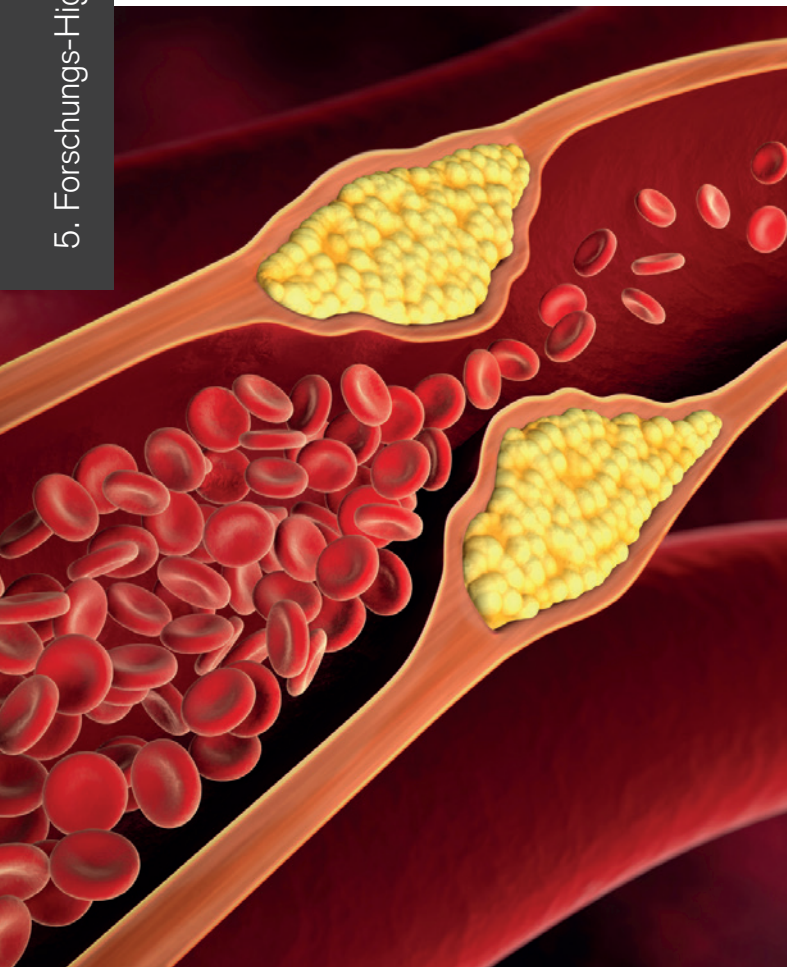
Das Vitamin-D-Hormon steigert den Forschern zufolge die Gefäßregeneration, indem es die Produktion eines sehr wichtigen Signalmoleküls in der Zelle erhöht. Dieses Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF1) genannte Protein ist für die Bildung einer Vielzahl wichtiger regenerativer Gewebeshormone zuständig. Die Wissenschaftler kommen zum Fazit, dass eine Vitamin-D-Gabe bei Patienten mit eingeschränkter Gefäßregeneration – wie im Falle von Diabetikern – erprobt werden sollte, um Folgeschäden wie Herzinfarkte und Schlaganfälle zu verhindern.

PAPER OF THE MONTH 9/2014 (NOMINIERT):

Vitamin D Promotes Vascular Regeneration. Wong, M. S., Leisegang, M. S., Kruse, C., Vogel, J., Schurmann, C., Dehne, N., Weigert, A., Herrmann, E., Brune, B., Shah, A. M., Steinhilber, D., Offermanns, S., Carmeliet, G., Badenhoop, K., Schroder, K. & Brandes, R. P. *Circulation*, (2014).

Fokus: Gefäßverengung (Atherosklerose)

Bei der Atherosklerose bilden sich Ablagerungen in der Gefäßinnenwand, die zu chronischen Entzündungen führen und die Gefäße verengen. Das kann zur Bildung von Blutgerinnseln führen, die den Blutfluss behindern oder sogar ganz blockieren, was einen Herzinfarkt oder Schlaganfall auslösen kann. Forscher suchen nach Möglichkeiten, diesen Prozess zu stoppen, um damit koronarer Herzkrankheit und Herzinfarkt vorzubeugen.



DZHK-Forscher haben ein neues Prinzip entdeckt, wodurch geschädigte Gefäße wieder repariert werden können.

Wie microRNA Gefäßwände reparieren

Atherosklerose entwickelt sich vor allem dort, wo die Funktion der Endothelzellen, der innersten Wand-schicht der Gefäße, gestört ist. Wenn etwa die Blut-flussverhältnisse gestört und dabei noch die Choleste-rinwerte erhöht sind, kommt es zu einer Stressreaktion der Gefäßinnenwand mit Zelltod, aber auch zu einem vermehrten Wachstum von Endothelzellen. Der Körper besitzt Mechanismen, diese Schäden an der Ge-fäßwand wieder zu reparieren. DZHK-Forscher vom Standort München konnten erstmals zeigen, dass zwei microRNA in dieses Reparaturgeschehen involviert sind.

microRNAs sind sehr kurze Abschnitte aus RNA, die wesentlich dazu beitragen, die Aktivität von Genen zu regulieren. Die Forscher fanden heraus, dass miR-126-5p die Bildung eines Proteins unterdrückt, welches die Endothelzellen an der Regeneration hindert. Ist zu wenig miR-126-5p in den Gefäßen vorhanden, kommt dieses Protein zum Zuge und die Gefäßwände können nicht repariert werden. Im Mausmodell konnten die Forscher zeigen, dass die Gabe von miR-126-5p das Fortschreiten der Atherosklerose mindert. Die Forscher könnten damit ein neues therapeutisches Prinzip zum Schutz vor Atherosklerose entdeckt haben.

Die Entwicklung der therapeutischen Anwendung ist bereits zum Patent angemeldet und soll im Rahmen des DZHK und in Zusammenarbeit mit Biotechnologie-unternehmen weiterverfolgt werden.

PAPER OF THE MONTH 3/2014:

MicroRNA-126-5p Promotes Endothelial Proliferation and Limits Atherosclerosis by Suppressing Dlk1. Schober, A., Nazari-Jahantigh, M., Wei, Y., Bidzhekov, K., Gremse, F., Grommes, J., Megens, R. T., Heyll, K., Noels, H., Hristov, M., Wang, S., Kiessling, F., Olson, E. N. & Weber, C., *Nature Medicine* 20, 368-376 (2014).

Fokus: Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist eine Durchblutungsstörung des Herzmuskels, die als Folge verengter Herzkranzgefäße entsteht. Wenn der Herzmuskel nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird, verspürt der Betroffene Schmerzen in der Brust, die sogenannten Angina Pectoris-Symptome. Angina Pectoris bedeutet übersetzt „Brustenge“ oder „Herzenge“. Die Ursache einer koronaren Herzkrankheit ist in der Regel eine Atherosklerose der Herzkranzgefäße.

Bluttest für Angina Pectoris

Bei einer instabilen Angina Pectoris verengen sich die Herzkranzgefäße, sodass der Herzmuskel nicht mehr ausreichend durchblutet wird. Die Folge sind die typischen Brustschmerzen. Ebenso wie bei einem Herzinfarkt ist es besonders wichtig, dass der Patient möglichst schnell eine gefäßerweiternde Therapie bekommt, damit der Herzmuskel nicht dauerhaft Schaden nimmt. Ein Herzinfarkt lässt sich heute sehr früh und sensitiv mit dem Troponin-Test diagnostizieren. Für unklare Brustschmerzen, die auf Angina Pectoris hindeuten, gibt es einen solchen klinischen Test bislang nicht.

Forscher der DZHK-Standorte Hamburg/Kiel/Lübeck und RheinMain haben nun ein Set von microRNAs identifiziert, das möglicherweise die Diagnose einer instabilen Angina Pectoris bei Patienten mit Brustschmerzen erleichtern kann. Im klinischen Alltag sind diese Schmerzen nur schwer von anderen Brustschmerzen zu unterscheiden. „Instabile“ Angina Pectoris bedeutet, dass die Schmerzen zum ersten Mal auftreten oder schlimmer werden.

microRNAs sind an vielen Herzkreislauferkrankungen beteiligt und zirkulieren im Blut. Die Forscher fan-

den acht microRNAs, die bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris erhöht waren. Sie schlagen deshalb vor, diese als Biomarker-Set für das Erkennen einer instabilen Angina Pectoris einzusetzen. Ein solches Biomarker-Set könnte dazu beitragen, Patienten vor einem drohenden Herzinfarkt zu schützen, indem schnell die richtige Behandlung, etwa die Erweiterung des verengten Gefäßes, durchgeführt wird. Patienten, bei denen die Brustschmerzen andere Ursachen haben, bliebe dieser Eingriff erspart.

Die Forscher wollen die Tauglichkeit des microRNA-Sets nun in einem größeren Patientenkollektiv im realen klinischen Umfeld testen.

PAPER OF THE MONTH 4/2014:

Assessment of MicroRNAs in Patients with Unstable Angina Pectoris. Zeller, T., Keller, T., Ojeda, F., Reichlin, T., Twerenbold, R., Tzikas, S., Wild, P., Reiter, M., Czyz, E., Lackner, K. J., Munzel, T., Mueller, C. & Blankenberg, S. *Eur Heart J* 35, (2014).



Ärzte müssen sehr schnell unterscheiden können, ob Brustschmerzen auf eine koronare Herzkrankheit hinweisen oder ob es andere Ursachen gibt.

Fokus: Behandlung von verengten Herzkranzgefäßen

Sind Herzkranzgefäße verengt oder gar verschlossen, müssen sie umgehend wieder durchlässig gemacht werden, damit der Herzmuskel ausreichend mit Blut versorgt wird. Das geschieht in der Kardiologie mit Katheter-gestützten Methoden, etwa indem das Gefäß mit einem kleinen Ballon gedehnt wird (Ballondilatation) oder durch das Einbringen eines Stents. Während der Behandlung erhalten die Patienten Medikamente, wie beispielsweise Aspirin, welche verhindern sollen, dass ihre Blutplättchen verkleben und Blutgerinnsel (Thrombosen) die Gefäße erneut verschließen.

Aspirinwirkung kann Risiko vorhersagen

Nicht alle Patienten sprechen auf die Gabe von Aspirin zur Hemmung der Plättchenverklumpung gleich gut an. DZHK-Wissenschaftler des Standorts München haben in einer Registerstudie untersucht, ob es eine Korrelation zwischen dem Ansprechen auf Aspirin und dem Risiko für Tod oder eine Stentthrombose im darauffolgenden Jahr gab. Sie haben dazu die Daten von rund 7.000 Patienten ausgewertet, bei denen ein Kathetereingriff am Herzen durchgeführt worden war. Diese Patienten hatten während des Eingriffs unter anderem Aspirin erhalten. Es wurde bestimmt, inwieweit das Aspirin wirklich zu einer Hemmung der Plättchenaktivität führte. Eine hohe Plättchenaktivität ist dementsprechend gleichbedeutend mit geringem Ansprechen auf Aspirin.

Die Forscher setzten den Wert für die Plättchenaktivität in Beziehung dazu, ob die Ereignisse Tod oder Stentthrombose den jeweiligen Patienten im darauffolgenden Jahr ereilten. Sie fanden heraus, dass Patienten mit hoher Plättchenaktivität ein signifikant höheres Risiko hatten, zu versterben oder eine Stentthrombose zu erleiden. Da die Plättchenaktivität



Die Wirkung von Aspirin kann vorhersagen, ob Patienten gefährdet sind, weitere schwere Herz-Kreislauf-Ereignisse zu erleiden.

unter Aspirin im klinischen Alltag leicht zu messen ist, kann dieser Biomarker als zusätzlicher Indikator dafür herangezogen werden, welche Patienten besonders gefährdet sind, erneut ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden.

Die Forscher schlagen vor, den Wert für die Plättchenaktivität unter Aspirin zu bereits bestehenden, etablierten prognostischen Biomarkern hinzuzunehmen, um eine verbesserte Risikoeinschätzung für dieses Patientenkollektiv zu erreichen.

PAPER OF THE MONTH 10/2014:

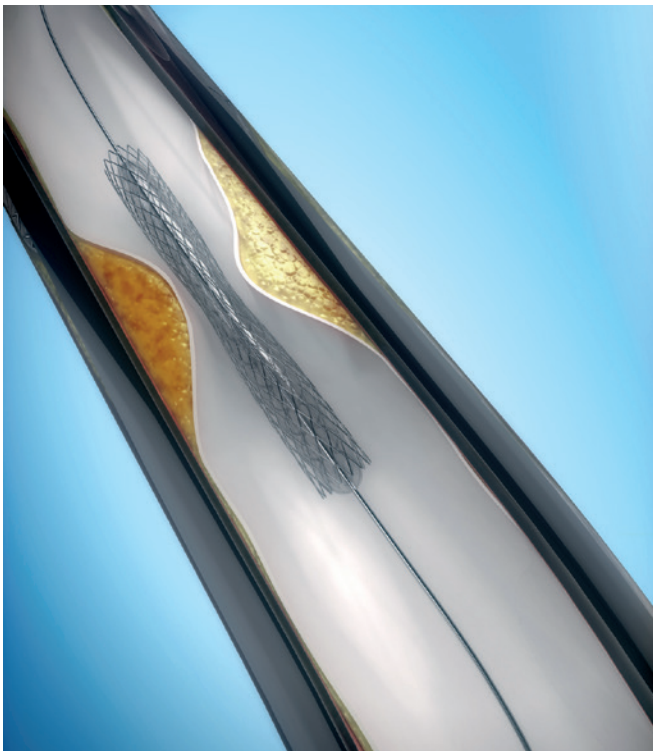
Aspirin Treatment and Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention: Results of the Isar-Aspi Registry. Mayer, K., Bernlochner, I., Braun, S., Schulz, S., Orban, M., Morath, T., Cala, L., Hoppmann, P., Schunkert, H., Laugwitz, K. L., Kastrati, A. & Sibbing, D. *Journal of the American College of Cardiology* 64, 863-871, (2014).

Fokus: Therapie der Gefäßverengung mittels Stent

Sind Herzkranzgefäße verengt, kann ein Stent eingesetzt werden, um sie dauerhaft offen zu halten. Dabei kann es vorkommen, dass sich das Gefäß durch vermehrtes Wachstum von Bindegewebe an der Stelle, wo der Stent eingesetzt ist, langsam wieder verschließt. Eine solche Restenose ist die häufigste Komplikation nach Einsetzen eines Stents.

Damit Gefäße sich nicht wieder verschließen

Ein internationales Forscherteam unter der Leitung von DZHK-Forschern vom Standort Hamburg/Kiel/Lübeck hat einen Mechanismus entdeckt, der maßgeblich dafür verantwortlich ist, dass sich Arterien



Mit einem Stent wird ein verengtes Gefäß geweitet. Häufig verschließt es sich jedoch wieder.

erneut verengen. Nach Gefäßverletzungen, zum Beispiel beim Setzen von Stents, kommt es zu einem Entzündungsreiz. Dadurch wechseln die glatten Muskelzellen in der Arterienwand vorübergehend in einen Zustand, der von rascher Zellteilung und vermindertem Zelltod (Apoptose) geprägt ist. Dieses Stadium existiert nur temporär, ist jedoch dafür verantwortlich, dass die Gefäße wieder zuwachsen.

Die Forscher fanden ein mitochondriales Schlüsselprotein, das diese frühe Phase reguliert. Sie hemmten dieses Protein und konnten so der Arterienverengung entgegenwirken. Dieser neue Mechanismus wurde nicht nur in der Zellkultur und im Kleintiermodell beschrieben, sondern bereits im Großtiermodell überprüft. Die Grundlagenforschung hat damit einen Angriffspunkt gefunden, der zu neuen Substanzen führen kann, die in der Klinik zur Verhinderung der Gefäßverengung eingesetzt werden könnten. Wichtig ist, dass durch die Hemmung des Mechanismus die Neuauskleidung der Gefäße mit einer Endothelschicht (Re-Endothelialisierung) nicht gestört wird; dies ist für die Gefäßheilung von großer Bedeutung.

Beteiligt waren neben 15 Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) auch Wissenschaftler aus USA/Stanford, Schweden/Stockholm, Spanien/Salamanca und Deutschland/Lübeck. Eine klinische DZHK-Studie dazu ist am Standort Hamburg/Kiel/Lübeck in Planung.

PAPER OF THE MONTH 5/2014:

Dichloroacetate Prevents Restenosis in Preclinical Animal Models of Vessel Injury.

Deuse, T., Hua, X., Wang, D., Maegdefessel, L., Heeren, J., Scheja, L., Bolanos, J. P., Rakovic, A., Spin, J. M., Stubbendorff, M., Ikeno, F., Langer, F., Zeller, T., Schulte-Uentrop, L., Stoehr, A., Itagaki, R., Haddad, F., Eschenhagen, T., Blankenberg, S., Kiefmann, R., Reichen-spurner, H., Velden, J., Klein, C., Yeung, A., Robbins, R. C., Tsao, P. S., Schrepfer, S., *Nature*, (2014).

Fokus: Umbauprozesse im kranken Herzen

Dauerhafter Bluthochdruck sowie Engstellen an Herzklappen oder Aorta bedeuten Schwerstarbeit für das Herz. Kompensiert es diese Belastung durch übermäßiges Muskelwachstum, können chronische Herzschwäche bis hin zum Herzversagen die Folgen sein.

Hemmung von Calcineurin könnte Therapie für Herzschwäche sein

Das Enzym Calcium/Calmodulin-abhängige Kinase II (CaMKII) ist eine Proteinkinase, die an andere Moleküle Phosphatgruppen hinzufügt (Phosphorylierung) und so die Aktivität dieser Moleküle beeinflusst. Das Enzym Calcineurin ist eine Phosphatase, die umgekehrt Phosphatgruppen an anderen Molekülen abspaltet (Dephosphorylierung) und so ebenfalls die Aktivität von Molekülen beeinflusst.

Die Rolle beider Moleküle für Herzerkrankungen wurde in den letzten 20 Jahren intensiv untersucht. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass sowohl CaMKII als auch Calcineurin, die beide durch Calcium-abhängige Mechanismen aktiviert werden, wichtige Schlüssel-Enzyme bei der Entstehung und dem Fortschreiten der chronischen Herzschwäche sind. Allerdings existierten auch widersprüchliche Befunde darüber, ob lediglich die experimentelle Überaktivierung dieser Enzyme oder die Aktivierung der in den Herzmuskelzellen vorhandenen Enzyme ausreicht, den Krankheitsprozess zu induzieren. Forscher des Standorts Heidelberg/Mannheim nutzten erstmals ein neues mausgenetisches Modell, in dem alle im Herzen vorhandenen CaMKII Gene ausgeschaltet wurden, sodass keinerlei CaMKII-Aktivität in Herzmuskelzellen mehr nachweisbar war. Dadurch konnte ermittelt werden, welche Ziel-Moleküle spezifisch durch CaMKII phosphoryliert werden. Es zeigte sich unter anderem, dass CaMKII die Phosphorylierung von Calcineurin vermittelt und dadurch Calcineurin



Patienten mit schwerer Herzschwäche sind in ihrer Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt.

hemmt. In den Herzen von Mäusen ohne CaMKII-Aktivität zeigte sich entsprechend eine Aktivierung des in den Herzmuskelzellen vorhandenen Calcineurins. Diese führte zu einem Wachstum des Herzmuskels. Die neue, überraschende Erkenntnis ist, dass es trotz des Calcineurin-vermittelten Wachstums des Herzmuskels zu einer verbesserten Funktion und zu weniger krankhaften Umbauprozessen nach einer Druckbelastung des Herzens kam. Aufgrund dieser Befunde schlussfolgern die Forscher, dass zwar die Hemmung von CaMKII, nicht aber die von Calcineurin, ein vielversprechender Ansatz für die Therapie der chronischen Herzschwäche ist.

PAPER OF THE MONTH 8/2014:

The Cardiac Camkii Genes Delta and Gamma Contribute Redundantly to Adverse Remodeling but Inhibit Calcineurin-Induced Myocardial Hypertrophy. Kreusser, M. M., Lehmann, L. H., Keranov, S., Hoting, M. O., Kohlhaas, M., Reil, J. C., Neumann, K., Schneider, M. D., Hill, J. A., Dobrev, D., Maack, C., Maier, L. S., Grone, H. J., Katus, H. A., Olson, E. N. & Backs, J. *Circulation*, (2014).

Fokus: Genetische Ursachenforschung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Ob Atherosklerose, Herzinfarkt oder Herzschwäche – Entstehung und Verlauf von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hängen von einem Mix aus genetischen und Umweltfaktoren ab. Forscher suchen deshalb nach typischen Genveränderungen bei Erkrankten. Das Wissen darüber, welche Gene an welchen Erkrankungen beteiligt sind, ermöglicht eine bessere Vorbeugung und kann zu neuen Therapien und individuellen Behandlungsansätzen führen.

Genatlas für dilatative Kardiomyopathie

Bei der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) ist die linke Herzkammer stark erweitert und die Pumpleistung des Herzens verringert. Die DCM ist damit eine der häufigsten Ursachen der Herzschwäche. Bei etwa der Hälfte aller Fälle findet sich eine familiäre Häufung, was durch eine Vielzahl unterschiedlicher Genmutationen bedingt sein kann.

Mit dem Next Generation Sequencing (NGS) kann eine große Zahl von Patienten auf charakteristische Genveränderungen untersucht werden.

DZHK-Forscher vom Standort Heidelberg/Mannheim haben im Rahmen des internationalen Konsortiums INHERITANCE erstmalig mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) eine große Patientengruppe (n=639) untersucht. Mit NGS lässt sich die Basenfolge von sehr großen Mengen DNA in sehr kurzer Zeit mit hohem Durchsatz ablesen (sequenzieren). Die Forscher untersuchten die Patientenproben nach 84 bekannten Genen, die mit der DCM in Verbindung gebracht werden. Dabei fanden sie auch heraus, dass die genetischen Unterschiede zwischen den beteiligten Ländern relativ gering ausfielen.

In rund der Hälfte der Patienten fanden die Forscher Genveränderungen (Mutationen), die bereits als bekannt beschrieben worden sind, was in Zukunft die Interpretation von Gentestungen erleichtern wird. Eine Überraschung war, dass bei den DCM-Patienten auch häufig Mutationen anderer Herzmuskelerkrankungen identifiziert werden konnten, was derzeit in weiteren DZHK-Studien untersucht wird.

Das Konsortium hat zum ersten Mal ein hoch standardisiertes und qualitätskontrolliertes NGS auf ein großes DCM Patientenkollektiv angewendet. Mit den erhobenen Daten können Forscher in Zukunft etwa den Zusammenhang zwischen Genmutation und Krankheitsbild näher untersuchen. Ziel ist es, die DCM entsprechend ihren genetischen Ursachen individuell behandeln zu können.

PAPER OF THE MONTH 9/2014 (NOMINIERT):

Atlas of the Clinical Genetics of Human Dilated Cardiomyopathy. Haas, J., Frese, K. S., Peil, B., Kloos, W., Keller, A., Nietsch, R., Feng, Z., Muller, S., Kayvanpour, E., Vogel, B., Sedaghat-Hamedani, F., Lim, W. K., Zhao, X., Fradkin, D., Kohler, D., Fischer, S., Franke, J., Marquart, S., Barb, I., Li, D. T., Amr, A., Ehlermann, P., Mereles, D., Weis, T., [...], Katus, H. A. & Meder, B. *Eur Heart J*, (2014).

Fokus: Gentherapie für seltene Herzerkrankung

Einige schwere Herzerkrankungen haben eindeutig genetische Ursachen. Handelt es sich dabei um ein einzelnes krankmachendes Gen, kann dieses mittels Gentherapie durch ein gesundes Gen ersetzt werden. Im Idealfall bauen die Zellen das Gen dauerhaft ein, die Behandlung hält dann ein Leben lang und der Patient ist geheilt. Es gibt bislang erst eine zugelassene Gentherapie in der Humanmedizin, diese richtet sich gegen eine angeborene Fettstoffwechselstörung.

Erfolgreiche Gentherapie bei Mäusen mit angeborener Herzerkrankung

Rund einer von fünfhundert Menschen kommt mit einem Gendefekt am Herzmuskel zur Welt. Dieser Defekt kann dazu führen, dass die Muskelwand der linken Herzkammer verdickt ist – die sogenannte Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM). Das Herz kann schlechter pumpen und neigt zu Herzrhythmusstörungen. Bei jungen, sportlichen Menschen ist HCM die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod. Eine besonders schwere Form der HCM, unter der bereits Neugeborene leiden, führt innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tod.

Junge Mäuse können mit einer einzigen Gabe eines Gentherapeutikum von einer schweren Form einer Herzmuskelerkrankung geheilt werden.



Die HCM kann durch unterschiedliche Gendefekte ausgelöst werden. In jedem Fall werden Struktur und Funktion von Proteinen des Sarkomers beeinflusst, das sind jene Proteine, die für die An- und Entspannung des Herzmuskels verantwortlich sind. HCM kann bislang nicht geheilt werden. Die Patienten erhalten Medikamente, welche die Krankheitssymptome lindern. Bei schweren Formen hilft nur eine Herztransplantation.

DZHK-Forscher vom Standort Hamburg/Kiel/Lübeck haben nun erstmals einen vielversprechenden Ansatz für eine Gentherapie der HCM am Mausmodell getestet. Sie wählten für ihre Versuche Mäuse aus, die an Neugeborenen-HCM erkrankt waren. Diese schwerwiegende Form der HCM wird durch eine sehr häufige Veränderung im Gen für das kardiale Myosin-bindende Protein-C (cMyBP-C) verursacht. Die Forscher schleus-ten das korrekte genetische Material mit Hilfe eines in der Molekularbiologie üblichen Transportvehikels, einer ungefährlichen Virushülle, zielgerichtet in die Zellen des Herzmuskels ein. Die erkrankten, einen Tag alten Mäuse erhielten eine einmalige Dosis des therapeutischen Gens. In einem Zeitraum bis 34 Wochen nach der Behandlung untersuchten die Forscher Morphologie und Pumpeigenschaften der Mäuseherzen. Diese unterschieden sich kaum noch von gesunden Herzen. Außerdem konnten die Forscher nachweisen, dass die Herzmuskelzellen ungefähr zwei Drittel des gesunden cMyBP-C-Proteins produzierten, vor der Behandlung produzierten die Zellen nur zehn Prozent. Die Befunde stimmen die Forscher optimistisch, sie wollen nun versuchen, die Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen.

PAPER OF THE MONTH 12/2014:

Mybpc3 Gene Therapy for Neonatal Cardiomyopathy Enables Long-Term Disease Prevention in Mice. Mearini, G., Stimpel, D., Geertz, B., Weinberger, F., Kramer, E., Schlossarek, S., Mourot-Filiatre, J., Stoehr, A., Dutsch, A., Wijnker, P. J., Braren, I., Katus, H. A., Muller, O. J., Voit, T., Eschenhagen, T. & Carrier, L. *Nature communications* 5, 5515, (2014).

Wissenschaftliche Infrastruktur im DZHK



Auf dem Campus der Universitätsmedizin Göttingen entstand 2014 ein neues MRT Gebäude, in welchem Echtzeit MRT Forschung im Rahmen des DZHK durchgeführt werden soll.

Wissenschaftliche Infrastruktur wurde im DZHK 2014 in unterschiedlichen Zusammenhängen aufgebaut: Die DZHK-Standorte investieren einen Teil ihrer DZHK-Standortmittel in wissenschaftliche Infrastruktur, zum Beispiel in Großgeräte und Biobanken. Einige Standorte haben aber auch extra für die DZHK-Forschung neue Gebäudekapazitäten geschaffen, welche über andere Quellen finanziert werden konnten. Und last but not least wurde 2014 im DZHK die zentrale Infrastruktur für die klinische Forschung aufgebaut, zu der neben Geräten, Software und Know-how auch Regelwerke zählen.

Neue Labore für das DZHK

In Göttingen wurde 2014 ein neues MRT-Gebäude errichtet, welches durch die Universität finanziert wurde. In diesem werden Untersuchungen mit dem von dem Göttinger DZHK-PI Jens Frahm entwickelten

Echtzeit-MRT durchgeführt. Der Standort Göttingen investiert einen erheblichen Teil seiner DZHK-Standortmittel für Forschung, welche die neue MRT-Methode in die klinische Anwendung bringen soll. Die neue Infrastruktur bietet für diese Forschung die besten Voraussetzungen. Darüber hinaus soll am Standort ein weiteres, von der Universität finanziertes Forschungs- und Laborgebäude errichtet werden.

Am Standort Heidelberg wurde im Juni 2014 das Analysezentrum III eingeweiht, ein modernes Labor- und Analysegebäude, das nun Kardiologen und Herz-Kreislauf-Forscher des DZHK-Standorts beherbergt. Das Gebäude wurde zu großen Teilen von der Klaus Tschira Stiftung finanziert. Die Ansiedlung der verschiedenen Arbeitsgruppen in einem Gebäude fördert die enge und interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie den intensiven Austausch der DZHK-Arbeitsgruppen.

Hochwertige Geräte für präklinische und klinische Projekte

Entsprechend der Forschungsstrategie des DZHK haben die Standorte von ihren Standortmitteln 2014 einen Teil in Geräte investiert, die zur Durchführung präklinischer Forschungsprojekte und klinischer Studien benötigt werden. So wurden an jeweils zwei Standorten modernste Echokardiografiegeräte für Patientenuntersuchungen und für Kleintieruntersuchungen angeschafft. Im Rahmen der klinischen Forschung des DZHK werden Biomaterialien von Patienten gesammelt. Hierfür haben die Standorte zum Teil ihre Kapazitäten für Lagerung und Logistik von Biomaterialproben modernisiert und erweitert. Weiter wurden Analysegeräte für Biomaterialien angeschafft, wie etwa Fluorescence Activated Cell Sorter, und die Sequenzierplattformen erweitert.

Zentrale Infrastruktur für klinische Forschung

Je einheitlicher und verlässlicher Daten aus klinischen Studien sind, umso mehr Wert haben sie für aktuelle und zukünftige Forschungsprojekte. Das DZHK hat sich deshalb für seine multizentrischen Studien gemeinsame Regelungen, Standards und Durchführungsvorschriften sowie eine zentrale IT-Infrastruktur geschaffen. Von großer Bedeutung ist dabei die konsequente Wahrung aktueller Datenschutzvorschriften und ethischer Standards. Nur so ist gewährleistet, dass alle Daten und Biomaterialien auf dieselbe ethisch und datenschutzrechtlich einwandfreie Weise erhoben, verarbeitet und archiviert werden.

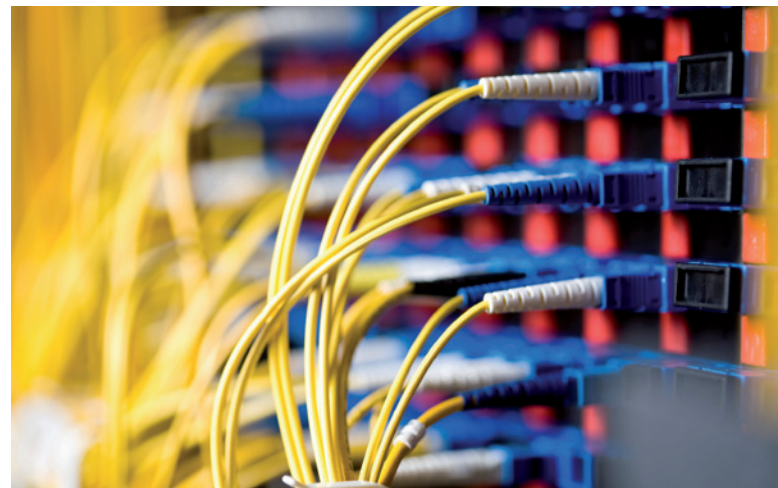
Der Harmonisierungsprozess hat 2012 begonnen und erreichte Ende 2014 mit dem Einschluss des ersten Patienten in das TORCH-Register einen weiteren wichtigen Meilenstein. Die einheitliche klinisch-wissenschaftliche Infrastruktur des DZHK ermöglicht es,

dass Daten aus verschiedenen DZHK-Studien zusammengefasst und mit immer wieder neuen wissenschaftlichen Zielstellungen ausgewertet werden können. Auf diese Weise entsteht mit den Jahren ein deutschlandweit einmaliger „Schatz“ an kardiovaskulären Daten, in welchem auch zukünftige Forscher mit heute noch gar nicht bekannten Methoden nach Ursachen und Therapiemöglichkeiten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen fahnden können.

Zur klinisch-wissenschaftlichen Infrastruktur gehören neben der IT-Infrastruktur auch Regelungen und Vorschriften, die auf die einheitliche Erfassung und Nutzung von Daten und Proben abzielen. Folgende Elemente bilden aktuell die klinisch-wissenschaftliche Infrastruktur des DZHK:

Zentrales Datenmanagement (ZDM)

Das Zentrale Datenmanagement (ZDM) des DZHK hat mit dem ersten Patienteneinschluss im Dezember 2014 offiziell den Regelbetrieb aufgenommen. Es besteht aus der Treuhandstelle an der Universitätsmedizin Greifswald und der Datenhaltung am Institut für Medizinische Informatik der Universitätsmedizin Göttingen.



Die Personendaten eines Patienten aus einer DZHK-Studie werden zunächst über eine verschlüsselte Verbindung an die Treuhandstelle übermittelt und hier gegen ein Pseudonym ausgetauscht. Unter diesem Pseudonym werden die klinischen Daten einer Studie in einer speziellen webbasierten Eingabe-Software (secuTrial) in der Datenhaltung im Institut für Medizinische Informatik in Göttingen gespeichert und archiviert. Die Pseudonymisierung erfordert den Datenschutz, denn nur so ist gewährleistet, dass niemand die Personendaten eines Patienten mit dessen Gesundheitsdaten in Verbindung bringen kann. Die Treuhandstelle verwaltet auch die Einverständniserklärungen der Patienten.

Standard Operating Procedures (SOP)

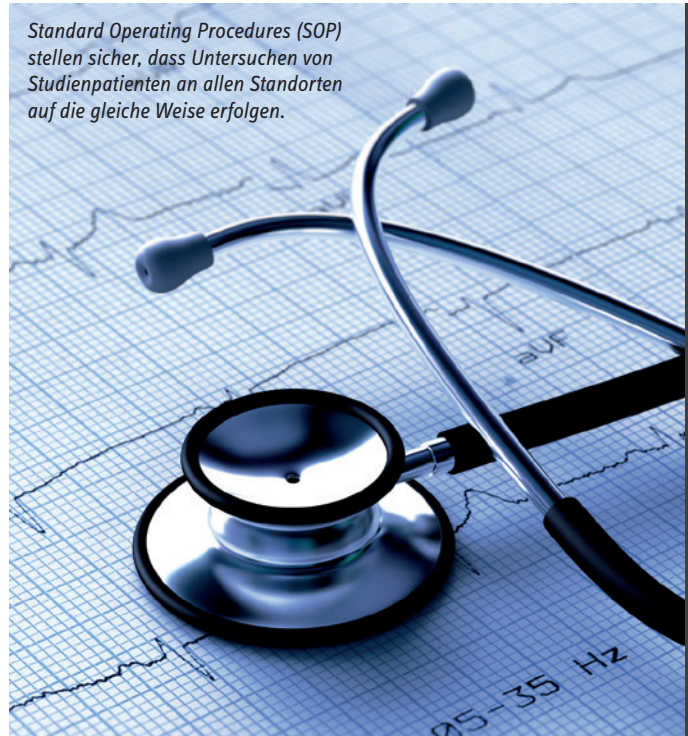
Für die klinischen Untersuchungen hat das DZHK bisher insgesamt acht Standard Operating Procedures (SOP) erarbeitet. Sie regeln, auf welche Weise klinische Daten erfasst werden. Nur so sind die Daten hinterher für Zentren- und sogar studienübergreifende Auswertungen verwendbar. 2015 werden weitere SOP für die Erfassung und Lagerung von Biomaterial hinzukommen.

Nutzungsordnung und Ethikkonzept

Alle klinischen Studien, die überwiegend vom DZHK finanziert werden, sind dazu verpflichtet, zentrale und harmonisierte Regeln des DZHK einzuhalten. Die Patienten haben das Eigentum bzw. Nutzungsrecht an den Daten und Biomaterialien an das DZHK übertragen. Das DZHK kann so die Meta- und Rohdaten für mögliche Zweitnutzungen vorhalten und den Zugang zu den Proben langfristig für weitere Forschungszwecke gewährleisten.

Ein wichtiger Schritt im Jahr 2014 war es, die einheitliche Nutzungsordnung für Daten und Proben aus

Standard Operating Procedures (SOP) stellen sicher, dass Untersuchungen von Studienpatienten an allen Standorten auf die gleiche Weise erfolgen.



DZHK-Studien zu verabschieden. Die Nutzungsordnung wurde in einem aufwändigen Prozess mit allen (damals) 28 Partnern des DZHK abgestimmt und in der Mitgliederversammlung einstimmig beschlossen. Sie steht im Internet zum Download zur Verfügung, sodass sich auch interessierte externe Studienzentren über die Regelungen im DZHK informieren können. Als Basis für die Anwendung der Nutzungsordnung dient ein gemeinsames Ethikkonzept des DZHK, welches die Vorlage der ethischen Grundsätze der DZHK-Studien liefert.

Biomaterialsammlung

Alle klinischen Studien, die im DZHK laufen, werden neben diagnostischen und therapeutischen Daten auch Biomaterialien wie Blut, Urin oder Gewebe sammeln. Im DZHK werden die Biomaterialien dezentral



Biomaterial, welches im Rahmen von DZHK-Studien gewonnen wird, wird dezentral gelagert.

gelagert, das heißt, jeder Standort verfügt über ein eigenes Biomateriallager. Damit Biomaterialien der unterschiedlichen Standorte miteinander verglichen werden können, ist wie bei den klinischen Daten ein möglichst einheitliches Vorgehen beim Abnehmen, Weiterverarbeiten und Lagern nötig. Wie bei den klinischen Daten wird dies durch SOPs geregelt.

Die Mitglieder des DZHK haben sich im Berichtszeitraum für das Anlegen einer gemeinsamen sogenannten Basis-Biobanking-Sammlung zum Nutzen der medizinischen Forschung, insbesondere der Herz-Kreislauf-Forschung, entschieden. Dies bedeutet, dass alle DZHK-Studien neben den für sie erforderlichen Biomaterialien auch ein Set an Biomaterialien abnehmen, das bei allen Studien gleich ist. Diese Sammlung ermöglicht die studienübergreifende Forschung mit diesen Materialien.

Für die Erfassung und Verwaltung der Biomaterialdaten wird ein technisches System, ein sogenanntes Laborinformationssystem (LIMS), benötigt. Die Anschaffung wurde 2013 in der Mitgliederversammlung beschlossen. Im Berichtszeitraum wurden Biobanking-spezifische Prozesse und Anforderungen definiert und abgestimmt sowie in einem Leistungsverzeichnis zusammengestellt, welches die Grundlage für eine internationale Ausschreibung an externe Dienstleister bildet. Die bereits gestarteten Studien beginnen zunächst ohne ein solches System, wobei eine Übergangslösung implementiert wurde. Bei der Planung und Umsetzung der Übergangslösung wurde darauf geachtet, dass die Grundprinzipien der langfristigen DZHK-Biomaterialsammlung umgesetzt werden.

Datenschutzkonzept

2014 hat das DZHK ein übergreifendes Datenschutzkonzept für das Zentrale Datenmanagement (ZDM) erstellt. Dieses wurde der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF)-Arbeitsgruppe „Datenschutz“ vorgelegt und erhielt ein positives Votum.

Bilddatenverwaltung

Bei klinischen Studien im DZHK fallen unter anderem medizinische Bilder an, wie etwa beim MRT oder der Echokardiografie. Diese sollen perspektivisch in einem gemeinsamen Bilddatenmanagementsystem (BDMS) erfasst werden. Ein solches zentrenübergreifendes System zu etablieren, ist eine sehr komplexe Herausforderung und erfordert technische, logistische, wissenschaftliche und finanzielle Überlegungen. 2014 haben die Imaging-Experten des DZHK ein erstes Konzept für ein solches BDMS erarbeitet und der Mitgliederversammlung vorgestellt. Die Verabschiedung des Konzepts und der Beginn der Umsetzung erfolgen 2015.



In klinischen Studien gewonnene Bilddaten sollen im DZHK in Zukunft mit einem zentralen Bilddatenmanagementsystem verwaltet werden.

Ziele für 2015

Damit die zentrale Infrastruktur für klinische Forschung unter optimalen Bedingungen zum Einsatz kommen kann, müssen auch die einzelnen Partner auf eine einheitliche technische Ausstattung zurückgreifen können. Wir streben deshalb an, 2015 alle klinischen DZHK-Partner mit der nötigen Infrastruktur wie einheitlichen Analyse- und Diagnostikgeräten und einheitlichem Equipment für das Biobanking auszustatten. Dazu wurde bereits Ende 2014 ein Investitionsprogramm ins Leben gerufen. In diesem Zusammenhang ist auch geplant, dass die klinischen Partner einheitliche „Phenotyping Units“ einrichten, das sind einheitliche Untersuchungsräume. Diese tragen neben der Vereinheitlichung der Phänotypisierung der Patienten der DZHK-Studien auch zu einer erhöhten Sichtbarkeit des DZHK bei, weil diese Räume bzw. Units ganz klar als zum DZHK zugehörig gekennzeichnet sind.

2015 werden wir ein Use & Access Committee ins Leben rufen, welches die Ausgabe der Daten für Forschungszwecke beaufsichtigen soll. Dazu müssen die

Bewilligungs- und Datenausgabeprozesse in der Transferstelle definiert werden. Für das LIMS sollte 2015 der Vertrag mit einem Dienstleister zustande kommen und die Umsetzung beginnen. Ein weiteres Ziel für 2015 ist es, alle Dokumente zu den klinischen Studien auf Englisch umzustellen, damit wir problemlos internationale Partner in unsere Studien integrieren können.

Ziele für 2015 auf einen Blick

- DZHK-Forschungsgebäude am Standort Göttingen fertiggestellt (finanziert mit Mitteln der Universität)
- einheitliche Mindeststandards an Ausstattung der klinischen Studienzentren des DZHK etabliert
- Phenotyping Units eingerichtet
- Use & Access Committee ins Leben gerufen
- Entscheidung für ein Laborinformationssystem getroffen
- alle Dokumente für klinische Studien auch auf Englisch verfügbar

Zusammenarbeit und wissenschaftlicher Austausch im DZHK



Translation kann nur gelingen, wenn Experten verschiedener Fachrichtungen und Institutionen an einem Strang ziehen.

Translation braucht Kooperationen, sowohl über Standortgrenzen hinweg als auch über Disziplinen. Das DZHK hat deshalb Strukturen und Fördermaßnahmen zur Förderung interner Kooperationen geschaffen. Aber auch mit unterschiedlichen externen Partnern ist das DZHK 2014 Kooperationen eingegangen (siehe Kapitel 8).

Vorstand und RCC

Der dreiköpfige Vorstand des DZHK trifft sich zweimal monatlich in der Geschäftsstelle, der Sprecher des Vorstands, Thomas Eschenhagen, ist wöchentlich in Berlin. Das wichtigste Gremium im DZHK ist das Research Coordinating Committee (RCC). Mitglieder des RCC sind Standortsprecher, Vorstandsmitglieder, Vertreter der Mitgliedseinrichtungen und einzelne Wis-

senschaftler, die für bestimmte Themengebiete stehen. 2014 wurde in der Geschäftsordnung verankert, dass auch der Sprecher des Young-DZHK im RCC vertreten sein darf und Stimmrecht hat. Das RCC diskutiert vor allem strukturelle und forschungsstrategische Fragen. 2014 standen die Vorbereitung der DZHK-Zwischenbegutachtung und der Aufbau der Translational Research Group (TRG, vgl. Kapitel 3) und der Clinical Study Group (CSG, vgl. Kapitel 4) im Mittelpunkt der Treffen. Weitere Gremien des DZHK finden sich im Kapitel „Zahlen und Fakten: Gremien und Governance“.

Projektgruppen

Als Ergebnis der Strategiediskussion 2013 ist das DZHK dazu übergegangen, krankheitsbezogene Programmgruppen durch themenorientierte Projekt-

gruppen zu ersetzen. Die Projektgruppen sind zeitlich begrenzte Zusammenschlüsse von Wissenschaftlern des DZHK, sie verfügen über kein eigenes Budget. 2014 gründeten sich zehn Projektgruppen, die sich mit Themen wie Prävention und Ernährung, Myokarditis bei Kindern und Erwachsenen, Ersatz von Herzgewebe mittels Tissue Engineering oder DNA- und RNA-basierten Therapien befassen. Die Projektgruppen dienen dazu, innerhalb des DZHK Ideen zu generieren und Projekte soweit vorzubereiten, dass sie beispielsweise in größere translationale Forschungsprojekte oder klinische Studien münden. Für diese können dann im Rahmen der flexiblen Mittel Anträge gestellt werden. Über die Einrichtung von Projektgruppen entscheidet auf Grundlage entsprechender Anträge der Vorstand. Vom Vorstand bestätigte Projektgruppen werden im Intranet aufgeführt und können die DZHK-Videokonferenz-Plattform nutzen sowie Reisekosten für Treffen über das DZHK abrechnen.

Symposien, Lectures, Kongresse

DZHK-Symposien sind ein internes, standortübergreifendes Instrument des wissenschaftlichen Austausches zu DZHK-relevanten Themen, das wir in der zweiten Jahreshälfte 2014 eingeführt haben. 2014 wurden zwei Symposien gefördert:

- Aortenklappeninsuffizienz: Myokardiale Fibrose als Marker und Target, 6. November 2014, Berlin (30 Teilnehmer von fünf DZHK-Standorten)
- Receptors, G Proteins and Integration of Ca²⁺ Signaling in the Cardiovascular System, 20. - 22. November 2014, Berlin (150 Teilnehmer von allen DZHK-Standorten)

Zu den ersten beiden Symposien waren auch externe Teilnehmer zugelassen. Ab 2015 wird bei diesem Instrument der interne Austausch im DZHK eindeutiger im Vordergrund stehen. Ideen für Symposien werden

im RCC vorgestellt und dort unter forschungsstrategischen Gesichtspunkten diskutiert. Das RCC entscheidet dann über die durchzuführenden Symposien, teilnehmen können – von einzelnen externen Speakern abgesehen – nur noch DZHK-Mitglieder.

Bei wissenschaftlichen Veranstaltungen einer DZHK-Mitgliedseinrichtung gibt es die Möglichkeit, einen Vortragenden für eine DZHK-Lecture einzuladen (2014: 7). Dies ist in der Regel ein Wissenschaftler eines anderen DZHK-Standorts. Dieses Instrument fördert die Sichtbarkeit des DZHK in den Mitgliedseinrichtungen und den Austausch über die Standorte hinweg.

DZHK-Retreat und Young-DZHK-Retreat

2014 fand das DZHK-Retreat zum zweiten Mal statt, diesmal vom 25. bis 27. September in Braunlage (Harz). Dem DZHK-Retreat war ein eintägiges Retreat für das Young-DZHK vorgeschaltet. Das DZHK-Retreat ist das wichtigste Instrument zum Austausch innerhalb des DZHK über die Leitungsgremien hinaus. Die Anzahl der Teilnahmewünsche überstieg deutlich die angebotenen



Das jährliche Retreat trägt neben dem wissenschaftlichen Austausch auch dazu bei, dass die DZHK-Mitglieder zu einer echten Gemeinschaft zusammenwachsen.



Während des Retreats berichteten Vertreter von Biotech-Firmen über ihre konkreten Erfahrungen mit der Translation.

160 Plätze. Nachdem auf dem Retreat 2013 vor allem die Strategie des DZHK diskutiert wurde, gab es im Berichtsjahr ein umfangreiches wissenschaftliches Vortrags- und Workshop-Programm, das sich an der DZHK-Forschungsstrategie orientierte.

Ein Highlight war die Podiumsdiskussion zu praktischen Beispielen für erfolgreiche Translation. Hierfür konnten wir Vertreter junger Biotech-Unternehmen gewinnen, die etwa am Beispiel der Markteinführung der ersten Gentherapie für eine Fettstoffwechselstörung über Hürden und Erfolgsbedingungen der Translation berichteten. Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Programms standen aktuelle Forschungsthemen wie Mikro-RNA als potenzielle neue Therapeutika, Prävention, Bildgebung, OMICs-Techniken, Gentherapie, Arrhythmie, Epidemiologie sowie klinische Studien. In ihrem viel beachteten Keynote-Vortrag zum Thema Genregulation machte Eileen Furlong, PI am European Molecular Biology Laboratory (EMBL), eindrucksvoll deutlich, wie wichtig das Verständnis grundlegender molekularer Prozesse für Überlegungen zur Translation ist.

Das **Young-DZHK-Retreat** wurde von Mitgliedern des Young-DZHK eigenständig konzipiert und mit

Unterstützung der Geschäftsstelle organisiert. Am Young-DZHK-Retreat nahmen 55 Nachwuchswissenschaftler teil. Bedingung war, dass die Teilnehmer ein Abstract für ein Poster oder einen Vortrag einreichen. Mit freundlicher Unterstützung der Bayer AG konnte an die besten drei wissenschaftlichen Präsentationen ein DZHK-Posterpreis vergeben werden. Die Preisträger hatten dann die Gelegenheit, ihre Forschung zu Beginn des Haupt-Retreats zu präsentieren und sorgten auf diese Weise für einen begeisternden Auftakt. Das Young-DZHK-Retreat war ein großer Erfolg und trug maßgeblich zur Vernetzung der DZHK-Nachwuchswissenschaftler unterschiedlicher Standorte und Disziplinen bei. Es wird deshalb eine feste Institution innerhalb des DZHK werden.

Die DZHK-Wissenschaftler und -Nachwuchswissenschaftler wünschen sich, dass das Retreat künftig abwechselnd im Umland der DZHK-Standorte stattfinden soll. Dies ergab 2014 eine Umfrage, an der sich 375 Personen beteiligt haben. Als Retreat-Standorte für 2015 bis 2017 festgelegt wurden daraufhin Potsdam (Berlin), Bad Aibling (München) und die Ostseeregion (Greifswald).



Das Young-DZHK-Retreat hat 2014 zum ersten Mal stattgefunden und war sehr erfolgreich.

Wissenschaftlicher Austausch im Labor

Mitglieder des Young-DZHK können im Rahmen des Trainingsprogramms (siehe Kapitel 9) einen befristeten Forschungsaufenthalt an einem anderen DZHK-Standort beantragen. Das Ziel ist, neue Labor- und Auswertungsmethoden zu erlernen und sie in die eigene Forschungsarbeit zu integrieren. Im Jahr 2014 hat das DZHK 18 dieser Austausche innerhalb des DZHK gefördert (2013: 19). Weitere Austausche erfolgten mit externen Laboren.

Interne Kommunikation

Der monatlich erscheinende interne Newsletter des DZHK informiert alle am DZHK beteiligten Personen (PI, DZHK-Wissenschaftler, Mitglieder des Young-DZHK, Standortmanager, Mitarbeiter aus der Administration der Partneereinrichtungen) über Ausschreibungen, Fristen, wissenschaftliche Veranstaltungen, das Paper of the Month und andere Neuigkeiten und hat mittlerweile rund 1.000 Empfänger.

Das Intranet des DZHK ist 2014 weiter gewachsen und unterstützt mit neuen Features auch administrative Prozesse. Seit 2014 ist es für die Nutzer möglich, Anmeldungen für interne Veranstaltungen wie das Retreat, Symposien, Workshops und auch für Kongresse mit externen Teilnehmern online zu tätigen. Dies spart viel Arbeit und ist sehr nutzerfreundlich. Das Tool kam 2014 bereits für das Retreat und die beiden Symposien zum Einsatz. Eventuell soll dieser Bereich auch für das Einreichen von Anträgen im Rahmen des Trainingsprogramms erweitert werden.

Das internetbasierte Videokonferenzsystem des DZHK erfreut sich zunehmender Beliebtheit. Es wird für regelmäßige Besprechungen der Geschäftsstelle mit den Standortmanagern, aber auch von Projektgruppen, dem wissenschaftlichen Beirat, dem Zentralen

Datenmanagement und Gutachtergremien verwendet. Im Zeitraum von April 2014 bis April 2015 führten wir 357 Meetings mit insgesamt 1.555 Teilnehmern durch.

Ziele für 2015

In diesem Bereich geht es vor allem darum, neue Instrumente des wissenschaftlichen Austausches mit Leben zu füllen. Interne Symposien sollen noch mehr den Charakter von internen „think tanks“ zu wissenschaftlichen und disziplinenübergreifenden Fragestellungen bekommen. Während der Symposien sollen der Status quo innerhalb des DZHK dargestellt und darauf basierend neue Forschungsk Kooperationen angeschoben werden. Im Ergebnis könnten zum Beispiel DZHK-Projektgruppen entstehen oder Shared Expertise angeboten werden. Projektgruppen haben ähnliche Ziele, jedoch zu einem etwas begrenzteren Thema. Aus ihnen sollen 2015 möglichst Anträge für präklinische oder klinische Projekte innerhalb des DZHK oder auch Anträge für Drittmittelprojekte resultieren.

Die interne Kommunikation soll 2015 in der Weise verbessert werden, dass die zunehmend komplexer und umfangreicher werdenden Förder- und administrativen Prozesse transparenter gemacht und da, wo es möglich ist, entbürokratisiert werden. Dazu soll die Vereinheitlichung und Verschlinkung der Förderlinien genauso dienen, wie FAQs im Internet und die nutzerfreundliche Veranschaulichung von Prozessen auf Basis von Fließgrafiken.

Ziele für 2015 auf einen Blick

- **mindestens drei DZHK-Symposien durchgeführt**
- **Projektgruppen haben konkrete Ergebnisse gebracht (Anträge für DZHK-Projekte oder Drittmittelprojekte)**
- **Förderprozesse transparenter und übersichtlicher gestaltet**

Externe Kooperationen

Für die Translation ist das Zusammengehen verschiedenster Disziplinen und Einrichtungen unerlässlich. Das DZHK hat deshalb Kooperationen mit externen Partnern in seiner Forschungsstrategie verankert und zehn Prozent seiner Mittel für diese Kooperationen reserviert. Die externen Kooperationen finden in den drei großen Förderbereichen des DZHK präklinische Forschung, klinische Forschung und Nachwuchsförderung statt.

Forschungskooperationen mit externen Partnern

Mit den Shared Expertise stellt das DZHK seine gesamte Expertise im Bereich präklinische Forschung allen DZHK-Partnern zur Verfügung. Darüber hinaus können Wissenschaftler des DZHK nach ähnlichen Regeln auch mit externen Partnern kooperieren, wenn deren Expertise innerhalb des DZHK nicht vorhanden ist. Beide Partner erhalten für das gemeinsame Projekt Forschungsmittel vom DZHK. Im Berichtsjahr wurden im DZHK 13 Anträge zur Kooperation mit externen Partnern positiv begutachtet. Die Kooperationsprojekte hatten unter anderem zum Ziel, neue Zielmoleküle zur Therapieentwicklung zu identifizieren oder bereits untersuchte Moleküle in Tiermodellen zu validieren. Es wurden aber auch Biomarkerstudien oder OMICs-Analysen durchgeführt.

Kooperationen in der klinischen Forschung

In der klinischen Forschung ist das DZHK hoch motiviert und sogar darauf angewiesen, mit externen Zentren zu kooperieren. Nur wenn externe Partner Patienten in DZHK-Studien einschließen, können die meisten Studien die nötigen Patientenzahlen erreichen. Bei der 2014 vorbereiteten VAD-Studie etwa, in der es um die Transplantation eines Herzunterstützungssystems geht, haben sich alle 30 Transplantationszentren Deutschlands bereit erklärt, Patienten einzuschließen,

damit die Zahl von 500 Patienten erreicht wird. Die TransitionCHF-Kohortenstudie kooperiert mit der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V. (ALKK), um auch Patienten in lokalen Krankenhäusern rekrutieren zu können.

Darüber hinaus können sich externe Partner mit ihren Studien beim DZHK assoziieren. Die DZHK-Assoziation zeigt, dass das DZHK die Studie ideell unterstützt und zum Beispiel mittels seines Netzwerks die Rekrutierung in diese Studie fördern möchte. 2014 haben wir zwei bereits anderweitig finanzierte Studien von DZHK-Partnereinrichtungen assoziiert. Diese Studien haben wiederum zum Teil internationale Partner. Das DZHK vernetzt sich auf diese Weise mit der klinischen Forschungsszene weltweit und wird über die Grenzen der Standorte und Deutschlands hinaus sichtbar.

In der klinischen Forschung und beim Aufbau des Zentralen Datenmanagements und DZHK-Biobankings kooperiert das DZHK eng mit der TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.. Insbesondere im Bereich Biobanking gibt es einen regelmäßigen Austausch mit den Biobanken- und IT-Verantwortlichen der anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung und dem Deutschen Biobanken-Knoten (German Biobank Node, GBN), der weiter intensiviert werden soll.

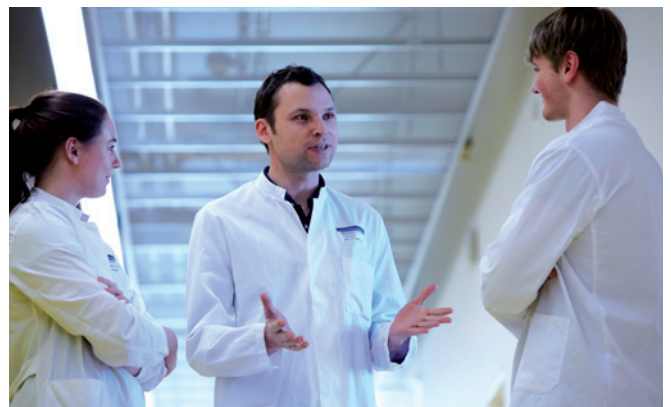


Foto: © DZHK



Industriekooperationen

Die Überführung von neuen Diagnose- oder Therapieprinzipien in die klinische Praxis gelingt häufig nur mit Unterstützung von Industriepartnern. Für die Suche nach geeigneten Wirkstoffen mittels Hochdurchsatz-Screening oder die Optimierung von Zielstrukturen bis hin zu klinischen Studien haben Pharmaindustrie und Biotechnologie-Unternehmen einzigartige Voraussetzungen und Kompetenzen. Das DZHK hat es sich deshalb zum Ziel gesetzt, strategische Partnerschaften mit Industriepartnern einzugehen.

Wir sind in Verhandlungen mit einem Industriepartner, bei denen wir durch die Technologie-Transferfirma Ascenion beraten und begleitet werden. Darüber hinaus sind wir auch interessiert, mit weiteren Partnern zusammenzuarbeiten. Insbesondere Fragen des geistigen Eigentums (IP) müssen bei solchen Kooperationen sorgfältig verhandelt und geregelt werden.

Gemeinsame Workshop-Reihe mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Seit 2013 führt das DZHK gemeinsam mit der DGK die Reihe „Grundlagen der Herz-Kreislauf-Forschung“ durch, im Herbst 2014 fand ein solcher Workshop bereits zum sechsten Mal in Kooperation statt. Jeweils zwei Workshops veranstaltet die DGK während ihrer Frühjahrs- und Herbsttagung, im Sommer findet ein vom DZHK konzipierter und organisierter Workshop in Berlin in der

DZHK-Geschäftsstelle statt. Diese Kooperation bringt DZHK-Nachwuchswissenschaftler mit anderen Nachwuchswissenschaftlern zusammen und erhöht die Sichtbarkeit des DZHK in der kardiovaskulären Szene.

Kooperation mit der Deutschen Herzstiftung

Das DZHK kooperiert mit der Deutschen Herzstiftung insbesondere wenn es darum geht, Patienten aufzuklären und zu informieren. Die Herzstiftung leistet in diesem Bereich seit Jahrzehnten hervorragende Arbeit. Wir haben uns deshalb entschieden, kein eigenes Medium zur Patientenaufklärung zu etablieren. Damit interessierte Patienten jedoch erfahren können, was in der Herz-Kreislauf-Forschung aktuell ist, haben wir damit begonnen, über DZHK-Forschungsthemen im Patientenmagazin der Herzstiftung „Herz heute“ zu berichten. Darüber hinaus sind rund 30 vor allem klinisch tätige DZHK-PIs im wissenschaftlichen Beirat der Herzstiftung. Sie sind in die regelmäßig stattfindenden Patientensprechstunden der Herzstiftung eingebunden und beantworten Anfragen online und per Telefon.

Ziele für 2015

Externe Kooperationen werden wir 2015 deutlich stärken. In der klinischen Forschung wollen wir damit beginnen, auch externe Zentren an DZHK-Studien zu beteiligen. Von der Einbeziehung der Kompetenznetze erhoffen wir uns die Einbindung von externen Zentren, die Patienten in unsere klinischen Studien rekrutieren. Konkrete Verhandlungen über einen Kooperationsvertrag mit einem Industriepartner werden für Ende 2015 angestrebt.

Ziele für 2015 auf einen Blick

- mindestens zwei externe Studienzentren initiiert, die Patienten in DZHK-Studien rekrutieren
- Vertragsentwurf einer strukturierten Kooperation mit einem Industriepartner

Den Nachwuchs fördern – das Young-DZHK

Translation braucht junge Menschen, die sich dieser Aufgabe verschreiben und klinisches und experimentelles Wissen verbinden können. Deshalb hat Nachwuchsförderung im DZHK eine große Bedeutung. Wurden 2013 noch rund 34 Anträge von Nachwuchswissenschaftlern im Trainingsprogramm bewilligt, waren es 2014 bereits über 180.

Das Young-DZHK

2013 wurden alle Nachwuchsfördermaßnahmen des DZHK sowie die offiziell registrierten Nachwuchswissenschaftler unter dem Begriff Young-DZHK zusammengefasst. Die Zahl der Young-DZHK-Mitglieder hat sich 2014 gegenüber 2013 mehr als verdoppelt (2014: 387, 2013: 149).

Um die Interessen und Bedürfnisse junger, translational tätiger Forscher besser vertreten zu können, haben die Nachwuchswissenschaftler bereits 2013 begonnen, innerhalb des DZHK eigene Strukturen zu etablieren. Seit 2014 ist die PostDoc-Vertretung ein offizielles Gremium im DZHK, welches auch in der Geschäftsordnung verankert ist. Die Sprecherin Dorothee Atzler vom Standort Hamburg/Kiel/Lübeck ist seit 2014 stimmberechtigtes Mitglied im Research Coordinating Committee, stellvertretender Sprecher ist Jan Haas vom Standort Heidelberg/Mannheim. Die Gruppe setzt sich aus je zwei PostDocs pro DZHK-Standort zusammen.



Teilnehmer am 1. Young-DZHK-Retreat im September 2014 in Braunlage.



Dorothee Atzler,
Sprecherin PostDoc-Vertretung



Jan Haas,
stellvertr. Sprecher PostDoc-Vertretung



Das DZHK hat ein umfangreiches Nachwuchsförderprogramm aufgelegt. Es unterstützt junge Wissenschaftler, die sich für eine Karriere in der translationalen kardiovaskulären Forschung entscheiden.

Die Nachwuchsforscher haben 2014 zum ersten Mal ein eigenes Retreat organisiert, welches einen Tag vor dem DZHK-Retreat im September in Braunlage stattfand (siehe auch Kapitel 7). Darüber hinaus hat die PostDoc-Vertretung 2014 angeregt, zusätzlich zu den Maßnahmen des Trainingsprogramms, welche sich im Wesentlichen an Doktoranden richten, ein Programm zur Exzellenzförderung für promovierte junge Naturwissenschaftler und Ärzte im DZHK aufzulegen. In Zusammenarbeit mit der Geschäftsstelle hat die Gruppe dafür fünf Module (Re-Integrationsstipendium, Rotationsstipendium für Ärzte, Research-Forschungsstipendium (Lehrbefreiung), Postdoc Start-up Stipendium, DZHK-Nachwuchsforschergruppe) entwickelt, welche 2014 verabschiedet wurden. Das Exzellenz-Programm startet 2015 mit den ersten Calls.

Weiter initiieren die Young-DZHK-Mitglieder eine eigene Workshop-Reihe. Hier wollen sie Themen aufgreifen,

welche durch die Nachwuchswissenschaftler im DZHK selber vorgeschlagen und gewählt werden, da sie in den bisherigen Weiterbildungsangeboten noch nicht ausreichend abgebildet werden. Die Workshop-Reihe startet 2015 mit Workshops zu den Themen „Applied Regression Modeling“ sowie „Scientific Grant Writing“.

Trainingsprogramm des DZHK

Besonders viele Nachwuchsforscher nutzten 2014 die Möglichkeit, ihre Ergebnisse auf hochrangigen Kongressen und Tagungen zu präsentieren und bekamen dafür ein Reisestipendium bewilligt (2014: 106, 2013: 12). Im Rahmen des Mobilitätsprogramms des DZHK können Nachwuchswissenschaftler in ein Labor einer Partnerinstitution gehen, um eine Methode zu erlernen oder anzuwenden. Das Programm fördert den wissenschaftlichen Austausch und die Vernetzung der DZHK-Partnerinstitutionen. Darüber hinaus können Nachwuchs-

wissenschaftler auch externe Labore besuchen, was 2014 überwiegend der Fall war. Von den 51 bewilligten Anträgen gingen 19 junge Wissenschaftler in DZHK-Labore und 32 in externe Labore. Auch 2014 wurden Medizinstudenten, die mindestens ein Jahr Vollzeit an ihrer Promotion arbeiten, mit einem DZHK-Doktorandenstipendium gefördert (2014: 25; 2013: 13).

Mentoring-Programm

Im März 2014 startete der erste Jahrgang des DZHK-Mentoring-Programms mit zwölf Teilnehmern. Das Mentoring richtet sich an junge Ärzte, Naturwissenschaftler und Wissenschaftsmanager. Ziel ist es, den Nachwuchs aus der kardiovaskulären Forschung fit zu machen für Führungsaufgaben. Bevorzugt werden Bewerber angesprochen, bei denen die Vereinbarkeit von Familie und Beruf eine besondere Herausforderung darstellt. In individuell auf ihre Bedürfnisse abgestimmten Workshops können sich die Mentees Softskills aneignen und in Coachings auf herausfordernde Situationen in beruflichen Führungspositionen vorbereiten. In einer Umfrage bewerteten alle befragten Mentees das Programm mit

sehr gut bis gut. Dabei haben sie laut Umfrage insbesondere von der Erweiterung des beruflichen Netzwerks und der Verbesserung ihrer kommunikativen Fähigkeiten profitiert. Im September 2014 startete der Aufruf zur Bewerbung für den zweiten Jahrgang, der im März 2015 beginnt.

Weitere Elemente in der Nachwuchsförderung sind das Young-DZHK-Retreat und die gemeinsame Workshop-Reihe mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Sie werden in den Kapiteln „Zusammenarbeit und wissenschaftlicher Austausch im DZHK“ und „Kooperationen mit externen Partnern“ beschrieben.

Ziele für 2015

Das Young-DZHK ist dynamisch zusammengesetzt, Nachwuchsforscher wechseln zu Beginn ihrer Karriere regelmäßig die Institution, um sich weiterzuentwickeln. Dies muss sich auch in der Zu- und Abgangsrate der Young-DZHK-Mitglieder widerspiegeln (Turnover Rate), welche wir nachverfolgen müssen. Die Maßnahmen der Exzellenzförderung werden 2015 erstmals ausgeschrieben und erste Förderungen sollen an qualifizierte Nachwuchswissenschaftler vergeben werden. Ferner sollen auch im kommenden Jahr Medizinstudenten, die sich mindestens ein Jahr in Vollzeit ihrer Doktorarbeit widmen, mit Stipendien gefördert werden.

- mindestens zehn Prozent Turnover Rate im Young-DZHK (Zugang/Abgang) dokumentiert
- mindestens 20 Doktorandenstipendien für Mediziner
- fünf Postdoc Start-up Stipendien vergeben
- fünf Rotations-Stellen vergeben
- mindestens eine Nachwuchsgruppe eingerichtet



Das DZHK in der Öffentlichkeit



Das DZHK war im April zum ersten Mal mit einem eigenen Stand auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim vertreten.

2014 hat das DZHK verstärkt Pressearbeit betrieben, wir haben 13 Pressemitteilungen verschickt (2013: 4). Die DZHK-Pressearbeit führte zu Abdrucken in renommierten Zeitungen bzw. Zeitschriften wie dem Standard, der taz oder dem Focus, sowie zu der Veröffentlichung in Internetportalen und zu Journalistenanfragen. In Zusammenarbeit mit anderen Herausgebern konnten wir erreichen, dass Beiträge über das DZHK in „Herz heute“, dem BMBF-Newsletter Gesundheitsforschung und dem World Health Summit Jahrbuch 2014 erschienen.

Das DZHK war 2014 zum ersten Mal mit einem eigenen Stand auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) im April in Mannheim vertreten. Dies war ein großer Erfolg und erhöhte die Sichtbarkeit des DZHK in der Deutschen Herz-Kreis-

lauf-Szene. Im Programm war das DZHK mit drei eigenen Sessions vertreten.

Umstrukturierungen und die Neuausrichtung der Strategie machten einen Relaunch der DZHK-Website notwendig, der Ende 2014 online ging. Nun ist auch der Bereich klinische Forschung adäquat vertreten. Es findet sich hier ein Überblick über sämtliche laufende klinische Studien des DZHK einschließlich Kontaktinformationen und Rekrutierungszahlen. Die Zahl der Besuche der Website stieg von 23.000 im Jahr 2013 auf 35.000 im Berichtsjahr.

Die vom DZHK geförderten Symposien erhielten einen eigenen Bereich auf der DZHK-Homepage und wurden mit Flyern im DZHK-Corporate Design beworben. Anmeldungen erfolgten über das Anmeldetool im

DZHK-Intranet. Das DZHK hat 2014 zwei Kongresse finanziell unterstützt, die von einer DZHK-Mitgliedseinrichtung organisiert wurden und Forschungsfelder des DZHK berührten. Die Kongresse führten das DZHK mit Logo als Sponsor auf und hatten spezielle DZHK-Sessions im Programm. Beides trug dazu bei, die Sichtbarkeit in der kardiovaskulären Forschungslandschaft zu erhöhen.

Das DZHK hat 2014 federführend zwei öffentlich wirksame Auftritte für die DZG organisiert, einen mit internationalen Experten besetzten Workshop zum Thema Translation beim World Health Summit im Oktober in Berlin sowie einen Parlamentarischen Abend der DZG, welcher im Februar 2015 in Berlin stattfand. Aufgrund der positiven Resonanz dieser Auftritte, haben sich die DZG darauf verständigt, gemeinsame Aktivitäten in der Öffentlichkeitsarbeit fortzuführen und noch zu verstärken. So ist eine Veranstaltung in Brüssel geplant und auf dem World Health Summit 2015 werden die DZG ebenfalls wieder gemeinsam auftreten.

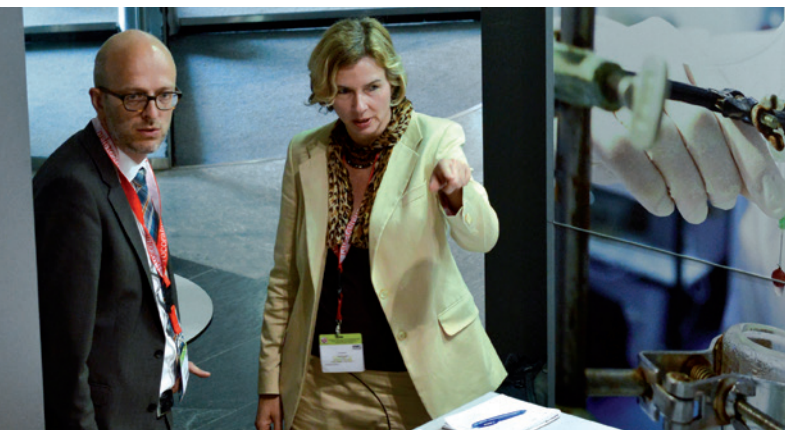
Ziele für 2015

2015 wird das DZHK gemeinsam mit den kardiologischen Kompetenznetzen einen gemeinsamen größeren Stand auf der DGK-Jahrestagung haben. Außerdem

soll 2015 eine Broschüre über die Nachwuchsförderung im DZHK erscheinen.

Wir haben uns vorgenommen, die Sichtbarkeit des DZHK an den Standorten zu erhöhen. Dazu soll die Ausstattung der DZHK-Facilities an den Standorten mit Schildern verbessert werden. Weiter sollen DZHK-Professoren einen Leitfaden an die Hand bekommen, wie sie auf ihre spezielle Professur in ihrer Einrichtung aufmerksam machen. Die internationale Sichtbarkeit des DZHK soll ebenfalls erhöht werden, dazu wollen wir 2015 ein Konzept erarbeiten. Wir wollen uns außerdem zusätzliche mediale Formen wie Videos erschließen, um damit die Bekanntheit des DZHK bei weiteren Zielgruppen zu erhöhen und die Verbreitungsmöglichkeiten sozialer Medien besser nutzen zu können. Im Bereich klinische Forschung wollen wir im Internet ausführliche Informationen für Patienten bereitstellen, die an unseren Studien teilnehmen.

Das DZHK will gemeinsam mit den anderen DZG die Gruppe der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung als einen der wichtigsten Player in der deutschen Gesundheitsforschung positionieren. Dazu werden wir ein Konzept für ein DZG-Forschungsmagazin erarbeiten und den anderen DZG vorschlagen.



Ziele für 2015 auf einen Blick

- Broschüre über DZHK-Nachwuchsförderung publiziert
- Sichtbarkeit des DZHK an den Partnereinrichtungen erhöht (DZHK-Professuren und DZHK-Projekte auf Webseite, Beschilderung)
- DZHK-Video-Serie ist gestartet
- Patienteninformation für Studienteilnehmer ist online
- Konzept für DZG-Forschungsmagazin erstellt

Benchmarks



Translationale Forschung kann nur erfolgreich sein, wenn sie starke Grundlagenforschung mit klinischer Forschung vereint.

Wie lässt sich der Erfolg von translationaler Forschung bewerten? Diese Frage diskutiert das DZHK seit seiner Gründung gemeinsam mit den anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Auch international gibt es bislang keine allgemeingültigen Benchmarks für den Erfolg translationaler Forschung. Gängige Forschungs-Benchmarks wie hochrangige Publikationen sind für translational oder klinisch ausgerichtete Forschungseinrichtungen nur am Rande relevant, da sich mit ihnen nicht der Fortschritt aus Patientensicht messen lässt.

Das DZHK schlägt deshalb an dieser Stelle Benchmarks vor, die zumindest auf die translationale Herz-Kreislauf-Forschung anwendbar zu sein scheinen. Wir sind uns durchaus bewusst, dass sich einige davon nicht als geeignet erweisen könnten und werden den

Prozess der Benchmark-Entwicklung weiter fortführen. Auch können wir an dieser Stelle die Benchmarks noch nicht mit Fakten unterfüttern, weil wir die Informationen bislang nicht systematisch erfasst haben. Wir haben jedoch damit begonnen.

Level A – Voraussetzungen für erfolgreiche Translation

1. Wissenschaftlich tätige Mediziner („physician scientist“)

Translation braucht Menschen, die sie an der Schnittstelle zwischen praktischer Medizin und Forschung ausführen. Deshalb kann die Anzahl von wissenschaftlich tätigen Medizinern, die im Berichtszeitraum mindestens eine wissenschaftliche Arbeit als Erstautor veröffentlicht haben, eine geeignete Benchmark sein.



Es kann zusätzlich noch unterschieden werden, unter welchen DZHK-spezifischen Voraussetzungen die Veröffentlichungen zustande gekommen sind:

- Wissenschaftler mit DZHK-finanzierten Positionen
- Finanzierung durch DZHK-Programme (z. B. Mobilitätsprogramm, Kooperation mittels Shared Expertise, Standortmittel, Exzellenzprogramm)

2. Dokumentierte Kooperationen zwischen Standorten

Translation ist ein Schnittstellenprozess; sie kann nur gelingen, wenn unterschiedliche Partner zusammenarbeiten. Wir schlagen deshalb die Anzahl von Kooperationen im Rahmen von Shared Expertise, die Anzahl von Publikationen mit mindestens zwei DZHK-Autoren unterschiedlicher Standorte und die Anzahl der kooperativen Projektgruppen bzw. die Häufigkeit der Treffen als Benchmark vor.

3. Dokumentierte Kommunikation mit Regulierungsbehörden

Damit neue Therapien zum Patienten gelangen können, müssen sie gesetzlichen Bestimmungen genügen. Diese bereits im Forschungsprozess zu erkennen und zu berücksichtigen, gelingt nur durch Einbeziehung und engen Kontakt zu entsprechenden Stellen. Deshalb ist die Kommunikation und Kooperation mit diesen unerlässlich und kann als Benchmark dienen.

4. Dokumentierte Zusammenarbeit mit der Industrie

Wenn eine Therapie ihre Wirksamkeit und Sicherheit bewiesen hat, braucht es einen kommerziellen Partner, der diese auf den Markt bringt. Um hier einen optimalen Übergang zu schaffen, sollte die Kooperation mit industriellen Partnern bereits in einer sehr frühen Forschungsphase beginnen. Solche Kooperationen können daher eine geeignete Benchmark darstellen.

5. Kooperative Strukturen

Qualität (Art) und Quantität (Nutzungshäufigkeit) dieser Strukturen im Bereich klinische Forschung lassen darauf schließen, wie erfolgreich die Translation im DZHK ist. Folgende Strukturen und Regelungen haben wir im DZHK etabliert bzw. sind dabei: Zentrales Datenmanagement, Treuhandstelle, Ethikkonzept, Labordatenmanagementsystem, Bilddatenmanagementsystem, Nutzungsordnung. Effizienz und Realisierungsgrad dieser Strukturen können als Benchmark herangezogen werden.

Quantifizierbar sind: Anzahl der Standard Operating Procedures (SOPs), Anzahl der dokumentierten Nutzungen von Biomaterialien des DZHK, Anzahl der dokumentierten Nutzungen von Daten aus den klinischen Studien des DZHK.

6. Hochrangige Publikationen

Translation ist nur auf der Basis von neuen Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung möglich. Diese schlagen sich in hochrangigen Publikationen nieder. Die Zahl solcher Publikationen (alle, Impactfaktor größer 10) ist deshalb ein ergänzender Indikator für erfolgreiche Translation.

7. Präklinische Projekte und klinische Studien

Nur wenn Forschungsprojekte systematisch einzelne Schritte der Translationskette zum Inhalt haben, kann der Prozess letztlich erfolgreich sein. Die Anzahl der translationalen Projekte kann deshalb als Benchmark dienen. Auf folgende Forschungsprojekte fokussiert das DZHK im Rahmen seiner Forschungsstrategie:

- Anzahl der neuen oder verbesserten Zell- und Tiermodelle
- Anzahl der laufenden späten präklinischen Studien (Großtiermodelle, Dosis-Wirkungs-Untersuchungen, Pharmakokinetik)
- Anzahl der laufenden klinischen Studien, die vom DZHK finanziert oder überwiegend finanziert werden
- Anzahl der publizierten klinischen Studien
- Leistungsfähigkeit der klinischen Studien
 - Start-up-Zeit (Zeit von der Bestätigung der Förderung bis zum ersten Patienteneinschluss)
 - Rekrutierung
 - Zeit bis zur Publikation (ab Ende der Studie)

Level B – Mittelfristige Erfolge in der Translation (< 5 Jahre)

- Anzahl der publizierten Studien, die den Effekt eines neuen Prinzips zeigen
- Anzahl von First-in-Man-Studien
- Anzahl von erfolgreich getesteten neuen Therapien/Diagnostika

- ökonomischer Erfolg (hierzu gehören Spin-offs oder Lizenzierungen an Unternehmen)

Level C – Langfristige Erfolge in der Translation

- Anzahl der Leitlinien, die durch DZHK-Studien geändert wurden
- neue therapeutische und diagnostische Prinzipien, die von DZHK-Forschern entwickelt wurden und in die klinische Anwendung gelangt sind
- Anzahl von Patienten, die nach neuen therapeutischen oder diagnostischen Prinzipien behandelt wurden
- wirtschaftliche Einsparungen durch neue therapeutische oder diagnostische Prinzipien

Ziele für 2015

Die Benchmarks sind zunächst spezifisch auf das DZHK zugeschnitten. Mit den anderen DZG wollen wir weiter diskutieren, welche allgemeingültigen Benchmarks für die translationale Forschung geeignet sind und hier zu einem abschließenden Ergebnis kommen. 2015 werden wir damit beginnen, die Daten zu den oben aufgeführten Benchmarks systematisch zu erfassen und auszuwerten.

- Diskussion zu den Benchmarks mit den anderen DZG abgeschlossen
- erste Erhebung der DZHK-Benchmarks für 2014 abgeschlossen

BMBF-Initiative »Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung«



BMBF-Initiative

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung bilden neue Forschungsstrukturen zur Bekämpfung der großen Volkskrankheiten.

Nach wie vor ist die Zahl der Menschen, die an Volkskrankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel-, Infektions-, Lungen- oder neurodegenerativen Erkrankungen leiden beziehungsweise neu erkranken, besorgniserregend. Optimale Forschungsbedingungen zu schaffen, um Volkskrankheiten zu bekämpfen, ist ein zentrales Anliegen der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Gegründet wurden diese Zentren in den Jahren 2009 bis 2011 auf Initiative des Bundesforschungsministeriums, um den sogenannten Translationsprozess vom Forschungsergebnis zur

Anwendung beim Patienten zu optimieren, d. h. neue medizinische Forschungsergebnisse schneller in die Anwendung zu bringen und Prävention und Therapie der Volkskrankheiten zu verbessern. Finanziert werden sie gemeinsam von Bund (90 Prozent) und Ländern (10 Prozent), 2014 mit Mitteln in Höhe von gut 225 Millionen Euro. 2015 werden diese Mittel noch einmal deutlich auf 280 Millionen Euro ansteigen.

Im Fokus der Forschungsarbeiten stehen unter anderem eine verbesserte Vorsorge und Diagnose bis hin zu Konzepten für individualisierte Therapien, die gemeinsam auf eine optimale Versorgung der Patienten zielen. Diese langfristig angelegte Förderung stärkt das hohe Innovationspotential der Gesundheitsforschung am Wissenschaftsstandort Deutschland nachhaltig.

Insgesamt 41 Standorte mit mehr als 100 Partneereinrichtungen bilden die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung in den Bereichen neurodegenerative Erkrankungen, Diabetes, Infektionskrankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenkrankheiten und Krebs.

Beratergremien, die mit international hochrangigen Experten besetzt sind, begleiten die Arbeit der DZG um zu garantieren, dass die Zentren an der Spitze des wissenschaftlichen Fortschritts aktiv sind und bleiben. In regelmäßigen Abständen werden zudem externe, ebenfalls international besetzte Gutachtergremien die Zentren mit Blick auf wissenschaftliche Exzellenz und strategische Ausrichtung evaluieren; für das DZHK geschah dies 2014 (vgl. Kapitel 1).

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung arbeiten seit ihrer Gründung wissenschaftlich und administrativ eng zusammen. Im Jahr 2014 war für die Organisation dieser Zusammenarbeit das DZHK federführend (vgl. Kapitel 1).

Fakten und Abbildungen

Finanzen und Personal

Finanzen

Im Jahre 2014 standen dem DZHK 14.632 T€ an neuen Mitteln und ein Übertrag aus 2013 in Höhe von 4.842 T€ zur Verfügung. Abgerufen wurden Mittel in Höhe von 16.112 T€. Zum Vergleich: 2013 waren es 12.337 T€ an neuen Mitteln, ein Übertrag aus 2012 in Höhe von 1.694 T€, abgerufen wurden 9.387 T€.

Der Mittelabfluss hat sich damit gegenüber 2013 deutlich verbessert; er lag 2014, bezogen auf die neuen Mittel, bei 110 Prozent (2013: 76 Prozent). Ausschlaggebend hierfür waren der Aufbau eines gemeinsamen Finanz-Controllings durch DZHK-Geschäftsstelle, Fördermittelmanagement und Standortmanagement, die Ergänzung der Standortmanagements um zusätzliche Sachbearbeiter-Stellen und das Angebot an die Standorte, Projekte für einmalige und aus wissenschaftlicher Sicht notwendige Anschaffungen aufzustoeken.

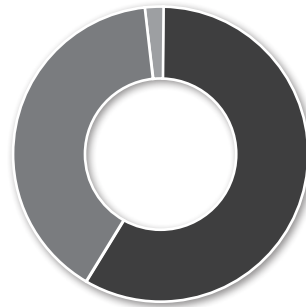
Die Mittel des DZHK stellen zu 90 Prozent der Bund und zu 10 Prozent diejenigen Bundesländer zur Verfügung, in denen die Mitgliedseinrichtungen des DZHK ihren Sitz haben.

Personal-/Sach-/Investitionsmittel des DZHK in T€



- Personalausgaben: 7.407
- Sachausgaben ohne Investitionen: 3.666
- Investitionen: 2.199

Personal-/Sach-/Investitionsmittel des Vereins/der Geschäftsstelle in T€



- Personalausgaben: 480
- Sachausgaben ohne Investitionen: 313
- Investitionen: 16

Für die Erstellung des Jahresabschlusses des Vereins wurde Schomerus & Partner Berlin (Steuerberater, Rechtsanwälte, Wirtschaftsprüfer) beauftragt.

Das DZHK **Fördermittelmanagement** (FMM) am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin setzte im Berichtsjahr 2014 die Weiterleitung der Zuwendungsmittel zur Projektförderung an 26 der 33^[1] Partnereinrichtungen des DZHK fort. Hinzu kommt die Weiterleitung von Zuwendungen an eine stetig steigende Anzahl externer Kooperationspartner (11 in 2014). In Zusammenarbeit mit der Geschäftsstelle wurden die Verfahren für die zuwendungsrechtliche Umsetzung des DZHK-Konzepts der kompetitiven Förderangebote optimiert und erweitert. Insgesamt wurden im Jahr 2014 454 Projekte gefördert (2013: 292 Projekte).

Zur vertieften Verwendungsnachweisprüfung wurden 13 von den 292 Projekten aus 2013 ausgewählt und geprüft, davon sechs im Wege der Vorortprüfung.

¹ Der DZHK e.V. hat 28 Mitglieder. Als Partnereinrichtungen kommen vier Max-Planck-Institute und die Geschäftsstelle des DZHK e.V. hinzu.

Anzahl des vom DZHK finanzierten Personals aufgeschlüsselt auf diejenigen Bundesländer, in denen die Mitgliedseinrichtungen ihren Sitz haben (mit Geschäftsstelle und Fördermittelmanagement).

DZHK Personal 2014	BE	BW	BY	HE	HH	MV	NI	RP	SH	GSt.	FMM	Summe
Anzahl Mitarbeiter (Stichtag 31. Dezember) VZÄ	20,45	28,41	19,50	15,72	8,76	19,83	20,45	6,50	10,50	8,50	7,15	165,77
Anzahl Mitarbeiter (Stichtag 31. Dezember) Köpfe	28,00	39,00	25,00	25,00	14,00	31,00	32,00	7,00	14,00	10,00	9,00	234,00
davon männlich	9,00	13,00	12,00	8,00	5,00	10,00	14,00	2,00	3,00	1,00	1,00	78,00
davon weiblich	19,00	26,00	13,00	17,00	9,00	21,00	18,00	5,00	11,00	9,00	8,00	156,00
Anzahl wissenschaftliche Mitarbeiter (VZÄ)	10,20	21,22	12,70	7,09	5,09	12,09	13,85	2,00	6,50	3,80	2,00	96,54
Anzahl wissenschaftliche Mitarbeiter (Köpfe)	16,00	27,00	18,00	11,00	8,00	18,00	22,00	2,00	9,00	4,00	2,00	137,00
davon männlich	6,00	11,00	10,00	4,00	3,00	7,00	13,00	2,00	2,00	0,00	0,00	58,00
davon weiblich	10,00	16,00	8,00	7,00	5,00	11,00	9,00	0,00	7,00	4,00	2,00	79,00
Anzahl nicht wissenschaftliche Mitarbeiter (VZÄ)	9,25	6,19	5,80	8,63	1,67	7,74	5,60	4,50	3,00	4,70	5,15	62,23
Anzahl nicht wissenschaftliche Mitarbeiter (Köpfe)	11,00	11,00	6,00	14,00	4,00	13,00	9,00	5,00	4,00	6,00	7,00	90,00
davon männlich	2,00	1,00	1,00	4,00	1,00	3,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	15,00
davon weiblich	9,00	10,00	5,00	10,00	3,00	10,00	9,00	5,00	3,00	5,00	6,00	75,00
Anzahl DZHK-Professuren (VZÄ)	2,00	2,00	3,00	1,00	2,00	2,00	3,00	1,00	1,00	0,00	0,00	17,00
Anzahl DZHK-Professuren (Köpfe)	2,00	2,00	3,00	1,00	2,00	2,00	3,00	1,00	1,00	0,00	0,00	17,00
davon geplant	1,00	1,00	2,00	1,00	0,00	2,00	2,00	1,00	0,00	0,00	0,00	10,00
davon besetzt	1,00	1,00	1,00	0,00	2,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	7,00
davon männlich	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,00
davon weiblich	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	2,00

BE: Berlin, Standort Berlin (Berlin und Brandenburg, Brandenburg 2014 ohne DZHK-Personal)

BW: Baden-Württemberg, Standort Heidelberg/Mannheim

BY: Bayern, Standort München

HE: Hessen, Standort Rhein/Main

HH: Hamburg, Standort Hamburg/Kiel/Lübeck

MV: Mecklenburg-Vorpommern, Standort Greifswald

NI: Niedersachsen, Standort Göttingen

RP: Rheinland-Pfalz, Standort Rhein/Main

SH: Schleswig-Holstein, Standort Hamburg/Kiel/Lübeck

Dabei gab es nur in einem Projekt einen erhöhten Kassenbestand, der unter gleichzeitiger Zinszahlung bereinigt wurde.

Beim FMM wurden zum 31. Dezember 2014 7,15 VZÄ vom DZHK finanziert, die sich auf neun Köpfe und die Aufgaben Leitung, wissenschaftliche Prüfung, Antrags- und Verwendungsnachweisprüfung, Controlling und Sekretariat verteilen.

Personal

Im Jahr 2014 wurden zum Stichtag 31. Dezember 165,77 Vollzeitäquivalente (VZÄ) bzw. 234 Köpfe aus DZHK-Mitteln finanziert. Dazu zählten auch 10 Mitarbeiter der DZHK-Geschäftsstelle und 9 Mitarbeiter des Fördermittelmanagements.

Die Geschlechterverteilung betrug 2014:

- bezogen auf alle vom DZHK finanzierten Mitarbeiter 66,6 Prozent Frauen und 33,3 Prozent Männer;
- bezogen auf wissenschaftliche Mitarbeiter 57,7 Prozent Frauen und 42,3 Prozent Männer;
- bezogen auf DZHK-Professuren 28,6 Prozent Frauen und 71,4 Prozent Männer.

Principal Investigators (PI), DZHK-Wissenschaftler, Young-DZHK-Mitglieder

Neben den vom DZHK finanzierten Wissenschaftlern sind für das DZHK Principal Investigators (PI) von zentraler Bedeutung. Die PI werden in den allermeisten Fällen nicht vom DZHK finanziert, bringen aber ihre Ideen und ihre Expertise in die Zusammenarbeit im DZHK ein und bilden so die Basis unseres Erfolgs. Im Berichtsjahr hatte das DZHK 138 PIs. PIs werden von den Standorten benannt und von der Mitgliederversammlung bestätigt. Jeder Standort verfügt über maximal 20 PI-Plätze, wobei es zusätzliche Plätze für jeden am Standort tätigen DZHK-Professor gibt.

Um Personen dem DZHK zuordnen zu können, haben wir bereits 2013 die beiden Status „Young-DZHK-Mitglied“ und „DZHK-Wissenschaftler“ eingeführt. Beide Status müssen beantragt werden. Voraussetzungen sind ein definiertes Engagement im DZHK und die Möglichkeit der Zuordnung zu einem an einer Partnereinrichtung tätigen DZHK-PI. Im Berichtsjahr hatte das DZHK 195 DZHK-Wissenschaftler (2013: 130) und 386 Young-DZHK-Mitglieder (2013: 149).



Wissenschaftliche Leistungen



Publikationen

Das DZHK hat bereits im September 2012 Regeln für eine gemeinsame DZHK-Affiliation und ein DZHK-Acknowledgement entwickelt. Wir präsentieren hier die Zahlen der entsprechenden Publikationen und beispielhaft die „Paper of the Month“ aus dem Berichtsjahr 2014. Eine vollständige Liste der Publikationen mit DZHK-Affiliation bzw. DZHK-Acknowledgement finden Sie im Internet unter:

<http://dzhk.de/forschung/publikationen>

Der DZHK-Vorstand wählt nahezu jeden Monat ein **Paper of the Month** aus, das anschließend im DZHK-Newsletter bekannt gegeben und über die DZHK-Webseite im Internet veröffentlicht wird.

Februar 2014: Disruption of Vascular Ca²⁺-Activated Chloride Currents Lowers Blood Pressure. **The Journal of Clinical Investigation** 124, 675-686 (2014) (DZHK-Autoren: Seniuk, Ehmke)

März 2014: MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1, **Nature Medicine** 2014, doi:10.1038/nm.3487 (DZHK-Autoren: Schober, Weber)

April 2014: Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris, **European Heart Journal**, doi: 10.1093/eurheartj/ehu151 (DZHK-Autoren: Zeller, Keller, Wild, Münzel, Blankenberg)

Mai 2014: Dichloroacetate prevents restenosis in preclinical animal models of vessel injury, **Nature** (2014), doi:10.1038/nature13232 (DZHK-Autoren: Deuse, Zeller, Eschenhagen, Blankenberg, Reichen-spurner, Schrepfer)

Juni 2014: The beta-hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages,

Publikationen 2014	Anzahl 2014 (2013)
DZHK-Affiliation	368 (255)
DZHK-Acknowledgement	36 (7)
Erst-Autorenschaft eines DZHK-PI	11 (21)
Letzt-Autorenschaft eines DZHK-PI	130 (103)
Kooperation mit anderem DZHK-Standort (PI)	40 (17)
Journals by Nature ¹ Publishing Group	11 (10)
Journals by Cell Press ²	4 (3)
NEJM, Lancet, JAMA	9 (2)
Circulation, Circ Res, EHJ, JCI, JACC	51 (51)

1 beinhaltet Nature, Nat Med/Nat Cell Biol/Nat Immunol/Nat Genet

2 beinhaltet Cell, Cell Metabolism, Cell Stem Cell, Molecular Cell

Nature Communications (2014), doi:10.1038/ncomms4944 (DZHK-Autoren: Müller-Fielitz, Offermanns, Schwaninger)

Juli 2014: Silencing of CCR2 Inmyocarditis, **European Heart Journal**, doi:10.1093/eurheartj/ehu225 (DZHK-Autoren: Leuschner, Meder, Katus)

August 2014: The Cardiac CaMKII Genes Delta and Gamma Contribute Redundantly to Adverse Remodeling but Inhibit Calcineurin-Induced Myocardial Hypertrophy, **Circulation**, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006185 (DZHK-Autoren: Lehmann, Hoting, Maier, Katus, Backs)

September 2014: Essential role of sympathetic endothelin A receptors for adverse cardiac remodeling, **PNAS**, doi: 10.1073/pnas.1409026111 (DZHK-Autoren: Lehmann, Spiger, Wieland, Katus, Backs)

Oktober 2014: Aspirin treatment and outcomes after percutaneous coronary intervention: results of the ISAR-ASPI registry, doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.049, (DZHK-Autoren: Bernlochner, Schulz, Morath, Schunkert, Laugwitz, Kastrati, Sibbing)

November 2014: Cardiac myocyte-secreted cAMP exerts paracrine action via adenosine receptor activation, doi: 10.1172/JCI74349, (DZHK-Autoren: Ahles, Dendorfer, Engelhardt)

Dezember 2014: Mybpc3 Gene Therapy for Neonatal Cardiomyopathy Enables Long-Term Disease Prevention in Mice. **Nature communications** 5, 5515, (2014). (DZHK-Autoren: Mearini, G., Stimpel, D., B., Weinberger, F., Kramer, E., Schlosarek, S., Braren, I., Katus, H. A., Muller, O. J., Eschenhagen, T. & Carrier, L.)

Ausgründungen

Am DZHK-Standort Heidelberg wurde im Dezember 2013 die InoCard GmbH als ein Spin-off des Universitätsklinikums Heidelberg gegründet. Die Biotech Ausgründung der DZHK-PIs Patrick Most und Hugo Katus verfolgt das Ziel, eine neuartige Gentherapie gegen Herzmuskelschwäche zu entwickeln. Das biologische Prinzip der Gentherapie basiert auf dem Protein S100A1, welches die Pumpkraft des erkrankten Herzmuskels zu regenerieren vermag. Die Firmengründung beruht auf Vorarbeiten eines DZHK-Projektes am Universitätsklinikum Heidelberg.

Mit der niederländischen Biotech-Firma uniQure NV konnte 2014 ein Partner für die biotechnologische Entwicklung der S100A1 Technologie gewonnen werden. Die jüngste Partnerschaft mit Bristol Myers Squibb sichert nun die klinische Entwicklung mit einem weltweit operierenden biopharmazeutischen Unternehmen.

Ziele für 2015 auf einen Blick

- wissenschaftlichen Output des DZHK und insbesondere die Zahl der kooperativen Veröffentlichungen steigern
- mindestens 400 Publikationen mit DZHK-Affiliation insgesamt
- mindestens 150 Publikationen mit DZHK-Autoren als Erst- oder Letztautor
- mindestens 50 Publikationen mit PIs von mindestens zwei Standorten
- mindestens 70 Publikationen mit DZHK-Nachwuchswissenschaftlern als Erstautor
- mindestens 60 Publikationen mit einem Impact Faktor größer 10

Personalia, Preise und Auszeichnungen



Preisträger des Posterpreises des Young-DZHK-Retreats am 25. September 2014: **Ilka Mathar**, Heidelberg/Mannheim; **Christian Müller**, Hamburg/Kiel/Lübeck; **Claudia Noack**, Göttingen.

PD Dr. med. Konstantinos Stellos vom Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik III/Kardiologie und Institut für kardiovaskuläre Regeneration erhielt im Februar das mit 200.000 Euro dotierte Else Kröner Memorial-Stipendium der Else Kröner-Fresenius-Stiftung.

Prof. Dr. Stefan W. Hell, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen, hat im Mai den mit einer Million US-Dollar dotierten Kavli-Preis als eine der weltweit höchsten Auszeichnungen erhalten. Der Preis wurde ihm in Anerkennung seiner Forschungsergebnisse zur Überwindung der Beugungsgrenze von Lichtmikroskopen verliehen.

Prof. Dr. Sonja Schrepfer, Universitäres Herz-zentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppen-

dorf (UKE), wurde im Juli mit dem über 10.000 Euro dotierten Innovationspreis der Deutschen Hochschulmedizin für ihre Erkenntnisse über einen neuen Mechanismus ausgezeichnet, der für die Heilung geschädigter Gefäßwände eine wichtige Rolle spielt.

Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek, Direktorin des Instituts für Geschlechterforschung in der Medizin (GiM) der Charité und Sprecherin des DZHK-Standes Berlin, ist im Oktober mit einem Ehrendoktorat der Medizinischen Universität Innsbruck für ihre herausragenden Verdienste auf dem Gebiet der Gender-Medizin geehrt worden.

Prof. Dr. Martin Borggrefe, Universitätsmedizin Mannheim, erhielt die Silbermedaille der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für seine mehrjäh-

rige aktive Mitarbeit im Board der ESC, zuletzt als Vice President International.

Dr. Reinier Boon, Institut für Kardiovaskuläre Regeneration der Goethe Universität Frankfurt am Main, erhielt im Dezember den ERC Starting Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) über 1,5 Millionen Euro, basierend auf der Forschung der letzten Jahre und der starken Expertise des Standorts RheinMain in Bezug auf die Untersuchung nicht-kodierender RNAs.

Prof. Dr. Stefan W. Hell, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, hat im Dezember für die Erfindung der suprauflösenden Fluoreszenzmikroskopie den Chemie-Nobelpreis 2014 erhalten. Seine Methode erlaubt es Forschern, in das molekulare Innenleben von Zellen zu blicken und Strukturen zu erkennen, die kleiner sind als die Wellenlänge des sichtbaren Lichts.

Im Berichtszeitraum berufene DZHK-Professuren:

Der Standort Göttingen hat **Stefan Anker** (vormals Berlin) am 1. September 2014 zum DZHK-W3-Professor für Innovative Klinische Studien an der Universitätsmedizin Göttingen ernannt. Er ist im Bereich klinische Studien aktiv und befasst sich darüber hinaus mit der Kachexie (starke Abmagerung), die häufig bei Patienten mit schwerer Herzschwäche auftritt.

Ebenfalls seit September 2014 ist **Holger Gerhardt** (vormals: Vascular Biology Laboratory, London Research Institute, UK) W3-Professor an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und Senior Gruppenleiter am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin. Die Professur wird vom DZHK und dem Berliner Institut für Gesundheitsforschung (Berlin Institute of Health - BIH) finanziert. Gerhardts Schwerpunkte



Stefan Anker



Holger Gerhardt



Tanja Zeller

sind die Dichte und Verzweigung von Blutgefäßen und ihre Anpassung an Stoffwechselforgänge, was sich – sind diese Prozesse fehlgeleitet – auf Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen auswirkt.

Tanja Zeller vom Standort Hamburg/Kiel/Lübeck hat am 1. Oktober 2014 die DZHK-Professur „Genomik und Systembiologie“ am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) angetreten. Schwerpunkt ihrer Forschung ist die Identifizierung von molekularen Biomarkern im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen. Hierfür vereint die Arbeitsgruppe von Tanja Zeller molekular-zellbiologische und bioinformatisch-statistische Methoden mit genetischer und klinischer Epidemiologie zu systemmedizinischen Ansätzen.

Gremien und Governance des DZHK



Die Mitgliederversammlung des DZHK trifft alle wichtigen strategischen Entscheidungen.

Der **Vorstand** berät über die strategische Ausrichtung des DZHK und vertritt das Zentrum nach außen. Er hat sich im Berichtszeitraum 19 Mal in der Geschäftsstelle in Berlin getroffen. Thomas Eschenhagen, Sprecher des Vorstands, war regelmäßig einen Tag in der Woche in der Geschäftsstelle.

Das **Research Coordinating Committee (RCC)** tagte 2014 zehnmal in der Geschäftsstelle. Im RCC sind alle Standorte vertreten. Das RCC ist ein die Mitgliederversammlung beratendes und vorbereitendes Gremium, kann aber auch als „erweiterter Vorstand“ verstanden werden.

Die **Mitgliederversammlung** ist das oberste Organ des Vereins und tagte 2014 zweimal. In der Mitgliederversammlung werden alle grundsätzlichen Beschlüsse getroffen, über die strategische Ausrichtung, Veränderungen in der Vereinsstruktur, Aufnahme neuer DZHK-PI und den Wirtschafts- und Investitionsplan des Zentrums. 2014 hat die Mitgliederversammlung den Vorstand für die Jahre 2014 bis 2017 wiedergewählt (Thomas Eschenhagen, Gerd Hasenfuß) bzw. neugewählt (Thomas Sommer als Nachfolger von Walter Rosenthal).

Der international und hochkarätig besetzte **wissenschaftliche Beirat** hat 2014 einmal in Berlin und ein weiteres Mal per Videokonferenz getagt, um das DZHK zu seiner wissenschaftlichen Ausrichtung und zu seiner Entwicklung zu beraten.

Die **Kommission der Zuwendungsgeber (KdZG)** tagte zweimal; sie ist das Austauschgremium des Zentrums mit den Zuwendungsgebern, also mit dem BMBF und den zehn Sitzländern. In strategischen sowie wesentlichen finanziellen, organisatorischen und personellen Fragen sind Vorstand und Mitgliederversammlung verpflichtet, die Zustimmung der Kommission der Zuwendungsgeber einzuholen.

In der **Geschäftsstelle** waren im Berichtszeitraum inkl. Geschäftsführer zehn Mitarbeiter beschäftigt (8,5 VZÄ zum 31.12.2014). Im Mittelpunkt der Arbeit der Geschäftsstelle steht die Unterstützung des Vorstands bei der Koordination der wissenschaftlichen Zusammenarbeit im DZHK. Hierzu gehörte im Berichtszeitraum insbesondere:

- Organisation aller Auswahl- und Begutachtungsverfahren in den Bereichen präklinische Forschung, klinische Forschung und Trainingsprogramm
- Verfassen neuer Förderrichtlinien für High Risk High Volume Late Translational Projekte, Leitlinien-

relevante klinische Studien und für frühe klinische Studien sowie die Überarbeitung der Förderrichtlinien für das Trainingsprogramm und das Verfassen neuer Förderrichtlinien für „Exzellenzfördermaßnahmen“ (u. a. Nachwuchsgruppenleiter und Rotationsstellen)

- Organisation des Mentoringprogramms
- Koordination des Verbundprojekts zum Zentralen Datenmanagement und Durchführung des hierzu an der Geschäftsstelle angesiedelten Teilprojekts (Vorbereitung des Aufbaus eines Laborinformationssystems und eines Bilddatenmanagementsystems)
- Vorbereitung und Organisation der ersten Sitzungen des Steering Committees der Clinical Study Group (CSG) und der Translational Research Group (TRG)
- Verfassen und Abstimmen der Unterlagen für die DZHK-Zwischenbegutachtung
- Organisation, Vor- und Nachbereitung sämtlicher Gremien-Sitzungen
- Aufbau eines Finanz-Controllings gemeinsam mit dem Fördermittelmanagement und den Standortmanagements
- Presse- und Öffentlichkeitsarbeit sowie interne Kommunikation des DZHK (siehe Kapitel 10)

Die Mitarbeiter der Geschäftsstelle und des Fördermittelmanagements stellen den zentralen Teil der DZHK-Verwaltung dar. Ergänzt wird dieser durch die sieben dezentralen Standortmanagements, in denen im Regelfall jeweils ein mit einer halben Stelle vom DZHK finanzierter Wissenschaftler (Wissenschaftsmanager) und seit 2014 ein mit einer ganzen Stelle vom DZHK finanzierter Sachbearbeiter arbeiten. Die Mitarbeiter im Fördermittelmanagement, in den Standortmanagements und in der Geschäftsstelle haben 2014 eng und gut zusammengearbeitet, unter anderem im Rahmen von 44 wöchentlichen Videokonferenzen und sechs Treffen. Gemeinsam bilden sie die Wissenschaftsadministration des DZHK.



Die DZHK-Geschäftsstelle im Berichtsjahr 2014 (v.l.n.r.): Isa Haucke, Katharina Eulenburg, Christine Vollgraf, Christiane Heiß, Birgit Wilms, Stephanie Lesser, Annett Grützmaker, Joachim Krebser, Anna Pannier

Zuwendungsgeber des DZHK

- Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
- Baden-Württemberg
- Bayern
- Berlin
- Brandenburg
- Hamburg
- Hessen
- Mecklenburg-Vorpommern
- Niedersachsen
- Rheinland-Pfalz
- Schleswig-Holstein

Standorte



Vera Regitz-Zagrosek
Standortsprecherin



Roland Hetzer
Stellvertretender
Standortsprecher



Carola Schubert
Standortmanagerin

DZHK-Standort Berlin

Standortsprecherin: Vera Regitz-Zagrosek, Direktorin des Instituts für Geschlechterforschung in der Medizin (GiM), Charité – Universitätsmedizin Berlin

Stellvertretender Standortsprecher: Roland Hetzer, Deutsches Herzzentrum Berlin

Standortmanagerin: Carola Schubert, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Standortsachbearbeiter: Patrick Cochanski, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Partnereinrichtungen am DZHK-Standort Berlin

- Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC)
- Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB)
- Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch das Bundesministerium für Gesundheit, vertreten durch das Robert Koch-Institut (RKI)
- Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE)

Forschungsschwerpunkt im DZHK

Im Mittelpunkt der Forschung am Standort Berlin steht die Erforschung von Herzmuskel-, Gefäß- und Stoffwechsel-Erkrankungen. Ein Forschungsschwerpunkt besteht darin, epigenetische und genetische Biomarker zu identifizieren, neue bildgebende Verfahren zu entwickeln und den Einfluss von Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit und Lebensstil auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankung zu analysieren. Es besteht eine enge Vernetzung des DZHK-Standorts Berlin mit dem DFG-Sonderforschungsbereich „Sex differences in cardiovascular protection and maladaptation“ sowie dem DZHK-geförderten Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“. Die Grundlagenforschung des Standorts wurde im Berichtszeitraum durch die Anschaffung eines Kleintierechogegeräts im Rahmen des Aufstockungsprogramms 2014 gestärkt. Weiterhin wurde am MDC die Stammzellplattform signifikant durch neue Geräte aus dem Aufstockungsprogramm verbessert. Im Bereich der präklinischen Forschung wurden im Jahr 2014 insg. 21 Shared Expertise (SE) angeboten, wovon fünf von anderen Standorten genutzt wurden. Daraus resultierten sieben Kooperationen mit anderen Standorten. In weiteren sieben Fällen nutzte der Standort Berlin die von anderen Standorten angebotenen Shared Expertise. Im Bereich der klinischen Forschung wurde die VAD-Studienzentrale am DHZB weiter ausgebaut und das klinische Personal für die vier klinischen Einrichtungen am Standort rekrutiert und eingestellt. Der Standort konnte im Berichtsjahr vier neue hochrangige Herz-Kreislauf-Forscher gewinnen, welche auch Pls im DZHK sind bzw. werden sollen (Volkmar Falk, Burkert Pieske, Deutsches Herz-Zentrum Berlin; Ulf Landmesser, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Holger Gerhardt, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin).



*Wolfram H.
Zimmermann
Standortsprecher*



*Eberhard Bodenschatz
Stellvertretender
Standortsprecher*



*Axel Kaul
Standortmanager*

DZHK-Standort Göttingen

Standortsprecher: Wolfram H. Zimmermann, Direktor des Instituts für Pharmakologie an der Universitätsmedizin Göttingen

Stellvertretender Standortsprecher: Eberhard Bodenschatz, Direktor des Max-Planck-Instituts für Dynamik und Selbstorganisation

Standortmanager: Axel Kaul, Universitätsmedizin Göttingen

Standortsachbearbeiterin: Sylvia Vann, Universitätsmedizin Göttingen

Partnereinrichtungen am DZHK-Standort Göttingen

- Georg-August-Universität Göttingen und Universitätsmedizin Göttingen
- Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie
- Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation
- Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin
- Deutsches Primatenzentrum

Forschungsschwerpunkt im DZHK

Der Forschungsschwerpunkt des Standorts Göttingen ist die Herzinsuffizienzforschung mit den Themen „Mechanismen der Transition von klinisch asymptomatischer Herzmuskelschwäche zur symptomatischen Herzinsuffizienz“ sowie „Herzregeneration bei Herzinsuffizienz“. Im Bereich der präklinischen Forschung wurden im Jahr 2014 sechs Shared Expertise aus Göttingen von anderen Standorten genutzt. Daraus resultierten neun Kooperationen mit anderen Standorten. In weiteren fünf Fällen nutzte der Standort Göttingen die von anderen Standorten angebotenen Shared Expertise. Im Bereich der klinischen Forschung koordiniert der Standort die TransitionCHF-Kohorten-Studie und verantwortet gemeinsam mit dem Standort Berlin die Koordination der VAD-Studie. Zusammen mit dem Standort Greifswald (Treuhandstelle) und der DZHK-Geschäftsstelle ist Göttingen für das „Zentrale Datenmanagement“ für klinische DZHK-Studien verantwortlich. Die Errichtung eines Magnetresonanz Imaging (MRI)-Zentrums mit 2.400 Quadratmetern am Deutschen Primatenzentrum wurde abgeschlossen und zwei neue, leistungsstarke MRI-Scanner (Siemens Prisma 3T und Bruker BioSpec 94/30 9,4 T) installiert. Das Herzkatheterlabor befand sich 2014 in der Bauphase, der Umzug der Herzkatheteranlage ist für die zweite Jahreshälfte 2015 geplant. Ein elektronisches Laborbuch für die Koordination einer dezentralen Biobank für induzierte pluripotente Stammzellmodelle aus Patienten und gesunden Probanden wurde etabliert, an den Partnerstandorten Göttingen sowie Hamburg pilotiert und soll 2015 DZHK-weit Anwendung finden. Am 10. Dezember 2014 hat Stefan Hell, Göttinger DZHK-PI, für seine Erfindung der STED-Mikroskopie den Nobelpreis für Chemie erhalten.



*Stephan B. Felix
Standortsprecher*



*Ulrich John
Stellvertretender
Standortsprecher*



*Stefan Groß
Standortmanager*

DZHK-Standort Greifswald

Standortsprecher: Stephan B. Felix, Direktor der Klinik für Innere Medizin an der Universitätsmedizin Greifswald

Stellvertretender Standortsprecher: Ulrich John, Direktor des Instituts für Epidemiologie und Sozialmedizin an der Universitätsmedizin Greifswald

Standortmanager: Stefan Groß, Universitätsmedizin Greifswald

Standortsachbearbeiterin: Anne-Kathrin Beiersdorf, Universitätsmedizin Greifswald

Partnereinrichtung am DZHK-Standort Greifswald

- Universitätsmedizin Greifswald

Forschungsschwerpunkt im DZHK

Besondere Expertise des Standorts Greifswald sind die Durchführung populationsbasierter epidemiologischer und klinischer Studien mit umfassender kardiovaskulärer Phänotypisierung, Forschung zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen, high-throughput OMICs-Analysen, Telemedizin, Biobanking sowie Datenmanagement/-analyse. Im Bereich der präklinischen Forschung wurden im Jahr 2014 insgesamt neun Shared Expertise (SE) angeboten. Im Bereich der klinischen Forschung ist der Standort Greifswald in die Entwicklung einer standortübergreifenden wissenschaftlichen DZHK-Infrastruktur im Bereich Patientendatenmanagement und Biobanking eingebunden. Im Bereich der Infrastrukturen für klinische Forschung ist in Greifswald die Treuhandstelle des Zentralen Datenmanagements (Verbundprojekt zusammen mit dem Standort Göttingen und der DZHK-Geschäftsstelle in Berlin) eingerichtet. Dazu wurde 2014 eine entsprechende Infrastruktur zur Verwaltung der Persönlichkeitsdaten der Studienprobanden aufgebaut. Für die TORCH-Studie startete der Standort 2014 das Patientenmanagement, des Weiteren wurde 2014 das Basis- und Studienbiobanking für das gesamte DZHK durch den Standort Greifswald aufgebaut und koordiniert. Zum Jahresende 2014 stand die Universitätsmedizin Greifswald unmittelbar davor, als einschließendes Studienzentrum Patienten in die ersten klinischen Studien des DZHK einzuschließen.



Thomas Eschenhagen
Standortsprecher



Norbert Frey
Stellvertretender
Standortsprecher



Gabriele Huhn
Standortmanagerin bis
Ende 2014

DZHK-Standort Hamburg/Kiel/Lübeck

Standortsprecher: Thomas Eschenhagen, Direktor des Instituts für Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Stellvertretender Standortsprecher: Norbert Frey, Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Standortmanagerin: Gabriele Huhn, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (seit 01.01.2015: Doreen Stimpel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Standortsachbearbeiterin: Monika Glimsche, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Partnereinrichtungen am DZHK-Standort Hamburg/Kiel/Lübeck

- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Universität zu Lübeck
- Asklepios Klinik St. Georg

Forschungsschwerpunkt im DZHK

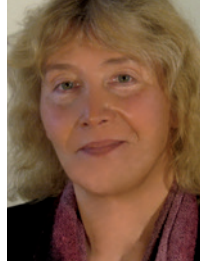
Die beteiligten Gruppen am Standort Hamburg/Kiel/Lübeck konzentrieren sich in ihrer wissenschaftlichen Arbeit auf die Erforschung von genetischen Risikofaktoren und Biomarkern von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, den regenerativen und biomedizinischen Einsatz von pluripotenten Stammzellen und Tissue Engineering, molekulare Mechanismen der pathologischen Hypertrophie sowie auf die Erforschung und individualisierte Behandlung der Herzinsuffizienz, insbesondere von genetisch bedingten Kardiomyopathien. Im Bereich der klinischen Forschung wurden vom Standort 2014 die beiden neuen, multizentrischen klinischen Studien FAIR-HF (Eisentherapie bei Herzinsuffizienz zusammen mit dem Standort Göttingen) und TOMAHAWK (zur invasiven Diagnostik nach Reanimation) erfolgreich DZHK-intern beantragt; ihr Start ist für 2015 geplant. Im Bereich präklinische Forschung wurden im Jahr 2014 insgesamt 25 Shared Expertise (SE) angeboten, wovon sieben von anderen Standorten genutzt wurden. Daraus resultierten neun Kooperationen mit anderen Standorten. In weiteren fünf Fällen nutzte der Standort Hamburg/Kiel/Lübeck die von anderen Standorten angebotenen Shared Expertise. Mit einem automatisierten Messstand an künstlichen Herzgeweben aus humanen iPS-Zellen stellt der Standort dem DZHK eine einzigartige Methode zur Targetvalidierung und zum Arzneimittel-screening zur Verfügung. Zudem bietet der European Screening Port (Fraunhofer-Institut, Hamburg) dem DZHK als externer Partner eine professionelle Hochdurchsatz-Arzneimittel-Screening Plattform in einem nicht-kommerziellen Rahmen an.



Hugo A. Katus
Standortsprecher



Martin Borggrefe
Stellvertretender
Standortsprecher



Tanja Weis
Standortmanagerin

DZHK-Standort Heidelberg/Mannheim

Standortsprecher: Hugo A. Katus, Ärztlicher Direktor der Abteilung Innere Medizin III des Universitätsklinikums Heidelberg

Stellvertretender Standortsprecher: Martin Borggrefe, Direktor der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim

Standortmanagerin: Tanja Weis, Universitätsklinikum Heidelberg

Standortsachbearbeiter: Matthias Knüll, Universitätsklinikum Heidelberg

Partnereinrichtungen am DZHK-Standort Heidelberg/Mannheim

- Universität Heidelberg
- Universitätsklinikum Heidelberg
- Universitätsklinikum Mannheim
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
- Europäisches Molekularbiologische Laboratorium (EMBL)

Forschungsschwerpunkt im DZHK

Der wissenschaftliche Schwerpunkt des Standorts Heidelberg/Mannheim liegt in der Erforschung der erblichen und inflammatorischen Kardiomyopathien. Im Rahmen einer translationalen Pipeline werden die Kardiomyopathien von genetischer und molekularer Diagnostik bis hin zu innovativen molekularen Therapiekonzepten wissenschaftlich bearbeitet. Dazu werden genetische, epigenetische und elektrophysiologische Analysen, bildgebende Diagnostik, ps-iPS-Zellen sowie Modellsysteme von zellulären Systemen zur funktionellen Analyse molekularer Signalwege eingesetzt. Methodische Plattformen (Next-Generation-Sequencing, AAV Plattform, Zebrafischplattform, Plattform für human-relevante Krankheitsmodelle) stehen für das gesamte DZHK bereit, genauso wie eine moderne vollautomatische Biobank mit automatisierter Probenverarbeitung. Im Bereich der klinischen Forschung koordiniert Heidelberg/Mannheim den Aufbau des Kardiomyopathie-Registers TORCH. Im Bereich der präklinischen Forschung wurden im Jahr 2014 insgesamt 21 Shared Expertise (SE) angeboten, wovon fünf von anderen Standorten genutzt wurden. Daraus resultierten fünf Kooperationen mit anderen Standorten. In weiteren sieben Fällen nutzte der Standort Heidelberg/Mannheim die von anderen Standorten angebotenen Shared Expertise. Als wichtige infrastrukturelle Entwicklung wurde 2014 das neue Laborgebäude „Analysezentrum III“ in Heidelberg bezogen, welches dem DZHK ca. 1.300 Quadratmeter neue Labor- und Nutzfläche bietet. In diesem Zusammenhang wurden gleichzeitig neue Facilities für Zebrafisch- und Mausmodelle, für das Next-Generation-Sequencing sowie eine vollautomatisierte Biobank für mehr als eine Millionen Bioproben implementiert.



Stefan Engelhardt
Standortsprecher



Christian Weber
Stellvertretender
Standortsprecher



Sandra Rauser
Standortmanagerin

DZHK-Standort München

Standortsprecher: Stefan Engelhardt, Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität München

Stellvertretender Standortsprecher: Christian Weber, Direktor des Instituts für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten der Ludwig-Maximilians-Universität München

Standortmanagerin: Sandra Rauser, Technische Universität München

Partnereinrichtungen am DZHK-Standort München

- Technische Universität München (TUM)
- Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (KUM)
- Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)
- Deutsches Herzzentrum München (DHM)
- Klinikum rechts der Isar (MRI)
- Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (HMGU)
- Max-Planck-Institut für Biochemie (MPI)

Forschungsschwerpunkt im DZHK

Der wissenschaftliche Schwerpunkt am Standort München liegt in der Identifikation von neuen Therapietargets sowie der Entwicklung von innovativen und optimierten Verfahren zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Hierbei wird die gesamte medizinische Translationskette von der Grundlagenforschung über experimentelle Studien, der Untersuchung klinischer Proben bis hin zur Durchführung klinischer Studien abgebildet. Im Bereich der klinischen Forschung begleitet ein Projekt am Helmholtz Zentrum München die Harmonisierung der Ethikanträge für die klinischen Studien, Register und Kohorten des DZHK. Für die teilfinanzierte DZHK-Studie ISAR-REACT 5 von DZHK-PI Prof. Adnan Kastrati (Deutsches Herzzentrum München) werden fortlaufend Patienten in den beteiligten nationalen und internationalen Kliniken rekrutiert; ca. ein Drittel des geplanten Rekrutierungsstands ist Ende 2014 erreicht worden. Im Rahmen der präklinischen Forschung wurden im Jahr 2014 insgesamt 20 Shared Expertise (SE) angeboten, wovon acht von anderen Standorten genutzt wurden. Daraus resultierten elf Kooperationen mit anderen Standorten. In weiteren sieben Fällen nutzte der Standort München die von anderen Standorten angebotenen Shared Expertise.



Andreas Zeiher
Standortsprecher



Stefanie Dimmeler
Stellvertretende
Standortsprecherin



Angelika Bonauer
Standortmanagerin

DZHK-Standort RheinMain

Standortsprecher: Andreas Zeiher, Direktor der Direktor der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Frankfurt

Stellvertretende Standortsprecherin: Stefanie Dimmeler, Direktorin des Instituts für Kardiovaskuläre Regeneration des Universitätsklinikums Frankfurt

Standortmanagerin: Angelika Bonauer, Universitätsklinikum Frankfurt

Standortsachbearbeiter: Alexander Schwarz, Universitätsklinikum Frankfurt

Partnereinrichtungen am DZHK-Standort RheinMain

- Goethe-Universität Frankfurt
- Max-Planck-Instituts für Herz und Lungenforschung, Bad Nauheim
- Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim
- Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Forschungsschwerpunkt im DZHK

Der Forschungsschwerpunkt des Standorts RheinMain liegt auf der Identifizierung epigenetischer Marker und Mediatoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, um damit die Reparatur und Regeneration von Gefäßen und Herzmuskelgewebe zu stimulieren. 2014 konnte gezeigt werden, dass die durch Oncostatin-vermittelte Invasion von Makrophagen die Herzregeneration beeinflusst. In weiteren grundlagenwissenschaftlichen Studien konnten verschiedene lange nicht-kodierende RNAs identifiziert werden, die die Funktion von Endothelzellen beeinflussen und das Überleben von Kardiomyozyten regulieren. In der Universitätsmedizin Mainz wurde mit dem 1.000. Studienteilnehmer bei der als Standortprojekt durchgeführten Kohortenstudie MYOVASC zur Herzinsuffizienz der erste Zwischenauswertungspunkt erreicht (Jahresende N=1.350). Die Studie mit multipler Phänotypisierung und umfassendem Biobanking ist Ausgangspunkt für zahlreiche translationale Forschungsprojekte, die nun in der Analysephase sind. In der Kerckhoff-Klinik wurde zudem erstmals eine detaillierte Analyse von Makrophagenpopulationen im Blut von Patienten nach Herzinfarkt durchgeführt, die einen wesentlichen neuen Beitrag zur Identifizierung von zellulären Biomarkern nach Herzinfarkt liefert. Im Bereich der präklinischen Forschung wurden im Jahr 2014 insgesamt neun Shared Expertise (SE) angeboten, wovon vier von anderen Standorten genutzt wurden. Daraus resultierten sechs Kooperationen mit anderen Standorten. In weiteren 15 Fällen nutzte der Standort RheinMain die von anderen Standorten angebotenen Shared Expertise. Ebenfalls im präklinischen Bereich konnte der von Stefanie Dimmeler eingereichte Antrag für ein „High Risk High Volume Late Translational Project“ mit dem Titel „Development of miR-92a inhibitors for the treatment of cardiovascular disease“ überzeugen und wurde Ende 2014 bewilligt – DZHK-weit als erster in dieser Förderlinie.

Mitgliedseinrichtungen

Neue Partner im Verein

Im Berichtszeitraum stieg die Zahl der Vereinsmitglieder von 24 auf 28. Die jüngsten Mitglieder im DZHK e.V. sind die Universitätsmedizin Göttingen, das Deutsche Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), die Asklepios Kliniken Hamburg GmbH und die Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU).

Mitgliedseinrichtungen nach Sitzländern

Baden-Württemberg

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
- Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL)
- Klinikum Mannheim GmbH
- Universität Heidelberg
- Universitätsklinikum Heidelberg

Bayern

- Deutsches Herzzentrum München (DHM)
- Klinikum rechts der Isar (MRI)
- Klinikum der Universität München (KMU)
- Max-Planck-Institut für Biochemie (MPI)
- Technische Universität München (TUM)
- Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (HMGU)
- Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)

Berlin

- Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB)

- Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC)
- Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch das Bundesministerium für Gesundheit, vertreten durch das Robert Koch-Institut (RKI)

Brandenburg

- Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE)

Hamburg

- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
- Asklepios Klinik St. Georg

Hessen

- Goethe-Universität Frankfurt
- Kerckhoff-Klinik GmbH, Bad Nauheim
- Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim

Mecklenburg-Vorpommern

- Universitätsmedizin Greifswald

Niedersachsen

- Deutsches Primatenzentrum Göttingen
- Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen
- Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation, Göttingen
- Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin
- Universität Göttingen
- Universitätsmedizin Göttingen

Rheinland-Pfalz

- Universitätsmedizin der Universität Mainz

Schleswig-Holstein

- Universität Kiel
- Universität zu Lübeck

Abkürzungen

BDMS	Bilddatenmanagementsystem
CSG	Clinical Study Group
DZG	Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung
FMM	Fördermittelmanagement
HRHV	High Risk High Volume Late Translational Projects
KdZG	Kommission der Zuwendungsgeber
LIMS	Laborinformationssystem
PI	Principal Investigator
RCC	Research Coordinating Committee
SE	Shared Expertise
SOP	Standard Operating Procedure
TRG	Translational Research Group
ZDM	Zentrales Datenmanagement

Impressum

Herausgeber:

Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. (DZHK)

Oudenarder Straße 16, Aufgang D/04 (1. Stock), 13347 Berlin

Tel. +49 (0)30 4593 7101

Vorstand: Thomas Eschenhagen, Gerd Hasenfuß, Thomas Sommer

Geschäftsführer: Joachim Krebser

Redaktion: Christine Vollgraf, Carsten Choroba

www.dzhk.de

Fotos:

Bei den abgebildeten Forschern handelt es sich um Wissenschaftler des DZHK.

Genderhinweis:

In dieser Publikation werden – aus Gründen der besseren Lesbarkeit und des Platzmangels – nicht immer die weiblichen Formen gesondert genannt.

Selbstverständlich beziehen sich diese Begriffe dann sowohl auf weibliche wie auch auf männliche Personen.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

und von den Sitzländern der Mitgliedseinrichtungen:





DZHK

DEUTSCHES ZENTRUM FÜR
HERZ-KREISLAUF-FORSCHUNG E.V.

Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. (DZHK)

Oudenarder Straße 16 | Aufgang D/04 (1. Stock)

13347 Berlin

Tel. +49 (0)30 4593 7101

www.dzhk.de

© Juli 2015