

# e:Medium NEWSLETTER

AUSGABE 3 ■ SOMMER 2019

Liebe Leserinnen und Leser,

die Systemmedizin ist ein schnell wachsendes Forschungsgebiet. Mit mehr als 1200 Publikationen seit Beginn der Förderung von e:Med durch das BMBF vor rund fünf Jahren hat sich die Systemmedizin in Deutschland und darüber hinaus zu einem eigenständigen Forschungsgebiet entwickelt. Mit diesem Newsletter möchten wir über Ergebnisse und Aktivitäten der systemmedizinischen Forschung in e:Med informieren. Lesen Sie über Neuigkeiten zur Entwicklung von Wirkstoffen gegen Krebs, Modelle für eine optimierte Medikamentendosierung, das Wiederauftreten von Glioblastomen, Alkoholabhängigkeit in der Jugend und das Trennen relevanter von irrelevanter Information im Gehirn.

**Bleiben Sie neugierig!**  
Ihre e:Med Geschäftsstelle



## VON DER GRUNDLAGENFORSCHUNG ZUM WIRKSTOFFVORLÄUFER

AKT Inhibitor Borussertib

Seit der Entdeckung, dass die Serin/Threoninkinase AKT, auch Protein-kinase B genannt, als Protoonkogen fungieren kann, wurde ihr großes Interesse entgegengebracht. AKT hat eine zentrale Funktion bei der Regulation von verschiedenen zellulären Abläufen wie dem Stoffwechsel, Wachstum, Überleben der Zelle sowie der Proteinsynthese. Aufgrund dessen ist der PI3K/AKT-Signalweg bei mehreren menschlichen Krebsarten kontinuierlich aktiv und trägt dabei zur Tumorentwicklung, -progression und -metastasierung bei. Therapieverfahren, bei denen AKT-Inhibitoren eingesetzt werden, weisen jedoch häufig Einschränkungen in der Zielgenauigkeit der Wirkung auf oder sind mit einer dosislimitierenden Wirkung verbunden.

Professor Daniel Rauh von der Technischen Universität Dortmund, e:Med Verbund SMOOSE, gelang es in Zusammenarbeit mit Mediziner\_innen aus Essen und Bochum, einen neuen AKT-Inhibitor herzustellen, welcher bereits erste Wirksamkeit bei Bauchspeicheldrüsenkrebs zeigt.

>>> weiter auf Seite 2

## INHALT

SMOOSE

**Von der Grundlagenforschung  
zum Wirkstoffvorläufer**

SysMedAlcoholism

**Alkoholkonsum vom Gehirn  
ablesen**

PsychoSys

**Auf unterschiedlichen Wellenlän-  
gen**

HaematoOPT

**Chronische Myeloische Leukämie**

SYS-GLIO & SYSMED-NB

**Hirntumoren besser verstehen**

Tag der personalisierten Medizin  
2018

e:Med Wissenschaft zum Anfassen



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

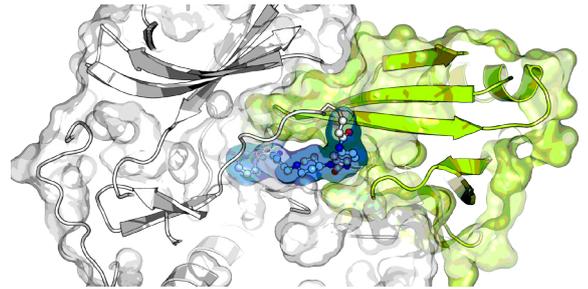
## VON DER GRUNDLAGENFORSCHUNG ZUM WIRKSTOFFVORLÄUFER AKT Inhibitor Borussertib

weiter von Seite 1 >>>

Den Forschenden ist es gelungen, die erste Kristallstruktur von AKT1 im Komplex mit dem neuen kovalent-allosterischen AKT-Inhibitor Borussertib zu ermitteln, wodurch wichtige Einblicke in die strukturellen Grundlagen der Inhibition erlangt wurden. Erste präklinische Untersuchungen des Inhibitors zeigen eine starke anti-proliferative Aktivität in Krebszelllinien, die genetische Veränderungen innerhalb der PTEN-, PI3K- und RAS-Signalwege aufweisen. Borussertib stört somit die Krebszellen in ihrer Funktion.

Auch erste *in vivo* Versuche im Mausmodell zeigten die gleiche Wirkung des Inhibitors. Durch die Kombination von Borussertib mit dem anti-proliferativen Inhibitor Trametinib konnten die Forscher\_innen eine Anti-Tumoraktivität in Xenograftmodellen von humanem Bauchspeicheldrüsen- und Dickdarmkrebs feststellen. In diesen Modellen werden Mäusen humane Tumorzellen transplantiert, die daraufhin einen humanen Tumor bilden. Dieses „Xenograft“ erlaubt die Untersuchung des humanen Tumors in einer natürlichen Mikroumgebung.

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist aufgrund seiner Aggressivität und hoher Resistenz bislang nur unzureichend therapierbar. Der Fokus der weiteren Forschung liegt nun auf der Optimierung des neuen Wirkstoffs, um ihn für klinische Tests weiterzuentwickeln und ihn in Zukunft bei der Behandlung von Krebsarten wie Bauchspeicheldrüsen- oder Dickdarmkrebs einsetzen zu können.



Die Abbildung zeigt den Wirkstoff Borussertib (blau) im Komplex mit dem fehlregulierten AKT-Protein (weiß und grün).

Weisner, J., Landel, I., Reintjes, C., Uhlenbrock, N., Trajkovic-Arsic, M., Dienstbier, N., Hardick, J., Ladigan, S., Lindemann, M., Smith, S., ... , Siveke, J. T. Rauh, D., 2019. Preclinical Efficacy of Covalent-Allosteric AKT Inhibitor Borussertib in Combination with Trametinib in KRAS-Mutant Pancreatic and Colorectal Cancer. *Cancer Res*, 79(9), 2367-2378. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2861>

## ALKOHOLKONSUM VOM GEHIRN ABLESEN: Gender-Effekt bei Alkoholabhängigkeit

Kann ein Risiko für spätere Alkoholabhängigkeit schon in der Pubertät vorhergesagt werden? Spielt das Geschlecht dabei eine Rolle? Diese Fragen stellten sich Wissenschaftler\_innen des e:Med Verbundes SysMedAlcoholism. Unter Leitung von Professor Klaus Obermayer von der TU Berlin wurden Jugendliche anhand von Bild- und psychosozialen Daten untersucht. Die daraus erstellten Risikoprofile zeigten erstaunlich deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen, im Laufe des Lebens tendenziell alkoholabhängig zu werden.

Anhand einer großen Kohorte (n > 1000) wurden Bilddaten der Gehirne sowie psychosoziale Daten von Jugendlichen im Alter von 14 und nochmals im Alter von 19 Jahren untersucht. Ziel war, das Trinkverhalten der 19-jährigen anhand dieser Daten vorherzusagen und so die Auswirkungen von frühem Alkoholmissbrauch auf das Gehirn zu untersuchen. Durch Methoden des maschinellen Lernens konnte aus dem Volumen der grauen Hirnsubstanz und psychosozialen Daten die Neigung zu starkem Alkoholkonsum für Männer und Frauen ermittelt werden. Dabei zeigten die Forschenden, dass ein ver-

ringertes Volumen der grauen Hirnsubstanz der 19-jährigen mit starkem Alkoholkonsum verbunden war - ein Effekt, der bereits Folge des vorhergehenden Konsums sein kann und bei Frauen stärker ausgeprägt war als bei Männern. Tatsächlich ist es also möglich, anhand der Veränderung der grauen Hirnsubstanz auf den Alkoholkonsum zu schließen. Bei beiden Geschlechtern wurde beobachtet, dass Impulsivität, die Hoffnungslosigkeit im Pubertätsalter und die Suche nach Neuem Risikofaktoren für starkes Trinken im Alter von 19 Jahren sind. Die Einschätzung der Persönlichkeit von Jugendlichen und des Stress, dem sie ausgesetzt sind, kann dazu beitragen, Beratungs- und Präventionsprogramme exakter und damit wirksamer zu gestalten.



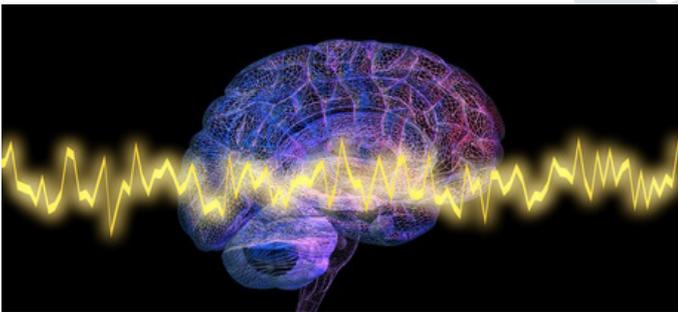
Seo, S., Beck, A., Matthis, C., ... , Walter, H., Whelan, R., Desrivieres, S., Heinz, A., Schumann, G., Obermayer, K., 2018. Risk profiles for heavy drinking in adolescence: differential effects of gender. *Addict Biol*. <https://doi.org/10.1111/adb.12636>

## AUF UNTERSCHIEDLICHEN WELLENLÄNGEN

### Trennung von wichtigen und unwichtigen Informationen im Gehirn

Unser Arbeitsgedächtnis ist darin perfektioniert, wichtige Informationen aus vielen irrelevanten Reizen herauszulesen. Es besteht aus einem Netzwerk von Neuronen, die vor allem in zwei entfernten Bereichen des Gehirns liegen – im präfrontalen (Stirnlappen) und im parietalen Kortex (Scheitellappen). Doch wie funktioniert diese zudem sehr effektive Interaktion zwischen den Hirnarealen und wie werden wichtige von unwichtigen Informationen getrennt? Diesen Fragen sind Dr. Simon Jacob von der TU München (e:Med Juniorverbund PsychoSys) und Wissenschaftler\_innen der Universität Tübingen nachgegangen. Sie fanden heraus, dass insbesondere das Zusammenspiel von Nervenzellen im Bereich bestimmter Hirnschwingungen es möglich macht, unterschiedliche Informationen effektiv weiterzuleiten und voneinander zu trennen.

Die Wissenschaftler\_innen zeigten Rhesusaffen verschiedene visuelle Reize (Anzahlen) und untersuchten gleichzeitig die aktivierten Hirnareale. Durch Messungen mit Mikroelektroden



konnten sie zeigen, dass die beiden Hirnbereiche über großflächige oszillierende Schwingungen miteinander kommunizieren. Die Verbindung vom parietalen zum präfrontalen Kortex findet sich insbesondere im höheren Frequenzbereich (Beta-Wellen) und transportiert vor allem neuste Informationen. Die Verbindung in die andere Richtung ist essentiell, um relevante und irrelevante Informationen gleichzeitig zu übertragen und voneinander getrennt zu halten. Die Übertragung erfolgt hier in einem niedrigeren Frequenzbereich mittels Theta-Wellen. Um Wichtiges von Unwichtigem zu trennen, werden die Stimuli in unterschiedlichen Phasen der Schwingung kodiert: Nervenzellen des präfrontalen Kortex, die relevante Informationen weiterleiten, entladen diese, wenn die Schwingung im parietalen Kortex in der Nähe des Tiefpunktes ist. Dagegen werden störende Informationen eher auf dem Hochpunkt der Welle übertragen. So werden die Signale sehr effektiv transportiert und gleichzeitig die Informationen nach ihrer Bedeutung kategorisiert.

Dieser Mechanismus ermöglicht uns gezielt und kontrolliert zu handeln, auch wenn viele Außenreize auf uns einströmen. Bei manchen Erkrankungen – wie etwa Gedächtnisstörung – oder auch im Alter kann diese Interaktion beeinträchtigt sein. Gezieltes Training oder Stimulation der beteiligten Hirnregionen könnte einen therapeutischen Ansatz darstellen.

Jacob, S.N., Hähnke, D., Nieder, A., 2018. Structuring of Abstract Working Memory Content by Fronto-parietal Synchrony in Primate Cortex. *Neuron* 99, 588-597.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.025>

## CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE

### Die optimale Dosis simulieren

Tyrosin-Kinase Inhibitoren (TKIs) sind die gängigen Therapien für Patient\_innen mit chronischer myeloischer Leukämie, einer bösartigen Knochenmarkerkrankung. Die Ansprechrate ist sehr gut und so kann meist in kurzer Zeit eine starke Reduktion der Tumorzellen erreicht werden. Um eine Rückkehr der Erkrankung zu verhindern, werden die TKIs allerdings dauerhaft verabreicht. Dies kann zu erheblichen Nebenwirkungen führen, wie kardiovaskulären Komplikationen oder Wassereinlagerungen im Brustkorb.

Sprechen die Behandelten gut auf die Therapie an, kann diese gegebenenfalls nach einigen Jahren komplett abgesetzt werden. Um diese Möglichkeit zu prüfen, werden klinische Studien durchgeführt, in denen allerdings bei ca. 50% der Behandelten ein Wiederanstieg der Tumormasse zu beobachten ist und die Therapie wiederaufgenommen werden muss. Als Alternative

zum Absetzen der Therapie könnte die Dosis reduziert werden, wodurch sich die Nebenwirkungen für die Patient\_innen sowie die Therapiekosten verringern.

Wie weit die Dosis reduziert werden kann, ohne dabei die Wirkung zu verringern, ist bisher kaum untersucht worden. Die dem e:Med Forschungsverbund HaematoOPT angehörenden Wissenschaftler Professor Dr. Ingo Röder und Dr. Ingmar Glauche von der TU Dresden entwickelten mit ihrem Team ein mathematisches Modell, das auf Daten von Erkrankten unter TKI-Behandlung aus zwei Phase 3-Studien basiert. Dieses Modell simuliert das Verhalten der Blutzellen bei unterschiedlichen Medikamentenkonzentrationen und kann die Tumormasse und die individuell notwendige Dosis abschätzen. Die Forschenden haben so festgestellt, dass bei den meisten dieser Patient\_innen eine Reduktion der TKI Dosis um die Hälfte ebenfalls

zur Remissionserhaltung führen sollte. Um eine für die Erkrankten optimale Dosis zu bestimmen, könnte zunächst die Medikamentenmenge halbiert werden. Das Ansprechen der Erkrankten auf diese Dosisreduktion gibt genauere Hinweise, um die individuell erforderliche Dosis ermitteln zu können - diese kann bis zu 2/3 geringer sein als die Standarddosis. Die Ergebnisse dieser Simulation liegen im Rahmen der vorläufigen Ergebnisse einer noch laufenden Studie, in der die Patient\_innen nach gutem Therapieansprechen die halbierte TKI Standarddosis erhalten hatten. Die Vorhersagen des Modells müssen in weiteren klinischen Studien überprüft werden. Wird das Modell bestätigt, könnten Nebenwirkungen und Übertherapie zum Nutzen der Patient\_innen deutlich verringert werden.

Das Modell zeigt das Potential der Systemmedizin, die darauf abzielt, analytische oder rechnergestützte Methoden für das Verständnis komplexer biologischer Systeme zu nutzen, um so personalisierte Medizin zu ermöglichen.



Fassoni, A.C., Baldow, C., Roeder, I., Glauche, I., 2018. Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: A simulation study based on phase 3 trial data. *Haematologica*. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194522>

## HIRNTUMOREN BESSER VERSTEHEN

### Mathematisches Modell der evolutionären Entwicklung



Glioblastome gehören zu den Hirntumoren, die aggressiv und mit großer Geschwindigkeit wachsen. Betroffene haben eine durchschnittliche Überlebensdauer von nur etwa einem Jahr nach der Diagnose. Ein entscheidender Ausbreitungsmechanismus des Glioblastoms ist die unregelmäßige Infiltration in das angrenzende Parenchym. Dadurch gelingt es den Operierenden nur selten, den Tumor vollständig zu entfernen. Das Glioblastom kehrt in der Regel trotz der anschließenden Strahlen- und Chemotherapie wieder zurück.

Um herauszufinden, ob es bestimmte Mutationen sind, welche die Glioblastomzellen dazu befähigen sich der Therapie zu entziehen, untersuchte das wissenschaftliche Team unter der Leitung von Professor Dr. Peter Lichter, Professor Dr. Thomas Höfer und Professor Dr. Guido Reifenberger in den e:Med Verbänden SysGlio und SYSMED-NB die Glioblastom-Gewebe-proben von insgesamt 50 Betroffenen. Durch die sorgfältige Analyse des Tumorerbguts und den direkten Vergleich von Primärtumor und Rezidiv der Erkrankten konnte Dr. Verena Körber, die Erstautorin der Studie, ein mathematisches Modell der Tumorentwicklung konstruieren.

Die Forschenden fanden heraus, dass sich Glioblastome bis zu sieben Jahre lang entwickeln, bevor sie sich durch ihr rasantes Größenwachstum und die damit einhergehenden Symptome bemerkbar machen und diagnostiziert werden. Dabei treiben nur drei Erbgutveränderungen die frühe Entwicklung der bösartigen Glioblastome an: ein durch Mutationen hervorgerufener Zugewinn auf Chromosom 7 oder ein Verlust auf Chromosom 9p oder 10. Jedoch bewirkt erst eine zusätzliche Mutation, die den Genschalter für die Telomerase dauerhaft aktiviert, dass die Glioblastome ihr rasantes Größenwachstum aufnehmen. Die Telomerase ist ein Enzym, welches die Telomere erhalten, die Endstücke der Chromosomen. In normalen Zellen werden Telomere bei jeder Zellteilung verkürzt, bis der Telomerverlust bei einer kritischen Länge zu einem Wachstumsstopp oder sogar Tod der Zelle führt. So schützt sich der Körper vor kranken Zellen. Indem die Telomerase bei an Glioblastom Erkrankten dauerhaft aktiviert ist, können sich die Krebszellen unendlich oft teilen und entgehen dem Zelltod. Die nach der Behandlung wiederauftretenden Tumoren teilen im Gegensatz zu der Entwicklung früher Glioblastome keine charakteristisch übereinstimmenden Mutationen. Sie gehen aus Krebszellen mit einer Vielzahl von Mutationen hervor. Daraus schließen die Forschenden, dass die derzeitige Standardtherapie keinen spürbaren Selektionsdruck auf die Krebszellen ausübt und man grundsätzlich neuartige Behandlungsformen braucht, um Glioblastome wirksam therapieren zu können.

Korber, V., Yang, J., Barah, P., Wu, Y., Stichel, D., Gu, Z., Fletcher, M. N. C., Jones, D., Hentschel, B., Lamszus, K., Tonn, J. C., Schackert, G., Sabel, M., Felsberg, J., Zacher, A., Kaulich, K., Hubschmann, D., Herold-Mende, C., von Deimling, A., Weller, M., Radlwimmer, B., Schlesner, M., Reifenberger, G., Hofer, T., Lichter, P., 2019. Evolutionary Trajectories of IDH(WT) Glioblastomas Reveal a Common Path of Early Tumorigenesis Instigated Years ahead of Initial Diagnosis. *Cancer Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.007>

## e:Med Tag der personalisierten Medizin

Der „Tag der personalisierten Medizin“ am 24.9.2018 in Berlin war ein voller Erfolg! 400 Schüler\_innen, Studierende, Wissenschaftler\_innen sowie interessierte Bürger\_innen kamen in die Urania und informierten sich in Vorträgen und interaktiven Experimenten über die aktuelle Forschung der personalisierten Medizin. Der Tag der personalisierten Medizin stand unter der Schirmherrschaft von Bundesbildungsministerin Anja Karliczek.

Eva Nourney, Referatsleiterin im BMBF, begrüßte die Schüler\_innen im Kleist-Saal der Urania, der bis auf den letzten Platz gefüllt war. In spannenden Vorträgen berichteten internationale Wissenschaftler\_innen aus den Bereichen Medizin, Biologie, Informatik und Mathematik, wie vielseitig und interdisziplinär systemmedizinische Forschung sein kann. Auch die beiden Science Slammer begeisterten mit Witz und Gesang das Publikum. In unterhaltsamen Vorträgen zeigten sie, was Amazon mit personalisierter Medizin zu tun hat oder wie man mit Systemmedizin Blutarmut bekämpft.

In zwei Foyers lief parallel das interaktive Programm, das von Wissenschaftler\_innen aus Berlin, Ulm, Dortmund, Greifswald und Erlangen gezeigt wurde. An 17 Ständen konnten die Teilnehmer\_innen personalisierte Medizin live erleben: Mit VR-Brillen im OP dabei sein, mit Neuro-Headsets durchs Gehirn spazieren, Zebrafische mit Herz-

fehlern ansehen oder das eigene EKG messen. An anderen Ständen zeigten Wissenschaftler\_innen wie lebende Zellen im Mikroskop aussehen, demonstrierten wissenschaftliche Computerspiele oder erklärten die neueste molekulare Schere CRISPR. Workshops rundeten das Programm dieses intensiven Tages der personalisierten Medizin ab. Schüler\_innen isolierten ihre eigene DNA und in einem Citizen Science Workshop führten Forscher\_innen in die

Auswertung histologischer Gewebeschnitte ein. Die Teilnehmer\_innen trugen so durch ihre Analyse aktiv zur Wissenschaft bei. Das Programm für die Öffentlichkeit wurde durch das e:Med Projektkomitee und seine Geschäftsstelle organisiert und unter

Beteiligung vieler engagierter Wissenschaftler\_innen aus der Systemmedizin Community durchgeführt. Die Veranstaltung war zudem Partner des BMBF-Wissenschaftsjahres „Arbeitswelten der Zukunft“.



Am Stand Virtual Surgery der Charité Berlin probieren Besucher\_innen am Dummy-Patienten, wie die Durchführung von Operationen durch die Verwendung von VR-Brillen präziser und individuell anpassbar werden.

## WISSENSCHAFT ZUM ANFASSEN

### e:Med bei der Kinderuni 2019 in Heidelberg

Den eigenen Namen in DNA-Code umschreiben und daraus ein Perlenarmband basteln oder eine DNA-Helix aus Papier falten konnten Besucher\_innen der Kinderuni in Heidelberg vom 18. bis 21. März 2019 am Stand der e:Med Geschäftsstelle.

Täglich besuchten etwa 280 Schüler\_innen der 4. und 5. Klassen aus dem Rhein-Neckar Gebiet mit ihren Lehrer\_innen die Kinderuni. Durch eine Vielzahl von Vorträgen im Hörsaal erlebten sie Unifeeling. Im Anschluss stürmten sie die Ausstellung und vertieften so das Gehörte.

Der e:Med Stand als Mitmachstation kam gut an, hier hatten die Kinder Gelegenheit, etwas über das Rätsel unserer Erbsubstanz zu erfahren, indem sie selbst Hand anlegten. Die begeisterten Armband-Bastler erlernten die Geheimnisse der DNA, das Grundprinzip des genetischen Codes und die Paarungsregeln für DNA-Basen – Wissenschaft zum Anfassen. Ebenso großen Zulaufs erfreute sich das Basteln einer Origami DNA Helix aus Papier.

Die Frage eines Schülers, ob die Vorlage der Basensequenz für die DNA zum Falten „von einem Schlauchen“ stammt, blieb bisher unbeantwortet...

Am e:Med Stand informierten Poster über die Systemmedizin und ihr großes Potential für die personalisierte Medizin. Insgesamt war die Teilnahme von e:Med an der Kinderuni Heidelberg durch die erhebliche Multiplikation der Inhalte an diese jungen Interessenten ein klarer Erfolg.





**SAVE THE DATE**  
e:Med Kick-off Meeting 2020  
on Systems Medicine  
March 8-10, 2020 in BONN



**Systems Medicine Conference:**  
Paving the way to personalized medicine

- Excellent keynote speakers
- Latest systems medicine technologies
- Poster discussion
- Flash Talks
- Networking Events
- Poster Awards

Abstract deadline: November 4, 2019



[www.sys-med.de/de/meeting](http://www.sys-med.de/de/meeting)

**Join us!**

SPONSORED BY THE



**e:Med**  
SYSTEMS MEDICINE



Federal Ministry  
of Education  
and Research

## e:Med EXPERTISEN

Möchten Sie wissen, wer an bestimmten Krankheiten forscht oder spezifische Methoden benutzt? Probieren Sie die Expertisen-Suche aus und stöbern Sie nach Stichwörtern in allen e:Med Verbänden:  
[www.sys-med.de/de/vernetzung/expertisen-in-emed/](http://www.sys-med.de/de/vernetzung/expertisen-in-emed/)

## e:Med IN DEN MEDIEN

Die Seite *e:Med in den Medien* ist eine Zusammenstellung von Berichten über e:Med und seine Forscher. Informieren Sie sich:  
[www.sys-med.de/de/aktuelles/emed-in-den-medien/](http://www.sys-med.de/de/aktuelles/emed-in-den-medien/)

Diagnostik Interdisziplinarität Netzwerke  
Allergie Personalisierte Omics Epilepsie  
Computational Bildverarbeitung seltene Erkrankungen  
biology Systemmedizin Regulatorische T-Zellen  
systemische Neurowissenschaften Prädiktion  
Chemotherapie Mathematische Modellierung Schizophrenie  
Text mining Mausmodelle Kleinzelliger Lungenkrebs Bioinformatik  
Therapie Zelluläre Signalnetzwerke

## IMPRESSUM

Redaktion und Herausgeber:



**e:Med**  
SYSTEMS MEDICINE

e:Med Geschäftsstelle  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 581  
69120 Heidelberg  
[info@sys-med.de](mailto:info@sys-med.de)  
[www.sys-med.de](http://www.sys-med.de)

**Gestaltung und technische Realisation:**  
DER PUNKT GmbH, [www.derpunkt.de](http://www.derpunkt.de)  
e:Med Geschäftsstelle

**Bild Quelle:** Fotolia; Daniel Rauh; e:Med  
Geschäftsstelle

**Druck:** Baier Digitaldruck GmbH  
[www.baier.de](http://www.baier.de)

Die Verantwortung für den Inhalt der  
Veröffentlichung liegt bei e:Med.