



Blick in die Wissenschaft

35 36

Forschungsmagazin der Universität Regensburg

Forschung an der Universität Regensburg

Gott und die Welt

Theoretische Physik

Filmreife Festkörperforschung

Quantenphysik

Wenn es in Kristallen blitzt

Französische Literatur

Die Verwechslung von Ästhetik und Religion

Kulturanalyse

Politik macht Kleidung?

Juristische Zeitgeschichte

Kommunistenprozesse

Wirtschaftsgeschichte

Börsenkurse und Schlachtenglück

Immobilienwirtschaft

Einfaches Geld und Immobilienmärkte

Medienästhetik

Wovon träumt Alexa?

Wirtschaftsinformatik

Prozessorientiertes Qualitätsmanagement

Neurowissenschaften

Sehen mit einem Zentralskotom

Anatomie

Wachsen und Erhalten – Blutgefäße Auge

Pharmazie

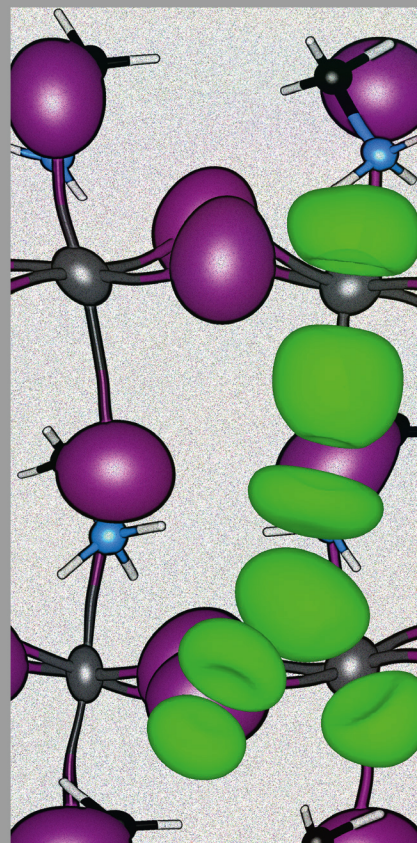
Stickoxide können auch anders

Immunologie und Physiologie

Die unerwartete Kraft des weißen Goldes

Mikrobiomforschung

Das Mikrobiom



**Blick in die Wissenschaft
Forschungsmagazin
der Universität Regensburg**

ISSN 0942-928-X
Doppelheft 35/36
26. Jahrgang

Herausgeber

Prof. Dr. Udo Hebel
Präsident der Universität Regensburg

Redaktionsleitung

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Wagner

Redaktionsbeirat

Prof. Dr. jur. Christoph Althammer
Prof. Dr. rer. nat. Ferdinand Evers
Prof. Dr. nat. Felix Finster
Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee
Prof. Dr. theol. Andreas Merkt
Prof. Dr. phil. Omar W. Nasim
Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter
Prof. Dr. rer. pol. Guido Schryen
Prof. Dr. med. Ernst Tamm
Prof. Dr. paed. Oliver Tepner
Prof. Dr. phil. Isabella von Treskow

Editorial Office

Claudia Kulke M.A.

Universität Regensburg,
93040 Regensburg
Telefon (09 41) 9 43-23 00
Telefax (09 41) 9 43-33 10

Verlag

Universitätsverlag Regensburg GmbH
Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg
Telefon (09 41) 7 87 85-0
Telefax (09 41) 7 87 85-16
info@univerlag-regensburg.de
www.univerlag-regensburg.de
Geschäftsführer: Dr. Albrecht Weiland

Abonnementservice

Bastian Graf
b.graf@univerlag-regensburg.de

Anzeigenleitung

Larissa Nevecny
MME-Marquardt
info@mme-marquardt.de

Herstellung

Universitätsverlag Regensburg GmbH
info@univerlag-regensburg.de

Einzelpreis des Doppelheftes € 14,00

Jahresabonnement

bei zwei Ausgaben pro Jahr
€ 10,00 / ermäßigt € 9,00
für Schüler, Studenten und Akademiker
im Vorbereitungsdienst (inkl. 7 % MwSt)
zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je
Ausgabe. Bestellung beim Verlag.
Für Mitglieder des **Vereins der Ehemaligen
Studierenden der Universität Regensburg
e.V.** und des **Vereins der Freunde der Uni-
versität Regensburg e.V.** ist der Bezug des
Forschungsmagazins im Mitgliedsbeitrag
enthalten.

**Diesem Heft liegt ein Bestellschein
für die Festschrift der Universität
Regensburg bei.**

Spitzenforschung und Talentförderung, wettbewerbsfähig im nationalen und internationalen Vergleich und regelmäßig vordere Plätze in Deutschland-weiten Rankings bei Examensabschlüssen: Mit einigem Stolz kann die gerade einmal 50 Jahre junge Universität Regensburg auf ihre noch kurze Geschichte zurückblicken. Prof. Dr. Udo Hebel, Präsident der Universität Regensburg, konnte jedenfalls bei der Festveranstaltung des Jubiläumjahres im Historischen Reichssaal des alten Rathauses der Stadt Regensburg eine durchweg positive Bilanz ziehen, gilt doch die Universität Regensburg heute als etablierter Spieler im Konzert der internationalen Hochschullandschaft.

„Gott und die Welt sind ihre Forschungsfelder“. So nahm Prof. Hubert Markl, einst DFG Präsident, die Universität Regensburg schon 25 Jahre nach ihrem Gründungsakt wahr. Ausgehend von diesem Zitat beschreibt Prof. Dr. Bernhard Weber, Vizepräsident für Forschung und Nachwuchsförderung, in seinem Beitrag die jüngere Entwicklung des Wissenschaftsstandortes Regensburg. Neben der Bedeutung strukturbildender Sonderforschungsbereiche, außeruniversitärer Forschungseinrichtungen oder EU-Förderungen stellt sein Artikel die jüngeren, oft preisgekrönten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als entscheidend für die Entwicklung der Universität in den Leserkreis.

Ausgewählte Kolleginnen und Kollegen haben fakultätsübergreifend zu dieser Ausgabe beigetragen und ermöglichen so Einblick in die aktuelle Regensburger Forschungslandschaft. Dr. David Egger, erst unlängst mit dem Sofja Kovalevskaja-Preis der Alexander von Humboldt-Stiftung ausgezeichnet, berichtet davon, wie die unerschöpflichen Energiequellen des Sonnenlichts durch Einsatz neuer Materialien mit spektakulären Wirkungsgraden nutzbar gemacht werden könnten. In seinem faszinierenden Streifzug entlang der Grenze zwischen Physik, Chemie und Materialwissenschaften stellt er die Verfilmung atomarer und elektronischer Prozesse als Grundlage für die Entwicklung effektiverer Solarzellen in Aussicht. „Filmreife Festkörperforschung“ – lesen Sie mal rein. Und lassen Sie sich dann mitreißen zur Quantenphysik, artverwandt und doch ganz anders: Über das was die Welt zusammen hält, was passiert, wenn’s im Festkörper blitzt und die kleinen Teilchen kollidieren.



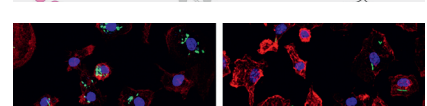
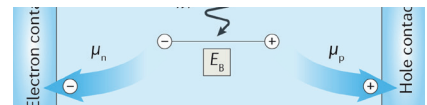
Eine Querschnittsbetrachtung über die Vielfalt der in Regensburg bearbeiteten Forschungsfelder, das war und ist das Leitmotiv für den „Blick in die Wissenschaft“. Mit einem Beitrag zur „Gefahr der Verwechslung von Ästhetik und Religion“, einer Kulturanalyse „Macht Kleidung Politik“, kurzen Reflektionen zur juristischen Zeit- und Wirtschaftsgeschichte, Einblicken in ausgewählte Aspekte der Immobilienwirtschaft, Wirtschaftsinformatik und Medienästhetik sowie Highlights aus Medizin und Lebenswissenschaften zieht diese Ausgabe historische Lehren und stellt diese gemeinsam mit neuen Erkenntnissen aus den experimentellen Fächern in eine Perspektive für unsere Zukunft.

Abschließend noch kurz in eigener Sache: Aufmerksame Leser werden festgestellt haben, dass der Redaktionsbeirat neu formiert, erweitert und durch ein Editorial Office ergänzt wurde – zum einen, um Kolleginnen und Kollegen, die sich in der Vergangenheit ehrenamtlich engagiert haben, zu entlasten, zum anderen, um der Darstellung der erweiterten Forschungsfelder, den Anforderungen an die Mitglieder des Redaktionsbeirates und vor allem auch Ihrem Anspruch an Information und Qualität gerecht zu werden. Ich hoffe, das ist mit dieser Ausgabe in neuer Besetzung gelungen!

Prof. Dr. Ralf Wagner
(Redaktionsleitung)

Inhalt

		Gott und die Welt	3
		<i>Bernhard H. F. Weber</i>	
<hr/>			
		Filmreife Festkörperforschung	9
		<i>David Egger</i>	
<hr/>			
		Wenn es in Kristallen blitzt	14
		<i>Fabian Langer, Rupert Huber</i>	
<hr/>			
		„Nichts ist gefährlicher als die Verwechslung von Ästhetik und Religion“	19
		<i>Jonas Hock</i>	
<hr/>			
		Politik macht Kleidung?	24
		<i>Melanie Burgemeister</i>	
<hr/>			
		Kommunistenprozesse	29
		<i>Martin Löhnig</i>	
<hr/>			
		Börsenkurse und Schlachtenglück	35
		<i>Tobias A. Jopp</i>	
<hr/>			
		Einfaches Geld und Immobilienmärkte	40
		<i>Gabriel S. Lee</i>	
<hr/>			
		Wovon träumt Alexa?	45
		<i>Christiane Heibach</i>	
<hr/>			
		Prozessorientiertes Qualitätsmanagement in Zeiten der Digitalisierung	52
		<i>Florian Johannsen</i>	
<hr/>			
		Sehen mit einem Zentralskotom	58
		<i>Mark W. Greenlee, Tina Plank</i>	
<hr/>			
		Wachsen und Erhalten – Blutgefäße im gesunden und kranken Auge	62
		<i>Barbara M. Braunger</i>	
<hr/>			
		Stickoxide können auch anders	68
		<i>Jens Schlossmann, Andrea Schramm</i>	
<hr/>			
		Die unerwartete Kraft des weißen Goldes	72
		<i>Jonathan Jantsch</i>	
<hr/>			
		Das Mikrobiom	76
		<i>André Gessner</i>	



Das Mikrobiom

Entscheidender Faktor für die personalisierte Medizin der Zukunft

André Gessner

Im Jahr 2007 begann im Rahmen des amerikanischen *Human Microbiome Projects* und des europäischen *Meta-HIT-Projekts* die intensive und systematische Erforschung des humanen „Mikrobioms“, der Gesamtheit der Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln. Seitdem sind über 50.000 Publikationen zur Thematik in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften erschienen. Heute wissen wir: Der menschliche Körper beherbergt auf allen äußeren und inneren Oberflächen komplexe mikrobielle Ökosysteme, auch in Bereichen, die früher als steril galten. Die meisten dieser Studien hatten den Einfluss der Darmbakterien, der sogenannten gastrointestinalen Mikrobiota, auf verschiedene Erkrankungen des Menschen zum Inhalt. Basierend auf Erkenntnissen, dass intestinale Mikroorganismen die Darmbarriere, den Stoffwechsel, und unser Immunsystem entscheidend beeinflussen, ist die gezielte Modulation des menschlichen Mikrobioms ein vielversprechender Ansatzpunkt in der Prävention und Therapie zahlreicher Erkrankungen.

Intestinale Mikrobiota

Der menschliche Darm beherbergt eine enorme Masse (ca. 1,5 kg) und Anzahl verschiedenster Bakterien, Archaeen, Viren, Hefen und Protozoen (Einzeller) [1]. Die Gesamtheit dieser Mikroorganismen und ihrer Gene wird als das „*intestinale Mikro-*



1 Verschiedene Mikroorganismen bilden in ihrer Gesamtheit das menschliche Mikrobiom und kommunizieren untereinander und mit ihrem Wirt über zahlreiche, zum größten Teil noch nicht definierte, Metabolite, Moleküle und Zell-Zell-Interaktionen.

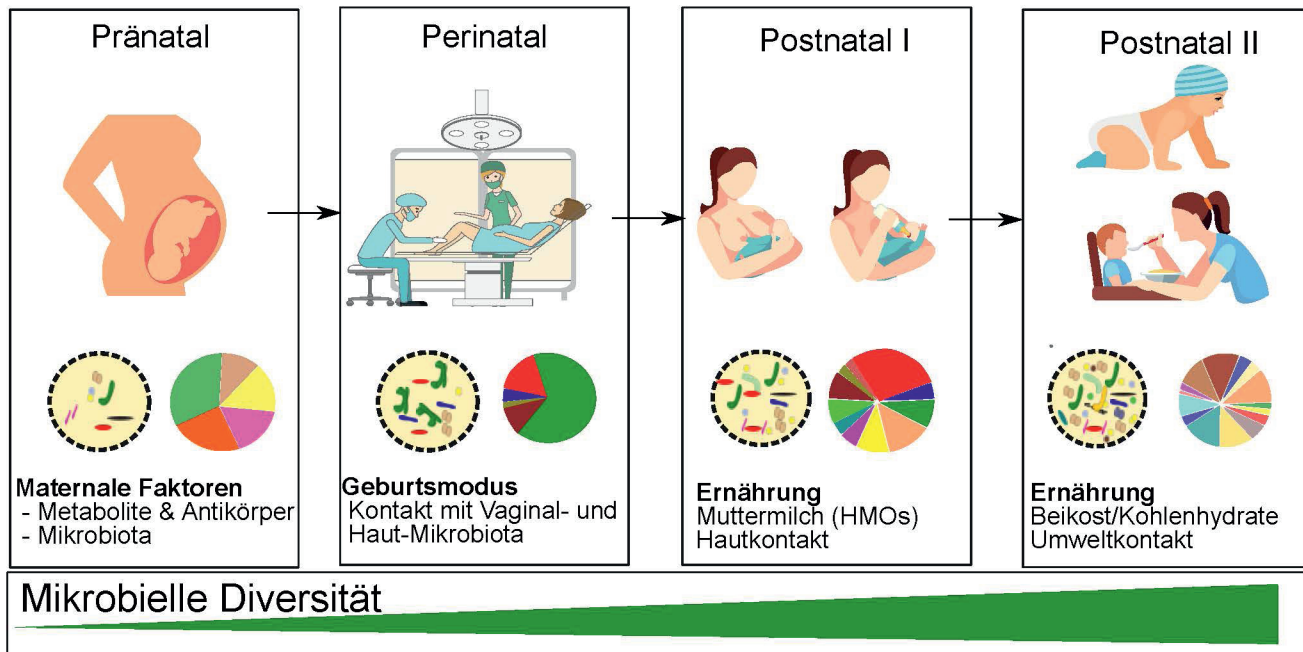
biom“ eines Individuums bezeichnet. Der Dickdarm ist der am dichtesten besiedelte Bereich des menschlichen Körpers. Dort stellen Bakterien mit bis zu 10^{12} Zellen/g Darminhalt den weitaus größten Teil am Genpool des mikrobiellen Ökosystems.

Im Vergleich zum menschlichen Genom ist der Informationsgehalt des Mikrobioms mindestens um den Faktor 100 höher, weshalb inzwischen häufig der Begriff „zweites Genom“ (second genome) gebraucht wird. Darüber hinaus zeichnet sich das Mikrobiom durch seine hohe Individualität aus: Menschliche Genome variieren zwischen Individuen nur in ca. 0,1 % ihrer

Sequenz, humane Mikrobiome dagegen um mehr als 50 %.

Die Vielfalt (Diversität) der Darmbakterien ist in allen Segmenten des Magen-Darmtraktes hoch und umfasst individuell mehrere hundert verschiedene Bakterienarten. Insgesamt wurden in Fäzes- und Schleimhautproben des Menschen bereits über 1.500 Arten identifiziert.

Das menschliche Mikrobiom etabliert sich nach der Geburt innerhalb der ersten Jahre, bis eine gewisse Stabilität und hohe Diversität erreicht sind. Allerdings können, besonders in den ersten 3 Lebensjahren, zahlreiche Umwelteinflüsse, wie Ernäh-



2 Die Entwicklung des menschlichen Mikrobioms während der ersten Lebensjahre ist gekennzeichnet durch Zunahme von Anzahl und Diversität der Mikroorganismen. Maternale Faktoren, Ernährung, Erkrankungen, Medikamente – vor allem Antibiotika – beeinflussen die individuelle Mikrobiomkomposition langfristig.

rung, Erkrankungen (besonders Infektionen), Antibiotika und andere medizinische Therapien zu ausgeprägten, manchmal bleibenden Mikrobiomverschiebungen mit zum Teil erheblichen Konsequenzen für die Gesundheit führen [2].

Auch das relativ stabile Mikrobiom des Erwachsenen ist ein dynamisches System, welches sich an ständig wechselnde Umweltfaktoren (Art, Menge und Zeitpunkt der täglichen Nahrung, Medikamente) sowie an intrinsische Faktoren des Wirtes (individuelles Genom, Gesundheits- und Ernährungsstatus) anpasst. Die intestinalen Mikrobiota unterliegen sogar tageseitlichen Schwankungen, vermutlich größtenteils verursacht vom Rhythmus der Nahrungsaufnahme. Im Normalfall sind die Schwankungen bei einer Person deutlich geringer als zwischen verschiedenen Personen.

Antibiotika haben kurzfristig gravierende Effekte auf die Darmflora. Ein gesundes mikrobielles Ökosystem von Erwachsenen zeichnet sich durch seine hohe Stabilität (Resilienz) aus, d. h. nach Absetzen der Antibiotika kehrt die prätherapeutische Mikrobiota meist relativ schnell zurück. Es können aber auch dauerhafte, potentiell schädliche Veränderungen des intestinalen Ökosystems ausgelöst werden.

Im Normalfall bildet der menschliche Organismus mit seinem Mikrobiom eine Symbiose, also eine Koexistenz zum bei-

derseitigen Vorteil. Genetische Prädispositionen und/oder erworbene Störungen dieses Milieus (sog. Dysbiosen) jedoch können – wie wir mittlerweile wissen – an einem breiten Spektrum verschiedener Erkrankungen ursächlich beteiligt sein.

Mikrobiom und Energieaufnahme

Zusammensetzung und Funktionalität der Darmflora beeinflussen wesentlich die Nährstoffextraktion aus der aufgenommenen Nahrung. Aufsehenerregende Studien zeigten, dass die Entwicklung von Übergewicht entscheidend vom Spektrum der Darmbakterien abhängt und Fettleibigkeit durch den Transfer von Darminhalt transplantierbar ist. Nach heutigem Kenntnisstand erklärt sich auch die erhöhte Gewichtszunahme von Masttieren durch niedrig dosierte Antibiotika im Futter und der dadurch veränderten Mikrobiom-Komposition. Auch an Patienten wurde beobachtet, dass nach Fäkalmikrobiotatransfer („Stuhltransplantation“) von einem fettleibigen verwandten Spender im Rahmen der Behandlung einer schweren Dickdarmentzündung nach *Clostridium difficile* Infektion der zuvor schlanke Empfänger ebenfalls übergewichtig wurde.

Durch die Verstoffwechslung unverdaulicher Polysaccharide (Ballaststoffe) zu den kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) Acetat,

Butyrat oder Propionat im Dickdarm liefern intestinale Bakterien ca. 10 % des täglichen Energiebedarfs ihres Wirtes. SCFA beeinflussen über spezifische Rezeptoren auch den Aktivierungsstatus von Epithel-, Nerven- und Immunzellen des Wirtes.

Mikrobiom und Pathogenschutz

Bestimmte Bakterien der intestinalen Mikrobiota spielen eine wichtige Rolle im enterohepatischen Kreislauf der Gallensäuren, andere bei der Entgiftung schädlicher Stoffwechselprodukte, und wieder andere produzieren selbst schädliche Stoffwechselprodukte, Toxine oder Mutagene.

Die intestinale Mikrobiota übt eine essentielle Schutzfunktion aus. Sie unterdrückt das Wachstum und die Aktivität von Pathogenen durch (i) den Wettbewerb um essentielle Nährstoffe und Adhäsionsstellen, (ii) die Ansäuerung des intestinalen Milieus sowie (iii) die direkte antimikrobielle Aktivität (Kolonisationsresistenz, *pathogen exclusion*) von Substanzen, mit denen sich Bakterien gegenseitig kontrollieren (z. B. Bakteriozine).

Die erhöhte Infektionsanfälligkeit, z. B. für lebensgefährliche Erkrankungen durch *Clostridium difficile* nach antibiotisch gestörter Darmflora, macht diese wichtigen Funktionen für die Pathogenabwehr des Wirtes deutlich.

Mikrobiom und chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit dem Zusammenhang von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und den individuellen Mikrobiota. Noch sind die genauen Mechanismen für Entstehung und Entwicklung der chronisch-entzündlichen Prozesse unklar, derzeitige Hypothesen gehen jedoch von einer aberranten, falsch ablaufenden Immunantwort gegen Mikrobiota aus. Dies könnte in genetisch empfänglichen Personen durch Umweltfaktoren getriggert sein.

Die entsprechenden Untersuchungen dokumentierten im Detail zwar unterschiedliche Störungen der Darm Mikrobiota (sog. Dysbiose) bei betroffenen Patienten, beobachteten jedoch reproduzierbar eine generelle Reduktion der Mikrobiomdiversität, eine Reduktion bzw. Zunahme definierter Bakterienarten.

Diese Beobachtungen passen zu Befunden, wonach „Empfindlichkeitsgene“ des Menschen wichtig für die Erkennung und Verarbeitung von Bakterien sind.

Eine Reihe klinischer Studien zur therapeutischen Korrektur der Dysbiose, z. B. durch Stuhltransplantation oder Probiotika, brachten erste vielversprechende Ergebnisse.

Mikrobiom und Immunsystem

Bestandteile und Stoffwechselprodukte der intestinalen Mikroorganismen steuern entscheidend die Entwicklung effizienter, darmspezifischer Barriere- und Immunfunktionen. Das verhindert zum einen das Eindringen der Mikroben in den Organismus, zum anderen ist es Voraussetzung für die normale Entwicklung des Immunsystems. Eine Dysbiose kann zu immunologischen Erkrankungen führen. Zahlreiche Studien an Menschen und gnotobiotischen Mäusen (gezielt bakteriell besiedelte, zuvor keimfrei gehaltene Tiere) belegen, dass Allergien wie Asthma, bronchiale und Autoimmunkrankheiten wie die multiple Sklerose und die rheumatoide Arthritis in unerwartet starkem Maß von der Komposition und Diversität des Mikrobioms abhängen. Zugrunde liegende Mechanismen sind die Stimulation verschiedener Zelltypen des angeborenen und erworbenen Immunsystems durch Bakterienbestandteile und deren Stoffwechselprodukte, die unter

anderem die Spezialisierung, Stimulation und Teilung von Schlüsselzellern unseres Immunsystems, den sogenannten T Helferzellen und regulatorischen T Zellen, stark beeinflussen.

Die interessante Studie (Diabimmune) eines internationalen Wissenschaftlerkonsortiums offenbarte kürzlich mit einem Vergleich zwischen estnischen bzw. finnischen und russischen Kindern, dass die Entwicklung von Typ 1 Diabetes und Nahrungsmittelallergien stark vom Darmmikrobiom abhängt. Bei russischen Kindern sind immunologische Erkrankungen signifikant seltener, erklärbar durch das geringere Vorkommen bestimmter Bakterienarten (*Bacteroides species*), deren Zellwandbestandteile bei den finnischen und estnischen Kindern zu einer Immundysregulation beitragen.

Die weltweit zivilisationsbedingte, durch Antibiotika und Ernährungsgewohnheiten veränderte Komposition und Diversität des menschlichen Mikrobioms während der letzten Jahrzehnte könnte somit ein wesentlicher Faktor für die beobachtete Zunahme immunologisch bedingter Erkrankungen sein.

Mikrobiom und Herz-Kreislaufsystem

Darmbakterien bilden nach neuen Erkenntnissen auch Stoffwechselprodukte, die die Entstehung von Arteriosklerose und dadurch Herzinfarkte und Schlaganfälle begünstigen können.

Besonders gut untersucht ist in diesem Zusammenhang das Trimethylamin-N-Oxid (TMAO), für dessen Produktion aus Fettbestandteilen der Nahrung Enzyme von bestimmten Darmbakterien entscheidend sind: In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass durch Antibiotika, die die entscheidenden Bakterienarten im Darm reduzieren, die Entstehung von Blutgefäßverschlüssen bei fettreicher Ernährung komplett verhindert werden konnten. Prophylaktisch und therapeutisch noch wesentlich interessanter sind allerdings Ansätze mit neu entwickelten Pharmaka, die die für die TMAO-Produktion wesentlichen Enzyme in den Darmbakterien spezifisch hemmen können und so völlig neue Vorbeugestrategien für Herzinfarkte und Schlaganfälle ermöglichen könnten, die nicht den Stoffwechsel des Menschen, sondern den seiner Darmbakterien beeinflussen.

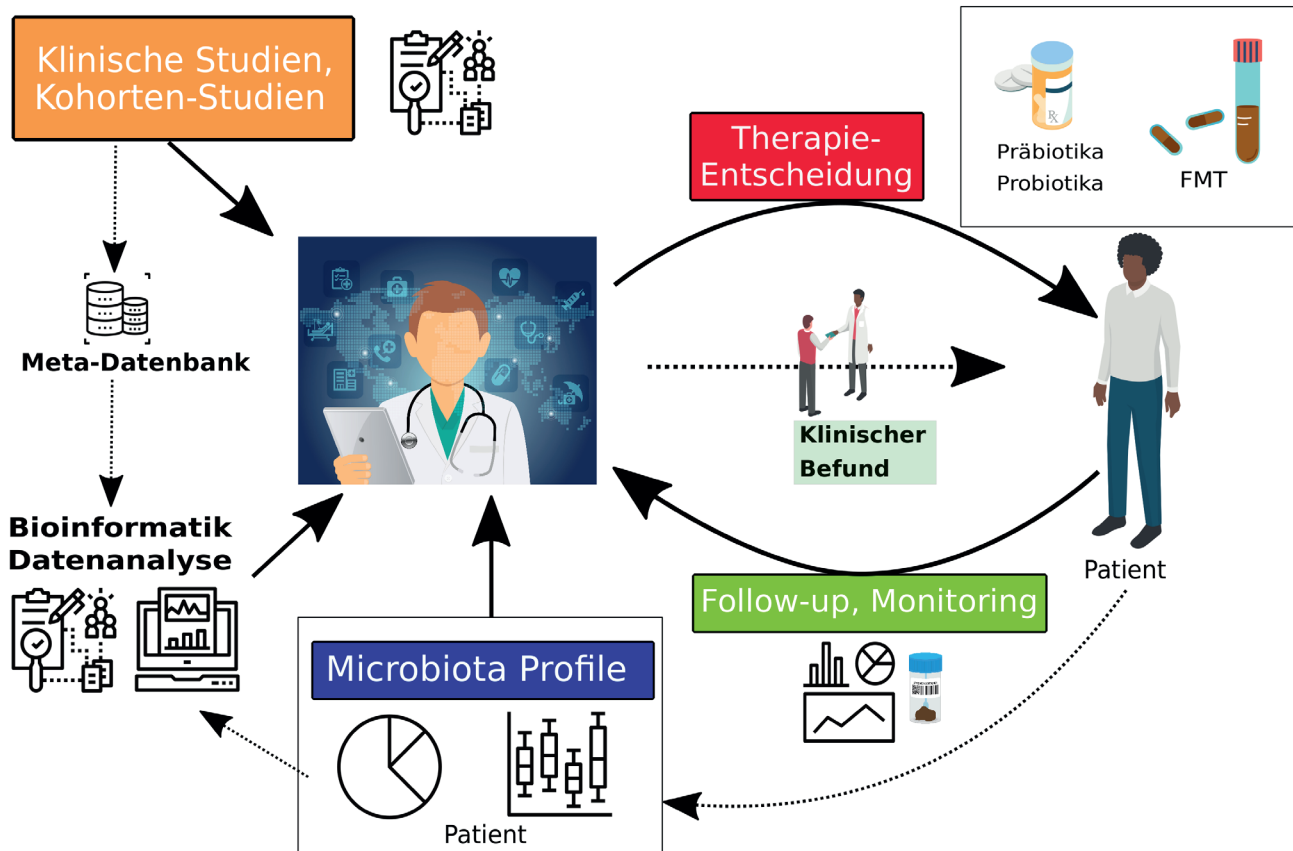
Mikrobiom und Krebs

Die Darmbakterien können die Entstehung von Krebserkrankungen sowohl fördern als auch hemmen. Die genauen Zusammenhänge zwischen Mikrobiom und Tumorentwicklung oder therapeutischen Erfolgsfaktoren bei Krebs sind allerdings komplex und erst teilweise verstanden.

Als Krebsursachen gelten landläufig Umwelteinflüsse und genetische Veränderungen, obwohl nachzeitigem Kenntnisstand in ca. 20% der Fälle Mikroorganismen entscheidend beteiligt sind. Mikrobiota auf Schleimhautoberflächen können Teil des Tumormikromilieus in den Atemwegen und im Gastrointestinaltrakt werden und dort direkt oder durch resorbierte Moleküle auch in anderen Körpergeweben Krebserkrankungen beeinflussen. Hierbei sind drei Wirkungskategorien beschrieben: (i) die Steuerung von Proliferation und Tod von Tumorzellen durch z. B. die Produktion genotoxischer und mutagener Substanzen; (ii) die Stärkung oder Schwächung der antitumoralen Immunfunktionen sowie (iii) die Verstoffwechslung von Wirtsmolekülen, Nahrungsbestandteilen oder Medikamenten, die für die Krebsentstehung oder Therapie entscheidend sind.

Neben den sogenannten Onkomikroben, die z. B. durch Tumor-induzierende Gene (Onkogene) oder chronische Entzündungsprozesse direkt die maligne Entartung von Zellen auslösen (Papillomviren, Hepatitisviren, *Helicobacter pylori* u. a.) gibt es offensichtlich zusätzlich individuelle Mikrobiomkonstellationen, die eine Krebsentstehung maßgeblich mitbeeinflussen. Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang aktuelle Veröffentlichungen, wonach der Erfolg moderner Krebstherapien auch vom individuellen Mikrobiom abhängt.

Zwei Arbeitsgruppen haben 2016 unabhängig voneinander herausgefunden, dass der Erfolg einer Therapie mit sogenannten „Checkpoint-Inhibitoren“ auch von der Anwesenheit bestimmter Bakterien im Darm abhängt. Checkpoint-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die Moleküle auf Immunzellen blockieren, die deren Aktivität unterdrücken und so durch die „Hemmung der Hemmung“ das körpereigene Immunsystem gegen Melanome (Hautkrebs) oder Lungenkrebs aktivieren. Hierdurch ist es häufig möglich geworden, bei vielen Patienten mit zuvor nicht mehr kurativ behandelbaren Tumoren mit Metastasen stabile Remissionen oder sogar Hei-



3 Die Analyse des menschlichen Mikrobioms in der Medizin: Basierend auf dem Vergleich von Patientengruppen und Gesunden sowie bioinformatischen und weiteren experimentellen Untersuchungen sollen zukünftig Mikrobiomanalysen für individuelle Patienten ermöglicht werden, um eine evidenzbasierte therapeutische oder prophylaktische günstige Beeinflussung des Mikrobioms z. B. durch Probiotika, Präbiotika oder Fekal-Mikrobiota-Transfer (FMT, „Stuhltransplantation“) zu erreichen.

lungen zu erreichen. Moleküle bestimmter Darmbakterien (z. B. Bifidobakterien) sind für eine Voraktivierung von dendritischen Zellen des Immunsystems und dadurch für eine effektive Anti-Tumorimmunantwort in Tiermodellen erforderlich und es wird spannend werden, zu überprüfen, ob auch bei Tumorpatienten die Komposition der Mikrobiota für die Wirkung immunmodulierender Krebstherapien eine Rolle spielt.

Mikrobiom und Psyche

Überraschende Zusammenhänge präsentieren sich auch zwischen psychiatrischen Erkrankungen und der intestinalen Bakterien. Kleinere Studien an Patienten mit bestimmten Formen des Autismus offenbarten auffällige Abweichungen in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms, was evtl. auch die Erklärung für die typischen gastrointestinalen Begleitsymptome liefern könnte.

Als Folge einer starken Immunaktivierung von Muttertieren konnten in aufwändigen Experimenten bei neugeborenen

Mäusen Autismus-ähnliche Verhaltensweisen, wie die ängstliche Kontaktvermeidung, ausgelöst werden. Für diese Verhaltensänderungen sind bestimmte Darmbakterien (z. B. segmentierte filamentöse Bakterien (SFBs)) verantwortlich, die bestimmte T-Zellen induzieren (T-Helfer 17 Zellen), welche Hirnveränderungen im primären somatosensorischen Cortex verursachen. Tatsächlich gelang es im Experiment sogar, die Verhaltensauffälligkeiten der neugeborenen Mäuse durch Behandlung der Muttertiere mit bestimmten Antibiotika zu vermindern. Auch die orale Gabe bestimmter Darmbakterien (*Bacteroides fragilis*) hat das Auftreten dieser Störungen verhindert.

Neue Publikationen belegen darüber hinaus einen Einfluss der Darmmikrobiota auf depressive Erkrankungen des Menschen: So weisen depressive Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikante Änderungen der Darmmikrobiom-Komposition auf. Zudem ließen sich depressive Verhaltensweisen durch Darmbakterien von Patienten, nicht aber von gesunden Kontrollpersonen auf keimfreie

Mäuse übertragen. Dazu passend induzierte Minocyclin, ein antibiotisch aktives Medikament zur Depressionsbehandlung, in Depressions-Tiermodellen Veränderungen im Mikrobiom, die mit einer Besserung stressbedingter Entzündungsprozesse und depressiven Verhaltens korrelierten.

Die Mikrobiomforschung in Regensburg

Unter Leitung von Dr. Andreas Hiergeist wurde im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an der Universität Regensburg seit 2010 eine neue „Core-Facility“ zur Mikrobiomsequenzierung und bioinformatischen Analyse etabliert. Die medizinische Untersuchung des menschlichen Mikrobioms ist eine sehr anspruchsvolle Analytik, die zukünftig eine evidenzbasierte prophylaktische oder therapeutische Optimierung des Mikrobioms von Patienten ermöglichen soll [3]. Durch systematische Standardisierung der aufwändigen Sequenzierungsverfahren, Ent-

wicklung neuer Möglichkeiten der Stabilisierung von Patientenproben vor Eingang in das Labor sowie ein inzwischen von unserem Labor weltweit patentiertes Verfahren zur Quantifizierung und Qualitätskontrolle der Mikrobiomuntersuchung war es 2017 möglich, erstmals in Europa die Akkreditierung durch Regierungsbehörden für die Mikrobiomuntersuchung als medizinische Diagnostik für Patienten zu erhalten. Das Regensburger Mikrobiolabor ist seit 2014 Qualitätsringversuchszentrum für Deutschland und andere europäische Länder (Österreich, Schweiz, Norwegen).

Wissenschaftlicher Schwerpunkt unserer Untersuchungen ist die bidirektionale Wechselwirkung zwischen Immunsystem und dem Mikrobiom, wobei von Darmepithel- und Immunzellen gebildete antibakterielle Proteine im Mittelpunkt der durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Forschungsprojekte stehen. In enger Zusammenarbeit mit klinischen Kollegen werden darüber hinaus z. B. die Einflüsse des Darmmikrobioms auf die Graft-versus-Host (Gewebe-gegen-Wirt) Erkrankung nach Stammzelltransplantation bei Patienten mit Leukämien oder Lymphomen (Kooperation mit Prof. Ernst Holler, Medizinische Klinik 3 des Universitätsklinikums Regensburg), auf die Therapie von Depressionen (Kooperation mit Prof. Rainer Rupprecht, Leiter der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg) und auf die frühkindliche Entwicklung im Rahmen der Regensburger Neugeborenen-Kohorte KUNO-Kids (Leiter Prof. Michael Kabesch, Klinik und

Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Hedwig, Regensburg) untersucht.

Ausblick

Die zahlreichen, häufig unerwarteten Befunde, die Zusammenhänge zwischen verschiedensten Erkrankungen des Menschen und der Mikrobiota nahelegen, sind weltweit Motivation für die Entwicklung neuer Therapien zu gezielten Veränderungen des Mikrobioms. Mögliche Ansatzpunkte sind (i) der Einsatz von Wirkstoffen, die die Darmbakterien in Vermehrung oder Aktivität beeinflussen (Präbiotika), (ii) die Behandlung mit gezielt ausgewählten, lebenden Bakterien (Präbiotika), (iii) der Transfer von Darmbakterien (Mikrobiota) von gesunden Spendern sowie (iv) die Verabreichung von neuen Pharmaka, die gezielt bakterielle Enzyme und Stoffwechselwege blockieren („drugging the microbiome“).

Die Mikrobiomforschung steht immer noch am Anfang. Detailzusammenhänge mit Erkrankungen sind oft unklar, die intestinalen Mikroorganismen sind zum größten Teil bis heute im Labor nicht anzüchtbar, es steht noch keine ausreichend standardisierte Routinediagnostik zur Verfügung und vermutlich müssen auch Rückschläge verkraftet werden. Dennoch: Die Mikrobiomdiagnostik und -therapie sind relevante, hochattraktive Bausteine der personalisierten Medizin des 21. Jahrhunderts. Unser Ziel ist es, an der Universität Regensburg auch weiterhin interessante Beiträge zu diesem relativ jungen Forschungsfeld zu leisten.

Literatur

- J. Qin, R. Li, J. Raes, M. Arumugam, K. S. Burgdorf, C. Manichanh, T. Nielsen, N. Pons, F. Levenez, T. Yamada, D. R. Mende, J. Li, J. Xu, S. Li, D. Li, J. Cao, B. Wang, H. Liang, H. Zheng, Y. Xie, J. Tap, P. Lepage, M. Bertalan, J. M. Batto, T. Hansen, D. Le Paslier, A. Linneberg, H. B. Nielsen, E. Pelletier, P. Renault, T. Sicheritz-Ponten, K. Turner, H. Zhu, C. Yu, S. Li, M. Jian, Y. Zhou, Y. Li, X. Zhang, S. Li, N. Qin, H. Yang, J. Wang, S. Brunak, J. Doré, F. Guarner, K. Kristiansen, O. Pedersen, J. Parkhill, J. Weissenbach; MetaHIT Consortium, P. Bork, S. D. Ehrlich, J. Wang et al., A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): S. 59–65.
- C. A. Lozupone, J. I. Stombaugh, J. I. Gordon, J. K. Jansson, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 2012, 489 (7415): S. 220–230.
- T. Vatanen, A. D. Kostic, E. d’Hennezel, H. Siljander, E. A. Franzosa, M. Yassour, R. Kolde, H. Vlamakis, T. D. Arthur, A. M. Hämäläinen, A. Peet, V. Tillmann, R. Uibo, S. Mokurov, N. Dorshakova, J. Ilonen, S. M. Virtanen, S. J. Szabo, J. A. Porter, H. Lähdesmäki, C. Huttenhower, D. Gevers, T. W. Cullen, M. Knip; DIABIMMUNE Study Group, R. J. Xavier et al., Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*. 2016, 165(4): S. 842–853.
- P. Zheng, B. Zeng, C. Zhou, M. Liu, Z. Fang, X. Xu, L. Zeng, J. Chen, S. Fan, X. Du, X. Zhang, D. Yang, Y. Yang, H. Meng, W. Li, N. D. Melgiri, J. Licinio, H. Wei, P. Xie, Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host’s metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016, 21(6): S. 786–796.
- A. Hiergeist, U. Reischl, Priority Program 1656, Intestinal Microbiota Consortium/ quality assessment participants, A. Gessner, Multicenter quality assessment of 16S ribosomal DNA-sequencing for microbiome analyses reveals high inter-center variability. *Int J Med Microbiol*. 2016, 306(5): S. 334–342.



© Privat

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. **André Gessner**, geb. 1961 in Bremen, Studium der Medizin und Molekularbiologie an der Universität Hamburg, Promotionen 1989 und 1993, Facharzt für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie 1996, Habilitation an der FAU Erlangen 1997, Forschungsaufenthalt UCSF, San Francisco, USA 2001, Fachimmunologe 2002, C3-Professor für Medizinische Mikrobiologie an der FAU Erlangen 2003, seit 2010 W3 Professor (Lehrstuhl) und Leiter des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an der Universität Regensburg, seit 2015 Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät.

Forschungsschwerpunkte: Infektionsimmunologie, Mikrobiom.