



**Stellungnahme zum  
Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ)  
Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung  
Düsseldorf**

**Inhaltsverzeichnis**

Vorbemerkung.....	2
1. Hintergrund .....	2
2. Beurteilung und Empfehlungen.....	3
3. Förderempfehlung.....	6

**Anlage 1: Bericht des Wissenschaftlichen Beirats**

**Anlage 2: Bericht des DDZ zur Umsetzung der Empfehlungen des Senats der Leibniz-Gemeinschaft**

## Vorbemerkung

Die Einrichtungen der Forschung und der wissenschaftlichen Infrastruktur, die sich in der Leibniz-Gemeinschaft zusammengeschlossen haben, werden von Bund und Ländern wegen ihrer überregionalen Bedeutung und eines gesamtstaatlichen wissenschaftspolitischen Interesses gemeinsam gefördert. Turnusmäßig, spätestens alle sieben Jahre, überprüfen Bund und Länder, ob die Voraussetzungen für die gemeinsame Förderung einer Leibniz-Einrichtung noch erfüllt sind.<sup>1</sup>

Die wesentliche Grundlage für die Überprüfung in der Gemeinsamen Wissenschaftskonferenz ist regelmäßig eine unabhängige Evaluierung durch den Senat der Leibniz-Gemeinschaft. Die Stellungnahmen des Senats bereitet der Senatsausschuss Evaluierung vor.

Der Senat empfahl Bund und Ländern in seiner wissenschaftspolitischen Stellungnahme zum Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) vom 18. Juli 2007, das DDZ weiterhin als Forschungseinrichtung gemeinsam zu fördern. Der Senat sah gleichzeitig vor, auf der Grundlage eines Berichts des Wissenschaftlichen Beirats im Jahr 2009 erneut zum DDZ Stellung zu nehmen. Bund und Länder folgten im Oktober 2007 der Empfehlung, auf Grundlage einer weiteren Empfehlung des Senats die Voraussetzungen für die gemeinsame Förderung erneut zu überprüfen.

Der Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats des DDZ hat den erbetenen Bericht des Beirats am 28. September 2009 vorgelegt. Der Bericht wurde entsprechend dem am 9. Juli 2008 vom Senat der Leibniz-Gemeinschaft beschlossenen Verfahren zum Umgang mit Berichten behandelt. Auf der Grundlage der Bewertung des Wissenschaftlichen Beirats (Anlage 1) und des Berichts des DDZ (Anlage 2) erarbeitete der Senatsausschuss Evaluierung den Entwurf einer wissenschaftspolitischen Stellungnahme des Senats. Der Senat der Leibniz-Gemeinschaft hat diese Stellungnahme am 26. November 2009 diskutiert und verabschiedet. Er dankt dem Wissenschaftlichen Beirat des DDZ und dem Senatsausschuss Evaluierung für ihre Arbeit.

## 1. Hintergrund

2007 hielt der Senat fest, dass das DDZ mit seinen Kompetenzen zur Vernetzung von grundlagenorientierter Forschung, klinischer Anwendung und gesundheitspolitischer Umsetzung eine unentbehrliche Schaltstelle für Diabetesforschung und Gesundheitspolitik in Deutschland darstelle. Der Senat hielt außerdem fest, dass das Institut deutlich hinter seinen Möglichkeiten zurückgeblieben war. Er kritisierte, dass erst 2006/2007 der vom Senat im Jahr 2003 angemahnte strukturelle Reformprozess abgeschlossen werden konnte. Erst mit einer erheblichen zeitlichen Verzögerung war eine effiziente Leitungs- und Gremienstruktur in der Satzung verankert und die defizitäre Krankenversorgung aufgegeben worden.

Erst 2007 war somit die strukturelle Grundlage geschaffen worden, um eine inhaltliche Neuausrichtung des DDZ einzuleiten. Für diese anstehende inhaltliche Neuausrichtung erkannte der Senat vor zwei Jahren gute Voraussetzungen. Denn zwei der drei Leitungsstellen am DDZ (für die Bereiche „Institut für Klinische Diabetologie“ und „Institut für Klinische Biochemie und Pa-

---

<sup>1</sup> Ausführungsvereinbarung zum GWK-Abkommen über die gemeinsame Förderung der Mitgliedseinrichtungen der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz e.V.

thobiochemie“) konnten in gemeinsamer Berufung mit der Universität Düsseldorf neu besetzt werden. Einer der beiden neu zu berufenden Wissenschaftler sollte zudem die Funktion eines Direktors des DDZ übernehmen. Der Senat erwartete, dass das seinerzeit avisierte neue Leitungspersonal ein umfassendes Forschungskonzept für das DDZ entwickeln und umsetzen werde. Die seinerzeit präsentierten Planungen dazu überzeugten.

Der Senat stellte 2007 außerdem fest, dass die exzellenten Forschungsmöglichkeiten am DDZ künftig zu einer verstärkten Einwerbung von insbesondere wettbewerblich vergebenen Drittmitteln und, daran anknüpfend, zu einer höheren Publikationstätigkeit führen müssen. Als für die zukünftige Entwicklung des DDZ wesentlich sah der Senat auch den Aufbau eines phänotypisierten Patientenkollektivs und dessen langfristige Beobachtung an. Der Senat ging davon aus, dass der Wissenschaftliche Beirat des DDZ die Phase des Neuaufbaus intensiv begleitet und durch jährliche Audits den Erfolg der Entwicklung sicherstellt.

Der Senat schloss an diese Kritik konkrete inhaltliche und strukturelle Auflagen an, deren Umsetzung der Wissenschaftliche Beirat des DDZ wie erbeten nun, zwei Jahre später, bewertet hat.

## **2. Beurteilung und Empfehlungen**

Der Senat schließt sich den Bewertungen des Wissenschaftlichen Beirats an. Der Senat hebt hervor, dass die mit dem Amtsantritt des neuen Direktors im August 2008 begonnene, vom Beirat positiv bewertete inhaltliche Neuausrichtung des DDZ nun zügig weiter voranzutreiben ist.

Vor dem unter Punkt 1. geschilderten Hintergrund kam in den vergangenen beiden Jahren der neuen Besetzung der beiden Leitungspositionen und unter diesen insbesondere der Stelle, die mit der Funktion des Direktors verbunden ist, ein besonderes Gewicht für die Entwicklung des DDZ zu. Es gelang den Verantwortlichen, einen wissenschaftlich hervorragend ausgewiesenen neuen Direktor zu berufen. Im August 2008 trat er die Stelle des Direktors des DDZ an und übernahm gleichzeitig die Leitung des (Teil-)Instituts für Klinische Diabetologie. Er verstand es, in kurzer Zeit für das gesamte Institut entscheidende inhaltliche Veränderungsprozesse in Gang zu setzen. Unter seiner Leitung wurde nun begonnen, das 2007 vom Senat bereits positiv gewürdigte Gesamtkonzept, indem u. a. die translationale Forschung deutlich akzentuiert wurde, umzusetzen und weiter zu entwickeln.

Das Forschungsprogramm greift nun, so bewertet der Beirat überzeugend, die Empfehlungen des Senats sinnvoll auf. Die damit in Gang gesetzten Prozesse sind derzeit jedoch noch nicht abgeschlossen. Die mit der Reorganisation der drei Teil-Institute des DDZ verbundene wissenschaftliche Neuausrichtung erscheint insgesamt vielversprechend, bedarf jedoch darüber hinaus zusätzlicher Anstrengungen, um den vielfältigen Anforderungen an das DDZ gerecht zu werden. Kristallisationspunkt einer Interaktion der verschiedenen Abteilungen des DDZ einerseits und institutionalisierter Kooperationen andererseits muss zukünftig ein sich im Aufbau befindliches Patientenkollektiv sein, in dem der Senat schon 2007 ein wichtiges Alleinstellungsmerkmal des DDZ erkannte. Das DDZ bleibt aufgefordert, dessen Möglichkeiten deutlich stärker als bisher auszuschöpfen. Dabei ist auch die Verknüpfung zwischen Forschungsprogramm und Kollektiv zu präzisieren.

Die weitere Entwicklung und Umsetzung eines neuen Forschungsprogramms ließ sich bislang insbesondere nur deshalb zum Teil erreichen, da eine neue Leitung des (Teil-)Instituts für Klinische Biochemie und Pathobiochemie noch nicht in diesen Prozess einbezogen werden konnte. Anders als vor zwei Jahren erwartet gelang es aufgrund der Ablehnung zweier ergangener Rufe bisher nicht, diese Stelle in einer gemeinsamen Berufung durch DDZ und Universität Düsseldorf zu besetzen. Der Senat begrüßt es, dass die Universität Düsseldorf eine neue Ruferteilung für das WS 2009/2010 vorsieht.

Der Senat erkennt an, dass sich die wissenschaftlichen Leistungen seit der letzten Evaluierung in Bezug auf die Publikationsleistungen und Drittmittel sehr gut halten ließen, obwohl der neue Direktor erst ab August 2008 den Dienst aufnahm und eine weitere Leitungsstelle nach wie vor offen ist. Positiv festzuhalten ist auch, dass der neue Direktor bereits nennenswert neue Drittmittel eingeworben hat.

Der Senat unterstützt ausdrücklich die Überlegungen des DDZ, die innovativen experimentellen Bereiche der Programme perspektivisch durch die Anwerbung junger Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen nachhaltig zu verstärken.

Die angestoßenen Kooperationen zwischen den Institutsteilen des DDZ sowie zwischen dem DDZ und der neu geschaffenen klinischen Abteilung am Universitätsklinikum Düsseldorf anerkennt der Senat als grundsätzlich erfolgversprechend. Auch schätzt er den bemerkenswerten Ausbau tragfähiger nationaler und internationaler Kooperationen für die zukünftige Entwicklung des DDZ als sehr positiv ein. Die Zusammenarbeiten des DDZ im Rahmen des 2009 neu gegründeten Deutschen Zentrums für Diabetesforschung bilden eine Möglichkeit für eine Intensivierung zukünftiger Arbeits- und Forschungskontakte. Im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung haben die Partner eine klare Verteilung der Arbeitsgebiete vorgesehen und das DDZ wird nach diesem Konzept insbesondere für die klinische Diabetesforschung verantwortlich zeichnen. Bei der Entwicklung dieser Kooperationen muss das DDZ beachten, dass die eigene Neuausrichtung noch nicht abgeschlossen ist und dass sich das Institut durch ein kohärentes Forschungsprogramm eigenständig profilieren muss. Der amtierende Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats des DDZ ist seit kurzem ebenfalls in das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung eingebunden. Der Senat begrüßt, dass sein Platz in Kürze neu besetzt wird.

Die vom Senat 2007 begrüßte Schließung der Deutschen Diabetes-Klinik und die Ausgliederung der ärztlich-klinischen Tätigkeit führte zu einer Verringerung des Bestands an Stellen. Durch die Reduzierung des Anteils der dauerhaft beschäftigten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie durch die Einwerbung von Drittmitteln erweiterte das Institut seine Möglichkeiten, Nachwuchsgruppen einzurichten und neue Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler einzustellen. Insbesondere die Besetzung der Nachwuchsforschergruppen sollte vom DDZ auch zukünftig mit hoher Priorität betrieben werden. Noch zu hoch ist der Anteil an unbefristet besetzten Stellen für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, der einer auch von der neuen Institutsleitung angestrebten Flexibilisierung in den Besetzungsmöglichkeiten nach wie vor entgegen steht. Hier besteht weiterer Optimierungsbedarf.

Anregungen des Beirats an das Institut aufgreifend, werden folgende Hinweise und Empfehlungen besonders hervorgehoben:

1. Nachdem die beiden zurückliegenden Berufungsverfahren der Leitung des (Teil-)Instituts für Klinische Biochemie und Pathobiochemie nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnten,

muss die Neubesetzung unter Einbindung aller Beteiligten zum baldmöglichsten Zeitpunkt angegangen werden. Es sollte über eine Findungskommission versucht werden, den Zeitraum der Vakanz der Position so kurz wie möglich zu halten. Die Bemühungen des DDZ und auch der Universität Düsseldorf in diese Richtung werden nachdrücklich begrüßt.

2. Die Besetzung bereits geplanter und zukünftig einzurichtender Nachwuchsgruppen muss mit hoher Priorität betrieben werden.
3. Bei der Weiterführung der DDZ-Kohorte als multizentrischer Studie im Verbund des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung muss sichergestellt werden, dass das DDZ die Federführung behält.
4. Zur Etablierung stabiler, langfristiger Patientenkontakte und damit der Aufrechterhaltung der für die translationale Forschung essentiellen klinischen Ressourcen ist es notwendig, eine weitere Stärkung und nachhaltige Absicherung der klinischen Abteilung sicherzustellen. Der Senat begrüßt die engen Kooperationen des DDZ mit der Universität und dem Universitätsklinikum Düsseldorf sowie die für die weitere Entwicklung des DDZ wichtigen Zusagen beider Kooperationspartner.
5. Der Anteil der befristeten wissenschaftlichen Stellen ist zu erhöhen.

Zusammenfassend und teils über die Hinweise des Wissenschaftlichen Beirats hinausgehend hält der Senat fest, dass das DDZ in den vergangenen Jahren eine außerordentlich schwierige Phase durchlief. Die strukturelle und inhaltliche Kritik des Senats in den vergangenen Jahren wurde von den Verantwortlichen zwar in einem umfassenden Reformprozess angegangen, allerdings verzögerte sich der Veränderungsprozess am DDZ aus den oben genannten Gründen mehrfach und in einem erheblichen Maß. Erst im August 2008 wurde mit der Besetzung der Stelle des Direktors ein Entwicklungspunkt erreicht, der die wissenschaftliche Arbeit am DDZ auf der Grundlage der vorhergehenden Strukturreformen nachhaltig neu und, wie der Beirat im Einzelnen in seiner Bewertung darlegt, sehr stark und ausgesprochen positiv prägt. Bei der nächsten Evaluierung wird zu bewerten sein, inwieweit das Ziel erreicht wurde, ein nationales Referenzzentrum für klinische Diabetesforschung zu sein.

Die vom DDZ bereitgestellte Forschungsinfrastruktur sowie seine Kompetenzen in der Vernetzung von grundlagenorientierter Forschung, klinischer Anwendung und gesundheitspolitischer Umsetzung machen es nach wie vor zu einer Schaltstelle für Diabetesforschung und Gesundheitspolitik in Deutschland. Das DDZ hat in der jüngsten Vergangenheit, wenn auch mit einem deutlichen zeitlichen Verzug, notwendige Schritte genommen und erfüllt daher nach Ansicht des Senats der Leibniz-Gemeinschaft weiterhin die Anforderungen, die an Einrichtungen von überregionaler Bedeutung und gesamtstaatlichen wissenschaftspolitischen Interesse zu stellen sind. Die vom DDZ verfolgten Aufgaben können innerhalb einer Hochschule in der vom DDZ wahrgenommenen Weise nicht realisiert werden und erfordern, dass das DDZ außeruniversitär organisiert ist. Eine Eingliederung in eine Hochschule wird nicht empfohlen.

### **3. Förderempfehlung**

Der Senat der Leibniz-Gemeinschaft empfiehlt Bund und Ländern, das DDZ auf Grundlage der Ausführungsvereinbarung WGL als Einrichtung der Forschung und wissenschaftlichen Infrastruktur weiter gemeinsam zu fördern.

Der Senat empfiehlt ferner, die nächste Überprüfung der Fördervoraussetzungen für das Jahr 2014 vorzusehen.

**Anlage 1: Bericht des Wissenschaftlichen Beirats  
zur Umsetzung der Empfehlungen  
des Senats der Leibniz-Gemeinschaft von 2007**

**Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ)  
Düsseldorf  
Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung**

## **1. Bericht des Wissenschaftlichen Beirats des DDZ an den Senatsausschuss der Leibniz-Gemeinschaft**

### **1.1. Zusammenfassung**

Der Bericht basiert auf einer vor Ort Begutachtung des DDZ am 2. April 2009 durch den Wissenschaftlichen Beirat sowie zwei beigelegten schriftlichen Berichten des DDZ, die ausführlich zu der bei der Begutachtung in Juli 2006 abgegebenen Empfehlung Stellung nehmen und die wesentlichen neuen Entwicklungsschritte darlegen. Zusammenfassend kommt der Wissenschaftliche Beirat zu der Einschätzung, dass das DDZ die Gutachterempfehlungen in allen wesentlichen Punkten erfolgreich umsetzt. Unter der neuen Leitung des DDZ durch Herrn Professor Roden hat das DDZ ein schlüssiges Gesamtkonzept entwickelt. Weiterhin wurde das DDZ in das neu gegründete Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) integriert. Unter Federführung des DDZ wird eine neue Diabetes-Kohorte an den Standorten Düsseldorf, Berlin-Potsdam, Tübingen und eventuell Dresden etabliert. Durch Strukturreform und Einwerbung zusätzlicher Mittel wurden die finanziellen Voraussetzungen zur Einrichtung von zwei neuen Nachwuchsgruppen geschaffen, mit den Kandidaten für die Leitung wird derzeit verhandelt. Die für die translationale Forschung essentiellen klinischen Ressourcen wurden durch die Eröffnung einer neuen klinischen Abteilung am UKD gesichert. Mit der Schließung der Betteneinheit am DDZ und Neueröffnung der klinischen Abteilung im Kontext des UKD ist somit eine wesentliche Strukturreform des DDZ erfolgreich abgeschlossen. Für die erfolgreiche Weiterentwicklung des Institutes sind neben der bereits begonnenen Integration des DDZ in größere Forschungsverbände vor allen Dingen die konsequente Weiterentwicklung des Konzeptes zur Einrichtung von Nachwuchsgruppen von größter Bedeutung.

Zusammenfassend bewertet der Wissenschaftliche Beirat die Entwicklung des Institutes äußerst positiv. Herr Professor Roden hat die bestehenden Probleme aktiv rasch angegangen und die von ihm dargelegten Ergebnisse bzgl. SFB-Integration, Geräteeinwerbung, Anwerbung von Nachwuchsgruppen und Anstieg der wissenschaftlichen Leistungen sind beeindruckend. Insbesondere auch durch die erfolgreiche Einbindung des Düsseldorfer Institutes in den DZD-Verbund ist die Attraktivität des Instituts und damit auch der noch zu besetzenden Stelle des Leiters der Pathobiochemie nochmals erheblich gestiegen. Eine Konsolidierung dieses überaus erfreulichen Prozesses durch ein klares Votum der Leibniz-Gemeinschaft würde vom Wissenschaftlichen Beirat aufs äußerste begrüßt.

### **1.2 Strukturentwicklung**

#### Schließung der Klinik am DDZ und Planungen am UKD

In den Jahren 2006 bis Ende 2008 erfolgten am Deutschen Diabetes Zentrum in Düsseldorf wesentliche strukturelle Veränderungen. Die klinische Abteilung mit stationärer Patientenversorgung im Hause wurde aufgegeben. Dieser komplexe strukturelle Umbau wird aus Sicht des Wissenschaftlichen Beirates erfolgreich abgewickelt. Der Stellenbestand des Institutes wurde von 191 im Jahre 2005 bis auf 102 Stellen Ende 2008. abgebaut. Dieser Personalabbau spiegelt die Ausgliederung der ärztlich-klinischen Tätigkeit aus dem Institut wieder. Es erfolgte ein Abbau der Arztstellen von 11,6 auf 3,2 Stellen, der Pflegestellen von 27,4 auf 2,0 Stellen, sowie weiterhin ein Abbau des Personals im Wirtschaftsdienst von 19,1 auf 1,8 Stellen. Der Wissenschaftliche Beirat begrüßt diese Entwicklung außerordentlich und möchte der kaufmännischen-

und akademischen Leitung des Institutes für diese schwierige strukturelle Grundsatzreform des Institutes Anerkennung aussprechen. Gleichzeitig wird jedoch noch ein weiterer Optimierungsbedarf gesehen. Die Leitung des Institutes wird in ihren Bemühungen unterstützt, durch eine weitere Optimierung des Stellenplanes noch dringend benötigte Ressourcen zur Einstellung neuer Wissenschaftler frei zu setzen. Nach wie vor hoch ist der Anteil von Mitarbeitern auf Dauerstellen, deren Einbindung in aktuelle innovative Forschungsprogramme sehr schwierig ist. Eine kurzfristige Lösung ist sicherlich nicht möglich. Der Wissenschaftliche Beirat fordert jedoch die Institutsleitung auf, hierzu mittelfristig Konzepte vorzulegen. Insgesamt begrüßt der Wissenschaftliche Beirat die vom Ärztlichen Direktor Herrn Professor Roden und vom Kaufmännischen Direktor Herrn Liebe äußerst klar und transparent dargelegte Analyse des strukturellen Entwicklungsprozesses und der sich weiterhin ergebenden Strategien zu struktureller Verbesserung.

### **1.3 Neubesetzung der Leitung des DDZ**

Die Position des Direktors des DDZs, gleichzeitig Geschäftsführer des Vereins und Direktors des Institutes für Klinische Diabetologie ist mit Herrn Professor Roden seit August 2008 besetzt. Die Berufung durch die Universität als Lehrstuhlinhaber erfolgte zeitgleich. Neben der Tätigkeit im DDZ ist Herrn Professor Roden die Leitung einer neu eingerichteten Klinik für Stoffwechselkrankheiten am Universitätsklinikum Düsseldorf übertragen worden. Diese Klinik für Stoffwechselkrankheiten hat zum 1. Mai 2009 den stationären Betrieb mit zunächst 12 Betten begonnen. Der Wissenschaftliche Beirat betont, dass für das Konzept einer translational arbeitenden Forschungseinheit die weitere Entwicklung dieser Klinik für Stoffwechselkrankheiten von großer Bedeutung ist. Neben der Unverzichtbarkeit für den translationalen Forschungsansatz ist hier insbesondere auch die Rolle der Stoffwechselklinik für die Anwerbung junger forschender Ärzte zu betonen. Aus diesen Gründen möchte der Wissenschaftliche Beirat besonders auf die vollständige Erfüllung der Berufungszusagen von Seiten der Heinrich-Heine-Universität und des Universitätsklinikums Düsseldorf drängen. Für die langfristige Stabilität des Konzeptes ist auch die Einhaltung der Nachfolgezusage für die Abteilung von Herrn Professor Scherbaum an Herrn Professor Roden von größter Bedeutung. Nach dem Abbau der Patientenkontakte am DDZ ist der stabile, langfristige Aufbau der Patientenversorgung am UKD ein unverzichtbarer Eckpfeiler des wissenschaftlichen Gesamtkonzeptes des Institutes.

Die Position des Direktors für klinische Biochemie und Pathobiochemie ist bis dato nicht besetzt. Die Heinrich-Heine Universität Düsseldorf hat im Jahr 2007 eine Berufsliste erstellt. Die Berufung des Erstplatzierten auf diese Position ist leider in der Verhandlungsphase im Jahr 2008 gescheitert, so daß eine Rufrücknahme von Seiten der Universität erfolgte. Der Ruf vom Rektor der Heinrich-Heine-Universität erging dann an die Zweitplatzierte der Berufsliste. Während der Berufsverhandlungen (April 2009 bis September 2009) wurde der Kandidatin eine W3-Professur an einer anderen Universität angeboten, so dass sie im September 2009 den Ruf an die Heinrich-Heine Universität zurück zog. Aus Sicht des Wissenschaftlichen Beirates ist diese Entscheidung natürlich bedauerlich.

Andererseits hat das Institut im letzten Jahr unter der Leitung von Herrn Professor Roden eine so positive Entwicklung durchgemacht, dass auch die nun wiederum zu besetzende Position des Leiters der Abteilung Pathobiochemie mit hervorragenden Kandidaten möglich sein sollte. Insbesondere die Einbindung des DDZ in das im Aufbau begriffene Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD, siehe unten) mit den Standorten München, Postdam, Düsseldorf, Tübingen und Dresden steigert aus der Sicht des Wissenschaftlichen Beirates die Attraktivität der

Position nochmals deutlich. Zudem erweitert der erwartete Zuwachs an institutionellen Mitteln die Ausgestaltungsmöglichkeiten für die Position. Das Verfahren zur Neuausschreibung ist von der Heinrich-Heine Universität im Oktober 2009 eingeleitet worden.

#### **1.4 Wissenschaftliches Konzept**

Im Bericht und im Rahmen des Besuches des Wissenschaftlichen Beirates am 2. April 2009 am DDZ wurde das neue Forschungsprogramm vorgestellt. Das Forschungsprogramm umfasst folgende Teilbereiche.

Programm A: Identifizierung neuer pathogenetischer Mechanismen und molekularer Targets zur Therapie und Prävention des Diabetes mellitus

Programm B: Chronische Entzündung, Energiestoffwechsel und Diabetes

Programm C: Epidemiologische Grundlagen und Modelle der Diabetesprävention und Versorgung

Programm D: Deutsche Diabetes-Zentrums Kohorte (DDZ-Kohorte)

Die Konzeption des Programms nimmt alle wesentlichen Punkte der Gutachterempfehlung und der früheren Berichte des Wissenschaftlichen Beirates auf. Insbesondere in der Darstellung der Programme am 2. April hat der Wissenschaftliche Beirat den Eindruck gewonnen, daß unter der neuen Leitung das Institut zu einem integrierenden Gesamtkonzept gefunden hat. Kristallisationspunkt einer erfolgreichen Interaktion der verschiedenen Abteilungen wird in der Zukunft sicherlich die DDZ-Kohorte sein. In dieser phänotypisierten Kohorte zur frühen Diabetesphase befanden sich im April ca. 200 Patienten. Im September berichtet Herr Professor Roden eine Teilnehmerzahl von 264 Patienten. Es wurde eine Optimierung der Phänotypisierungsmethoden und des Studiendesigns unter Federführung von Herrn Professor Roden eingeführt und die Interaktion mit den anderen Arbeitsgruppen präzisiert. Die DDZ-Kohorte wird insbesondere für den Programmbereich A und den Programmbereich B direkte Interaktionen nach translationalen Forschungskonzepten ermöglichen. Eine analoge phänotypisierte Kohorte zu frühen Diabetesphasen existiert bisher in Deutschland nicht. Herr Professor Roden hat die Weiterentwicklung der Forschungskonzepte und die neue Strategie zur Kohorte auf Bitten des Wissenschaftlichen Beirates mit Stand vom 22. 9. 2009 nochmals aktuell dargestellt (siehe Anlage). Die Gesamtkonzeption des Institutes unter der neuen Leitung ist überzeugend. Es erscheint dem Wissenschaftlichen Beirat aber außerordentlich wichtig, im Projektbereich A und Projektbereich B durch Neueinwerbung von jüngeren Wissenschaftlern, innovative experimentelle Bereiche zu verstärken. Die geplanten Nachwuchsforschergruppen sollten baldmöglichst eingerichtet werden. Der Teilbereich Proteomik ist sicherlich als Strategieelement zur Identifikation von Biomarkern interessant. Er müßte, um konkurrenzfähig zu sein, jedoch unbedingt in Netzwerke mit anderen Instituten eingebunden werden. Das DDZ hat in der in der Anlage beigefügten ausführlichen Stellungnahme zu den Gutachterpunkten diese Problematik aufgenommen.

Die entscheidende relevante Veränderung gegenüber der Berichtssituation im April 2009 ist die schon oben angesprochene Gründung eines Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD). Das DZD wurde durch ein Zusammengehen der Helmholtz-Institute in München, der Leibniz-Institute in Berlin-Postdam und Düsseldorf sowie der beiden Universitäten Dresden und Tübingen etabliert. Als Trägerstruktur wurde ein Verein mit diesen Mitgliedern sowie jeweils einem Vertreter der Leibniz-Gemeinschaft und einem Vertreter der Helmholtz-Gemeinschaft gegründet. Die Vereinsgründung erfolgte in München im Juni 2009. Gemeinsam im Vorstand

vertreten sind Herr Professor Roden für die Leibniz-Gemeinschaft, Herr Professor Hrabec de Angelis für die Helmholtz-Gemeinschaft sowie Herr Professor Häring als Universitätsvertreter. Das DDZ hat vom BMBF eine Anschubfinanzierung für das Jahr 2009 in Höhe von fünf Millionen Anfang September 2009 erhalten. Auf den Standort Düsseldorf entfallen hiervon im Jahr 2009 ca. 740 000 Euro. Es muss an dieser Stelle ausdrücklich hervorgehoben werden, dass nur durch die Berufung von Herrn Professor Roden an das DDZ sowie die in nun weniger als einem Jahr von ihm äußerst erfolgreich vorangetriebene Konsolidierung des Institutes eine Aufnahme des Standortes Düsseldorf in diesen Verbund gelungen ist. Von Seiten des BMBF wurden dem DDZ Vorstand gegenüber eine Institutionalisierung der Förderung ab dem Jahr 2010 in deutlich größerem Umfang als die Anschubfinanzierung angekündigt. Somit wäre das Düsseldorfer Institut erfolgreich in einen größeren nationalen Diabetesforschungskontext überführt worden. Dies ist aus Sicht des Wissenschaftlichen Beirates ein wesentlicher Schritt zur langfristigen Stärkung des Institutes. Im Konzert der fünf Standorte des DDZ wird das Düsseldorfer Institut mit seiner Diabeteskohorte eine wesentliche Rolle spielen. Die Weiterentwicklung der DDZ-Kohorte wird im Zusammenspiel mit den anderen Standorten multizentrisch erfolgen (siehe auch beiliegende Ausführungen von Professor Roden).

Das Institut für Biometrie und Epidemiologie hat in den letzten Jahren sehr erfolgreich tragfähige nationale und internationale Kooperationen ausgebaut und bringt hier federführend bearbeitete Forschungsfragestellungen ein. Aus diesen Kooperationen haben sich gemessen an der kleinen Anzahl von Wissenschaftler-Planstellen zahlreiche erfolgreiche Drittmittelprojekte, z.B. im Kompetenznetz Diabetes des BMBF, ergeben. Auch innerhalb des DDZ hat sich die Zusammenarbeit mit den anderen Instituten seit der letzten Begutachtung weiter verstärkt, so mit der AG Immunologie, im Bereich der

genetischen Epidemiologie, im Themenbereich Diabetes und psychische Erkrankungen sowie in der gemeinsamen Arbeit an der DDZ-Kohorte. Die institutsübergreifende Arbeit sollte auch zukünftig weiter ausgebaut werden. Anknüpfungspunkte ergeben sich z.B. durch das am Institut aufgebaute Typ 1-Diabetesregister, die im Rahmen des BMBF Kompetenznetzes aufzubauenende Meta-Datenbank epidemiologischer Studien (DIAB-CORE) sowie die Entwicklung eines Erkrankungsmodells für den Diabetes, in das Modellierungen physiologischer Parameter eingehen sollen, die aus Daten der DDZ-Studie gewonnen werden können.

## 1.5 Empfehlungen

Für eine Verfestigung der positiven Entwicklung des DDZ sind wesentliche Eckpunkte zu sichern.

- a) Eine weitere Stärkung und langfristige Absicherung der klinischen Abteilung von Professor Roden am UKD.
- b) Das Berufungsverfahren für die Professur Pathobiochemie sollte rasch vorangetrieben werden.
- c) Die Besetzung der Nachwuchsforschergruppen sollte mit hoher Priorität betrieben werden.
- d) Die Federführung bei dem Aufbau der multizentrischen DDZ-Kohortenstudie gibt dem DDZ die Möglichkeit, als Alleinstellungsmerkmal eine gut phänotypisierte prospektive Diabeteskohorte zu etablieren. Dieses Ziel sollte vom DDZ mit hoher Priorität verfolgt werden.

**Anlagen**

## Anlage 1: Drittmittelwerbung

**Drittmittelinnahmen Ist**Stand:  
31.05.2009

Text	01-05/2009	Hochrechnung 2009	2008	2007	2006	2005
Spenden	1.545,00	3.000,00	2.980,00	15.955,00	3.190,00	17.508,56
EU	0,00	421.700,00	534.502,35	40.920,35	62.651,10	266.778,99
SFB	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
BMBF	137.644,74	781.850,00	574.654,65	339.993,88	334.131,59	404.750,58
DFG	111.240,00	201.550,00	186.321,07	158.529,45	282.775,00	250.442,90
Stiftungen	22.498,51	48.000,00	140.501,29	136.769,06	331.502,72	350.585,23
Auftragsforschung	24.603,82	378.380,00	589.790,62	403.912,81	574.246,10	598.774,60
	297.532,07	1.834.480,00	2.028.749,98	1.096.080,55	1.588.496,51	1.888.840,86

**Eingeworbene Drittmittel-Bewilligungen in den Jahren 2006 - 2009 Gesamt DDZ**Stand:  
31.05.2009

Text	01-05/2009	Hochrechnung 2009	2008	2007	2006
EU	0,00		615.480,00	0,00	
BMBF	0,00		1.190.382,00	175.129,00	185.646,00
DFG	0,00		463.400,00	28.075,00	234.405,00
Stiftungen	22.500,00		80.291,00	173.000,00	226.500,00
Auftragsforschung	0,00		457.940,00	286.540,00	350.300,00
	22.500,00	0,00	2.807.493,00	662.744,00	996.851,00

**Eingeworbene Drittmittel -Bewilligungen in den Jahren 2006 - 2009**

**Institut für Klinische Diabetologie**

Stand:  
31.05.2009

Text	01-05/2009	Hochrechnung 2009	2008	2007	2006
EU	0,00		0,00	0,00	0,00
BMBF	0,00		309.052,00	0,00	185.646,00
DFG	0,00		244.000,00	25.000,00	97.700,00
Stiftungen	22.500,00		64.291,00	0,00	25.000,00
Auftragsforschung	0,00		457.940,00	155.040,00	256.800,00
	22.500,00	0,00	1.075.283,00	180.040,00	565.146,00

**Konjunkturprogramm II der Bundesregierung 2009**

**Investitionsförderungsgesetz NRW**

	2009	2008	2007	2006
<b>MRT / Institut für Klinische Diabetologie</b>	4.000.000	0	0	0

**Mitteleinwerbung für das Nationale Diabetes-Informationszentrum**

BMG-Förderung / Institut für Klinische Diabetologie	310.000	209.500	310.700	332.000
---	---------	---------	---------	---------

**Mitteleinwerbung Paktmittel**

Paktmittel	154.000	54.600	54.701	54.600
------------	---------	--------	--------	--------

**Konjunkturprogramm II der Bundesregierung 2009**

Teilprogramm Grundsanierung und energetische Sanierung

hier: Erneuerung der Lüftungsanlage	1.428.000	0	0	0
-------------------------------------	-----------	---	---	---

## Anlage 2: Publikationsentwicklung

## Publikationen (peer-reviewed)

Jahr	2006	2007	2008	01-06/2009	01-06/2009*
Anzahl	77	84	76	34	48

## Impactfactor (kumulativ)

Jahr	2006	2007	2008	01-06/2009	01-06/2009*
	238	296	272	325	402

\* Inclusive Publikationen MR

## Anlage 3: Personalentwicklung

Personalbestand (VB-Werte)	30.06.2009	2008	2007	2006	2005
Wiss. Personal/Sonstige	36,2	33,3	32,2	31,3	33,6
Ärztlicher Dienst	3,2	4,1	6,8	10,4	11,6
Pflegedienst (Study Nurses)	2,0	2,0	12,5	24,6	27,4
Med.-techn. Dienst	28,0	26,7	29,7	32,7	35,6
Sonstige	6,3	6,9	18,1	31,7	35,0
Verwaltungsdienst	14,9	14,8	17,4	25,2	27,0
<b>Summe aus inst. Förderung</b>	<b>90,6</b>	<b>87,8</b>	<b>116,7</b>	<b>155,9</b>	<b>170,2</b>
<b>Summe aus Drittmitteln</b>	<b>21,3</b>	<b>14,2</b>	<b>12,2</b>	<b>22,3</b>	<b>21,2</b>
<b>Gesamt</b>	<b>112</b>	<b>102</b>	<b>129</b>	<b>178</b>	<b>191</b>

Anlage 4: Betriebsergebnis

	Plan	Ist	Ist	Ist	Ist
	2009	2008	2007	2006	2005
Vortrag		1.217.345,61	1.080.153,98	1.238.497,77	1.985.737,57
<b>EINNAHMEN</b>					
Zuweisungen Bund / Land	9.059.400,00	9.063.395,75	9.063.389,34	9.063.391,18	9.063.396,58
Zuweisungen Nachwuchsforschergruppen	500.000,00	-	-	-	-
Paktmittel Bund / Land	154.000,00	54.600,00	54.701,00	54.600,00	-
Einnahmen Patienten	-	329.967,64	2.170.931,11	3.643.256,26	3.350.397,29
Sonstige Einnahmen	26.260,00	121.794,17	96.582,05	84.428,46	106.781,92
Einnahmen Drittmittel	1.834.480,00	2.028.749,98	1.096.080,55	1.588.496,51	1.888.840,86
<b>Summe der Einnahmen</b>	<b>11.574.140,00</b>	<b>11.598.507,54</b>	<b>12.481.684,05</b>	<b>14.434.172,41</b>	<b>14.409.416,65</b>
<b>AUSGABEN</b>					
Personalausgaben Haushalt	6.208.600,00	4.817.046,70	7.018.628,10	8.456.174,19	8.366.274,00
Personalausgaben Paktmittel	141.000,00	49.403,25	52.265,59	27.555,20	-
Personalausgaben Drittmittel	1.237.900,00	782.194,27	678.889,04	1.152.241,20	1.087.497,75
Sachausgaben Haushalt	2.722.060,00	3.870.607,30	3.972.572,79	4.072.985,38	4.019.624,06
Sachausgaben Paktmittel	13.000,00	5.196,75	2.435,41	27.044,80	-
Sachausgaben Drittmittel	596.580,00	697.949,26	279.993,47	594.600,94	1.548.588,31
Investitionen Haushalt	655.000,00	827.499,56	339.708,02	261.914,49	134.672,33
<b>Summe der Ausgaben</b>	<b>11.574.140,00</b>	<b>11.049.897,09</b>	<b>12.344.492,42</b>	<b>14.592.516,20</b>	<b>15.156.656,45</b>
<b>Bestand jeweils am 31.12.</b>	<b>-</b>	<b>1.765.956,00</b>	<b>1.217.346,00</b>	<b>1.080.154,00</b>	<b>1.238.49</b>

**Anlage 2: Bericht des DDZ zur Umsetzung der Empfehlungen  
des Senats der Leibniz-Gemeinschaft**

**Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ)  
Düsseldorf  
Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung**

**Inhaltsverzeichnis**

Bericht des DDZ an den Wissenschaftlichen Beirat.....	2
Ergänzung zum Bericht des DDZ an den Wissenschaftlichen Beirat.....	16

## Bericht des DDZ an den Wissenschaftlichen Beirat

### Kommentare zum Bewertungsbericht des DDZ vom 17.07.2007

B-1 ff

#### **Punkt 2: Auftrag, Aufgaben, Arbeitsschwerpunkte**

##### **2.1 Institut für Biometrie und Epidemiologie**

2.1.1 In der **Arbeitsgruppe „Epidemiologie“** ist die Mit-Initiierung der KORA-Kohorte hinsichtlich diabetologischer Fragestellungen besonders zu würdigen. Allerdings hat die vom DDZ selbst durchgeführte Studie noch zu wenige Fälle, um aussagekräftige Maße zur Prädiktion entwickeln zu können.

*Die AG Epidemiologie hat mit Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft zusammen mit dem Helmholtz Zentrum München sowie Wissenschaftlern der LMU München und der Universitäten Ulm und Leipzig die Nachuntersuchung der Probanden des KORA 2000 Surveys (7-Jahre-Follow-up) durchgeführt und somit eine Kohortenstudie (KORA F4) angelegt, in der detaillierte antropometrische, genetische und klinische Daten (z.B. endotheliale Dysfunktion, Intima-Media-Dicke) erhoben wurden und deren Alleinstellungsmerkmal die Durchführung von oralen Glukosetoleranztests ist. Aufgrund des umfassenden Untersuchungsprogramms war die Teilnehmerzahl von vorneherein begrenzt, bewegte sich allerdings im Rahmen ähnlicher europäischer Studien. Die AG hat deshalb zusammen mit weiteren Partnern (Universitäten in Greifswald, Halle, Duisburg-Essen, Münster) eine Meta-Analyse von fünf bevölkerungsbezogenen Kohorten-Studien einschließlich KORA F4 initiiert (n=30.000 Probanden, ca. 1.200 inzidente Diabetesfälle), die als Diab-Core Verbund im Rahmen des Kompetenznetz „Diabetes“ vom BMBF großzügig gefördert wird. Ein Vorteil dieses methodischen Ansatzes liegt in der großen statistischen Power, mit der u.a. neue Biomarker des Typ 2-Diabetes ermittelt werden können.*

2.1.2 Es wird empfohlen, den Bereich der **Gesundheitsökonomie**, die international sehr gut vernetzt ist, künftig finanziell besser auszustatten und zu einer eigenen Arbeitsgruppe auszubauen.

*In den letzten beiden Jahren wurde der Bereich Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie im Institut für Biometrie und Epidemiologie des DDZ ausgebaut und bildet seit 2009 durch Einwerbung einer umfangreichen dreijährigen Förderung durch die Leibniz-Gemeinschaft im Rahmen des Pakts für Innovation und Forschung sowie von Fördermitteln des BMBF eine eigenständige Nachwuchsforschergruppe, die sich außer der Leiterstelle ausschließlich über diese eingeworbenen Mittel finanziert. Die inhaltlichen Arbeiten beziehen sich neben der Entwicklung von Erkrankungsmodellen u.a. auf Cost-of-Illness-Studien und Kosteneffektivitätsanalysen. Zur Institutionalisierung und Verstetigung der Arbeiten durch zusätzliche Hausstellen, die der AG zugeordnet werden, wurde auf Beschluss des Kuratoriums ein Stufenplankonzept erstellt und mit den zuständigen Ressorts in Bund und Land NRW erörtert. Der Bund unterstützt das Konzept. Die wissenschaftliche Vernetzung wurde weiter ausgebaut, und es wurden erste leitende Aufgaben in nationalen und internationalen Gremien übernommen.*

2.1.3 Die in Ansätzen vorhandene theoretische Expertise auf dem Gebiet der **Genetischen Epidemiologie** sollte erweitert werden, um den verschiedenen Anforderungen innerhalb und außerhalb des DDZ gerecht zu werden. In diesem Zusammenhang werden eine enge Ko-

operation mit existierenden Arbeitsgruppen der Genetischen Epidemiologie in Deutschland und der Aufbau einer sowohl theoretisch breiteren als auch praktisch ausgerichteten Expertise innerhalb der Arbeitsgruppe empfohlen.

*Die AG Biometrie hat sich den Empfehlungen des Senats entsprechend im Bereich der genetischen Epidemiologie stärker vernetzt. Die Grundlage der Vernetzung bildet ein im Rahmen des Pakt für Innovation und Forschung ab 2010 für drei Jahre bewilligter Förderantrag zum Thema „Multiplizität, Modellvalidierung und Reproduzierbarkeit in hochdimensionalen Microarray-Daten“. Ziel der interdisziplinären Vernetzung von Forschungsgruppen des DDZ, des Weierstraß-Instituts für Angewandte Analysis und Stochastik (WIAS, Leibniz-Institut)) und der HHU Düsseldorf ist es, methodische Expertisen aus Gebieten der Biometrie, Statistik und Stochastik zur Lösung drängender Auswertungsprobleme bei in den sogenannten „omics- Technologien“ (z.B. Genomics, Proteomics, Metabolomics) anfallenden Microarray-Daten und bei anderen hochdimensionalen Datenstrukturen zusammenzuführen.*

2.1.4 Die vorhandene Expertise der **AG „Biometrie“** sollte bei allen statistischen Fragen verbindlich genutzt werden. Hierfür muss ein entsprechendes System der Qualitätssicherung etabliert werden.

*Die AG „Biometrie“ bietet allen am DDZ tätigen Arbeitsgruppen bei statistischen Fragen ihre Expertise im Rahmen von wissenschaftlichen Kooperationen an. Dieses Angebot wird vermehrt in Anspruch genommen und sichert einen hohen methodischen Qualitätsstandard in den entsprechenden Kooperationsprojekten.*

## **2.2 Institut für Biochemie und Pathobiochemie**

2.2.1 Hinsichtlich der erbrachten Forschungsleistungen ist eine große Heterogenität und Fragmentierung festzustellen, die sich nur zum Teil auf unterschiedliche Rahmenbedingungen zurückführen lassen.

*Ein Ruf zur Neubesetzung der vakanten Leiterstelle im Institut für Biochemie und Pathobiochemie ist inzwischen erfolgt. Sowohl neue Themen (beta-Zell Forschung) als auch hervorragende Verstärkungen bereits vorhandener Themenkreise (intrazellulärer Energiestoffwechsel, nutrient sensing) werden die Neuausrichtung des Instituts und seiner Ressourcen bestimmen. Bislang wurde bereits der Bereich Proteomics als Core Facility deutlich verstärkt (Drittmittelförderung) und in verschiedene Kooperationen sowohl mit dem Institut für Klinische Diabetologie als auch mit Partnern aus der HHU eingebracht,*

2.2.2 In der **Arbeitsgruppe „Fettleber und Genregulation“** wird wissenschaftlich und methodisch sehr anspruchsvoll geforscht, doch ist die Publikationsleistung nicht zufrieden stellend. Aktivitäten wie die Arbeiten zum Transkriptom und Proteom oder die Arbeit mit transgenen Tieren werden mit viel Sachverstand durchgeführt, sind jedoch stärker technologisch als biologisch oder physiologisch ausgerichtet. Unter einer neuen Führung sollten diese Projekte physiologisch vertiefend weitergeführt werden; wo sinnvoll sollte die Rolle der SREBPs mit den generierten Tiermodellen weiter analysiert werden.

*Die AG wurde nach der Begutachtung re-strukturiert und in das neue Konzept des Institutes integriert. In Folge dessen wurden die Projektinhalte auf wenige transgene Tiermodelle fokussiert, die neben molekularen und biochemischen Analysen nun verstärkt physiologisch charakterisiert werden. Darüber hinaus wird nun eine Kooperation zur AG Energiestoffwechsel und Ernährung des IKD begonnen, in die die AG ihre Expertise in der Isolierung und Analyse von Zellorganellen einbringt und die Projekte zur Entstehung der Fettleber (NAFL) auf molekularer Ebene verstärken soll.*

2.2.3 Das Know-how der **Arbeitsgruppe in Functional Genomics** und molekulargenetischer Technologie sollte zu Gunsten des gesamten DDZ und der Universität Düsseldorf besser genutzt werden.

*Der weitere Betrieb als eigene AG wurde im Zuge der Neustrukturierung des Institutes und des DDZ eingestellt. Das Know-how wird aber in laufenden Projekten im Sinne einer „core facility“ genutzt.*

2.2.4 In der **Arbeitsgruppe „Mechanismen der Fettgewebsinflammation“** werden sehr interessante Modelle und Daten zur Interaktion von Adipozyten und Muskelzellen bearbeitet, die weiterverfolgt werden sollten. Auf der anderen Seite werden aber auch thematisch abseits stehende Projekte, z. B. zu GLP-Rezeptor-Agonisten und Insulinanaloga bearbeitet, deren Qualität geringer ist. In dieser Arbeitsgruppe sind relativ viele Mitarbeiter tätig; die Quantität der Publikationen erscheint angemessen.

*Die Projekte zum GLP-Agonisten bzw, zur Wirkungsweise von Insulinanaloga wurden abgeschlossen und die Ergebnisse in angesehenen Journalen (Diabetologia) publiziert. Die Arbeitsgruppe hat umfangreiche Drittmittel eingeworben (unter anderem im 7. Rahmenprogramm der EU) und beschäftigt dementsprechend viele Mitarbeiter auf Drittmittelstellen.*

2.2.5 Die Arbeiten zum *Nitric Oxide*-Stoffwechsel in der **Arbeitsgruppe „Epikardiales Fett“** waren bis auf einige Kooperationen, in denen die Federführung auswärts lag, nicht sehr erfolgreich. Das neu angefangene Projekt „Epikardiales Fett als Auslöser der myokardialen Inflammation“ ist zwar interessant, doch ist nicht zu erwarten, dass dieses Projekt bis zur bevorstehenden Pensionierung des Arbeitsgruppenleiters Ende 2007 abgeschlossen werden kann. Würde der neue Leiter dieses Projekt übernehmen, wären damit Ressourcen gebunden, die dieser für seine eigenen Projekte benötigen wird. Die Publikationstätigkeit in dieser Arbeitsgruppe ist am schwächsten; in den Jahren 2004 und 2005 wurde gar nicht publiziert.

*Diese Arbeitsgruppe wurde mit Ausscheiden des AG Leiters in die AG „Mechanismen der Fettgewebsinflammation“ integriert. Das Projekt „Epikardiales Fett“ wird umfänglich durch die EU gefördert und es wurde weiterhin zu dieser Thematik ein BNBF/ANR Antrag zusammen mit Partnern aus Frankreich gestellt.*

## 2.3 Institut für Klinische Diabetologie

2.3.1 Die drei Arbeitsgruppen am Institut für Klinische Diabetologie beschäftigen sich mit der Immunologie verschiedener Diabetes-Typen sowie mit der diabetischen Neuropathie. Die **Vernetzung der Arbeitsgruppen** ist insbesondere hinsichtlich der modernen Methodik unzureichend. Die bearbeiteten Fragestellungen sind interessant, jedoch wird das hohe Potenzial, das aufgrund der Expertise der Mitarbeiter und aufgrund der Infra-struktur vorhanden ist, zu wenig genutzt.

*Die Vernetzung der AGs und Nutzung des Potentials am Institut für Klinische Diabetologie (IKD) wurde durch folgende Maßnahmen ausgebaut:*

- ❖ *Thematische Neu-Ausrichtung der AGs und Neugründung einer AG „Energistoffwechsel und Ernährung“ des Institutsleiters*
- ❖ *Eine optimierte systematische Vernetzung der Ressource des IKD erfolgt zum einen im Rahmen der neuadaptierten German Diabetes Center (GDC)-Studie sowie der neubegonnenen FIRE-Studie, die die Hypothesen des Institutes zur Entstehung von Insulinresistenz (Lipotoxizität, Energistoffwechsel und Entzündung) in einem klinisch-*

*experimentellen Ansatz am Menschen prüft. Dadurch wird auch der Ausbau der Kooperation zwischen den Instituten des DDZ vorangetrieben.*

- ❖ *Re-Organisation der Laboranalytik (im Sinne einer „core facility“) durch Einsetzen eines Technischen Laborkoordinators zur Optimierten Nutzung des Technischen Personals und der Gerätschaften*
- ❖ *Methodische Kooperation im Bereich Multiplex/ Zytokinmessungen und Genexpressionanalysen aller AGs des IKD*
- ❖ *Gruppen-übergreifende Arbeit von Doktoranden und Postdocs in verschiedenen AGs des IKD*

2.3.2 Alle drei Arbeitsgruppen sind personell sehr gut ausgestattet, vor allem im Bereich des technischen Personals und der Verbrauchsmittel; die **Qualität und Zahl der Publikationen** und die **Höhe der eingeworbenen Drittmittel** bleiben jedoch deutlich hinter den Erwartungen zurück. Vermisst wird insbesondere der Ehrgeiz, international führende Beiträge zu leisten.

### **Publikationen:**

*Die Zahl der Publikationen in peer-reviewed journals sowie der kumulative Impactfactor wurden erhöht.*

AG	2006 Orig./Rev.	2006 Kum. IF	2007 Orig./Rev.	2007 Kum. IF	2008 Orig./Rev.	2008 Kum. IF	2009 Orig./Rev.	2009 Kum. IF
Immun- pathogenese des Diabetes	4/-	12.7/-	4/-	12.8/-	8/-	31.0/-	4/-	12.7/-
Inflammation und Diabetes	18/1	96.8/0.4	13/-	52.5/-	11/1	57.8/3.1	9/-	44.2/-
Neuropathie	6/10	26.6/2.2	4/10	20.6/13.2	6/7	36.2/10.9	2/1	6.5/7.9
Energiestoff- wechsel und Ernährung	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X	X/X
Summe	28/ 11	136.1/ 2.6	21/ 10	85.9/ 13.2	25/ 8	125.0/ 15.0	15/ 1	63.4/ 7.9

### **Drittmittel**

*Die Drittmittelinwerbung wurde gesteigert)*

*Siehe Anlage*

- ❖ *AG Inflammation und Diabetes  
2008 € 309k vom BMBF (Kompetenznetz Diabetes mellitus/DIAMANT), € 90k (NGFNplus AtheroGenomics)*
- ❖ *AG Klinisches Studienzentrum  
Heigl-Stiftung für Diabetes&Depression*
- ❖ *AG Immunpathogenese des Diabetes  
2008 DFG-Projekt € ???*

*Andromeda € 280k, JDRF € 9000 (AIDA), JDRF € 7000 (T cells), Bayer € 60k*

- ❖ *AG Energiestoffwechsel und Ernährung*  
2009 NRW-Konjunkturprogramm/Innovationsprojekt € 4 M,  
DFG/HHU/UKD Großgeräte (MR-Spulen) € 416k,  
DFG Grant als Teilprojekt 13 zu SFB 575 € 280k für 3 Jahre

*Stabsstelle des DDZ*

- ❖ *Nationales Diabetes-Informationszentrum*  
2008 BMG-Förderung € 1,6M über 5 Jahre

2.3.3 Es besteht in mehreren Projekten der Arbeitsgruppen eine starke Abhängigkeit von Konzepten aus der Industrie, ohne dass eine eigenständige wissenschaftliche Leistung sichtbar ist.

*Im Rahmen der Neu-Organisation des IKD wird die Drittmittelinwerbung aus peer-reviewed Grants jener aus Industriemitteln vorgezogen und ausdrücklich gefördert. Bestehende Industriemittel-unterstützte Forschung ist wissenschaftsgesteuert und nicht als Auftragsforschung zu verstehen:*

*DIATOR und AIDA: Investigator-initiated Trials,*

*DiaPep277 Immuninterventionsstudien: Durchführung auf Initiative des DDZ, das für das Immunmonitoring zuständig ist,*

*Neuropathie-Studien: DDZ mitverantwortlich für Entwicklung der Studiendesigns bis hin zur Publikation als Erst-/Letztautor.*

*Daneben bestehen noch auslaufende oder 2008 ausgelaufene Industrie-gesponserte Multi-center-Studien (SCOUT, PROActive, DIRECT).*

2.3.4 In den Arbeiten zur **Immunologie des Typ 2 Diabetes** fällt die sehr starke Abhängigkeit vom KORA-Survey auf. Zwar wurden vom Leiter dieser Gruppe in den Jahren 2006 und 2007 zahlreiche Arbeiten in international angesehenen Journalen publiziert, doch geht es hierbei überwiegend um die Bestimmung von Chemokinen und Zytokinen von Patienten aus dem KORA-Kollektiv, während ein eigenständiges wissenschaftliches Konzept nur ansatzweise sichtbar wird.

*Im Rahmen der Neu-Organisierung erfolgt eine teilweise Neuausrichtung und thematische Erweiterung der nunmehrigen „AG Inflammation und Diabetes“. Das Konzept der Untersuchungen an großen Kollektiven wurde auf seit 2008 neu etablierte Kooperationen mit der Whitehall II-Studie und der Finnish Diabetes Prevention Study übertragen. Dabei können Einflussfaktoren und Biomarker auf die Entstehung und den Verlauf des Diabetes mellitus bzw. des Metabolischen Syndroms in longitudinalen Verläufen untersucht werden. Seit 2009 besteht auch eine Zusammenarbeit mit der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie im Rahmen des Kompetenznetzes Diabetes des BMBF.*

*Das zugrunde liegende Konzept ist auf die Rolle von Immunmediatoren in der Pathogenese des Typ 2 Diabetes fokussiert wird nun auch durch Beteiligung am institutsübergreifenden Studienprogramm FIRE klinisch-experimentell geprüft.*

*Die Tätigkeit der AG erfuhr kürzlich sowohl regionale (Jühling-Preise 2007, 2008) als auch im Besonderen internationale Anerkennung durch Auswahl des AG-Leiters zur Präsentation seiner Arbeiten im EASD Rising Star Symposium 2009.*

2.3.5 Auch die Ergebnisse der am Institut für Klinische Diabetologie angesiedelten Funktionseinheit „**Klinisches Studienzentrum**“ sind nicht zufrieden stellend, da die Rekrutierungszahlen der DDZ-eigenen Kohorte bisher nicht ausreichend sind. Der Kooperation mit dem Universitätsklinikum Düsseldorf sowie umliegenden Krankenhäusern und niedergelassenen Diabetologen kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, um die Rekrutierungsrate deutlich zu steigern. Die Bemühungen der letzten Zeit – es konnten ca. 80 Patienten rekrui-

tiert werden – weisen in die richtige Richtung, vermochten aber noch nicht vollständig zu überzeugen. Es wird Aufgabe des neuen Vorstands sein, diesen Schwerpunkt des Zentrums nachhaltig zu unterstützen und voranzutreiben. Eine Rekrutierung von 250 Patienten pro Jahr mit Grobcharakterisierung (oGTT, Clamp, VO<sub>2</sub> max) sollte für eine Einrichtung dieser Ausstattung möglich sein. Die **Patienten sollten dabei möglichst jung** sein, um den Krankheitsverlauf über mehrere Jahre verfolgen zu können.

*Die Rekrutierung für GDC-Studie ist kontinuierlich gesteigert worden. Aktuell sind in die GDC Studie n=230 (31.5.2009) Diabetiker eingeschlossen.*

*Folgende Maßnahmen wurden zur weiteren Erhöhung der Rekrutierung seit 2008 unternommen:*

- ❖ *Kontakte mit Diabetes-Schwerpunktpraxen und niedergelassenen Haus/Fachärzten*
- ❖ *Rekrutierung über Befragungen des Institutes für Biometrie und Epidemiologie*
- ❖ *Kontaktaufnahme mit umliegenden Krankenhäusern (geplant)*
- ❖ *Informationsveranstaltung mit bekannten und potentiellen Zuweisern (geplant für September 2009)*

*Es muß allerdings auf die Studiendesign-immanente Herausforderung hingewiesen werden, dass die Inzidenz des Typ Diabetes im möglichst jungen Alter und die rechtzeitige klinische Diagnose Limitationen darstellen. Daher wurde das Design der Studie sowohl aus wissenschaftlichen, aber auch praktischen Gründe in Module mit definierten SOPs mit Modifikation des Follow-ups (jährliches Telefoninterview und komplette Untersuchung alle 5 Jahre ab dem 200sten Patienten) umstrukturiert. Dies wird den Transfer verschiedener Module an andere Standorte ermöglichen, um die Studie als Multicenter-Studie ausbauen zu können. Dazu ist eine Kooperation im Rahmen des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung mit der Universität Tübingen und dem DfE in Potsdam geplant. Zusätzlich wurde das Studienprotokoll um spezielle Untersuchungstechniken am DDZ erweitert (Spiroergometrie, indirekte Kalorimetrie in Kooperation mit dem Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie des DDZ, Mikrozirkulationsmessung).*

*Zusätzlich Studien der AG Studienzentrum beinhalten:*

- ❖ *Klinisch-experimentelle Studien (Studie zum Lipotoxizität und Inflammation - Acronym: FIRE laufend, Studien zu Nicht-alkoholischer Fettleber/-Hepatitis Vorbereitung)*
- ❖ *Klinische Studien (Einfluss probiotischer Ernährung auf den Stoffwechsel und Insulinresistenz)*
- ❖ *Immuninterventionsstudien bei Typ 1 Diabetes (IL1RA, JDRF funded, DEFEND-1, Industrie funded)*

*Letztlich wird die Struktur und personelle Zusammensetzung der AG Studienzentrum derzeit neu organisiert und durch neu-angestelltes Personal unterstützt.*

2.3.6 Die **Magnetresonanztomographie** zur Messung des Fett-, Glukose- und Energiestoffwechsels und die Isotopomeranalyse zur Messung der Glukoneogenese gehören zu den modernsten nicht-invasiven Technologien der Stoffwechselforschung *in vivo*. Auch wenn das DDZ nicht über ein eigenes MR-Gerät verfügt, sollten diese Untersuchungen in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Jülich möglich sein.

*Das Konzept zur Transferierung der Methoden des neuen Institutsleiters sah ursprünglich wie folgt aus:*

- ❖ *Beschaffung der notwendigen Hard-/Software zum Upgrading des 3 T MR-System am UKD,*
- ❖ *Einstellung eines Spektroskopisten*
- ❖ *Durchführung von MR-Untersuchungen am MR des UKD in entsprechenden Zeitscheiben laut Berufungszusage an den Institutsleiter des IKD*

*Folgende Ziele wurden erreicht:*

- ❖ *Das Hard/Software-System wurde in vollem Umfang ohne Kürzungen von der DFG befürwortet und wird derzeit angeschafft.*
- ❖ *Die Nachwuchsforschergruppe „Metabolic Imaging“ ist ausgeschrieben und ermöglicht den Aufbau eines kompletten Spektroskopisten-Teams.*
- ❖ *Darüber hinaus wurden durch das für den Institutsleiter 2009 bewilligte NRW-Innovationsprojekt Mittel für die Anschaffung und Errichtung eines 3 T MR –Systems am DDZ eingeworben. Der Baubeginn ist für Sommer/Herbst 2009 geplant.*

*Kooperationen mit dem Forschungszentrum Jülich sind in Planung, wobei dort der Schwerpunkt derzeit auf dem Gebiet der Neurowissenschaften liegt.*

2.3.7 Die **Isotopomeranalyse** ließe sich bei geringer apparativer Investition am DDZ selbst etablieren.

*Die notwendigen Umbauarbeiten und die Anschaffung von Gerätschaften hat 2008 stattgefunden. Ein Team wurde aus 2 neuen Mitarbeitern bzw. durch Einschulung von vorhandenem Personal (2 Mitarbeiter auf Hausstellen) zusammengestellt. Seit Februar 2009 ist die Bestimmung von 2H2-Glukose in Betrieb und bearbeitet eigene bzw. Kooperationsprojekte. Der weitere Ausbau zur Bestimmung anderer Metabolite soll ab 2009 aus Mitteln des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung erfolgen.*

## 2.4 Zusammenarbeit der drei Institute

2.4.1 Bisher wurden die spezifischen für das Zentrum geplanten Möglichkeiten der Vernetzung von grundlagenorientierter Forschung, klinischer Anwendung und gesundheitspolitischer Umsetzung nicht genutzt. Genau diese Möglichkeiten der umfassenden Vernetzung zeichnen das Zentrum jedoch gegenüber der universitären Forschung aus und machen es zu einer unentbehrlichen Schaltstelle für Diabetesforschung und Gesundheitspolitik. **Der Aufbau eines phänotypisierten Kollektivs, dessen langfristige Beobachtung sowie die angestrebte Übernahme der Aufgaben eines nationalen Referenzzentrums für Diabetes sind Alleinstellungsmerkmale des DDZ und begründen dessen Erhaltung.**

*Das Deutsche Diabetes-Zentrum hat seine institutsübergreifenden Aktivitäten in allen zentralen Aufgabenfeldern intensiviert. Im Jahre 2008 gründeten DDZ, DIfE (Potsdam/Berlin-Rehbrücke) und die Universität Tübingen das „**Leibniz-Forschungszentrum für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen**“ zur verstärkten überregionalen Vernetzung in der Diabetes-Forschung. In der Folge ist das DDZ seit 2009 einer von 5 Partnern des neugegründeten „**Deutschen Diabetes Zentrums für Diabetesforschung e. V.**“ des BMBF. Innerhalb dieses Verbundes soll das DDZ federführend Projekte zu Studien an neumanifestierten Diabetes-Patienten sowie zur Phänotypisierung von Personen mit Diabetes-Risiko und Untersuchung der Pathogenese des Typ-2 Diabetes bearbeiten. Wichtigste Ressourcen seitens des DDZ sind dabei die GDC Studie sowie mehrere epidemiologische Studien (Typ-1 Register NRW, KORA, Whitehall II, Finnische Diabetes Prevention Study).*

*So sind die Institute kooperativ an zahlreichen nationalen Verbundprojekten zum Thema Diabetes, Adipositas und Stoffwechselkrankheiten beteiligt. Zu nennen sind hier fast alle Projekte in den vom BMBF geförderten **Kompetenznetzen „Diabetes“**. Diese Projekte, in denen das DDZ federführend oder als kooperierender Partner anderer Einrichtungen vertreten ist, werden gemeinsam vom Institut für Biometrie und Epidemiologie und vom Institut für Klinische Diabetologie bearbeitet.*

*Ein Beispiel für die mittlerweile funktionierende gute Zusammenarbeit aller drei Institute des DDZ ist die klinische GDC Studie, in der ein tief phänotypisiertes Kollektiv von neumanifestierten Diabetikern rekrutiert und zur Untersuchung des natürlichen Krankheitsverlaufs langfristig weiterverfolgt wird. Enge Kontakte mit dem Institut für Klinische Diabetologie hat das Institut für Biometrie und Epidemiologie weiterhin bei seinen Projekten zu Screening und Prävention des Diabetes und denen zur Erarbeitung eines Erkrankungsmodells für den Diabetes. Das in der Entwicklung befindliche Erkrankungsmodell ist ein Instrument zur Prädikti-*

*on des klinischen Verlaufs über große Zeithorizonte sowie zur Schätzung der klinischen und Kosten-Effektivität von Interventionen.*

*In der sogenannten FIRE-Studie zum Vergleich der Effekte oraler und parenteraler Fettaufnahme auf die subklinische Inflammation und Insulinresistenz arbeiten vornehmlich das Institut für Klinische Diabetologie und das Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie zusammen. Im Jahr 2009 eingerichtete **Nachwuchsforscherguppen** für „Versorgungsforschung und Ökonomie“ sowie „Metabolic Imaging“, die institutsübergreifende Forschungsfragen bearbeiten werden, runden das breite Spektrum der DDZ-internen Kooperationen ab.*

2.4.2 Es wird eine wichtige Aufgabe der beiden neuen Leiter sein, baldmöglichst mit dem Leiter des Instituts für Biometrie und Epidemiologie abgestimmte, gemeinsame innovative und tragfähige Forschungskonzepte für die Zukunft des DDZ zu erstellen. Es wird empfohlen, neben der Forschung zur Insulinresistenz auch die **Beta-Zell-Forschung** zu intensivieren, da ein Diabetes erst durch das Beta-Zell-Versagen manifest wird und Konzepte zur Optimierung von Beta-Zell-Masse und -Funktion derzeit stark diskutiert werden.

*Die Vorstellungen des neuen Institutsleiters des IKD sind derzeit in Umsetzung befindlich, thematisch wird dabei die Rolle des zellulären Energiestoffwechsels und der Insulinresistenz im Vordergrund stehen. Dabei sind auch reichlich Ansatzpunkte zur Kooperation und zum Aufbau eines gemeinsamen Forschungskonzeptes mit der neuen Leitung des Instituts für Klinische Biochemie und Pathobiochemie gegeben.*

*Die Empfehlung zur Forschung im Bereich der  $\beta$ -Zelle wird nun im Rahmen des neuen Deutschen Zentrums für Diabetesforschung durch Kooperation mit der Universität Dresden begonnen werden.*

*Bereits jetzt läuft die Planung der Kooperation am Standort (Math. Nat. Fak., HHU) mit dem dort neuberufenen Professor für Stoffwechselforschung bezüglich des Zell-Zell-Interaktionen im Pankreas.*

*Bestehende Ansätze für  $\beta$ -Zellforschung am DDZ sind die Untersuchungen zum natürlichen Verlauf der  $\beta$ -Zell-Funktion in vivo (ivGTT, Glukagontest) bei T1D, T2D, LADA und zu C-Peptid Korrelationen mit zellulärer und systemischer Immunantwort sowie der C-Peptid Trial und Serumzytokinen in epidemiologischen Studien (Analysen laufen)*

2.4.3 Auch das Institut für Biometrie und Epidemiologie sollte sein Konzept angesichts der Neuberufungen und der damit verbundenen Neuorientierung der beiden anderen Institute überarbeiten und neu fokussieren. Es sollte ein Konzept hinsichtlich der Entwicklung, Umsetzung und Evaluation von Präventionsmaßnahmen entwickelt werden, das im DDZ abgestimmt ist. Die Ausrichtung der genetischen Forschung alleine auf das 500 K-Chip Projekt der KORA-Studie erscheint als zu risikoreich.

*Das Institut für Biometrie und Epidemiologie hat seine Beiträge zur Diabetesprävention verstärkt und erweitert damit das klinische Forschungskonzept um Public Health relevante Gesichtspunkte von gesundheitspolitischer Bedeutung. Derzeit wird z.B. auf Basis der KORA-Daten ein Risikoscore entwickelt, der national und international extern evaluiert werden soll. Hiermit sollen effizient Personen mit einem hohen zukünftigen Diabetesrisiko im Rahmen der primärärztlichen Versorgung identifiziert werden, um sie für Präventionsprogramme zu rekrutieren. In der Nachwuchsgruppe „Versorgungsforschung und Ökonomie“ wird ein Erkrankungsmodell erarbeitet, das einen Schwerpunkt auf die prä-diabetische Phase und die Prävention des Typ 2 Diabetes legt. Die Arbeiten werden eng mit dem neuen Leiter des Instituts für Klin Diabetologie abgestimmt.*

Die genomweiten Daten aus dem KORA Survey wurden inzwischen in entsprechende Meta-Analysen eines internationalen Konsortiums (MAGIC: Meta-Analysis of Glucose and Insulin Consortium) eingebracht. Mehrere Wissenschaftler des Instituts für Biometrie und Epidemiologie arbeiten in einzelnen Arbeitsgruppen dieses Konsortiums aktiv mit bei Themen wie „Gene und Diabetes-Manifestationsalter“ und „Risikoprädiktion mittels neuer Diabetesgene“. Im Rahmen des Pakts für Forschung und Innovation der WGL wird ab 2010 eine interdisziplinäre Kooperation von Forschungsgruppen des DDZ, des Weierstraß-Instituts für Angewandte Analysis und Stochastik (WIAS, Leibniz-Institut) und der HHU Düsseldorf zur Entwicklung effizienter statistischer Auswertungsverfahren von hochdimensionalen Microarray-Daten begonnen. Es wird erwartet, dass eine Asymptotik in der Dimension zu Verfahren mit besseren Güteeigenschaften führt als die herkömmliche Asymptotik in der Fallzahl.

2.4.4 Aufgrund der großen gesellschaftlichen Bedeutung von Diabetes sollte insbesondere der Public Health-Bereich des DDZ verstärkt werden. Es wird als ausgesprochen wichtig erachtet, die Internetplattform des DDZ so auszubauen, dass sie stärker von niedergelassenen Ärzten nachgefragt wird.

Der Public Health-Bereich wird in zwei Bereichen geführt. Public Health Forschung erfolgt im Institut für Biometrie und Epidemiologie, insbesondere in den Arbeitsgruppen „Epidemiologie“ und „Versorgungsforschung und Ökonomie“.

Klar davon zu trennen sind Aufgaben der Öffentlichkeitsarbeit und des Transfers der wissenschaftlichen Ergebnisse in die Praxis. Diese Aufgaben werden von der Stabstelle Nationales Diabetes Informationszentrum mit seinem Online-Portal wahrgenommen. Die neuorganisierte Stabstelle umfasst 1 ärztlichen Koordinator, 1 weiteren ärztlichen sowie 4 weitere Mitarbeiter. Seit 2008 wird die Homepage des DDZ komplett neugestaltet. Im Januar 2009 wurde das neue Internetportal diabetes.heute gestartet, das eine verbesserte Kommunikation mit Ärzten und Patienten ermöglichen soll. In dieser Stabstelle wird nun vorrangig das vom BMG geförderte Projekt zur Diabetes-Informations-Datenbank bearbeitet. Daneben werden hier auch PR-Agenden des DDZ wahrgenommen.

### **Punkt 3 Struktur und Organisation**

3.1 Um eine gute Zusammenarbeit zwischen den drei Instituten sicherzustellen, sollten verbesserte Kommunikationsstrukturen geschaffen werden, zu denen **gemeinsame Mitarbeiterversammlungen**, fest vorgegebene Gespräche zwischen Abteilungsdirektoren und ihren Mitarbeitern sowie feste Termine für Direktoriumskonferenzen unter Teilnahme der Verwaltung gehören.

Folgende regelmäßige, strukturierte Besprechungen (zusätzlich zu den wissenschaftlichen Meetings/Seminaren) werden seit 2008/2009 abgehalten:

- ❖ Mitarbeiterversammlung (4/Jahr)
- ❖ Versammlung des wissenschaftlichen Personals („Forschungsrat“) (6/Jahr)
- ❖ Regelmäßige Institutsbesprechungen innerhalb der drei Institute
- ❖ Jour Fixe der Institutsleiter (2-4/Monat)
- ❖ Jour Fixe des Direktoriums (1/Woche)

3.2 Entscheidend ist zudem, dass die Institutsleiter – unter Einbeziehung des Wissenschaftlichen Beirats und des Kuratoriums, einschließlich der regelmäßigen Berichterstattung an diese Gremien – die Möglichkeit zur Umstrukturierung der Abteilungen und zur Neuverteilung des Personals erhalten. Hierbei sollte es möglich sein, die bisherigen Arbeitsgruppen zunächst aufzulösen und dann nach Bedarf und Leistung neue Arbeitsgruppen zu etablieren. Maßgeblich für die Zuordnung der Ressourcen zu den einzelnen Abteilungen müssen dabei Sacherwägungen sein; **Bestandsgarantien für bestimmte Arbeitsgruppen sollten nicht gegeben werden.**

Seit 2008 wurden bzw. werden gerade neue Arbeitsgruppen als Nachwuchs(forscher)gruppen an allen 3 Instituten etabliert.

Im IKD, erfolgten bzw. erfolgen seit 2008 folgende Umstrukturierungen:

- ❖ Zunehmend enge Vernetzung vor allem der AGs Inflammation, Immunologie und Energiestoffwechsel bedingt den Austausch von wissenschaftlichen und technischem Personal.
- ❖ Das Studienzentrum wird zum optimierten und effizienten Einsatz der Ressourcen seit 2009 in Teams organisiert, die jeweils aus Arzt, Pflegeperson/Study Nurse und TA bestehen und parallel die Durchführung unterschiedlicher Untersuchungen ermöglichen werden. Intensiv tragen dazu auch die AGs Neuropathie und Energiestoffwechsel bei.
- ❖ Organisation des früheren KC-Labors als core facility des IKD bzw. des DDZ.
- ❖ Umstrukturierungen des Personal (s.o.).

3.3 Nach Ansicht der Bewertungsgruppe wird insbesondere der zu berufende Leiter des Instituts für Klinische Diabetologie im Hinblick auf die künftige Umstrukturierung eine tragende Rolle spielen. Für ihn und seine Mitarbeiter ist die Einrichtung einer **Diabetes-Ambulanz am UKD** erforderlich, die personell und sächlich so ausgestattet sein muss, dass die für große klinische Studien erforderliche Zahl an Patienten betreut werden kann.

Mit der Berufung des neuen Institutsleiters des IKD war die Eröffnung einer neuen Klinik am UKD für Herbst 2008 vorgesehen. Es erfolgte eine Gründung der Klinik für Stoffwechselkrankheiten im Zentrum für Innere Medizin des UKD. Im Januar 2009 öffnete die Stoffwechsel/Diabetesambulanz, im Mai 2009 dann schließlich die Station (8 Betten, ab September 2009: 12 Betten).

Die Personalzusammensetzung ist wie folgt: 2 OÄ (je 55% am UKD, Rest am DDZ), 1 FA (100%), 1 FA (50%), 2 Ärzte in Ausbildung (je 100%), 1 Pfleger für die Ambulanz (100%), 1 Diabetesberater (100%), 1 Diätberater (ab Oktober 2009), 1 FA (noch zu besetzen).

3.4 In der nun kommenden Phase des Neuaufbaus muss die Position des Beirats gestärkt werden; seine Entscheidungen müssen sofort umsetzbar sein. Der Beirat sollte in dieser Phase jährliche Audits durchführen. Bei der Neubesetzung von Mitgliedern des **Wissenschaftlichen Beirats** sollte auf eine pluralistische thematische Ausrichtung geachtet werden; darüber hinaus sollten die Mitglieder über ausreichende zeitliche Ressourcen verfügen, um sich mit hohem Engagement für das DDZ einsetzen zu können.

**Vereinssatzung (Empfehlungen wurden mittlerweile alle umgesetzt)**

#### **Punkt 4 Mittelausstattung, -verwendung und Personal**

4.1 Künftig sollten die Programmbudgets noch stärker als bisher als Steuerungsinstrument für die Einrichtung dienen. Um den wissenschaftlichen Erfolg, die Einwerbung von Drittmitteln und die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses zu unterstützen, sollte das DDZ die **leistungsorientierte Mittelvergabe (LOM)** einführen. Hierbei sollte sich die Einrichtung den Eckdaten anschließen, die von der Medizinischen Fakultät der HHU festgelegt wurden.

Ein Konzept für LOM ist derzeit in Ausarbeitung, die konkrete Umsetzung soll allerdings erst nach Besetzung der offenen Leiterstelle am Institut für Klinische Biochemie und Pathobiologie erfolgen.

4.2 Sollte das unmittelbar benachbarte Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) künftig ebenfalls Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft werden, wäre eine **Kooperation in den Bereichen Tierexperimente/Tierstall und Verwaltung** in Erwägung zu ziehen.

*Im Herbst 2008 erfolgte initiiert von den Direktoren der beiden Institute ein 1-tägiges gemeinsames Seminar mit Beiträgen von IUF und DDZ. Ein solche Veranstaltung hat seit mehr als 10 Jahren nicht stattgefunden. Daraus haben sich bereits die folgenden Kooperationen entwickelt:*

- ❖ *gemeinsame Studie zum Zusammenhang von Luftschadstoffen und Diabetsinzidenz (DDZ: Institut für Biometrie und Epidemiologie und IKD, IUF: AG Epidemiologie),*
- ❖ *gemeinsame Lehrveranstaltungen zur Epidemiologie*
- ❖ *Kooperation bezüglich neuer Marker (u.a. oxidativer Stress) für diabetische Polyneuropathie*

4.3 Im Rahmen der Neustrukturierung des DDZ könnte geprüft werden, ob die hervorragenden Möglichkeiten, die im Bereich der Tierversuchsanlage bestehen, durch eine **Nachwuchsgruppe mit dem Schwerpunkt der Maus-Genetik** im Bereich des Diabetes mellitus besser als bisher genutzt werden könnten.

Die Tierversuchsanlage stellt eine Stabstelle dar, die allerdings wesentlich vom Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie genutzt wird. Zum Ausbau der Möglichkeiten zur metabolischen Forschung sind weitere Investitionen nötig. Initial wird nun ein System von State-of-The-Art „metabolic cages“ angeschafft. Die weitere Planung und thematische Ausrichtung und Besetzung wird der zu bestellenden Leitung des Institutes obliegen. Die Schwerpunktsetzung ist auch Hinblick auf die derzeit in Umsetzung befindliche Themenverteilung im Deutschen Zentrum für Diabetesforschung zu bedenken.

4.4 Die Ausstattung im **Funktionsbereich Proteomik** wird als exzellent beurteilt. Um den hohen Investitionsbedarf, der zur Erhaltung dieses Standards nötig sein wird, nicht allein tragen zu müssen, sollte das DDZ enger mit der HHU kooperieren und eine „core facility“ für die biomedizinische Forschung am Standort Düsseldorf entwickeln.

*Die Proteomics Unit bearbeitet verschiedene Kooperationsprojekte mit der HHU, unter anderem mit dem Institut für Pharmakologie und der Klinik für Hämatologie (Prof. Haas). In diesem Kontext wurden bereits erfolgreich Drittmittel eingeworben und es werden gemeinsam naturwissenschaftliche Doktoranden betreut. Die Unit hat im Mai 2009 gemeinsam mit der HHU eine durch die EU geförderte (50 k€) Training School zum Thema Proteomics durchgeführt.*

4.5 Die personelle Ausstattung des DDZ ist mehr als ausreichend, so dass die Möglichkeit zur Ausweitung des Forschungsspektrums um weitere innovative Themen im Bereich der Diabetesforschung besteht. Allerdings sind am DDZ sehr viele haushaltsfinanzierte Wissenschaftlerstellen unbefristet besetzt; künftig sollten institutionelle **Stellen in stärkerem Maße befristet besetzt** werden.

*Es entspricht dem Konzept des Direktoriums alle Stellen überwiegend befristet zu besetzen. Als Teil der Umsetzung wurden im IKD seit 2008 2 Haushaltsstellen abgebaut, 6 neue Haushaltsstellen befristet besetzt und 5 Drittmittelstellen neu geschaffen. Am Institut für Biometrie und Epidemiologie wurden in 2009 4 Drittmittelstellen für Wissenschaftler und 3 Wissenschaftlerstellen aus dem Pakt für Innovation und Forschung neu besetzt. Hinzu kommen in 2010 zwei weitere, im Rahmen des Pakts für Innovation und Forschung bewilligte Wissenschaftlerstellen.*

4.6 Nach Schließung der Deutschen Diabetes-Klinik am DDZ besteht ein Ungleichgewicht hinsichtlich der Stellenverteilung zwischen den drei Instituten: So sind am Institut für Klinische Diabetologie zu viele Stellen für Technische Angestellte und zu viele Verwaltungsstellen verblieben, die reduziert werden sollten. Durch Umorganisation, einen veränderten Geldfluss und vor allen Dingen auch **Abbau von Überkapazitäten im Bereich des nichtwissenschaftlichen Personals** könnten gegebenenfalls eine vierte Abteilung oder Nachwuchsgruppen am DDZ eingerichtet werden. s.o.

4.7 Insbesondere für die erfolgreiche Neuausrichtung der Institute für Klinische Biochemie und Pathobiochemie sowie Klinische Diabetologie müssen Möglichkeiten geschaffen werden, hervorragende **Nachwuchswissenschaftler und Nachwuchsgruppen am DDZ** zu etablieren.

- ❖ *Für die Nachwuchsgruppe am Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie ist die Abstimmung mit der neuen Leitung des Instituts erforderlich.*
- ❖ *Die Nachwuchsgruppe des IKD wird gerade rekrutiert.*
- ❖ *In der AG Energiestoffwechsel und Ernährung wurde ein Nachwuchsforscher aus Österreich rekrutiert, ein Post-Doc aus der Universität Maastricht beginnt im Herbst 2009 seine Tätigkeit am DDZ.*
- ❖ *Eine weitere Nachwuchsgruppe soll ab 2009/2010 im Rahmen des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung aufgebaut werden.*

4.8 Die Höhe der kompetitiv eingeworbenen Drittmittel wird als zu gering und die Anzahl an Drittmittelprojekten insgesamt wird als zu niedrig beurteilt. Die **Drittmittelakquisition** muss künftig erheblich gesteigert werden, wobei auch die Möglichkeiten zur Antragstellung bei der DFG genutzt werden sollten.

*Die Drittmittelinwerbung konnte seit der Begutachtung weiter gesteigert werden.*

*Siehe Anlage*

*Neben neuen DFG Projekten konnten dabei umfangreiche Mittel aus dem NRW-Konjunkturprogramm/Innovationsprojekte, dem Kompetenznetz Diabetes und dem Pakt für Forschung und Innovation der Leibniz-Gemeinschaft eingeworben werden.*

## **Punkt 5 Nachwuchsförderung und Kooperation**

5.1 Die Nachwuchsförderung des DDZ bezieht sich bisher primär auf die Ausbildung medizinischer Doktoranden, während die Anzahl der Doktoranden aus dem naturwissenschaftlichen Bereich sehr gering ist. Es sollte systematisch daran gearbeitet werden, die Attraktivität des DDZ auch für **naturwissenschaftliche Doktoranden** zu steigern. Wichtige Maßnahmen hierfür könnten der Aufbau eines Graduiertenprogramms oder einer Postgraduierten-Schule gemeinsam mit der HHU sowie die **Verleihung des Promotionsrechts der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät an die Institutsleiter** sein.

*Für die Ausbildung von naturwissenschaftlichen Doktoranden und Post-Docs wurden mehrere Drittmittelstellen neu geschaffen und Hausstellen neu besetzt.*

*Der Kooperationsvertrag mit der HHU ist in Neufassung. Der Aufbau eines Graduiertenprogrammes wird derzeit gegen den Aufbau einer DFG-Forschergruppe unter Beteiligung von Gruppen der HHU abgewogen.*

5.2 Als weitere Maßnahme zur Steigerung seiner Nachwuchsförderung wird dem DDZ empfohlen, auch **Diplomanden** der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät zu betreuen. Hierfür sollten die DDZ-Mitarbeiter in die Lehre der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der HHU eingebunden werden.

*Das Institut für Biometrie und Epidemiologie betreut neben Masterarbeiten in den Studiengängen „Master of Science in Epidemiologie“ und „Public Health“ auch Master- und Doktor-*

*arbeiten auf dem Gebiet statistischer Modellierungen und Entscheidungsverfahren mit Anwendungsmöglichkeiten in diabetesbezogenen Studien.*

*Am IKBP werden derzeit 6 naturwissenschaftliche Doktoranden betreut (Chemiker, Biologen, Biotechnologen). Der kommissarische Direktor des Instituts promoviert seit vielen Jahren Naturwissenschaftler in der Math.-Nat. Fakultät der HHU.*

*Das IKD betreut in Kooperation mit der HHU ebenso naturwissenschaftliche Diplomanden.*

5.3 Die Zusammenarbeit des DDZ mit lokalen universitären Instituten war bisher nicht zufrieden stellend und muss neu aufgebaut werden. Das Zentrum wird aktiv in die Strukturplanung und Schwerpunktbildung der Universität einbezogen. Zum aktuellen Forschungsprofil der Medizinischen Fakultät der HHU gehören die drei **Forschungsschwerpunkte Molekulare und Klinische Hepatologie, Kardiovaskuläre Forschung sowie Umweltmedizin/Altersforschung**, im Rahmen derer das DDZ eine wichtige Rolle einnehmen soll.

*Die Zusammenarbeit mit der HHU wurde ausgebaut. Der Wissenschaftliche Geschäftsführer des DDZ ist seit 2009 Mitglied der Strategiegruppe der Med. Fakultät der HHU sowie Mitglied einer Reihe von Strukturkommissionen für die Besetzung von W3- und W2-Professuren und ist somit in die Strategie- und Schwerpunkt-Planung der Fakultät aktiv eingebunden.*

*Gemeinsam mit einer Reihe von Kliniken und nicht-klinischen Instituten der Med. Fakultät sowie Instituten der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät (z.B.: Lehrstuhl für Stoffwechselphysiologie) wurde 2009 eine Initiative eingeleitet, Forschungsaktivitäten im Bereich Diabetes an der HHU stärker auszubauen. Zuerst soll nun „Diabetes“ als Entwicklungsbereich an der HHU anerkannt werden, was den ersten Schritt in Hinblick auf eine entsprechende Schwerpunktbildung darstellt.*

*Das IKD verfügt derzeit über zahlreiche Kooperation mit universitären und außer-universitären Einrichtungen. Hervorzuheben ist, dass der neue Wissenschaftliche Geschäftsführer des DDZ seit 2009 Mitglied des SFB 575 (Hepatologie) sowie assoziiertes Mitglied des SFB619 (kardiovaskuläre Forschung) ist. Im SFB 575 wurde ein Teilprojekt von Roden bewilligt, das sich in den Schwerpunkt „Hepatologie“ einfügt und die mitochondriale Funktion der Leber in vivo bei Risikogruppen und Patienten mit Diabetes und/oder Hepatitis C untersuchen wird.*

*Das DDZ ist weiter mit den Instituten für Klinische Diabetologie und Biometrie und Epidemiologie aktiv in das Netzwerk Versorgungsforschung der Medizinischen Fakultät der HHU eingebunden und gestaltet den dort neu implementierten Bereich „Behandlungsbedarf und Versorgungsmodelle bei Komorbiden Störungen“ wesentlich mit. Insbesondere die Erstellung des Erkrankungsmodells für den Diabetes und die Versorgungsforschungsarbeiten zu Komorbiditäten des Diabetes (Spätschäden sowie psychische Komorbidität) werden eingebracht. Die Arbeiten fügen sich in den Schwerpunkt Altersforschung der HHU ein. Ferner ist die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der HHU über den Lehrstuhl für*

*Mathematische Statistik und Wahrscheinlichkeitstheorie des Mathematischen Instituts in das im Rahmen des Pakts für Innovation und Forschung geförderte Verbundvorhaben „Multiplizität, Modellvalidierung und Reproduzierbarkeit in hochdimensionalen Microarray-Daten“ mit Leitung im DDZ eingebunden.*

*Intensive Kooperationen bestehen mit Institut für Kreislaufphysiologie, für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, für Molekulare Medizin, Klinik für Neurologie, für Endokrinologie, Allgemeinchirurgie, Pädiatrie. Schließlich ist das DDZ mit allen Instituten seit 2008 in Kooperation mit dem anderen An-Institut der HHU, dem IUF, u.a. zu Fragen der Epidemiologie und Umweltbelastung und Polyneuropathie.*

5.4 Eine enge **Zusammenarbeit zwischen dem DDZ als selbständiger Einrichtung und der Universität** ist auch im Rahmen von Verbundprojekten möglich, in denen Grundlagen-

und angewandte Forschung kombiniert werden können. Über die Sonderforschungsbereiche können zudem Nachwuchsgruppen etabliert werden.

*Die neue AG Energiestoffwechsel und Ernährung ist im Rahmen des SFB 575 in enger Zusammenarbeit mit einem der Schwerpunktthemen der Med. Fakultät der HHU, der Hepatologie, zur Untersuchung der Rolle der Fettleber bei metabolischem Syndrom und Hepatitis C.*

*Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der HHU ist über den Lehrstuhl für Mathematische Statistik und Wahrscheinlichkeitstheorie des Mathematischen Instituts in das im Rahmen des Pakts für Innovation und Forschung geförderte Verbundvorhaben „Multiplizität, Modellvalidierung und Reproduzierbarkeit in hochdimensionalen Microarray-Daten“, dessen Leitung im DDZ angesiedelt ist, eingebunden.*

*Das IKBP bearbeitet gemeinsam mit der Klinik für Hämatologie ein durch die Forschungskommission der HHU gefördertes Projekt.*

5.5 Es soll eine enge **Kooperation mit der Klinik in Gerresheim** angestrebt werden. Aus dieser Klinik und insbesondere aus dem Medizinischen Versorgungszentrum könnte eine nennenswerte Zahl von Patienten zum Transfer ins DDZ zur Verfügung gestellt werden.

*Laufende Projekte werden weitergeführt und einige neue Studien in Kooperation (Almased-Studie) begonnen. Transfer von nennenswerten Zahlen von Patienten findet allerdings nicht statt.*

5.6 Es wird empfohlen, auch den **nichtklinischen Bereich über Kooperationsverträge** mit der Universität zu vernetzen.

*Der Kooperationsvertrag mit der HHU ist derzeit in Überarbeitung.*

## Ergänzung zum Bericht des DDZ an den Wissenschaftlichen Beirat

### **1. Rekrutierung und Ausweitung der „GDZ“-Studie an frisch-manifestierten Diabetikern**

Der Verlauf der Rekrutierung ist in Abb. 1A dargestellt. Mit heutigem Datum (22.09.09) sind nunmehr 264 PatientInnen in die Studie eingeschlossen.

Bis zum Jahresende (31.12.2009) sind bereits jetzt weitere 31 neue Patienten für fixe Untersuchungstermine bestellt, so dass dann 295 Patienten eingeschlossen wären. Weitere 8-12 Termine sollen noch vergeben werden. Auch bei einer - aufgrund der Erfahrung - maximalen Ausfallsquote von 10% werden daher mindestens 299 und maximal aber 307 Patienten eingeschlossen sein. Dies entspricht unserem diesjährigen Jahresplan.

Gleichzeitig ist nunmehr bei 79 Teilnehmern das 2-Jahres Follow-up komplett abgeschlossen. Bis 31.12.2009 sollen 92 Patienten die Untersuchungen zum 2-Jahres Follow-up abgeschlossen haben.

Die Zahl der Untersuchungen im Zeitraum 01-12/2009 (ab 23.09.2009 derzeit noch projizierte Zahlen) beträgt daher mindestens 93 neu eingeschlossene und 43 im Follow-up untersuchte Patienten, also in Summe 133 (Abb. 1B). Gegenüber 2007 (n=69) und 2008 (n=106) entspricht dies im ersten Jahr meiner vollen Verantwortlichkeit einer Steigerung um 93% bzw. 30%. Damit ist die derzeit zur Verfügung stehende Infrastruktur (Mitarbeiter und Time slots) ausgelastet.

Ursachen für die Steigerung sind wiederholte und nachhaltige Rekrutierungsmaßnahmen über niedergelassene Ärzte (Allgemeinmediziner, Fachärzte) sowie Recall-Aktionen und Screening-Aktionen (Weltdiabetestag 2008 am DDZ, Gesundheitstag einer Biochtech-Firma in der Umgebung). Darüber hinaus haben meine Mitarbeiter und ich Fortbildungs- und Informationsveranstaltungen bei lokalen Qualitätszirkeln und Patientenvereinigungen abgehalten. Da ein weiterer deutlicher Anstieg der Rekrutierung von Patienten über diese lokal-regionalen Zugänge sowie der Untersuchungsfrequenzen aus Ressourcen-Begrenzung nicht erreichbar ist, wurde bereits mit meinem Dienstantritt im 08/2009 ein Konzept zur überregionalen Ausweitung der Studie erarbeitet (Abb. 2). Im Rahmen des neuen Leibniz-Verbundes wurden als weitere Rekrutierungsquellen die TÜF-TULIP Kohorte an der Univ.Tübingen sowie Subkohorten am DIfE, Potsdam-Rehbrücke in Kooperation mit der Univ. Berlin identifiziert. Voraussetzung dafür war eine Neuorganisation der DDZ-Studie in Untersuchungsmodulen, die an allen Standorten qualitätsgesichert durchgeführt können. Dafür wurden bis 12/2008 diese Untersuchungsmodulen entwickelt, die erforderlichen SOPs fertiggestellt, die Datenbankstruktur bis 06/2009 neu organisiert und die Nachuntersuchungsfrequenz reduziert (Telefoninterviews jährlich, komplette Follow-up-Untersuchungen alle 5 Jahre). Parallel dazu ergab sich die Möglichkeit einer zusätzlichen Finanzierung von Personal und Infrastruktur aus den Mitteln des BMBF für das neugegründete Deutsche Zentrum für Diabetesforschung, an dem alle 3 Institutionen beteiligt sind. Dazu sei mir erlaubt darauf hinzuweisen, dass eine Reihe der für die Phänotypisierung notwendigen Techniken und Gerätschaften zum Zeitpunkt meines Dienstantrittes nicht mehr dem State-of-the-Art entsprachen oder einfach defekt bzw. nicht mehr vorhanden waren. So waren unter anderem die indirekte Kalorimetrie und die Spiroergometrie defekt bzw. nicht mehr funktionsfähig. Clamp-Technik und -protokoll mussten optimiert werden, dabei musste u. a. auch die Methode zur Blutglukosebestimmung evaluiert und gegen Gold-Standard validiert werden (Manuskript in Einreichung bei Clin. Chem.). Die Funduskamera zur Bestimmung der Retinopathie und diabetischen Augenerkrankung war defekt. Funktionsfähige Tiefkühlschränke mit Sicherung waren nicht in ausreichendem Maß vorhanden. In diese Zeit fiel auch die - noch nicht abgeschlossene - Renovierung von Untersuchungsräumen.

Die zukünftig geplante Steigerung der Rekrutierung errechnet sich wie folgt: Die TÜF-TULIP-Kohorte umfasst ca. 2000 Personen mit einem Risiko der Diabetes-Manifestation von ca. 5-10%/Jahr. Es sollen daher mindestens 100 neu-diagnostizierte Diabetiker pro Jahr eingeschlossen werden. Aus den Kohorten des DIfE sind mindestens 50 neu-diagnostizierte Dia-

betiker pro Jahr zu erwarten. Eine ca. 20% Steigerung der Rekrutierung des DDZ durch die neu-etablierte Klinik für Stoffwechselkrankheiten am Univ. Klinikum der Heinrich Heine Univ. (UKD) ergibt 120 neue Patienten pro Jahr. So sollen im Jahr 2010 insgesamt mindestens 270 Patienten neu eingeschlossen werden, womit die Gesamtkohorte vorbehaltlich einer Vorlaufzeit auf maximal 570 Patienten anwachsen soll. Weitere Steigerungen in den Folgejahren sind durch Einschluss zusätzlicher Rekrutierungszentren angedacht, aber noch nicht fixiert.

## 2. Neues Forschungskonzept des DDZ

Mein Zugang zur Erneuerung der Forschungsschwerpunkte beruht einerseits auf einer Weiterentwicklung und Stabilisierung bisher erfolgreicher AGs und Integration von bestehenden Themen in neue AGs sowie Neuaufbau des von mir vorgestellten Schwerpunktes Energiestoffwechsel.

Zum Schwerpunkt Energiestoffwechsel mussten innerhalb der letzten 12 Monate folgende Maßnahmen ergriffen und umgesetzt werden:

### a. Schaffung der nicht-vorhandenen Infrastruktur für nicht-invasive Stoffwechsel-diagnostik, Phänotypisierung und Messung des Energiestoffwechsels

Es wurde ein Antrag für Forschungsgroßgeräte nach Art. 91 b GG bei der DFG gestellt und erfolgreich Mittel (ca. 400 000.- €) eingeworben.

#### Thema **MRT-Spulensystem für MR-Spektroskopie**

Erst dadurch wurde die Grundlage für die zukünftige klinisch-wissenschaftliche Arbeit meiner AG am DDZ gelegt. Ein Ethik-Antrag zur Integration der Messung von ektopen Lipiden in Muskel und Leber mittels MRS sowie der regionalen Fettverteilung mittels MRI bei den Patienten am Standort Düsseldorf ist bewilligt. Eine Vernetzung zur Durchführung und Analyse der Messungen zumindest mit dem Standort Univ. Tübingen ist geplant. Diesbezüglich ist auf eine Vernetzung zwischen meiner früheren Abteilung in Wien und der Univ. Tübingen im Rahmen einer früheren Therapiestudie zu verweisen.

### b. Rekrutierung von Personal für die Nachwuchsforschergruppe „Metabolic Imaging“

Nach der Ausschreibung wurden 3 Personen in die engere Wahl gezogen und hielten Vorträge am DDZ. Als Ergebnis soll nun Frau Jong-Hee Hwang, PhD, derzeit noch Merck Int., New York, NY, USA, die Leitung der Nachwuchsforschergruppe übernehmen. Dr. Hwang verfügt über einen exzellenten track record mit früheren Stellen an der Yale Univ., New Haven, CT, USA, und dem Albert-Einstein College School of Medicine, New York, NY, USA. Dr. Hwang hat mit mir bereit 1996 im J. Clin. Invest. publiziert, in der Folge die in vivo MRS für metabolische Fragestellungen am Albert-Einstein College etabliert und weiterentwickelt und ist für die Aufgabe exzellent geeignet. Als weitere Mitarbeiterin ist Fr. Dr. Angeliën Snaar, Univ. Nottingham und Univ. Leiden, vorgesehen, die ebenso über langjährige Erfahrung in in vivo MRS verfügt. Die 3. Stelle eines Technischen Assistenten wird nach Rücksprache mit Frau Dr. Hwang bei Errichtung des Magnetresonanztomographen (MRT) besetzt werden.

- J-H Hwang, DT Stein, N Barzilai, M-H Cui, J Tonelli, P Kishore, M Hawkins, Increased Intrahepatic Triglyceride Is Associated with Peripheral Insulin Resistance: In vivo MR Imaging and Spectroscopy Studies Am J Physiol Endo and Metabolism, 293: E1663-1669, 2007.
- Z Dong, J.-H. Hwang, Lipid Signal Extraction by SLIM: Application to 1H MR Spectroscopic Imaging of Human Calf Muscles, Magn Reson Med, 55(6):1447-53, 2006.

- P Kishore, I Gabriely, M-H Cui, J Di Vito, S Gajavelli, JH Hwang, H Shamoan, Role of Hepatic Glycogen Breakdown in Defective Counterregulation of Hypoglycemia in Intensively-treated Type 1 Diabetes Mellitus, *Diabetes*, 55(3):659-66, 2006.
- J-H Hwang, S Blüml, A Leaf, BD Ross, In vivo characterization of fatty acids in human adipose tissue using natural abundance <sup>1</sup>H decoupled <sup>13</sup>C MRS at 1.5 T: Clinical applications to dietary therapy. *NMR in Biomed*, 16:160-167, 2003.
- A Moreno, S Blüml, J-H Hwang, Ross BD, Alternative 1-(<sup>13</sup>C) glucose infusion protocols for clinical C-13 MRS examinations of the brain, *Mag Reson Med*, 46:39-48, 2001.
- GM de Courten-Myers, G. Xi, J-H Hwang, RS Dunn, SK Holland, KR Wagner, AS Mills, RE Myers, Hypoglycemic brain injury: Potentiation from respiratory depression and injury aggravation from hyperglycemic treatments overshoots. *J. Cereb Blood Flow Metab*, 20(1):82-92, 2000.
- J.-H. Hwang, GF Egnaczyk, E Ballard, RS Dunn, SK Holland, WS Ball, Jr., *Am. J. of Neuroradiology*, Proton MR Spectroscopic Characteristics of Pediatric Pilocytic Astrocytomas, 19, 535, 1998.
- KJ Seymour, J-H Hwang, S Blüml, E Danielson, BD Ross, Potential of Proton MRS in the management and therapeutic monitoring of white matter diseases, 1999, *J. of Molecular and Chemical Neuropathology*.
- G Velho, KF Petersen, G Perseguin, J-H Hwang, DL Rothman, PE Pueyo, GW Cline, GI Shulman, Impaired Hepatic Glycogen Synthesis in Glucokinase Deficient Subjects, *J. Clinical Investigation*, 98, 1755, 1996.
- M. Roden, G. Perseghin, K.F. Petersen, J.-H.Hwang, G.W. Cline, K. Gerow, D.L. Rothman, G.I. Shulman. The Roles of Insulin and Glucagon in the Regulations of Hepatic Glycogen Synthesis and Turnover in Humans. *J. Clinical Investigation*, 97, 642, 1996.
- J.-H. Hwang, G. Perseghin, D.L. Rothman, G. Cline, I. Magnusson, K.F. Petersen, G.I. Shulman. Impaired Net Hepatic Glycogen Synthesis in Insulin-dependent Diabetic Subjects During Mixed Meal Ingestion: A <sup>13</sup>C NMR Study. *J. Clinical Investigation*, 95, pp. 783-787, 1995

#### c. **Anschaffung eines MRT für das DDZ**

Es wurde ein Antrag auf Großgeräteförderung des Konjunkturförderungsprogrammes für das Land NRW gestellt und erfolgreich Mittel bis zu 4 000 000.- € bewilligt. Die tatsächliche Fördersumme wird ca.

3 500 000.- € betragen. Die Entscheidung über die Geräteauswahl des MRT ist getroffen. Dem Ansuchen auf vorzeitigen Baubeginn zur Einleitung der Maßnahme wurde vor 2 Wochen vom Innovationsministerium NRW stattgegeben. Die notwendigen vorbereitenden Baumassnahmen werden derzeit gestartet.

Dadurch wird die nicht-vorhandene Infrastruktur für die Arbeit meiner AG geschaffen und wird den Beginn von Studien ab 04/2010 ermöglichen.

#### d. **Integration diese Schwerpunktes in das Forschungskonzept der Heinrich Heine Universität**

Es wurde ein Teilprojekt (B15) zum SFB 512 (Experimentelle Hepatologie) eingereicht und erfolgreich DFG-Drittmittel für die nächsten 3 Jahre (ca.

360 000.- €) eingeworben. Dadurch ist das DDZ erstmals wieder in einem SFB aktiv vernetzt. Das Projekt dient der Anwendung der von uns neuentwickelten Methode zur Bestimmung des ATP turnovers und der mitochondrialen Funktion der Leber des Menschen (Szendrödi et al. *Hepatology* 2009, online).

## Thema „**Regulation des Energiestoffwechsels und der Fettspeicherung bei Nicht-Alkoholischer-Fettleber-Erkrankung und Insulinresistenz**“

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen [NAFLD: Fettleber (NAFL), Fettleberhepatitis (NASH) und Leberzirrhose] sind mit Insulinresistenz, erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) assoziiert. Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, daß Störungen der Morphologie und Funktion der Mitochondrien an der Entstehung von NAFL und Weiterentwicklung zu NASH beteiligt sind. Die vorgestellten Studien sollen klären, ob und in welchem Ausmaß Störungen des Energiestoffwechsels bei NAFL vorhanden sind, mit dem Entzündungsgrad der NASH zunehmen und mit Insulinresistenz und Störungen des Fettstoffwechsels assoziiert sind. Die Ergebnisse sollen zur Erklärung der Pathogenese der nicht-alkoholischen im Vergleich zur Hepatitis C-assoziierten NASH beitragen und zur Entwicklung neuer Ansätze zur Prävention und Therapie der nicht-alkoholischen Lebererkrankungen führen.

### Arbeitshypothesen und Ziele

Die vorgeschlagenen Untersuchungen sollen folgende Hypothesen prüfen:

- Patienten mit hepatischer Insulinresistenz aufgrund von manifestem T2DM und NAFL weisen reduzierte Mitochondrienfunktion in Muskel und Leber auf. Das Ausmaß der Funktionsstörung ist mit dem Grad der (hepatischen) Insulinresistenz, dem Leberfettgehalt (HCL) und erhöhter Verfügbarkeit von freien Fettsäuren assoziiert.
- Der Entzündungsgrad der Leber korreliert mit dem Ausmaß der Mitochondrienfunktionsstörung.
- Bei Patienten mit NAFL und NASH kommt es bedingt durch Steigerung von de novo Lipogenese und Beeinträchtigung der oxidativen Kapazität bei gleichzeitig erhöhter Flußrate freier Fettsäuren zur Leber zu gesteigerter hepatischer Lipidakkumulation und gesteigerter Sekretion von atherogenen VLDL.
- Chronischer Hepatitis C führt zu Mitochondrienfunktionsstörung welche ähnlich wie bei T2DM und NAFL sowie NASH mit Steatose, Insulinresistenz und gesteigerte Produktion und Sekretion von Lipoproteinen assoziiert ist.

Die Ziele dieses Projektes sind die Untersuchungen:

- der Beziehung zwischen Störungen des hepatischen Energie-/Fettstoffwechsels und Insulinresistenz in Leber und Muskel (WP1).
- des Einflusses freier Fettsäuren auf die Wechselwirkung zwischen Insulinsensitivität und Energiestoffwechsels in der Leber von Gesunden und Patienten mit T2DM und NAFL (WP1).
- der Beziehung zwischen Entzündungsgrad und mitochondrialer Funktion, Fett-, Glukose- und Lipoproteinstoffwechsels der Leber bei Patienten mit NASH und normaler Insulinsensitivität und bei Patienten mit Hepatitis C (WP2).

Die Untersuchungen zu den einzelnen Teilzielen sollen zum besseren Verständnis der Pathogenese, zur Identifikation von Biomarkern, sowie zur Entwicklung therapeutischer Maßnahmen nicht-alkoholischer Lebererkrankungen führen.

### Methoden

Die Studien werden in Gesunden und Patienten mit NAFL und T2DM, NASH ohne metabolischem Syndrom sowie Patienten mit chronischer Hepatitis C durchgeführt.

- intrazelluläre Triglyzeride (HCL, IMCL), unidirektionale Flußrate durch die ATP-Synthase (fATP), Phosphomonoester (PME, einschließlich Glukose-6-Phosphat, G6P), Phosphodiester (PDE), anorganisches Phosphat (Pi), pH in Leber und Muskel mittels nicht-invasiver <sup>1</sup>H und <sup>31</sup>P MRS.

- endogene (hepatische) Glukoseproduktion ([6,6-2H<sub>2</sub>]Glukose), Leber-Glukoneogenese und Glykogen turnover (2H<sub>2</sub>O, 13C MRS), de novo Lipogenese (2H<sub>2</sub>O), Lipoproteinstoffwechsel ([2H<sub>5</sub>]Glyzerol, [2H<sub>3</sub>]Leucin) mittels Verabreichung der genannten stabilen Isotopen und Anwendung der Isotopen-Verdünnungsmethode.
- Indirekte Kalorimetrie und Spiroergometrie zur Bestimmung der oxidativen Kapazität.
- Bestimmung der Fluß-medierten Vasodilatation, Intima-Media-Dicke der A. carotis comm. und mikrovaskulärer Veränderungen der Retina

Diese Bestimmungen erfolgen unter basalen Bedingungen nach 12 Stunden Fasten und während eines hyperinsulinämisch-normoglykämischen Clamptests mit Lipid/Heparin-, Kochsalz- oder Glyzerol-Infusion

#### e. Fortsetzung und Ausweitung der Forschungsarbeiten zum Thema des zellulären Energiestoffwechsels

Es erfolgte eine Antragstellung bei der Europäischen Foundation for the Study of Diabetes (EFSD) (Abstract des Antrages: siehe weiter unten). Die Arbeiten stellen die Fortsetzung meiner Untersuchungen am Stoffwechsel des Skelettmuskels bei der Entwicklung von Insulinresistenz und Typ-2 Diabetes dar (Kacerovsky-Bielesz et al. *Diabetes* 2009, Szendrödi et al. *Diabetes Care* 2009, Szendrödi et al. *PLoS Med* 2007).

Zusätzlich wurden in Kooperation mit Dr. Kibbey, Yale Univ., Arbeiten zur Rolle der mitochondrialen Funktion für das phosphoenolpyruvate cycling via mitochondrialer PEPCK und mitochondrialer GTP und die Insulinsekretion der  $\beta$ -Zelle begonnen (Stark et al. *J Biol Chem* 2009, online). Zu diesem Thema sind Kooperationen mit Prof. Lammert von der Math. Nat. Fakultät geplant (ein Kooperationsvertrag liegt vor).

#### Thema „Insulin resistance of mitochondria and the effect of insulin therapy in humans

Erhöhte Verfügbarkeit von Lipiden ist charakteristisch für insulinresistente Kollektive wie Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T<sub>2</sub>DM) oder Adipositas. Ein Anstieg intrazellulärer Lipidmetabolite führt zu einer Hemmung der Insulinsignalkaskade und einer Akkumulation von Triglyzeriden in Muskel (IMCL) und Leber (HCL) (ektopen Lipidspeicherung), welche mit Insulinresistenz korreliert. Zusätzlich könnte eine Steigerung der mitochondrialen Lipidoxidation die Bildung freier Sauerstoffradikale und oxidativen Stress induzieren, wodurch eine Schädigung von Mitochondrienmembran und mitochondrialer DNA (mtDNA) begünstigt wird. Eine Beeinträchtigung der basalen muskulären Mitochondrienfunktion wurde in einigen, nicht jedoch in allen Studien an Patienten mit T<sub>2</sub>DM gefunden. Einige wenige Studien zeigten übereinstimmend, dass die Insulin-stimulierte muskuläre mitochondriale Funktion mit der Insulinresistenz des Gesamtkörpers und der glukometabolischen Kontrolle assoziiert ist. Die Ursache dafür ist noch nicht geklärt und könnte durch eine lipidinduzierte Insulinresistenz der Mitochondrien verursacht werden.

Unsere Hypothesen sind:

- muskuläre Mitochondrien von Patienten mit T<sub>2</sub>DM haben einen spezifischen Defekt der Insulin-induzierten Stimulation der Enzymaktivitäten der Atmungskette, welche mit einer Beeinträchtigung der Insulinsignalkaskade und mit oxidativem Stress assoziiert ist
- Patienten mit T<sub>2</sub>DM haben eine verminderte Insulin-stimulierte hepatozelluläre ATP-Synthese-Flux-Rate (fATP)
- erhöhte Verfügbarkeit von Lipiden führt zu einer Reduktion der basalen und Insulin-stimulierten Mitochondrienfunktion und

- aufgrund einer inadäquaten Adaptation der oxidativen Kapazität bei T2DM zur Bildung von Lipidperoxiden, gesteigertem oxidativen Stress und Erhöhung der ektopen Lipidspeicherung.

Spezifische Ziele sind daher die Untersuchung:

- zellulärer Mechanismen der Beeinträchtigung der Insulinstimulation der muskulären Mitochondrienfunktion in vivo und ex vivo
- der basalen und Insulin-stimulierten hepatischen fATPase in vivo in Zusammenhang mit Insulinresistenz, oxidativen Stress und ektoper Lipidspeicherung in Muskel und Leber und
- der Effekte einer Erhöhung der Verfügbarkeit von Lipiden auf die Stimulierbarkeit der Mitochondrienfunktion, die Produktion von oxidativem Stress und die Insulinsignalkaskade bei T2DM im Vergleich zu Gesunden mit gleichem Alter, Gewicht und körperlicher Aktivität.

**f. Integratives Studienkonzept zur Vernetzung aller AGs des Institutes für Klinische Diabetologie sowie in Kooperation mit den anderen Instituten des DDZ**

Die Pathogenese der peripheren Insulinresistenz wird gegenwärtig durch folgende Konzepte erklärt: humorale Effekte (vor allem aus dem Fettgewebe, aber auch aus der Leber kommend), zelluläre Störungen (Energistoffwechsel, ER/oxidativer Stress), systemische und zelluläre Effekte (zirkulierende und intrazelluläre Lipide, „Inflammation“). Die Sequenz der Entwicklung und Abfolge der Störungen ist weitgehend unbekannt. Unter Nutzung der am DDZ bestehenden Expertise zum Thema Inflammation und Immunsystem mit der neu-hinzugekommenen Expertise über zellulären Energistoffwechsel wird seit mehr als 6 Monaten das folgende Projekt bearbeitet. Eine Teil-Finanzierung erfolgt über einen Grant der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), ein Antrag für die DFG ist derzeit in Einreichung befindlich (siehe Abstract).

**Thema „Vergleich der Effekte oraler und parenteraler Fettaufnahme auf subklinische Inflammation und Insulinresistenz: FIRE-Studie“**

Eine Fehlregulation des Fettstoffwechsels mit erhöhten Spiegeln von freien Fettsäuren (FFA) stellt einen wesentlichen Mechanismus zur Induktion einer Insulinresistenz dar, die eine der Grundlagen für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes ist. Durch eine Anhebung der FFA mittels kurzfristiger parenteraler Gabe von Fett kann direkt eine Insulinresistenz ausgelöst werden. Ob dies auch für eine orale Fettaufnahme zutrifft, ist unbekannt. Die orale Aufnahme von Fett führt zusätzlich zu einem verstärkten Übertritt von bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS) aus dem Darm in die Blutbahn, wo es eine subklinische Entzündungsreaktion und nachfolgend eine Insulinresistenz auslösen kann. In dieser Studie soll erstmals untersucht werden, in welchem kausalen Zusammenhang LPS-induzierte subklinische Inflammation und erhöhte FFA-Spiegel bei der Induktion der Insulinresistenz stehen. Dazu werden die Auswirkungen von parenteraler und oraler Fettgabe gegen eine Kontrollinfusion sowie von einer Simulation des postprandialen LPS-Anstiegs durch LPS-Infusion auf die periphere Insulinresistenz und die subklinische Inflammation in vivo und in vitro untersucht.

**g. Besetzung der Nachwuchsforschergruppe am Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie**

In Übereinkunft aller Direktoren des DDZ wurde Frau Dr. Margriet Ouwens, Univ. Leiden, zur Leiterin der 2. Nachwuchsforschergruppe des DDZ berufen. Ihre Arbeitsschwerpunkte betreffen die Regulation der Nahrungs-induzierten Insulinsignaltransduktion, im speziellen die Rolle von Proteinkinase B (PKB/Akt) und mammalian target

of rapamycin complex 1 (mTORC1) und dem Substrat für PKB/Akt, proline-rich Akt substrate of 40-kDa (PRAS40).

- Nascimento EBM, Fodor M, van der Zon GCM, Jazet IM, Meinders AE, Vlasblom R, Baan B, Eckel J, Maassen JA, Diamant M, Ouwens DM. Insulin-stimulated phosphorylation of the proline-rich Akt-substrate PRAS40 is impaired in insulin target tissues of high-fat diet fed rats. *Diabetes* 2006, 55:3221-8.
- Ouwens DM, Diamant M, Fodor M, Habets D, Pelsers MMAL, El Hasnaoui M, Dang ZC, Vlasblom R, Boer C, Glatz JF, Coort SLM, Luiken JJFP. Cardiac dysfunction in insulin resistant high-fat diet fed rats associates with elevated FAT/CD36-mediated fatty acid uptake and esterification. *Diabetologia*, 2007, 50:1938-48
- Jazet IM, Schaart G, Gastaldelli A, Ferrannini E, Hesselink MK, Schrauwen P, Romijn JA, Maassen JA, Pijl H, Ouwens DM, Meinders AE. Loss of 50% of excess weight using a very low energy diet improves insulin-stimulated glucose disposal and skeletal muscle insulin signalling in obese insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 2008; 51:309-19
- van den Hoek AM, van Heijningen C, Schröder-van der Elst JP, Ouwens DM, Havekes LM, Romijn JA, Kalsbeek A, Pijl H. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y induces hepatic insulin resistance via sympathetic innervation. *Diabetes*, 2008; 57:2304-10
- Verschuren L, Kooistra T, Bernhagen J, Voshol PJ, Ouwens DM, van Erk M, de Vries-van der Weij J, Leng L, van Bockel JH, Fingerle-Rowson G, Bucala R, Kleemann R. MIF deficiency reduces chronic inflammation in white adipose tissue and impairs the development of insulin resistance, glucose intolerance, and associated atherosclerotic disease. *Circ Res*, 2009; 105:99-107

**h. Die Beteiligung an der nationalen Initiative DZD darf ich als bekannt voraussetzen.**

**i. Nächste Massnahmen**

Seit kurzem ist die Einreichung einer DFG-Forschergruppe gemeinsam mit Instituten der Math.Nat. Fakultät und klinischer bzw. theoretischer Institute der Med. Fakultät geplant. Erste Treffen und Abgabe von Abstracts zu gemeinsamen Forschungsthemen haben bereits stattgefunden.

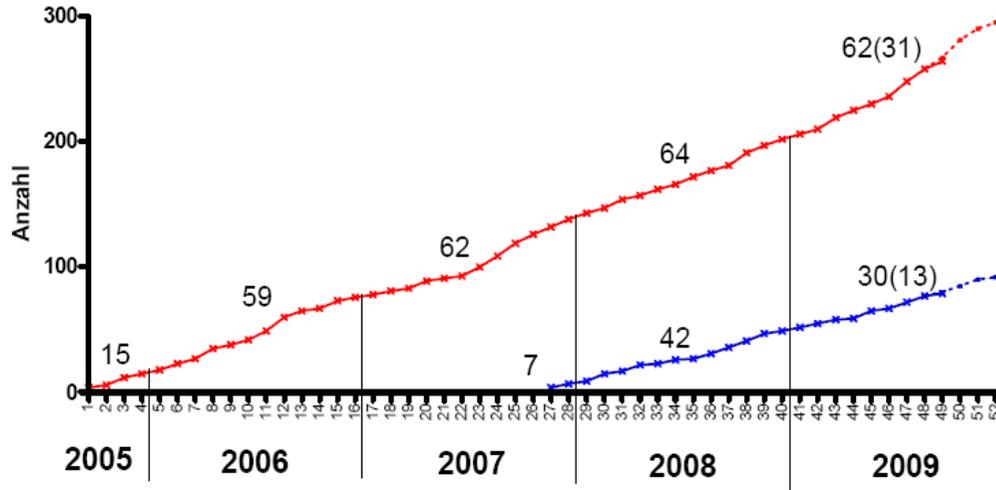


Abb. 1A

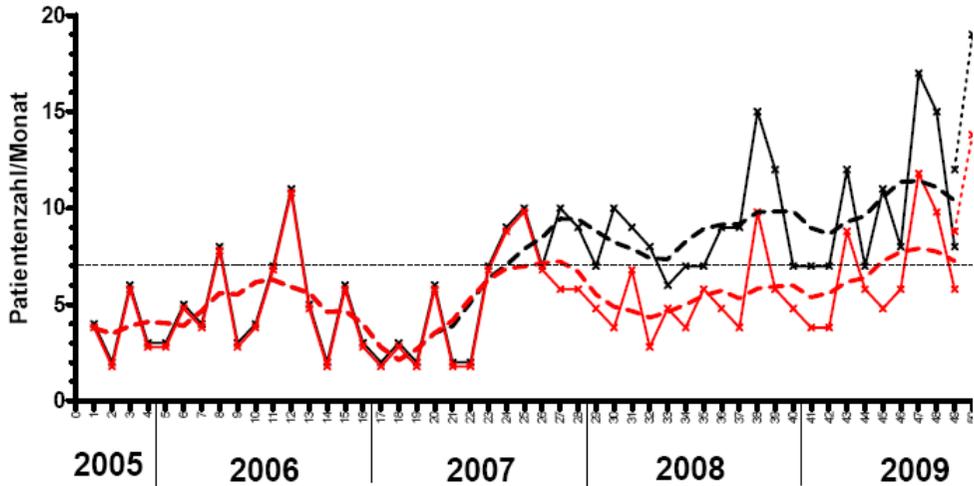


Abb. 1B

Stichtag 22.09.2009

Neu eingeschlossen: n=264  
2-Jahres Follow-up: n=79

Projektion Stichtag 31.12.2009  
der Patienten (derzeit bereits mit  
Termin, zusätzliche Termine  
noch vorgesehen)

Neu eingeschlossen: n=295  
2-Jahres Follow-up: n=92

Summe 01-12/2009 (ab 23.9.  
projizierte Daten)

Neu eingeschlossen: n=93  
2-Jahres Follow-up: n=43

### Forschungskonzept und Untersuchungspfade: Tübingen – Potsdam - Düsseldorf

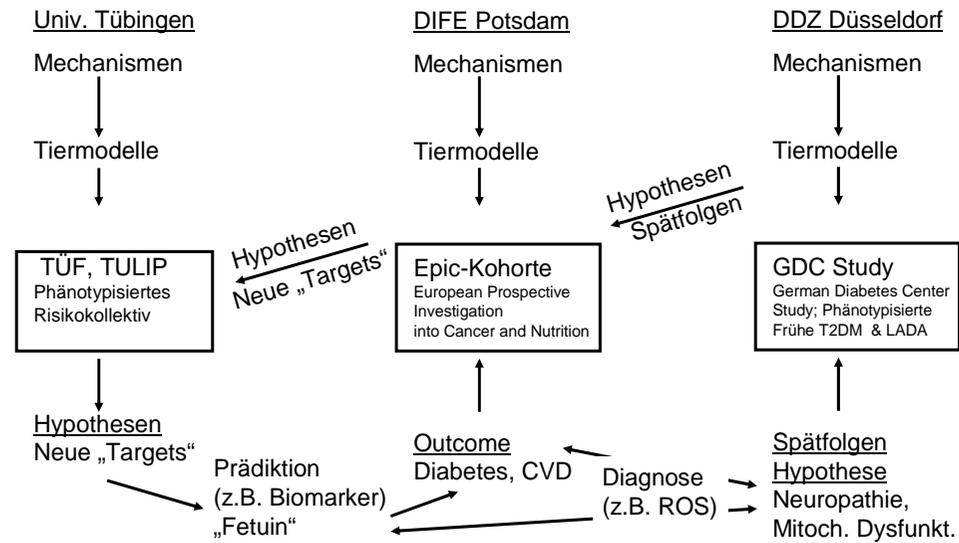


Abb. 2