



# Blick in die Wissenschaft 37

Forschungsmagazin der Universität Regensburg

## Immuntherapie gegen Leukämie und Lymphome

Regensburger Mediziner zum neuen  
Sonderforschungsbereich **TR 221:**  
**Leben für Leukämie- und Lymphompatienten**

**Krebsimmuntherapie auf dem Vormarsch**

**Immunregulation nach Transplantation**

**Darmflora und Stammzelltransplantation**

Rupert M. Scheule hinterfragt  
**klinische Fallberatungen**

Veronica Egger kann **Riechen Sehen**

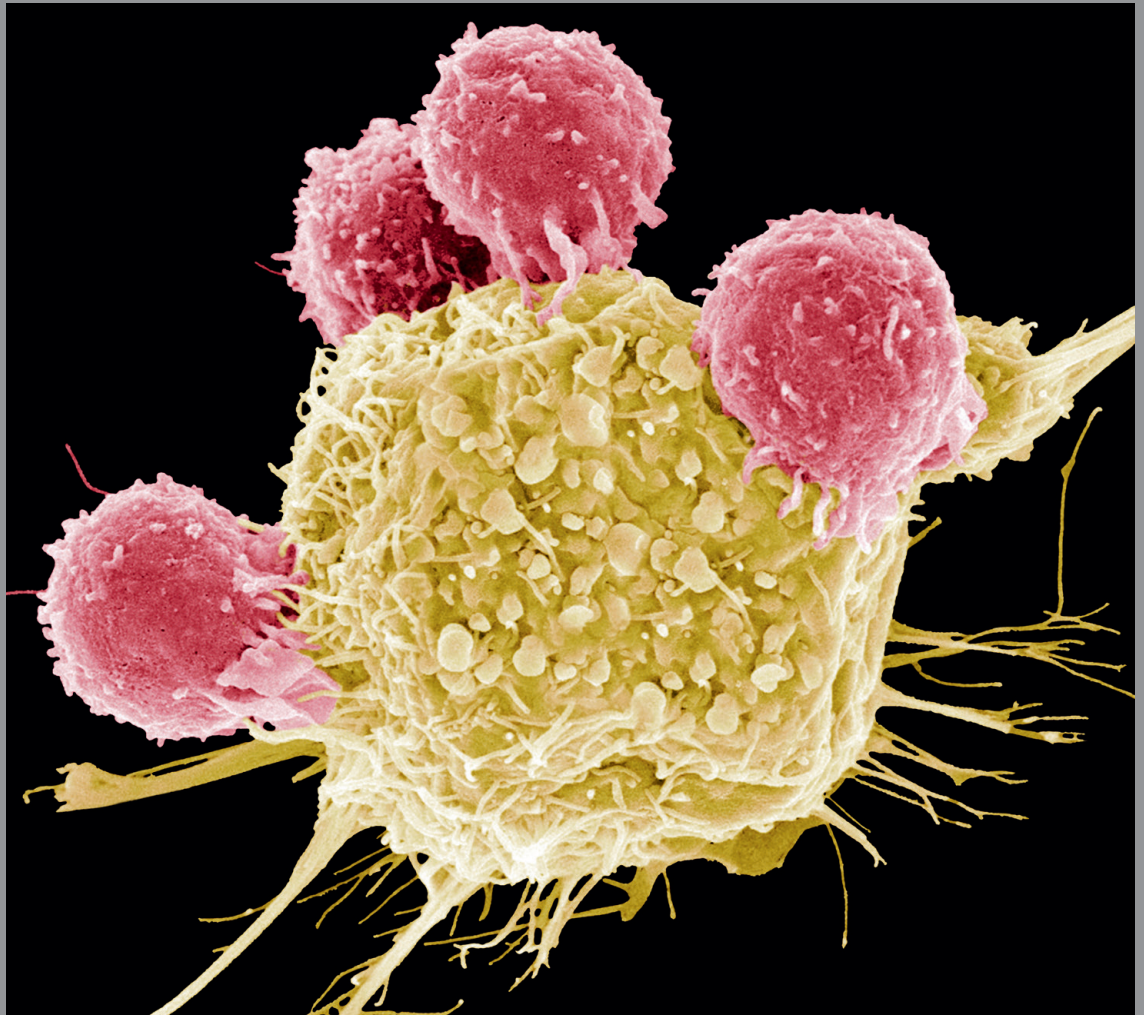
Ferdinand Evers und Klaus Richter zu  
**Hofstadters Schmetterling**

**Special:** Der weltberühmte Physiker  
im persönlichen Interview

**Mit Spotlights von**

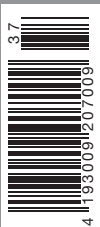
Jürgen Heinze zu **Ameisen aus der  
Karibik** und

Christoph Wagner zu **Sigmar Polke**



© Steve Gschmeissner/Science Photo Library

Heft 37 | 27. Jahrgang 2018 | € 7,00 | ISSN 0942-928-X





ZWEI ERFOLGREICHE INNOVATIONSZENTREN **MADE IN REGENSBURG**

# FREIRAUM FÜR DURCHSTARTER

30.000 m<sup>2</sup> Nutzfläche | über 100 Mieter | über 1.000 Mitarbeiter | über 100 Gründungen |  
 moderne Büroräume | hochwertige Labore | Werkstattflächen | hohe technische Infrastruktur |  
 Forschungsflächen | flexible Mieteinheiten | direkt am Uni-Campus mit 33.000 Studenten |  
 Gründerbetreuung | internationales Standortmarketing | Konferenzräume (auch für Externe) |  
 eigene KITA |



BIOTECHNOLOGIE | MEDIZINTECHNIK  
 PHARMA | ANALYTIK | GESUNDHEIT

INFORMATIONSTECHNOLOGIE | MASCHINENBAU  
 SENSORIK | ENERGIETECHNIK | OPTIK

Zwei Unternehmen der Stadt Regensburg

**BIOPARK**  
 REGENSBURG G M B H  
[www.biopark-regensburg.de](http://www.biopark-regensburg.de)

**TECHBASE**  
 REGENSBURG  
[www.techbase.de](http://www.techbase.de)

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

ISSN 0942-928-X

Heft 37

27. 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**

Dr. phil. Tanja Wagensohn

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 € 7,00**

**Jahresabonnement**

bei zwei Ausgaben pro Jahr

**€ 10,00 / ermäßigt € 9,00**

für Schüler, Studierende 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.

Emily Whitehead ist berühmt. Wer aktuelle Fotos recherchiert, findet ein junges Mädchen, gerade mal 12 Jahre alt, frischer Teint, leuchtende Augen, offen, lebenslustig. Niemand käme auf die Idee, dass Emily vor sechs Jahren akut um ihr Leben kämpfen musste. Eine neue Krebsimmuntherapie hat ihr junges Leben gerettet.

Das Wissenschaftsmagazin Science titelt in der Dezember-Ausgabe 2013: „Krebsimmuntherapie – Durchbruch des Jahres“ und weiter „T cells on attack“. Emily verdankt ihr Leben ihren Immunzellen (T-Zellen), die im Labor gezielt zur Bekämpfung von Leukämiezellen verändert wurden. „T cells on attack“ umschreibt gleich mehrere Phänomene: (i) Fundamental neue Ansatzpunkte in der Krebstherapie; (ii) die Eliminierung von Krebszellen durch neu programmierte T-Zellen (s. Titelbild); (iii) aber auch Über- und Fehlreaktionen des veränderten Immunsystems, die noch schwer zu prognostizieren und kontrollieren sind.

Die Medizinische Fakultät der Universität Regensburg (UR) hat rechtzeitig die Weichen gestellt, um die Krebsimmuntherapie international wettbewerbsfähig mit zu gestalten. Mehrere klinische, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte Forschergruppen haben dieses Thema stabil in Regensburg verankert. Das neue Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie wird mit drei in der Universität integrierten Lehrstühlen eine nachhaltig erfolgreiche Grundlagenforschung sicherstellen. Und das auf dem Klinikcampus angesiedelte José-Carreras-Centrum bietet mit der arzneimittelgerechten Anreicherung und Programmierung von Immunzellen beste Voraussetzungen für die Translation neuer Erkenntnisse in die Klinik.

Gemeinsam mit den Einrichtungen des Universitätsklinikums Regensburg und ergänzt durch ausgesuchte Teams der Universitäten Erlangen und Würzburg gelang nun unter Regensburger Federführung die Akquise eines von der DFG geförderten Sonderforschungsbereiches (SFB). Im Fokus dieses von Wolfgang Herr, Klinik für Innere Medizin III, koordinierten SFB stehen bislang ungelöste Herausforderungen bei der Immunzelltherapie von Leukämie- und Lymphompatienten. Der neue SFB sowie einige an der hiesigen Universität bearbeitete Fragestellungen werden in dieser Ausgabe vorgestellt.



© UR/Roswitha Kerzörfer

Ein weiterer Themenfokus dieser Ausgabe: Ein Portrait des Physikers und Pulitzer-Preisträgers Douglas Hofstadter, dem 1974 als Doktorand während eines Gastaufenthaltes an der UR erstmals die Berechnung des Energiespektrums von Kristallelektronen in einem Magnetfeld gelang, heute berühmt als „Hofstadter Butterfly“. Anschaulich stellen Ferdinand Evers und Klaus Richter, Institut für Theoretische Physik, in ihrem Artikel die Bedeutung von „Hofstadters Schmetterling“ in den Kontext der 70er Jahre und zeigen den paradigmatischen Charakter der Doktorarbeit auf. 40 Jahre später, „zurück in Regensburg“, spricht Douglas Hofstadter in einem Interview mit Klaus Richter über seine Erinnerungen, Chopin, künstliche Intelligenz und seine ganz persönliche Metamorphose vom Physiker zum Kognitionswissenschaftler.

Ausgewählte Highlights aus der Moralthologie zur Prinzipienethik in der Medizin und aus den Neurowissenschaften zur Visualisierung des Riechens runden das Spektrum dieser Frühjahrsausgabe ab. Neu eingeführt haben wir mit dieser Edition die Kategorie „Spotlights“ – aktuelle wissenschaftliche Themen in Wort und Bild prägnant für Sie aufbereitet.

Ralf Wagner  
(Redaktionsleitung)

# Inhalt

**Der neue Sonderforschungsbereich TR 221:  
Leben für Leukämie- und Lymphompatienten**  
*Wolfgang Herr*

3

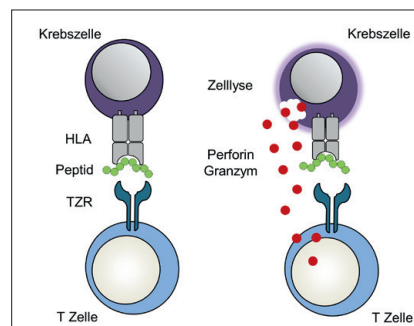


**Krebsimmuntherapie auf dem Vormarsch**  
*Sebastian Klobuch, Philipp Beckhove, Simone Thomas*

6

**Immunregulation nach Transplantation**  
*Matthias Edinger, Petra Hoffmann, Michael Rehli, Markus Feuerer*

11



**Darmflora und Stammzelltransplantation**  
*Daniela Weber, André Gessner, Ernst Holler*

15

**„Manni ohne Mantel“**  
*Rupert M. Scheule*

21

**SPOTLIGHT**  
**Die Kolonie der geklonten Arbeiterinnen ...**  
*Jürgen Heinze*

26



**Riechen Sehen**  
*Veronica Egger*

27



**Hofstadters Schmetterling**  
*Ferdinand Evers, Klaus Richter*

34

**INTERVIEW**  
**Douglas Hofstadter (zurück) in Regensburg**  
*Klaus Richter*

38



**SPOTLIGHT**  
**Sigmar Polke und die Metaphysik der wissenschaftlichen Bilder**  
*Christoph Wagner*

45



# Der neue Sonderforschungsbereich TR 221:

## Leben für Leukämie- und Lymphompatienten

Wolfgang Herr

Anfang Januar 2018 hat ein neu eingerichteter Sonderforschungsbereich (SFB) Transregio 221 (TR 221) von Universität Regensburg (UR) und Universitätsklinikum Regensburg (UKR) seine Arbeit aufgenommen. Im Fokus stehen dabei bislang ungelöste Herausforderungen bei der Therapie von Leukämie- und Lymphompatienten.

### Der klinische Hintergrund des Sonderforschungsbereichs TR 221

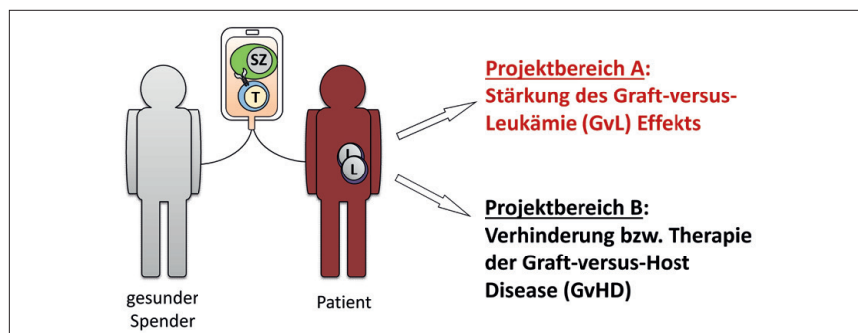
Für Patienten mit einer Leukämie- oder Lymphomkrankung ist die Chemotherapie die wichtigste Behandlungsform. Allerdings bildet sich bei einem Teil der Patienten die Erkrankung trotz Chemotherapie nicht zurück oder sie tritt nach einem ersten Therapieerfolg erneut auf. In vielen Fällen ist dann die „allogene“ Blutstammzelltransplantation, also der Transfer von Blutstammzellen eines gesunden Spenders, die einzige Heilungsmöglichkeit. Deren Wirksamkeit beruht darauf, dass die gesunden Stammzellen die Blutbildung des Patienten ersetzen und die ko-transplantierten bzw. sich aus den Stammzellen entwickelnden Immunzellen des Spenders noch vorhandene Leukämiezellen bzw. Lymphomzellen zerstören. Diese wichtige Leistung des Spenderimmunsystems wird als Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (*graft-versus-leukemia effect*, GvL) bezeichnet. Der GvL-Effekt ist allerdings nicht bei allen Patienten ausreichend stark, um einen Rückfall der Leukämie- oder Lymphomkrankung zu verhindern. Des Weiteren bleiben leider die immunologischen Wirkungen des Spenderimmunsystems nicht immer auf die Bekämpfung der Leukämie- oder Lym-

phomerkrankung beschränkt, sondern sie können sich auch gegen gesundes Körpergewebe des Patienten richten und dann die sogenannte Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (*graft-versus-host disease*, GvHD) verursachen, bei der insbesondere die Haut, die Leber und der Darm angegriffen werden, bei der chronischen Variante dieser Transplantationskomplikation auch zahlreiche andere Körpergewebe.

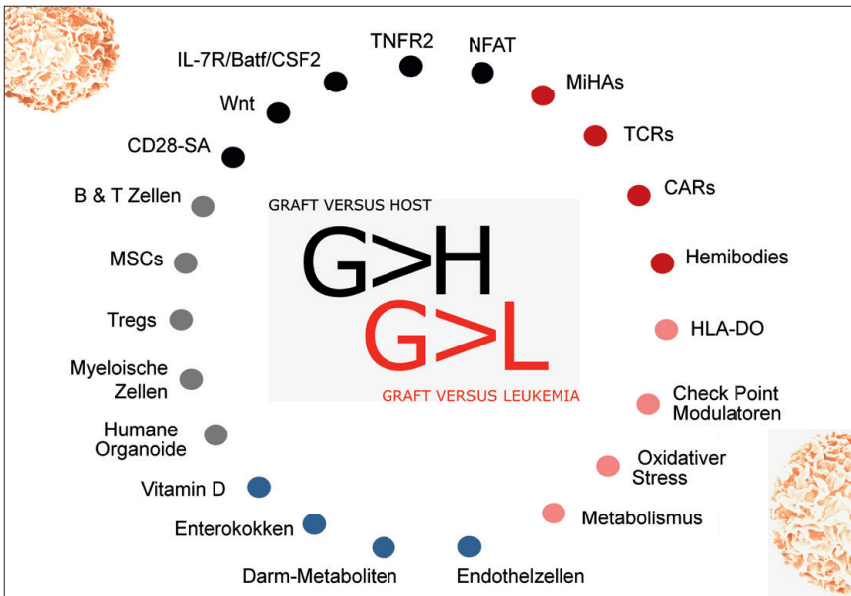
### Die zentralen Ziele des Sonderforschungsbereichs TR 221

Der neue Sonderforschungsbereich mit dem Titel „Steuerung der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie-Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation“ greift die oben genannten Probleme auf und möchte zunächst die komplexen immunologischen Wirkmechanismen der allogenen Blutstammzelltransplantation besser verstehen. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf den T-Zellen,

die als Hauptakteure des spezifischen Immunsystems den GvL-Effekt und die GvHD sehr wesentlich beeinflussen. Mit dem im SFB erlangten Wissen sollen dann durch gezielte Eingriffe in das Spenderimmunsystem zum Einen der GvL-Effekt verstärkt und zum anderen die GvHD vermieden werden [1]. Werden die entwickelten Strategieansätze später klinisch angewendet, sollte sich dies bei den Patienten bemerkbar machen: in einer deutlichen Abnahme der Leukämierückfälle und GvHD-Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. Für diese anspruchsvollen Ziele arbeiten zahlreiche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus der immunmedizinischen Forschung in Regensburg, Erlangen und Würzburg im Rahmen eines SFB Transregio (TR) Forschungsverbunds intensiv zusammen. Im Projektbereich A untersuchen sie innovative Verfahren der Programmierung und Reaktivierung von T-Zellen (z. B. durch gentechnischen Transfer von T-Zell-Rezeptoren und chimären Antigen-Rezeptoren, Einsatz von multi-spezifischen Antikörpern, Immun-Checkpoint-Modulatoren und Minor-



1 Der SFB TR 221 verfolgt die zentralen Ziele, den im Rahmen der allogenen Blutstammzelltransplantation therapeutisch wirksamen Graft-versus-Leukemia-Effekt zu verstärken und die Graft-versus-Host-Erkrankung zu verhindern oder deutlich abzuschwächen. Dies soll durch eine gezielte Modulation bzw. Manipulation des Spenderimmunsystems erreicht werden. SZ: Stammzellen, T: T-Lymphozyten, L: Leukämiezellen. Grafik: Wolfgang Herr



2 Immunmechanismen und Interventionsstrategien, die im SFB TR 221 zur spezifischen Modulation des GvL-Effekts und der GvHD untersucht werden. Die Projekte im Bereich A zielen auf eine Verstärkung des GvL-Effekts durch Entwicklung antigenspezifischer T-Zelltherapien (●) oder durch Methoden zur Verbesserung der antigenunabhängigen Immunzellfunktion (●). Die Projekte im Bereich B untersuchen die der akuten und/oder chronischen GvHD zugrunde liegenden Pathomechanismen. Hierbei analysieren sie spezifische Zellsignalwege (●), immunregulatorische Netzwerke (●) und GvHD-beeinflussende Kofaktoren (●). Starke Synergieeffekte zwischen den Projektbereichen werden dadurch erwartet, dass jede entwickelte Immunmodulations-Strategie innerhalb des SFB-Netzwerks sowohl hinsichtlich des GvL-Effekts als auch der GvHD untersucht wird. Grafik: Wolfgang Herr

histokompatibilitätsantigen-spezifischen T-Zellen) für die gezielte Verstärkung des GvL-Effekts [2].

Als Beispiel werden nachfolgend zu diesem Artikel die Regensburger Projekte A02 (Simone Thomas, Wolfgang Herr) und A05 (Philipp Beckhove) vorgestellt. Im Projektbereich B entwickeln die Wissenschaftler neue Strategien für die effektive Verhinderung oder Behandlung der GvHD durch

die spezifische Modulation von Zellsignalwegen, regulatorischen Netzwerken der angeborenen und erworbenen Immunität sowie von pathogenitätsrelevanten Kofaktoren (z. B. Gewebeentzündungsvorgänge, Mikrobiom-Veränderungen, Vitamin D Metabolismus). Beispielhaft werden nach diesem Artikel die Regensburger Projekte B07 (Petra Hoffmann, Michael Rehli, Matthias Edinger), B08 (Markus Feuerer) und B13

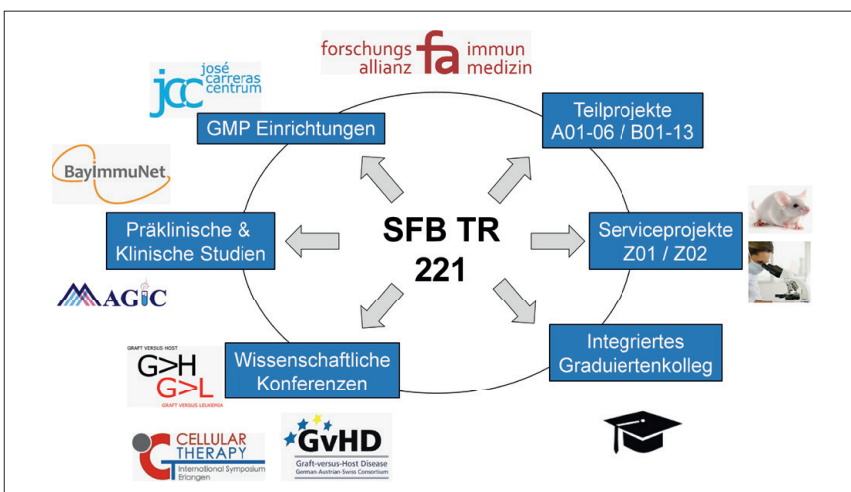
(Daniela Weber, André Gessner und Ernst Holler) erläutert. Die Strategien zur Stärkung des GvL-Effekts werden jeweils hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die GvHD untersucht, während umgekehrt GvHD-supprimierende Interventionen bezüglich ihres Einflusses auf die GvL-Wirkung getestet werden. Erfolgversprechende Strategien dieser grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten sollen mittelfristig in klinischen Studien überprüft werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit der allogenen Blutstammzelltransplantation nachhaltig zu verbessern.

Die wissenschaftlichen Projekte wurden nach einem strengen zweijährigen Auswahlverfahren Ende November 2017 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) außergewöhnlich positiv bewertet und als Sonderforschungsbereich TR 221 der Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg genehmigt. Hierdurch werden in der ersten Förderperiode über einen Zeitraum von vier Jahren insgesamt 15,2 Millionen Euro Forschungsmittel zur Verfügung gestellt, wobei die Universität Regensburg die prestigeträchtige Funktion der koordinierenden Sprecher-Universität übernimmt.

### Der SFB verstärkt die immunmedizinische Forschung in Regensburg

Durch die DFG geförderte SFBs sind langfristig angelegte Forschungseinrichtungen der Hochschulen, in denen Wissenschaftler im Rahmen eines fächerübergreifenden Forschungsprogramms zusammenarbeiten. Sie ermöglichen innovative, anspruchsvolle und aufwendige Forschungsvorhaben durch die Koordination und Konzentration von Personen und Ressourcen in den beteiligten Hochschulen und dienen damit der institutionellen Schwerpunkt- und Strukturbildung.

Am neuen SFB TR 221 sind in Regensburg, Erlangen und Würzburg insgesamt 35 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler als Teilprojektleiter beteiligt. Die Zusammenarbeit dieser drei benachbarten Universitäten auf dem Gebiet der Stammzelltransplantationsforschung ist seit vielen Jahren sehr eng und wird im SFB auf vielen Ebenen noch einmal intensiviert [3]. Mit der Förderung durch die DFG entstehen mehr als 50 Stellen für wissenschaftliches und medizinisch-technisches Personal, ein Graduiertenkolleg für die strukturierte Ausbildung der Doktoranden sowie be-



3 Transregionale Vernetzung und Interaktionen zwischen den immunmedizinischen Forschergruppen der Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg im Bereich der Stammzelltransplantationsforschung. Durch den SFB TR 221 entstehen neue Möglichkeiten der vertieften Kooperation zwischen den Wissenschaftlern. Grafik: Wolfgang Herr



4 Der neue Sonderforschungsbereich zur allogenen Blutstammzelltransplantation vereint Wissenschaftler/-innen der Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg. Das Foto entstand bei der Vorortbegutachtung am UKR im Juli 2017. Foto: UKR / Vincent Schmucker

deutsame Investitionen in die Forschungsinfrastruktur. In Regensburg sind am SFB als Projektleiter beteiligt: Prof. Dr. Philipp Beckhove, Prof. Dr. Matthias Edinger, Prof. Dr. Matthias Evert, Prof. Dr. Markus Feuerer, Prof. Dr. Dr. André Gessner, Prof. Dr. Wolfgang Herr, PD Dr. Petra Hoffmann, Prof. Dr. Ernst Holler, Prof. Dr. Marina Kreutz, Dr. Katrin Peter, Prof. Dr. Michael Rehli, PD Dr. Simone Thomas, Dr. Daniela Weber, Prof. Dr. Daniel Wolff aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III sowie aus den Instituten für Interventionelle Immunologie, Immunologie, Pathologie und Mikrobiologie. Mehrere Projektleiter sind Angehörige des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie (RCI). Über die Bewilligung des SFB haben sich die beteiligten Wissenschaftler der drei Standorte gemeinsam mit den Präsidenten der Universitäten natürlich sehr gefreut. Einige Regensburger SFB-Projektleiter stellen ihr Forschungsgebiet und ihr konkretes Forschungsprojekt in den nachfolgenden Artikeln dieses Zeitschriftenbands exemplarisch vor [4].

### Regensburg als immunmedizinischer Leuchtturm

Die gezielte Manipulation des Immunsystems zur effektiveren Behandlung von bisher nicht heilbaren Krebserkrankungen ist derzeit eines der dominierenden Themen in der Wissenschaftswelt. An der Fakultät für Medizin der UR und am UKR wurden schon frühzeitig die Weichen gestellt, um die Immunmedizin aktiv zu fördern und zu einem klinischen wie auch wissenschaftlichen Schwerpunkt zu entwickeln. So bietet das 2009 in Betrieb genommene José-Carreras-Centrum (JCC) für Somatische Zelltherapie am UKR-Campus mit seinen Reinraumlaboratorien einzigartige infrastrukturelle Voraussetzungen, um Immunzellen für die klinische Anwendung im Patienten separieren und neu programmieren zu können. Das JCC kommt nun auch den Wissenschaftlern des SFB TR 221 zugute. In mehreren weiteren Forschergruppen sowie im Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) wird interdisziplinär an der Entwicklung von innovativen

Immunzelltherapien gearbeitet. Mehrere DFG-geförderte Klinische Forschergruppen (KFO 146, 243, 262) haben das Gebiet der Immunmedizin in Regensburg nachdrücklich verankert und kontinuierlich weiterentwickelt. Besonders erfolgversprechend für die Arbeit der Regensburger Immunmediziner ist dabei die unmittelbare Nähe zu den Patienten, durch die die Forschungsergebnisse schnell in klinische Behandlungskonzepte übertragen werden können.

### Literatur

- James L. M. Ferrara, John E. Levine, Pavan Reddy, Ernst Holler, Graft-versus-host disease. *The Lancet* 373 (2009), S. 1550–1561.
- Anurag K. Singh, Joseph P. McGuirk, Allogeneic stem cell transplantation: A historical and scientific overview. *Cancer Research* 76 (2016), S. 6445–6451.
- Hans-Jochem Kolb, Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 112 (2008), S. 4371–4383.
- Alois Gratwohl, Helen Baldomero, Jakob Passweg, Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe. *Current Opinion in Hematology* 20 (2013), S. 485–493.



© UKR

Prof. Dr. med. **Wolfgang Herr**, Studium der Humanmedizin in Mainz, Tübingen und Jena. 1992 Promotion in Tumorimmunologie an der Medizinischen Klinik I der Universitätsmedizin Mainz, dort Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin (1997), dann Wechsel in die Medizinische Klinik III und Erwerb der Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Onkologie (2002), unterbrochen von Forschungsaufenthalten in Stockholm/Schweden (1993), Pittsburgh/USA (1998–2000) und Seattle/USA (2004). 2002 Habilitation für das Fach Innere Medizin in Mainz und Oberarzt, 2009 W2-Professor und Leiter der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe 183. Seit 2013 Direktor und W3-Professor der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum Regensburg. Seit 2018 Sprecher des SFB TR 221 an den Universitäten Regensburg, Erlangen und Würzburg.

**Forschungsschwerpunkte:** T-Zell-basierte Immuntherapien bei Tumorerkrankungen, akuten Leukämien und Blutstammzelltransplantationen

# Krebsimmuntherapie auf dem Vormarsch

## Stärkung von T-Lymphozyten gegen Leukämien und Lymphome

Sebastian Klobuch, Philipp Beckhove, Simone Thomas

Ein Grundpfeiler der Therapie für Patienten mit Leukämien oder Lymphomerkkrankungen stellt die Chemotherapie dar. Seit wenigen Jahren rückt jedoch ein weiterer Schwerpunkt in den Vordergrund: die Krebsimmuntherapie. Hierbei wird versucht, das Immunsystem – welches natürlicherweise der Bekämpfung von Infektionen dient – gezielt gegen Krebszellen zu richten. Eine besondere und bereits etablierte Form der Immuntherapie ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Hierbei wird neben der gesamten Blutbildung (Hämatopoese) auch das Immunsystem eines gesunden Spenders auf den Patienten übertragen, wodurch das Spenderimmunsystem zur Bekämpfung einer Leukämie- oder Lymphomerkkrankung des Patienten beitragen kann. Neueste Studienergebnisse konnten nun zeigen, dass mit Hilfe einer Gentherapie das Spenderimmunsystem noch gezielter und wirksamer gegen die Krebszellen des Patienten gerichtet werden kann. Diese hoffnungsvollen Ergebnisse beflügeln auch den Forschungsstandort Regensburg, wo sich der neu eingerichtete Sonderforschungsbereich „Steuerung der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie-Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation“ der Verbesserung der Immunreaktion gegen Krebs widmet.

Krebs stellt trotz intensiver Forschungsbemühungen weiterhin die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar. Der allgemein gebräuchliche Begriff „Krebs“ bezeichnet eine bösartige Neubildung von

Zellen, welche im Patienten ungehindert wachsen, zur Verdrängung von gesunden Geweben und letztlich auch zum Tod führen können. Bei einer Leukämie entstehen die bösartigen Zellen im Knochenmark, wo die Zellen der Blutbildung (Hämatopoese) sitzen. Bei einer Lymphomerkkrankung sind dagegen die Zellen der Lymphorgane (Milz und Lymphknoten) betroffen. Ein wichtiger Baustein der Leukämie- und Lymphomtherapie ist die Chemotherapie, die zu einer unspezifischen Abtötung der Krebszellen führt.

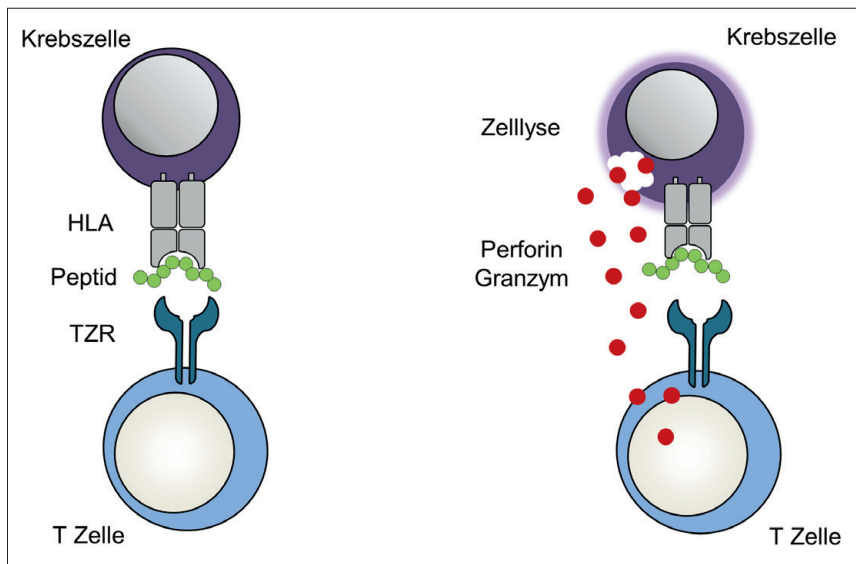
Trotz dieser wirksamen Therapieform ist eine Heilung bei manchen Leukämie- und Lymphom-Patienten nur mit Hilfe einer sogenannten allogenen hämatopoetischen Blutstammzelltransplantation möglich. Hierbei wird mit Hilfe der Transplantation von blutbildenden (hämatopoetischen) Stammzellen auch das Immunsystem des Patienten gegen das eines gesunden Spenders (allogen) ausgetauscht, so dass es zur Bekämpfung der Krebserkrankung beitragen kann.

### Wie das Immunsystem Krebszellen erkennen kann

Bei der Bekämpfung des Immunsystems gegen Krebszellen spielen verschiedene Zelltypen eine Rolle. Im Zentrum des Interesses stehen dabei bestimmte weiße Blutkörperchen – die T-Lymphozyten –, welche als Hauptvermittler der Anti-Tumor-Antwort des Immunsystems gelten. T-Lymphozyten (auch T-Zellen genannt) werden im Thymus zu „reifen“ T-Zellen ge-

schult, die dann in der Lage sind, zwischen gesunden und fremden bzw. veränderten Zellen im Körper zu unterscheiden. Der sogenannte T-Zell-Rezeptor (TZR) auf der Oberfläche von T-Zellen trägt zu dieser Unterscheidungsmöglichkeit wesentlich bei [1]. Der Kontakt zwischen T-Zelle und erkrankter Zelle wird über hochpolymorphe Proteine, die HLA-Moleküle (Humane Leukozyten-Antigene, HLA) hergestellt. Diese HLA-Moleküle kommen auf fast allen Körperzellen vor und bestimmen den individuellen Gewebetyp eines Menschen. Ob eine Zelle als „fremd“ oder verändert von den T-Zellen erkannt wird, bestimmen kurze Proteinbruchstücke (Peptide), die von den HLA-Molekülen an die T-Zellen präsentiert werden und durch den Abbau von Proteinen im Inneren der Zelle entstehen. Hat nun ein Virus eine gesunde Körperzelle befallen oder kommt es zu einer bösartigen Veränderung (z. B. Mutation) in einer Zelle, wird diese von den T-Zellen über die Bindung ihres TZR an die HLA/Peptid-Komplexe der Körperzelle erkannt. Daraufhin wird die T-Zelle aktiviert, die Abwehrstoffe wie Perforin oder Granzym freisetzt, was zur Zerstörung der Zellmembran bzw. Initiierung des programmierten Zelltods (Apoptose) der betroffenen Zelle führt. Ein möglicher Weg, wie Tumorzellen sich vor dem Angriff der T-Zellen schützen können, ist, ihre HLA-Moleküle von der Oberfläche herunter zu regulieren. Des Weiteren können Tumorzellen Signalproteine auf ihrer Oberfläche tragen, die trotz Bindung des TZR an den richtigen HLA/Peptid-Komplex zum Abschalten der T-Zellen führen und damit der Zerstörung durch die T-Zellen entgehen. Ein Beispiel dieser Signalprote-





**1** Erkennung von Krebszellen durch T-Zellen. T-Zellen können mit Hilfe ihres T-Zell-Rezeptors (TZR) fremde Proteinbausteine (Peptide) auf Gewebezellen erkennen. Hierzu müssen die Peptide über HLA-Moleküle an der Zelloberfläche präsentiert werden. Fremde Peptide entstehen beispielsweise durch Mutationen in Krebszellen. Erkennt nun eine T-Zelle über ihren TZR den Peptid-HLA-Komplex („Antigen“) einer kranken Zelle, setzt die T-Zelle Abwehrstoffe (Perforin, Granzym) frei, welche u. a. zur Zerstörung der äußeren Zelloberfläche (Zellmembran) führen. Als Folge stirbt die kranke Gewebezelle ab (Zelllyse). Grafik: Simone Thomas

ine ist PD-1 („programmed cell death protein 1“), worüber Tumorzellen sehr effizient eine T-Zellaktivierung verhindern können.

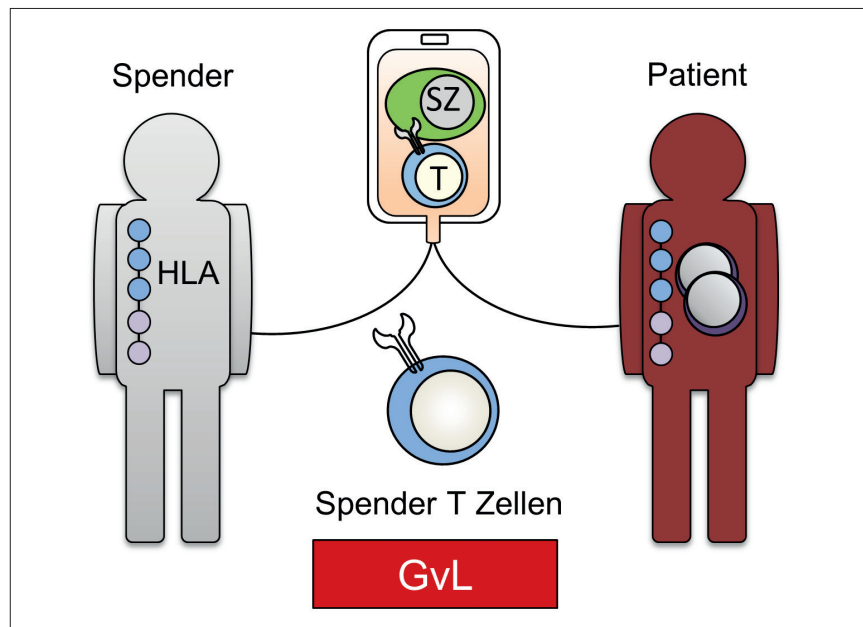
## Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Form der T-Lymphozytentherapie

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden die blutbildenden (hämatopoetischen) Stammzellen des Patienten gegen die eines gesunden Spenders (allogen) ausgetauscht. Die Stammzellen werden von gesunden Familien- oder Fremdspendern gewonnen, die zum Patienten passende HLA-Merkmale auf der Zelloberfläche aufweisen müssen. Die Stammzellen werden dann entweder direkt aus dem Knochenmark gewonnen oder nach Injektion eines Wachstumsfaktors (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, G-CSF) aus dem Knochenmark in das zirkulierende Blut ausgeschwemmt und durch ein spezielles Blutwäsche-Verfahren (Leukapherese) gesammelt [2].

Bevor der Patient die gesunden Stammzellen erhält, aus denen sich dann sämtliche Bestandteile des Bluts – unter anderem die roten und weißen Blutkörperchen sowie die Blutplättchen – bilden, muss er durch eine Vorbehandlung „konditioniert“ werden. Diese Konditionierung besteht

normalerweise aus einer hochdosierten Ganzkörperbestrahlung und/oder Chemotherapie, die die patienteneigene erkrankte Blutbildung zerstört. Aus den transplantierten Stammzellen und den im Transplantat enthaltenen weißen Blutkörperchen, insbe-

sondere den Lymphozyten, entsteht dann das „neue“ Immunsystem des Patienten. Im Patienten erkennen und zerstören Lymphozyten (insbesondere T-Zellen) des „neuen“ Spenderimmunsystems verbliebene Leukämiezellen. Dieser Effekt wird als Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (*graft-versus-leukemia effect*, GvL) bezeichnet und trägt entscheidend dazu bei, das Risiko eines Leukämie- oder Lymphomrückfalls zu verringern. Die erwünschte GvL-Reaktivität der T-Zellen wird jedoch leider häufig durch eine unerwünschte Reaktion des Immunsystems begleitet, bei der gesunde Gewebezellen des Patienten (insbesondere Haut, Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts und Leber) von den T-Zellen angegriffen und abgestoßen werden. Diese Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (*graft-versus-host disease*, GvHD) kann zum Tode des Patienten führen und stellt eine der Hauptnebenwirkungen der allogenen Stammzelltransplantation dar. Ein Schwerpunkt weltweiter immuntherapeutischer Forschung liegt daher in der Trennung des gewünschten GvL-Effekts von der unerwünschten GvH-Reaktion und ist auch das Thema des neu gegründeten Sonderforschungsbereichs (SFB) 221 „Steuerung der Transplantat-gegen-Wirt- und Transplantat-gegen-Leukämie-Immunreaktionen nach allogener Stammzelltransplantation“.



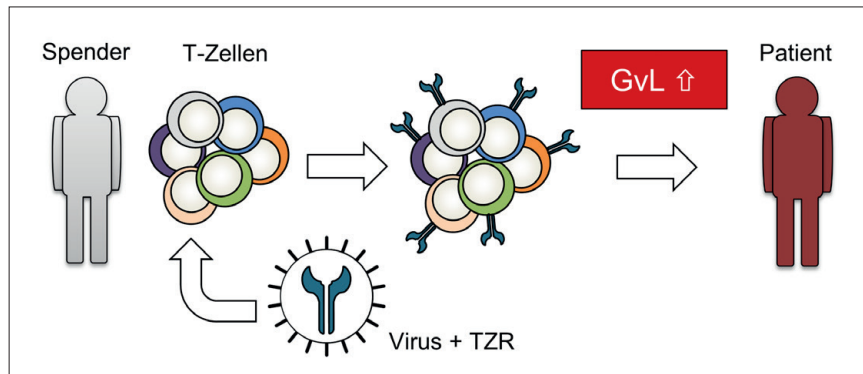
**2** Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation: Einem gesunden Spender, der zum Patienten passende Gewebemerkmale (HLA-Moleküle) trägt, werden Stammzellen entnommen. Diese können entweder direkt aus dem Knochenmark gewonnen oder nach Verabreichung eines Wachstumsfaktors (G-CSF) über eine Blutwäsche gesammelt werden. Nach einer Chemotherapie („Konditionierung“) kann dem Patienten dann das Präparat übertragen werden. Hierbei werden nicht nur Stammzellen übertragen, sondern auch T-Zellen, die bei der Bekämpfung der Leukämie (*graft-versus-leukemia*, GvL) eine wichtige Bedeutung haben. Grafik: Simone Thomas

## T-Zell-Rezeptoren in der Immuntherapie

Ein Teilprojekt innerhalb des SFB 221 beschäftigt sich mit der genetischen Veränderung von T-Zellen durch T-Zell-Rezeptoren (TZR) (Teilprojekt A02, Simone Thomas / Wolfgang Herr). Bei dieser Methode werden zunächst T-Zellen in der Kulturschale generiert, die in der Lage sind, Leukämiezellen zu erkennen und zu zerstören. Idealerweise erkennen diese T-Zellen keine gesunden Körperzellen. Mit Hilfe von molekularbiologischen Methoden ist es möglich, die Gene des TZR dieser T-Zellen zu isolieren und anschließend mit Hilfe von speziellen Trägersystemen (Genvektoren) in T-Zellen eines gesunden Spenders zu übertragen. Hierzu werden die TZR-enthaltenden Genvektoren in bestimmte Viren eingeschleust, die wiederum T-Zellen infizieren und so die TZR-Gene stabil in das Genom der T-Zellen integrieren. Mit Hilfe dieser Technik können T-Zellen eines gesunden Spenders oder auch eines Patienten in Leukämie- oder Lymphom-erkennende T-Zellen umprogrammiert und im Anschluss wie bei einer Blutübertragung dem Patienten verabreicht werden [3].

In den letzten Jahren wurden vor allem in den USA erste klinische Studien mit diesem Verfahren bei Leukämie- und Lymphom-Patienten durchgeführt. Obwohl in den bisher durchgeführten Studien zumeist keine schweren Nebenwirkungen auftraten, ist der TZR-Gentransfer mit Gefahren verbunden. Kommt zum Beispiel das zu erkennende Antigen des TZR nicht nur auf den erkrankten Krebszellen, sondern auch auf gesunden Körperzellen vor, können die TZR-umprogrammierten T-Zellen auch gesunde Körperzellen erkennen und abtöten. Daher beschäftigt sich das Projekt A02 innerhalb des SFB 221 mit der Entwicklung eines spezifischen Ein-/Ausschalters, der es erlaubt, die bereits in den Patienten transferten TZR-umprogrammierten T-Zellen in ihrer Funktion ein- und auszuschalten. Somit könnten auch auftretende Nebenwirkungen spezifisch „abgeschaltet“ werden.

Da genetische Veränderungen einer Zelle darüber hinaus mit weiteren Nebenwirkungen assoziiert sein können, unterliegen TZR-Gentherapien sehr strengen Vorgaben durch die zuständigen Behörden. Weiterhin ist der Suche nach einem TZR, welcher spezifisch nur Leukämie- und/oder Lymphomzellen erkennt, sehr aufwendig. Ein Nachteil dieser aufwendigen Suche



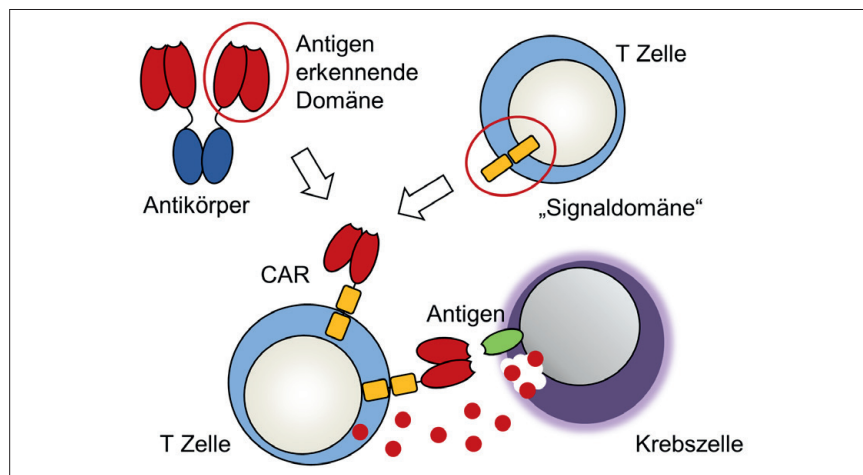
3 Transfer von Tumorantigen-spezifischen TZR in T-Zellen: Mit Hilfe von molekular- und zellbiologischen Methoden kann ein Tumorantigen-spezifischer TZR über Trägersysteme (Vektoren) in spezielle Viren eingeschleust werden. Diese TZR-tragenden „Shuttle“-Viren können nun T-Zellen eines gesunden Spenders oder Krebspatienten infizieren und den TZR freigeben, so dass dieser an der Zelloberfläche exprimiert wird. Diese „umprogrammierten“ T-Zellen können anschließend einem Krebspatienten infundiert werden und so den GvL-Effekt stärken. Grafik: Simone Thomas

ist, dass der TZR sein Antigen nur in Zusammenhang mit einem bestimmten HLA erkennt (HLA-Restriktion). Deshalb können bei der Gentherapie mit TZR nur Patienten mit dem zum TZR passenden HLA-Merkmal behandelt werden, was den klinischen Einsatz dieser Therapie einschränkt.

## Chimäre Antigenrezeptoren erkennen ihr Antigen HLA-unabhängig

Um möglichst viele Patienten mit einem Leukämie- oder Lymphom-erkennenden Rezeptor behandeln zu können und die

Abhängigkeit von einem bestimmten HLA-Merkmal zu umgehen, wurden in den letzten Jahren aufbauend auf Antikörpern sogenannte chimäre Antigenrezeptoren (CAR) entwickelt. Antikörper sind immunologisch aktive Proteine, die von sogenannten B-Lymphozyten (B-Zellen) produziert und in Gewebeflüssigkeiten abgegeben werden. Vergleichbar zum TZR erkennt jeder Antikörper nur ein ganz bestimmtes Antigen, welches im Falle von Antikörpern in der Regel als intaktes Protein an der Oberfläche von Zellen präsentiert wird. Erkennt nun ein Antikörper sein passendes Antigen (beispielsweise auf infizierten Gewebezellen oder Krebszellen), wird diese



4 Aufbau von chimären Antigenrezeptoren. Zur Herstellung chimärer Antigenrezeptoren (CAR) werden mit Hilfe gentechnologischer Verfahren die Antigen-erkennenden Domänen eines Antikörpers zu sogenannten Signaldomänen (aus T-Zellen stammend) fusioniert. Dieser „chimäre“ – aus unterschiedlichen Molekülen aufgebaute – Antigenrezeptor kann dann in T-Zellen eingeschleust werden. Die Signaldomänen im CAR sind sowohl für die Expression des CAR an der T-Zell-Oberfläche als auch für die Aktivierung der T-Zelle notwendig. Erkennt und bindet nun eine CAR-umprogrammierte T-Zelle ihr Antigen auf einer Krebszelle, wird die T-Zelle aktiviert und gibt Abwehrstoffe (Perforin, Granzym) frei, die schließlich die Zerstörung der Krebszelle induzieren. Grafik: Simone Thomas

Zelle durch die Bindung des Antikörpers für weitere Zellen („Fresszellen“) des Immunsystems sichtbar gemacht und schließlich von diesen eliminiert. Im letzten Jahrzehnt ist es der Forschung mittels gentechnischer Verfahren gelungen, eine Vielzahl von Antikörpern gegen Krebsantigene herzustellen, die den Erfolg der Therapie vor allem von Lymphomerkrankungen wesentlich verbessern konnten [4].

Um Antikörper – die normalerweise von den B-Zellen in Gewebeflüssigkeiten ausgeschüttet werden – auch für die Umprogrammierung von T-Zellen nutzen zu können, wurden in den letzten Jahren sogenannte chimäre Antigenrezeptoren (CAR) entwickelt. Diese bestehen aus den Antigen-erkennenden Anteilen eines Antikörpers, welche zu einer „Signaldomäne“ fusioniert werden, die unter anderem für die Verankerung des CAR in der T-Zelle notwendig ist. Da Antikörper normalerweise T-Zellen nicht aktivieren können, ist eine weitere außerordentlich wichtige Funktion der Signaldomäne eines CAR die Aktivierung der T-Zellen. Die Einschleusung der genetischen Sequenz eines CAR funktioniert analog zum TZR-Gentransfer. Bindet nun der CAR sein Antigen auf der Krebszelle, kommt es zur Aktivierung der T-Zelle und zur Zerstörung der Krebszelle. Anders als TZR erkennen CAR ihr Antigen HLA-unabhängig und können so bei einer Vielzahl von Patienten eingesetzt werden.

Ein vielversprechendes Antigen für eine CAR Therapie ist CD19, welches auf gesunden B-Lymphozyten, aber auch auf bestimmten Leukämien (akute und chronische lymphatische Leukämie) und Lymphomen (B-Zell-Lymphomen) vorkommt. In ersten klinischen Studien mit CAR-umprogrammierten CD19-spezifischen T-Zellen konnten beeindruckend hohe Ansprechraten bei Patienten mit Leukämie- und Lymphomrückfällen beobachtet werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde diese Therapie in den USA kürzlich als offizielles Medikament zugelassen, darf jedoch nur in speziellen Zelltherapiezentren verabreicht werden.

Ein Vorteil gegenüber der Therapie mit Antikörpern liegt in der möglichen jahrelangen Persistenz von CAR-umprogrammierten T-Zellen im Patienten. Neben der dauerhaften Elimination von Leukämie- oder Lymphomzellen werden jedoch bei der Anwendung von CD19-spezifischen CAR T-Zellen auch gesunde CD19-exprimierende B-Lymphozyten im Patienten eliminiert, die für die Produktion von Anti-

körpern gegen Viren und Bakterien zuständig sind, weshalb die Infektionsabwehr des Patienten geschwächt wird.

Um diese Therapiemöglichkeiten weiter zu verbessern und auch für andere Krebserkrankungen zugänglich zu machen, beschäftigt sich ein weiteres Teilprojekt des SFB 221 mit der Erforschung neuer CAR (Teilprojekt A03, Michael Hudecek / Hermann Einsele).

## Checkpoint-Blockade in der Krebsimmuntherapie

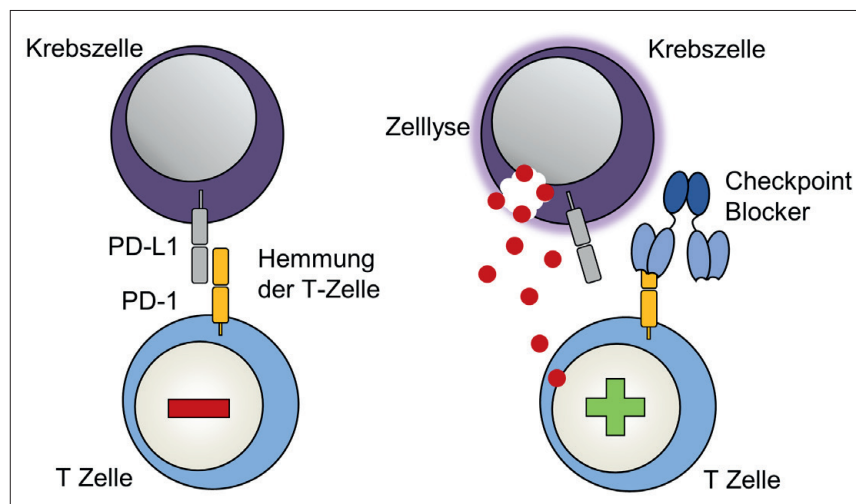
Trotz der genannten wirksamen T-Zelltherapien gelingt es Krebszellen manchmal doch, einer Zerstörung durch das Immunsystem zu entgehen. Krebszellen können bestimmte Signalmoleküle auf ihrer Oberfläche tragen, welche nach Bindung eines entsprechenden Partnermoleküls auf der T-Zelloberfläche der T-Zelle ein Signal vermittelt, die Krebszelle nicht zu töten. Dieser Kontrollmechanismus („Checkpoint“) ist eigentlich ein physiologischer Mechanismus des Körpers, einer Überaktivierung von T-Zellen und somit Autoimmunerkrankungen zu entgehen. Eines dieser Checkpoint-Moleküle, welches vor allem auf T-Zellen exprimiert wird, ist PD-1. Durch Bindung von PD-1 auf der T-Zelle an sein Partnermolekül PD-L1 („programmed death receptor ligand 1“) auf Krebszellen wird die Aktivierung und somit die Elim-

nierung der Krebszelle durch die T-Zelle verhindert [5].

Die Aufdeckung dieses grundsätzlichen Mechanismus von Tumoren, dem Immunsystem zu entkommen, führte zur Entwicklung von Antikörpern, welche die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 blockieren (sogenannte Checkpoint-Blockade). Allein durch die Gabe eines blockierenden Antikörpers gegen PD-1 konnten so in den vergangenen Jahren beeindruckende Therapieergebnisse bei zahlreichen Krebserkrankungen erzielt werden (z. B. schwarzer Hautkrebs, Lungenkrebs, Lymphome), so dass diese Therapieform heute zur Standardtherapie vieler Krebsarten zählt. Auch nach einer allogenen Stammzelltransplantation wurden einzelne Patientengruppen beschrieben, die von einer Checkpoint-Blockade-Therapie profitierten.

Eine zentrale Nebenwirkung ergibt sich aus der physiologischen Rolle von PD-1 und PD-L1. Da hierüber eine Überaktivierung des Immunsystems verhindert werden soll, kann es unter der Therapie mit Checkpoint-Blockern zur Aktivierung von T-Zellen gegen gesunde Gewebe kommen. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen können beispielsweise Entzündungen des Darms, der Haut oder der Schilddrüse auftreten.

PD-1/PD-L1 ist nur ein Beispiel für eine Reihe von Checkpoint-Molekülen, die zur Regulation und Kontrolle des Immunsystems beitragen. Da der Kontrollmechanismus über PD-1/PD-L1 vermutlich nur eine untergeordnete Rolle bei der Immun-



5 Aktivierung von T-Zellen durch Checkpoint-Blockade: Krebszellen können der Zerstörung durch T-Zellen entkommen, indem sie sogenannte Checkpoint-Moleküle auf ihrer Oberfläche tragen, welche normalerweise eine Überaktivierung des Immunsystems verhindern. Bindet z. B. das auf Krebszellen vorkommende PD-L1 an das von T-Zellen exprimierte PD-1, erhalten die T-Zellen ein Abschaltungssignal. Wird nun ein Antikörper („Checkpoint-Blocker“) hinzugegeben, welcher die Bindung zwischen PD-1 und PD-L1 blockiert, kann kein Abschaltungssignal an die T-Zelle weitergeleitet werden, und die T-Zelle kann die Krebszelle zerstören. Grafik: Simone Thomas

abwehr gegen Leukämiezellen spielt, beschäftigt sich das Teilprojekt A05 (Philipp Beckhove) des SFB 221 mit der Aufdeckung möglicher weiterer Immuncheckpoints. Die Entdeckung neuer Checkpoints und die Entwicklung spezifischer Checkpoint-Therapien könnten die Therapiemöglichkeiten für Leukämie- und Lymphom-Patienten vor oder nach einer allogenen Stammzelltransplantation zukünftig weiter verbessern. Auch die Wirksamkeit einer Kombination aus Checkpoint-Blocker und CAR-umpro-

grammierten T-Zellen wird zurzeit in ersten klinischen Studien an Patienten mit Krebserkrankungen erprobt.

### Ausblick

Krebsimmuntherapien haben das Potenzial, die Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen nachhaltig zu revolutionieren. Auch am Standort Regensburg haben Patienten bereits die Möglichkeit,

von innovativen Immuntherapien mit genetisch veränderten T-Zellen zu profitieren. Darüber hinaus arbeiten Forscher und Ärzte im neu gegründeten Sonderforschungsbereich sowie im Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie (RCI) gemeinsam daran, hoffnungsvolle neue Immuntherapien zu entwickeln und in die klinische Anwendung zu überführen. Insgesamt wollen wir dazu beitragen, Patienten mit Krebserkrankungen noch besser und nachhaltiger behandeln zu können.



© UKR / Johannes Beutler

Dr. med. **Sebastian Klobuch**, geb. 1985 in Wiesbaden, 2005–2013 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2013 Promotion mit summa cum laude an der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Seit 2013 Assistenzarzt an der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Regensburg.

**Forschungsschwerpunkt:** T-Zell-Immunologie und T-Zell-Immuntherapien

Prof. Dr. **Philipp Beckhove**, geb. 1969 in Freiburg im Breisgau. Studium der Humanmedizin in Hamburg und Heidelberg und Promotion an der Universität Heidelberg. Weiterbildung im Fach Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie und Aufbau einer Forschungsabteilung zum Thema „Translationale Immunologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ). Seit 2015 Inhaber des Lehrstuhls für Interventionelle Immunologie der Universität Regensburg und geschäftsführender Direktor des RCI (Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie).

**Forschungsschwerpunkte:** Regulation spontaner T-Zellantworten gegen Tumore, Tumorimmuntherapie



© UKR / Sarah Rohrer



© UKR / Vincent Schmuckler

PD Dr. med. **Simone Thomas**, geb. 1977 in Zell/Mosel, 1998–2004 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2005 Promotion an der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz, dort Ausbildung zur Fachärztin für Innere Medizin (2011) sowie Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie (2013). Seit 2013 Oberärztin an der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Regensburg, Leiterin der Forschergruppe „Allogene Lymphozytentherapie“ am Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie. 2016 Habilitation im Fach Innere Medizin in Regensburg.

**Forschungsschwerpunkte:** T-Zell- sowie TZR- und CAR-basierte Immuntherapien bei Krebserkrankungen, T-Zell-Rezeptoren, Stammzelltransplantation



# Immunregulation nach Transplantation:

## Physiologische Mechanismen zur Vermeidung oder Therapie von Transplantationskomplika­tionen

Matthias Edinger, Petra Hoffmann, Michael Rehli, Markus Feuerer

Das adaptive Immunsystem nutzt komplexe Netzwerke zur Induktion einer spezifischen Immunantwort und zur Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses. Ähnlich komplex sind allerdings auch die Mechanismen zur Beendigung einer Immunantwort und zur Vermeidung von Immunreaktionen gegen eigenes Körpergewebe, die zu Autoimmunerkrankungen führen könnten. Die in diesen Projekten kooperierenden Forscher des Universitätsklinikums Regensburg (UKR) untersuchen deshalb physiologische Mechanismen der Eindämmung oder Beendigung von Immunfunktionen sowie deren Rolle für die Toleranzinduktion nach allogener Stammzelltransplantation. Hierbei konzentrieren sie sich vor allem auf eine spezialisierte Subgruppe von Lymphozyten, die für die Kontrolle von Immunfunktionen unter physiologischen Bedingungen von zentraler Bedeutung sind und nach neueren Erkenntnissen auch zur Organreparatur nach physikalischen oder immunologischen Schädigungen beitragen. Ziel ist es, die regulatorische/suppressive Funktion des Immunsystems besser verstehen zu lernen und diese Mechanismen zur Vermeidung oder Therapie von Transplantationskomplika­tionen zu nutzen.

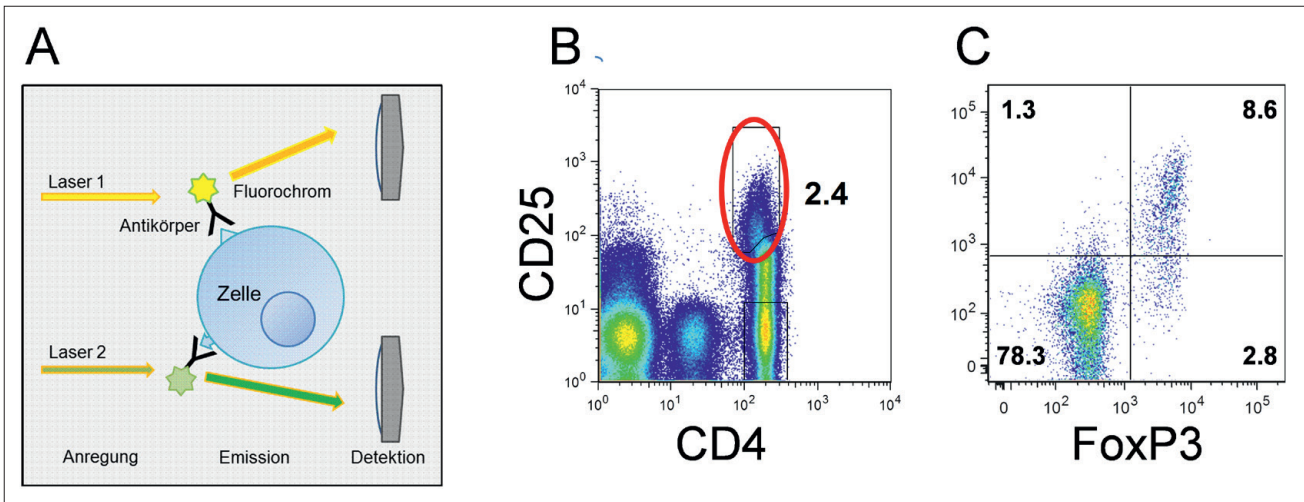
Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) bietet eine Heilungsmöglichkeit für viele Leukämie- und Lymphompatienten, die andernfalls nur geringe oder keine Heilungschancen haben. Darüber hinaus können angeborene oder erworbene nicht-maligne Erkrankungen der Blutbil-

dung sowie schwerwiegende Immundefekte damit wirksam therapiert werden. Für den Erfolg der SZT ist nicht nur der Ersatz der erkrankten Stammzellen durch die blutbildenden Zellen gesunder Spender entscheidend, sondern auch die Immunreaktion mit-transplantierte Immunzellen, insbesondere die von T-Lymphozyten des Spenders. T-Lymphozyten sind unter physiologischen Bedingungen u. a. für die Erkennung und Heilung von Virusinfektionen erforderlich, nach Transplantation unterstützen sie zusätzlich das Anwachsen der Stammzellen, stärken die Immunfunktion nach Transplantation, vor allem aber zerstören sie verbliebene Leukämie- und Lymphomzellen und verhindern damit einen Rückfall der zugrundeliegenden Erkrankung. Leider bleibt diese Immunreaktion oft nicht auf maligne Zellen beschränkt, so dass Spender-Lymphozyten auch solide Organe wie die Haut, die Leber oder den Darm des Patienten angreifen können. Diese fehlgeleitete Transplantationsreaktion wird Spender-gegen-Wirt-Reaktion (*graft-versus-host disease*, GvHD) genannt und ist in ihrer schweren Form eine lebensbedrohliche Komplikation dieses Therapieverfahrens.

1995 beschrieben Shimon Sakaguchi und Mitarbeiter eine Subgruppe von Lymphozyten, die das Oberflächenmolekül CD4 (CD4+ T-Lymphozyten) trägt und anders als andere Lymphozyten den Rezeptor (CD25) für das Zytokin IL-2 (zentraler Botenstoff zur Kommunikation zwischen Immunzellen) konstitutiv auf der Zelloberfläche präsentiert. Diese Lymphozytensubpopulation unterscheidet sich auch funktionell von konventionellen T-Lymphozyten,

da sie als hyporesponsiv oder anerg beschrieben wurde, d. h. die Zellen induzieren keine Entzündungsreaktion oder Immunantwort. Im Gegenteil, sie unterdrücken Immunantworten von konventionellen T-Lymphozyten, sobald sie selbst über ihren T-Zell-Rezeptor aktiviert werden. Diese immunsuppressiven Zellen wurden im Verlauf regulatorische T-Zellen (Treg) genannt und ihre Biologie und funktionellen Eigenschaften in den letzten Jahren intensiv erforscht. Es zeigte sich, dass diese Zellpopulation unter physiologischen Bedingungen einen spezifischen Faktor (Transkriptionsfaktor FOXP3) exprimiert, der das genetische Programm für ihre Generierung im Thymus steuert sowie ihre funktionelle Aktivität in sämtlichen Körpergeweben. Mutationen in diesem FOXP3-Gen können zum Funktionsverlust dieser Treg-Zellen führen, wodurch tödliche Autoimmunerkrankungen sowohl in der Maus als auch im Menschen hervorgerufen werden. Durch diese Entdeckung wurde die zentrale Bedeutung von Treg-Zellen für die Eindämmung überschießender Immunreaktionen unter physiologischen Bedingungen definitiv bewiesen und gezeigt, dass sie zur Immunhomöostase (Balance des Immunsystems zwischen der Abwehr von Krankheitserregern und gefährlicher Zerstörung körpereigenen Gewebes) zentral beitragen [1].

Die Forschungsleiter Prof. Dr. Matthias Edinger und PD Dr. Petra Hoffmann wurden bereits kurz nach der Erstbeschreibung dieser Zellpopulation auf deren besonderes Verhalten aufmerksam, und sie untersuchten deren suppressive Funktion im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation. Sie konnten in tierexperimentellen Trans-



**1** Durchflusszytometrischer Nachweis regulatorischer T-Zellen im peripheren Blut gesunder Spender. **a** Die Durchflusszytometrie ermöglicht die Identifizierung einzelner Zellpopulationen anhand der für sie typischen Oberflächenstrukturen. Hierzu werden diese Strukturen mit Antikörpern markiert, die jeweils unterschiedliche Fluoreszenzfarbstoffe tragen. Anschließend werden die Zellen an Lasern vorbeigeführt, wodurch die Farbstoffe angeregt werden und Licht einer definierten Wellenlänge abgeben. Dieses wird von Detektoren registriert, verstärkt, in ein digitales Signal umgewandelt und schließlich am Computer sichtbar gemacht. Jeder Punkt in den Abbildungen B und C stellt somit eine Zelle dar, die anhand ihrer spezifischen Signalkombination identifizierbar ist. **b** Frequenz CD4-positiver, CD25-hoch exprimierender Treg-Zellen unter mononukleären Zellen des peripheren Bluts. **c** Frequenz Foxp3-exprimierender Treg-Zellen unter CD4-positiven T-Zellen. © Originaldaten von Matthias Edinger, Grafik: Matthias Edinger

plantationsstudien, die anfangs an der Stanford University in Kalifornien durchgeführt wurden, erstmals zeigen, dass diese Zellen keine GvHD auslösen können, die durch konventionelle Spender-T-Lymphozyten induzierte GvHD gegen Empfängerewebe aber aktiv unterdrücken (Hoffmann, 2002), ohne deren positive Effekte bezüglich der anti-leukämischen Wirkung komplett zu inhibieren (Edinger, 2003).

Nach dem Wechsel des Forscher-Ehepaares an das Universitätsklinikum Regensburg charakterisierten sie gemeinsam menschliche Treg-Zellen, etablierten zusammen mit Biotech-Firmen Technologien zu deren Isolierung aus dem Blut von Spendern für klinische Anwendungen

(unter sog. *good manufacturing practice*, GMP-Bedingungen) und entwickelten erstmals Methoden zu ihrer Vermehrung *in vitro*. Durch den von der José-Carreras-Leukämie-Stiftung und der EU geförderten Bau des José-Carreras-Centrums für Somatische Zelltherapie [2], dessen wissenschaftlicher Leiter Matthias Edinger ist, wurde es erstmals möglich, hochreine Treg-Zellprodukte für klinische Anwendungen zu isolieren und außerhalb des Körpers zu vermehren. Solche Zellprodukte werden mittlerweile, unterstützt durch die EU und den Freistaat Bayern, in klinischen Studien zur Behandlung sowohl der akuten als auch der chronischen Form der GvHD getestet. In experimentellen Modellen, federführend geleitet

von Petra Hoffmann, wurde kürzlich nachgewiesen, dass solche Spender-Treg-Zellen nicht nur zur Vermeidung der GvHD eingesetzt werden können, sondern auch therapeutisch in der GvHD wirksam sind.

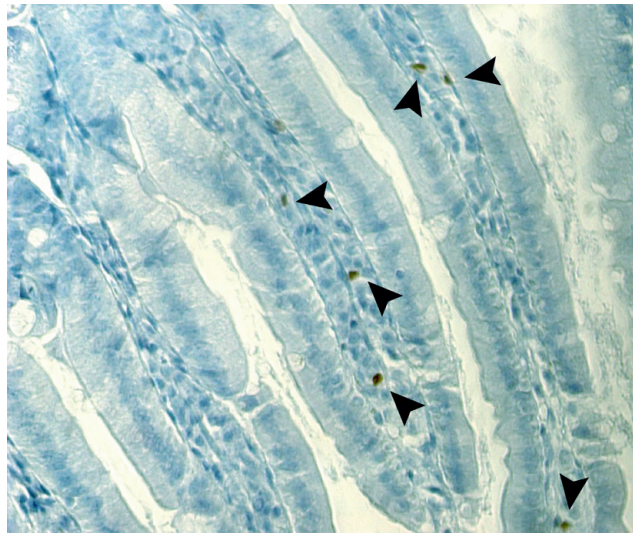
Im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten und neu eingerichteten Sonderforschungsbereiches Transregio 221 (SFB TR 221) soll nun geklärt werden, welche Mechanismen der therapeutischen Wirkung der aus dem Spender gewonnenen Treg-Zellen zugrunde liegen. Hierfür untersucht die Arbeitsgruppe von Petra Hoffmann und Matthias Edinger das Migrationsverhalten von Treg-Zellen nach ihrer Verabreichung in Transplantatempfänger mit und ohne GvHD. Es soll insbesondere untersucht werden, ob die Zellen zunächst in lymphatischen Organen (z. B. Lymphknoten und Milz) aktiviert werden müssen und sich dort vermehren, oder ob ihre Proliferation auch in den GvHD-Zielorganen (Darm, Leber und Haut) stattfindet. Durch moderne molekularbiologische Methoden zur Analyse des T-Zell-Rezeptorrepertoires wird bestimmt, ob die Einwanderung der Treg-Zellen in unterschiedliche



**2** José-Carreras-Centrum für Somatische Zelltherapie (JCC), ein Reinraumlaborgebäude des UKR und Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie zur Herstellung von Zelltherapeutika für klinische Anwendungen. Foto: UKR/JCC

Organe primär durch lokale Entzündungsvorgänge hervorgerufen wird oder ob die Zellen in den jeweiligen Zielorganen spezifische Oberflächenstrukturen (sog. Antigene) erkennen und deshalb gezielt in die Gewebe einwandern. Diese Erkenntnisse sollen im nächsten Schritt dazu genutzt werden, Treg-Zellen genetisch so zu modifizieren, dass sie besser in GvHD-Zielorgane migrieren und/oder ihre Zielstruktur in den Geweben in höherer Frequenz erkennen können.

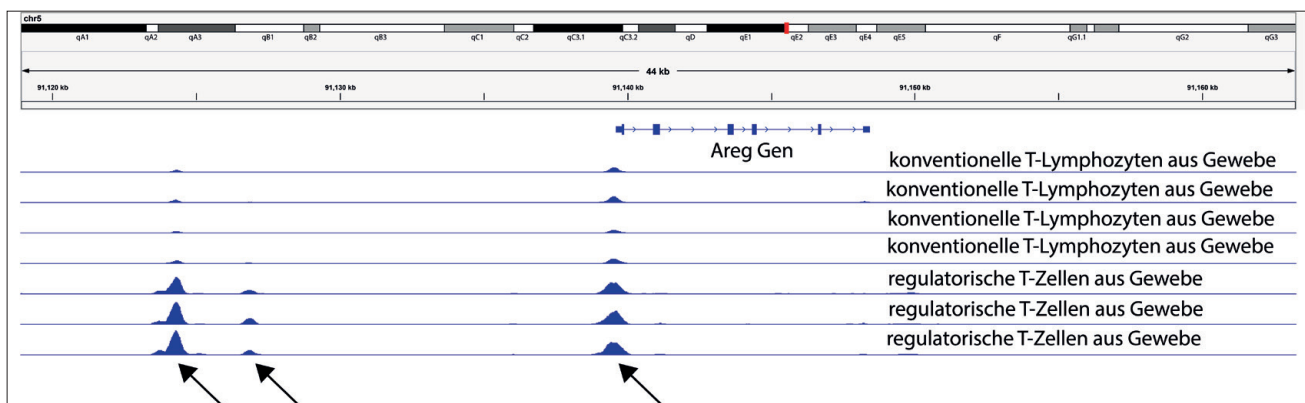
Um die Eigenschaften der regulatorischen T-Zellen und ihre Wirkweise im Empfänger besser zu verstehen, arbeitet die Arbeitsgruppe Hoffmann/Edinger eng mit der Arbeitsgruppe von Michael Rehli zusammen. Seine Arbeitsgruppe hat eine Reihe von Hochdurchsatz-Messmethoden etabliert, die es erlauben, regulatorische und konventionelle T-Zellen bezüglich ihrer genetischen Ausstattung und ihrer funktionellen Programme genau zu charakterisieren. In der Vergangenheit sind aus dieser Kollaboration bereits wichtige Erkenntnisse zu zelltypspezifischen Regulationsmechanismen in T-Zellen gewonnen worden (Schmidl, 2009), wodurch u. a. stabile Subpopulationen regulatorischer T-Zellen identifiziert wurden (Schmidl, 2014). Im Rahmen des SFB TR 221 werden diese Arbeiten zunächst in experimentellen Modellen weitergeführt, wobei vor allem die wesentlichen funktionellen Eigenschaften von Treg-Zellen für die erfolgreiche GvHD-Therapie ermittelt werden. Diese Erkenntnisse sollen dazu dienen, die therapeutischen Zellprodukte weiter zu verbessern, um ihren Einsatz im Patienten so effektiv und zielgerichtet wie möglich zu gestalten.



**3** Histologischer Schnitt durch Dünndarmgewebe mit Nachweis von sog. Zotten des Dünndarms; gewebeständige Treg-Zellen befinden sich im Stützgewebe und sind durch Färbung des für diese Zellen typischen Transkriptionsfaktors Foxp3 dargestellt (braune Punkte, durch schwarze Pfeilspitzen markiert). © Originaldaten von Markus Feuerer, Grafik: Markus Feuerer

Die Arbeitsgruppe von Markus Feuerer untersucht im Rahmen des SFB TR 221, inwieweit spezialisierte Subgruppen von regulatorischen T-Zellen, die im Gewebe ansässig sind, direkt Gewebereparatur induzieren [3]. In Vorarbeiten der Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass Treg-Zellen nicht nur für die Aufrechterhaltung von Immuntoleranz und die Vermeidung von Autoimmunreaktionen bedeutsam sind, sondern dass ein Teil der Zellen in gewebeständige Treg-Zellen differenziert und lokal die Gewebemöiostase und Gewebereparatur unterstützt. So konnte die Arbeitsgruppe z. B. zeigen, dass Treg-Zellen im Fettgewebe wichtig sind, um vor Insulinresistenz und metabolischen Entgleisungen zu schützen (Feuerer, 2009). Im SFB TR 221 untersuchen die Wissenschaftler nun das Potential einer bestimmten Treg-Subpopulation, die kürzlich anhand von epigenetischen Verän-

derungen der DNA-Methylierung (chemische Modifikation der Erbsubstanz) genau charakterisiert werden konnte (Delacher, 2017) [4]. Diese Population ist u. a. durch die Ausschüttung des Proteins Amphiregulin (Areg) gekennzeichnet. Areg bindet an den EGF-Rezeptor (englisch *Epidermal Growth Factor Receptor*), der Wundheilungsprozesse vorantreibt. In Kooperation mit den anderen Arbeitsgruppen des SFB TR 221 untersucht Markus Feuerer nun die Gewebereparaturfunktion solcher gewebeständiger Treg-Zellen in der GvHD nach allogener Stammzelltransplantation. Ziel dieses neuen Forschungsgebietes an der Schnittstelle zwischen Immunologie und Organpathophysiologie ist die Aufklärung von Mechanismen der immunzell-vermittelten Wundheilung, um Transplantationskomplikationen wie die GvHD in Zukunft besser verhindern oder heilen zu können.



**4** Offenes Chromatin von Treg-Zellen aus Geweben im Bereich des Amphiregulin (Areg)-Gens. ATAC-Sequenzierung (*Assay for Transposase-Accessible Chromatin*) ist eine molekularbiologische Technik zur Identifizierung offener Chromatinbereiche. Offenes Chromatin von Promotoren und Enhancern ermöglicht die Bindung von Transkriptionsfaktoren und ist eine Voraussetzung für die Expression von Genen. Dargestellt sind ATAC-Daten von regulatorischen (drei Replikate) und konventionellen CD4+ T-Zellen (vier Replikate) aus dem Fettgewebe. Die Pfeile markieren differenziell offene Regionen im Bereich des Areg-Gens bei Treg-Zellen. © Originaldaten von Markus Feuerer, Grafik: Markus Feuerer

## Literatur

Petra Hoffmann, Jörg Ermann et al., Donor-type CD4+CD25+ regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of Experimental Medicine* 196 (2002), S. 389–399.

Mattias Edinger, Petra Hoffmann et al., CD4+CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nature Medicine* 9 (2003), S. 1144–1150.

Markus Feuerer, Laura Herrero et al., Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature Medicine* 15 (2009), S. 930–939.

Michael Delacher, C.D. Imbusch et al., Genome-wide DNA-methylation landscape defines specialization of regulatory T cells in tissues. *Nature Immunology* 18 (2017), S. 1160–1172.

Christian Schmidl, M. Klug et al., Lineage-specific DNA methylation in T cells correlates with histone methylation and enhancer activity. *Genome Research* 18 (2009), S. 1165–1174.

Christian Schmidl, Leo Hansmann et al., FANTOM consortium. The enhancer and promoter landscape of human regulatory and conventional T-cell subpopulations. *Blood* 123 (2014), S. 68–78.

## Links

RCI Regensburger Centrum für Interventionelle Immunologie, <http://rcii.de/>

José-Carreras-Centrum für Somatische Zelltherapie, <https://www.carreras-centrum.de/>



© privat

Nach ihrem Biologiestudium promovierte PD Dr. **Petra Hoffmann** in Mikrobiologie und Immunologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Stationen ihrer wissenschaftlichen Tätigkeit waren die immunologischen Universitätsinstitute in Freiburg, Edinburgh, Köln und Stanford (USA). 2003 wechselte sie ans Universitätsklinikum Regensburg, wo sie in der Abteilung für Hämatologie & Int. Onkologie sowie am Institut für Immunologie tätig war. Sie habilitierte 2010 und leitet zusammen mit Matthias Edinger eine AG an der Inneren Medizin III, die sich mit zellulären Mechanismen der Immunregulation in der experimentellen und klinischen Stammzelltransplantation beschäftigt. Als Leiterin der zentralen FACS-Facility sowie des Bereichs Forschung & Entwicklung des José-Carreras-Centrums für Somatische Zelltherapie ist sie Mitglied des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie.

Nach seinem Medizinstudium in Freiburg begann Prof. Dr. **Matthias Edinger** 1995 die Facharztzubereitung in der dortigen Klinik für Innere Medizin 1 (Hämatologie & Onkologie). 1999 wechselte er als Postdoktorand an die Abteilung für Stammzelltransplantation der Stanford Universität (USA), wo er wegweisende Arbeiten zur *In Vivo*-Biolumineszenzbildgebung durchgeführt und zusammen mit PD Dr. Petra Hoffmann erstmals die Bedeutung von Treg-Zellen in der allogenen SZT beschrieben hat. Er wechselte 2002 an die Abteilung für Hämatologie und Int. Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg und ist seit 2008 Professor für Molekulare Hämatologie. Als leitender Oberarzt der Inneren Medizin III ist er für Forschung, Lehre & Personal verantwortlich, als wissenschaftlicher Leiter des José-Carreras-Centrums für Somatische Zelltherapie Direktionsmitglied des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie.



© privat



© privat

Nach dem Chemiestudium an der Universität Regensburg hat Prof. Dr. **Michael Rehli** 1996 am Universitätsklinikum Regensburg promoviert und war anschließend mit einem DFG-Stipendium als Postdoktorand an der University of Queensland in Brisbane (Australien). Unterstützt durch ein Emmy-Noether Stipendium etablierte er ab 1999 in der Abteilung für Hämatologie & Int. Onkologie (jetzt Innere Medizin III) eine Arbeitsgruppe, die sich mit Mechanismen der Genregulation in Immunzellen beschäftigt. Er ist langjähriges Mitglied des Internationalen FANTOM-Konsortiums und als Leiter der zentralen OMICS-Facility Mitglied des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie.

Nach seinem Studium der Humanmedizin in Mainz und Heidelberg und der Promotion an der Universität Heidelberg war Prof. Dr. **Markus Feuerer** als Postdoktorand am Deutschen Rheumaforschungszentrum und der Charité Universitätsmedizin in Berlin und von 2004 bis 2009 als Postdoktorand an der Harvard Medical School und dem Joslin Diabetes Center in Boston (USA) tätig. Von Ende 2009 bis 2017 war er Leiter der Forschungsgruppe „Immuntoleranz“ am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Seit 2017 ist er Inhaber des Lehrstuhls für Immunologie an der Universität Regensburg und Mitglied des Direktoriums des Regensburger Centrums für Interventionelle Immunologie.



© privat



# Darmflora und Stammzelltransplantation

## Die Rolle intestinaler Mikrobiota in der Pathogenese der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

Daniela Weber, André Gessner, Ernst Holler

Die akute Graft-versus-Host-Erkrankung des Darms (*graft-versus-host disease*, GvHD), eine Abstoßungsreaktion von transplantierten Spender-Immunzellen gegen den Empfänger, stellt nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) dar und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Bei einer SZT werden Blutstammzellen eines gesunden Spenders auf einen z. B. an akuter Leukämie erkrankten Patienten übertragen. Serielle Untersuchungen der Darmflora (Mikrobiom = Gesamtheit aller den Menschen oder andere Lebewesen besiedelnden Mikroorganismen) zeigten im Verlauf der SZT sowie bei Auftreten einer GvHD einen Verlust der bakteriellen Vielfalt (Diversität) des intestinalen Mikrobioms und einen Shift hin zu einer pathogenen Monoflora. Insbesondere der Verlust der natürlichen Darmflora mit protektiven (kommensalen) Bakterien wie den Clostridien sowie deren protektiver Stoffwechselprodukte korrelierte mit einer signifikant erhöhten GvHD-assoziierten Mortalität und einem reduzierten Gesamtüberleben. Einen wesentlichen Risikofaktor hierfür stellt der meist unvermeidliche Gebrauch von Breit-spektrum-Antibiotika für die Prophylaxe und die Therapie von Infektionen dar. Diese neuen Einblicke in die Rolle der intestinalen Bakterien (Mikrobiota) für die Pathophysiologie der akuten

Darm-GvHD lösten ein Umdenken über mögliche Mechanismen aus, wie protektive Mikrobiota besser geschützt bzw. wiederhergestellt werden können. Mögliche Optionen hierfür stellen der fäkale Mikrobiota-Transfer („Stuhltransplantation“), der Gebrauch von Clostridien-schonenden Antibiotika oder der Einsatz von Lebensmitteln, welche das Wachstum kommensaler Bakterien fördern (Präbiotika) dar. Mithilfe dieser Strategien könnten zukünftig Patienten mit SZT besser vor dem Auftreten einer akuten GvHD des Darms geschützt oder auch bei GvHD therapiert werden.

### Die Rolle der Darmflora in der Stammzelltransplantation

Eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) stellt eine kurative Therapieoption bei einer Vielzahl von malignen sowie nicht-malignen Erkrankungen dar. Hierbei werden Stammzellen des blutbildenden Systems eines gesunden Spenders in einen erkrankten Patienten transfundiert. Das so transplantierte Immunsystem des Spenders trägt schließlich dazu bei, maligne Zellen im Körper des Patienten zu bekämpfen (*graft-versus-leukemia effect*). Zu den typischen Indikationen einer SZT zählen neben malignen hämatologischen Erkrankungen z. B. die akute und chronische Leukämie, angeborene oder erworbene Störungen

des blutbildenden Systems, angeborene Störungen des Immunsystems sowie einige Stoffwechselstörungen.

Erste Stammzelltransplantationen wurden bereits in den frühen 1970er Jahren durchgeführt, inzwischen werden weltweit jährlich etwa 10 000 Menschen mit dieser Therapie behandelt. Dennoch ist eine SZT nach wie vor mit einer hohen Morbidität sowie Mortalität verbunden. Neben Infektionskomplikationen (bedingt durch den vorübergehenden Mangel an Zellen des blut-

**Morbidität** (lat. *morbidus* „krank“) ist eine statistische Größe in der Medizin, insbesondere in der Epidemiologie. Unter Morbidität versteht man die Krankheitshäufigkeit bezogen auf eine bestimmte Bevölkerungsgruppe. Die Morbidität ist ein Überbegriff für die Prävalenz (Anteil der bereits Erkrankten) und die Inzidenz (Rate der Neuerkrankungen innerhalb einer gegebenen Zeitperiode) einer Krankheit. Auf Grundlage der Morbiditätsrate kann die Erkrankungswahrscheinlichkeit geschätzt werden.

Als **Mortalität** bezeichnet man die Sterberate bezogen auf eine Gesamt- oder Teilpopulation, z. B. in einem bestimmten Zeitraum; sie ist damit ein Begriff der allgemeinen Todesursachenstatistik. **Letalität** beschreibt die Sterberate unter den Erkrankten. Die Überlebensrate bezeichnet die Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Diagnose einer Erkrankung.

bildenden Systems sowie die Immunsuppression) zählt vor allem die akute GvHD zu den gefährlichsten und lebensbedrohlichsten Nebenwirkungen einer SZT. Sie tritt bei ca. 30–50% aller Patienten auf. Ursächlich hierfür ist die Aktivierung von T-Lymphozyten des Spenders durch Human Leucocyte Antigen (HLA)-Moleküle, Empfänger-spezifische Eiweiße auf der Zelloberfläche des Empfängers. Zu den typischen Zielorganen der akuten GvHD zählen die Haut, die Leber sowie der Darm. Die GvHD innerer Organe, insbesondere des Darms, stellt v. a. im Falle eines Nicht-Ansprechens auf Immunsuppressiva (Steroide), der Standardtherapie der akuten GvHD, eine schwerwiegende Komplikation der SZT dar und ist mit einer hohen Letalität assoziiert.

Der wissenschaftliche Fokus richtet sich daher seit vielen Jahren darauf, die Pathophysiologie der akuten Darm-GvHD besser zu verstehen und geeignete Strategien für die Prophylaxe sowie Therapie dieser gefährlichen Komplikation zu entwickeln. Die Gemeinsamkeit aller Zielorgane der akuten GvHD besteht in der Exposition sowie der intensiven Interaktion des Gewebes mit der jeweiligen bakteriellen Flora. Bereits 1974 demonstrierte van Bekkum im Mausmodell, dass Darmbakterien eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Darm-GvHD spielen. Während Mäuse, die bis 40 Tage nach einer Knochenmarkstransplantation keimfrei gehalten wurden, keine Darm-

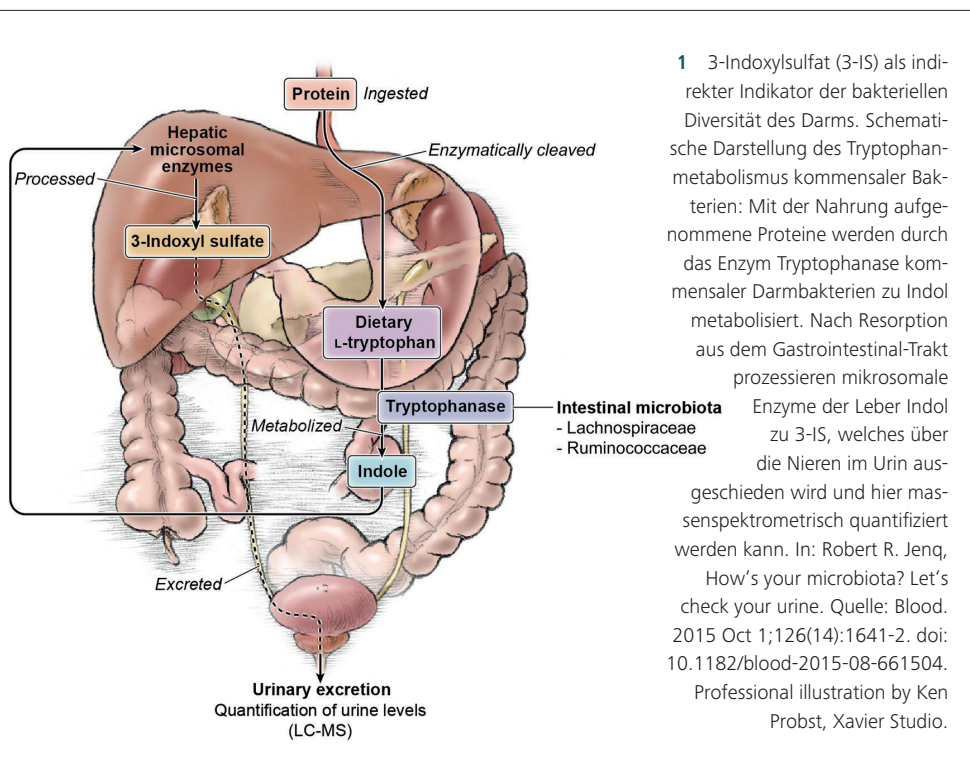
GvHD entwickelten, trug eine frühe bakterielle Wiederherstellung der Darmflora (Rekolonisierung) maßgeblich zum Anstieg der GvHD-assoziierten Mortalität bei. Klinische Daten von Beelen et al. erbrachten 1999 folgende Erkenntnis: Entfernt man die Darmflora partiell oder vollständig mithilfe spezifischer Antibiotika (Darmdekontamination), kann das Auftreten sowie die Schwere einer akuten GvHD des Darms reduziert werden. Obwohl diese Ergebnisse in Folgestudien nicht mehr bestätigt werden konnten, stellte die antibiotische Darmdekontamination sowie die protektive Isolation des Patienten mit dem Ziel einer bestmöglichen Keimreduktion in den meisten Transplantationszentren das klinische Dogma über viele Jahrzehnte dar.

In den letzten Jahren ermöglichten hingegen neuere Untersuchungsmethoden, die auf molekularen Analysen (16S-rRNA-Sequenzierung) der Darmflora beruhen, völlig neue Einblicke in die Diversität der menschlichen Mikrobiota. Der Begriff des Mikrobioms (= Gesamtheit aller den Menschen oder andere Lebewesen besiedelnden Mikroorganismen) wurde maßgeblich durch das 2007 von den National Institutes of Health (NIH) ins Leben gerufene „Human Microbiome Project“ geprägt, das sich die Erforschung der Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms sowie seiner Bedeutung für die Entstehung von Krankheiten zum Ziel setzte. Intestinale Mikrobiota

scheinen demnach einen starken modulierenden Einfluss auf die Interaktion zwischen Immun- und Epithelzellen zu haben und erheblich zur Pathogenese zahlreicher Erkrankungen wie entzündlichen Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, aber auch Stoffwechselerkrankungen und sogar neurologisch/psychiatrischer Erkrankungen beizutragen.

### Ungleichgewicht der Darmflora nach Stammzelltransplantation

Auch im Bereich der SZT eröffneten die neuen molekularen, von der Anzucht der Bakterien unabhängigen Analysemethoden eine völlig neue Sichtweise auf die Bedeutung intestinaler Mikrobiota für die Pathophysiologie der akuten Darm-GvHD. 2012 berichtete die Gruppe um Marcel van den Brink und Eric Pamer am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York (USA) erstmalig über seriell durchgeführte Mikrobiomanalysen bei Mäusen und Patienten nach SZT: Diese zeigten, dass im Verlauf einer SZT, insbesondere aber bei Individuen, welche eine akute Darm-GvHD entwickelten, eine erhebliche Störung der Mikrobiomzusammensetzung sowie ein Verlust der bakteriellen Diversität im Darm auftreten. Eine Modulation des Darmmikrobioms im Mausmodell hatte erhebliche Auswirkung auf das Überleben der Mäuse: Nachdem eine Elimination von Lactobazillen (Milchsäurebakterien) die GvHD-Intensität verstärkte, beeinflusste eine Zufuhr dieser Bakterien das Überleben der Mäuse positiv. 2014 zeigte die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ernst Holler in enger Kooperation und Entwicklungsarbeit mit Prof. Dr. Peter Oefner/PD Dr. Katja Dettmer, Institut für Funktionelle Genomik, und Prof. Dr. Rainer Spang, Lehrstuhl für Statistische Bioinformatik (alle Universität Regensburg), ebenfalls, dass bei Patienten früh nach Transplantation ein Verlust der Diversität auftritt, der mit einer starken Zunahme einer bestimmten Bakterienspezies, den Enterokokken, assoziiert war. Beides, der Diversitätsverlust und die Enterokokken-Dominanz, waren bei Patienten mit akuter Darm-GvHD am stärksten ausgeprägt. Dass ein Verlust der intestinalen Mikrobiomdiversität auch das Überleben von Patienten nach SZT maßgeblich zu beeinflussen scheint, zeigt eine retrospektive Analyse von Ying Taur 2014. Patienten mit einer geringen bakteriellen Diversität zum Zeitpunkt der Blutzellregeneration



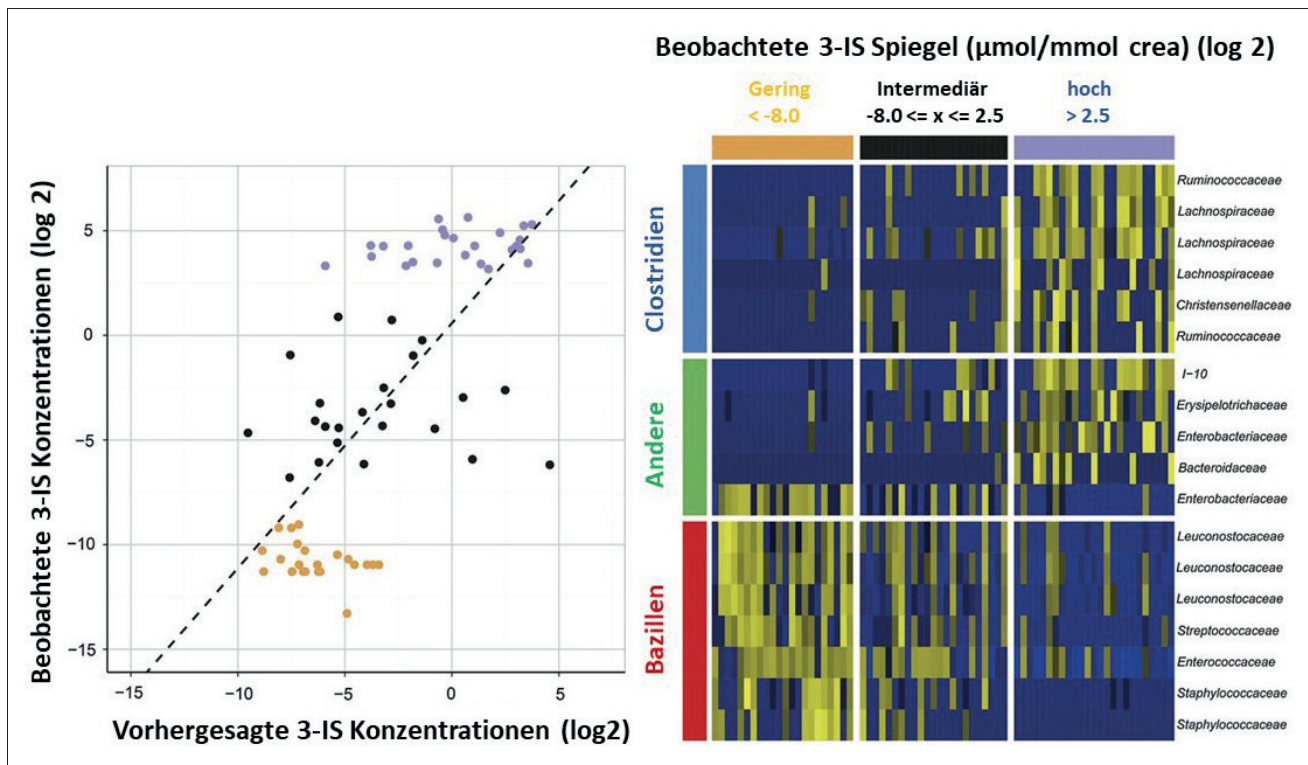
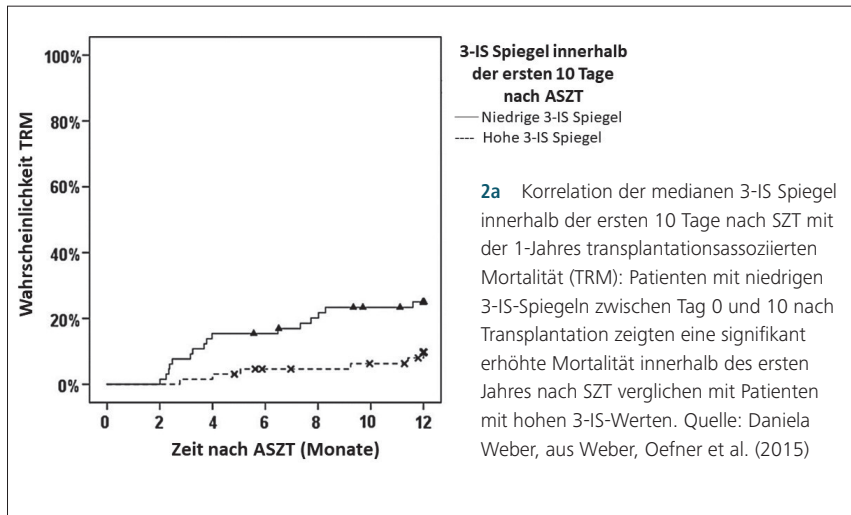
wiesen verglichen mit Patienten, die eine hohe bakterielle Diversität zeigten, ein signifikant schlechteres Überleben sowie eine deutlich erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität (englisch *transplantation related mortality*, TRM) auf.

Hierbei scheint insbesondere der Verlust bestimmter Bakterien der natürlichen Darmflora (kommensale Bakterien), etwa von Clostridien, eine zentrale Rolle zu spielen, da diese Bakterien eine wichtige

Funktion bei der Aufrechterhaltung eines dynamischen physiologischen Gleichgewichts im Darm (Homöostase) sowie der intestinalen Integrität einnehmen. Robert Jenq zeigte 2015, dass Patienten mit einem Verlust an *Blautia*, typischen Vertretern der Ordnung Clostridiales, eine signifikant erhöhte TRM von nahezu 30 % aufwiesen, während bei Patienten mit einem hohen Anteil an *Blautia* eine deutlich geringere TRM von 5 % zu beobachten war.

## Biomarker für die Vielfalt der Darmflora – Prädiktor für das Überleben nach Stammzelltransplantation

Der Gruppe von Ernst Holler in Regensburg gelang es 2014 und 2015, ebenfalls unter Beteiligung von Peter Oefner, Katja Dettmer und Rainer Spang vom Institut für funktionelle Genomik in Regensburg einen indirekten Marker für die bakterielle Diversität im Darm zu identifizieren. Hierbei handelt es sich um 3-Indoxylsulfat (3-IS), ein Tryptophanmetabolit kommensaler Bakterien. Die Aminosäure Tryptophan wird mit der Nahrung aufgenommen und anschließend durch das Enzym Tryptophanase kommensaler Bakterien zu Indol abgebaut. Nach dessen Resorption aus dem Darm wird es in der Leber zu 3-IS verstoffwechselt, bevor es über den Urin ausgeschieden wird. Dort können 3-IS-Spiegel mithilfe hochempfindlicher, massenspektrometrischer Verfahren gemessen werden und lassen so Rückschlüsse auf die Konzentration kommensaler Bakterien und damit der bakteriellen Diversität zu [1]. 3-IS kann jedoch nicht nur als indirekter Diversitätsmarker angewendet werden, es scheint zudem ein Prädiktor für



**2b** Die intestinale Mikrobiomzusammensetzung ist assoziiert mit 3-IS-Spiegeln im Urin. Mithilfe von Lasso-Regressions-Modellen (statistisches Verfahren) konnten anhand der Mikrobiomzusammensetzung im Stuhl 3-IS-Spiegel vorhergesagt werden. Das Streudiagramm zeigt vorhergesagte vs. gemessene 3-IS-Werte (Pearson Korrelations-Koeffizient  $r = 0.703$ ,  $p < 0.001$ ). Die „heat map“ (rechte Teilabbildung) veranschaulicht, dass hohe 3-IS-Spiegel mit Vertretern der protektiven Clostridiales korrelierten, während niedrige 3-IS-Werte mit pathogenen Keimen wie Enterokokken assoziiert waren. Das relative Vorkommen der bakteriellen Spezies steigt von blau zu gelb an. Quelle: Daniela Weber, aus Weber, Oefner et al. (2015)

das Überleben von Patienten nach SZT zu sein: Patienten mit niedrigen 3-IS-Spiegel früh nach Transplantation (Tag 0–10) wiesen signifikant schlechtere Überlebenschancen sowie eine erhöhte GvHD-assoziierte TRM auf verglichen mit Patienten, welche in diesem Zeitraum über hohe 3-IS Werte verfügten [2a]. Eine Korrelation der gemessenen 3-IS-Spiegel im Urin mit Mikrobiomanalysen an gleichzeitig gewonnenen Stuhlproben zeigte darüber hinaus, dass hohe 3-IS-Spiegel mit hohen Konzentrationen an definierten, protektiven Bakterien wie Lachnospiraceae sowie Rhuminococaceae assoziiert waren, während niedrige 3-IS-Spiegel überwiegend mit pathogenen Keimen wie Enterokokken korrelierten [2b].

In der Folgezeit konnte der Zusammenhang zwischen einem frühen bakteriellen Ungleichgewicht (Dysbiose) und erhöhtem GvHD-Risiko sowie schlechtem klinischen „Outcome“ von mehreren Forschungsgruppen unabhängig voneinander gezeigt werden.

### Risikofaktor Breitspektrum-Antibiotika

Wichtigste Risikofaktoren für die beobachteten Mikrobiomveränderungen im Verlauf einer SZT sowie bei Auftreten einer akuten Darm-GvHD stellen der Gebrauch systemischer Antibiotika für die Prophylaxe sowie die Therapie von Infektionen dar. Yusuke Shono vom MSKCC zeigte 2016, dass die Art des verwendeten Antibiotikums die

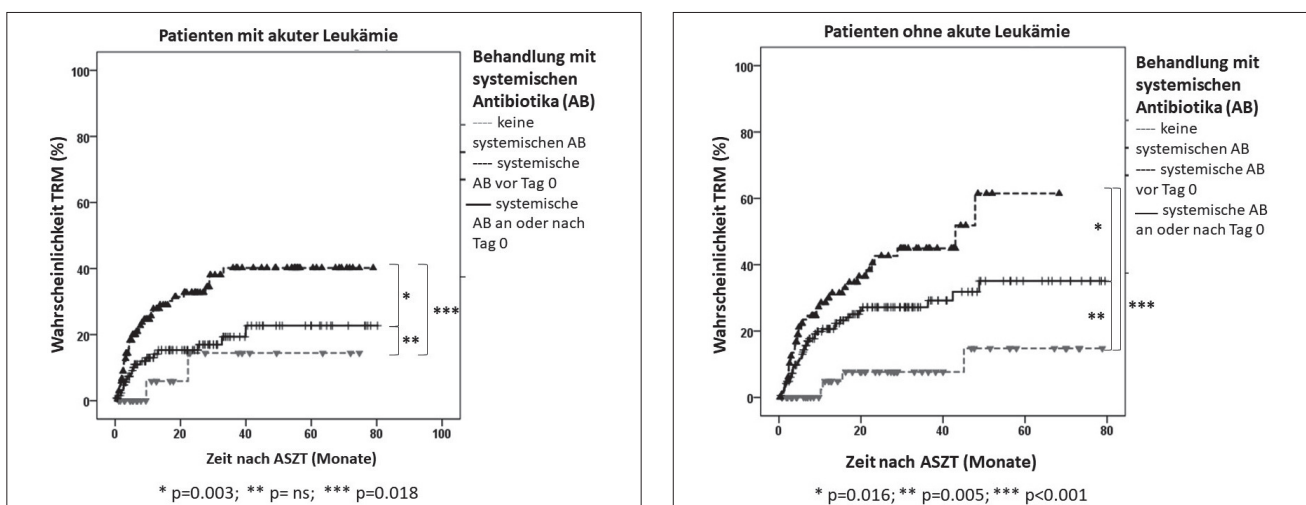
Mikrobiomzusammensetzung und darüber hinaus auch das Überleben von Patienten nach SZT wesentlich beeinflussen kann. Während die Anwendung von manchen Antibiotika (z. B. Piperazillin/Tazobactam oder Imipenem/Cilastatin) mit einer signifikant schlechteren Überlebenschance sowie einer erhöhten GvHD-assoziierten Mortalität verbunden waren, schien die Applikation anderer Substanzklassen (z. B. Cefepim und Aztreonam) sich weniger negativ auf das Überleben der Patienten auszuwirken. Als mögliche Ursache für etwaige Überlebensvorteile unter Cefepim und Aztreonam wird hypothetisiert, dass beide Antibiotika Wirkungslücken bei obligat anaeroben (also Sauerstoff-meidenden) Bakterien aufweisen und so protektive kommensale Bakterien wie Clostridien schonen.

Mikrobiomuntersuchungen im Tierversuch zeigten zudem einen hohen Anteil von *Akkermansia muciniphila*, einem Bakterium mit Schleimhaut-degradierenden Eigenschaften in Tieren, die mit den Antibiotika Piperazillin/Tazobactam oder Imipenem/Cilastatin (siehe oben) behandelt waren. Dies wiederum könnte zur Störung der intestinalen Barrierefunktion beitragen und die Pathogenese der GvHD begünstigen.

Eigene Vorarbeiten aus Regensburg weisen darüber hinaus darauf hin, dass auch der Zeitpunkt des Antibiotikaeinsatzes eine wichtige Rolle für das Überleben nach SZT spielt. Insgesamt wurden hierfür 621 Patienten am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) sowie dem MSKCC untersucht. Patienten mit einem frühen Beginn systemischer Antibiotika bereits vor

dem Tag der Transplantation wiesen eine signifikant geringere Überlebensaussicht, eine erhöhte GvHD-assoziierte TRM sowie erheblich ausgeprägtere Mikrobiomstörungen auf als Patienten, welche erst nach der Transplantation mit systemischen Antibiotika therapiert wurden oder welche keine systemische Antibiose erhielten. Dies konnte an beiden Zentren, auch unabhängig voneinander und im multivariaten Vergleich mit klassischen Risikofaktoren der GvHD, wie Alter und Krankheitsstadium, bestätigt werden [3a und b].

Auch die Art der verwendeten Darmdekontamination leistet einen wesentlichen Beitrag zur Mikrobiomstörung. Bis 2012 wurden am UKR die beiden Substanzen Ciprofloxacin und Metronidazol (siehe auch oben) als antibiotische Prophylaxe verwendet. Das darunter vermehrt beobachtete Auftreten an Vancomycin-resistenten Enterokokken (von Klinikern aufgrund des Resistenzspektrums gefürchtet) war Auslöser für eine Umstellung der bislang verwendeten Darmdekontamination auf Rifaximin, einem lokal im Darm wirksamen Antibiotikum, welches aktuell in Deutschland zur Behandlung der Reisediarrhoe sowie zur Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie (eine durch eine Leberzirrhose bedingte, in Teilen reversible Krankheit des Gehirns) zugelassen ist. Eine retrospektive Analyse von insgesamt fast 400 Patienten brachte folgende Erkenntnis: Rifaximin scheint kommensale Bakterien im Darm zu schützen und sich protektiv auf die intestinale GvHD sowie das Überleben von Patienten nach SZT auszuwirken. Hierdurch



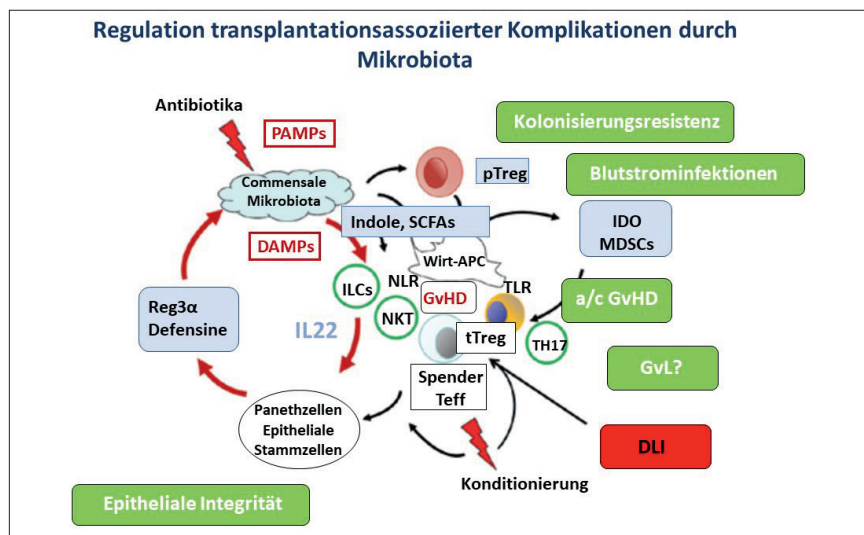
konnten Arbeiten über die positive Wirkung von Rifaximin auf die Mikrobiomzusammensetzung und die Krankheitsaktivität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch bei Patienten mit SZT bestätigt werden. Zwischenzeitlich wurde von einigen Zentren sogar völlig auf die Darmdekontamination verzichtet. Eine kanadische Arbeitsgruppe um Jean-Pierre Ruty berichtete im vergangenen Jahr z. B., dass Patienten ohne antibiotische Prophylaxe signifikant weniger häufig eine akute Darm-GvHD entwickelten und ein besseres Ergebnis nach SZT aufwiesen als Patienten, welche eine antibiotische Darmdekontamination erhielten.

Fragen über mögliche Vorteile bestimmter Strategien, ob nun eine Darmdekontamination erfolgen sollte oder ob ganz darauf verzichtet werden kann, die Art der verwendeten Breitspektrumantibiotika etc. bilden derzeit die Grundlage zahlreicher Diskussionen und haben ein generelles Umdenken im Umgang mit Antibiotika im Setting der SZT ausgelöst.

Zudem gilt auch die akute GvHD selbst als Risikofaktor: Durch inflammatorische Prozesse kommt es zu einer Destruktion von Panethzellen, Zellen mit starker sekretorischer Aktivität, die man im Magen-Darm-Trakt findet und durch die Produktion von antimikrobiellen Peptiden (AMPs) wie Regenerating-islet-derived 3α (Reg3α) sowie Defensinen (Abwehrstoffen unseres angeborenen Immunsystems) einen wichtigen Beitrag zur Regulation der Mikrobiomzusammensetzung leisten. Durch die Reduktion an Panethzellen sowie konsekutiv an AMPs wird der Verlust an kommensalen Bakterien sowie das Überwiegen einer enteropathogenen Flora begünstigt [4].

## Blick in die Zukunft

Ergebnisse experimenteller Studien wie etwa die Anwendung von Lactobazillen (Milchsäurebakterien), die die GvHD bei Mäusen positiv beeinflusst, die Vortherapie von Mäusen mit Antibiotika, welche die Schwere der GvHD moduliert oder die Applikation von Clostridien, welche die intestinale Butyratkonzentration erhöht, zeigen deutlich, dass eine Mikrobiommodulation einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis nach allogener Stammzelltransplantation haben kann. In der Klinik wird daher aktuell intensiv an einer Strategie der Mikrobiommodulation geforscht. Mögliche Ansätze stellen hierbei ein fäkaler Mikro-



**4** Interaktion des Mikrobioms mit der intestinalen GvHD-Reaktion. Die GvHD ist eingebettet in die Regulation durch regulatorische Zellen: naive regulatorische T-Zellen (tTreg), periphere, induzierte regulatorische T-Zellen (pTreg), Indolyl-dioxygenase (IDO)-produzierende myeloische Suppressorzellen (MDSC), natürliche Killer-T-Zellen (NKT) und Innate Lymphoid Cells (ILC). Kommensale, natürlicherweise vorkommende Bakterien und pathogene Bakterien setzen Lipopolysaccharid (bakterielle Zellwandbestandteile) und andere „Damage“ oder „Pathogen-associated Molecular Patterns“ (DAMP, PAMP) frei, die Immunzellen aktivieren können; kommensale Bakterien produzieren protektive, schützende Metabolite (Stoffwechselprodukte), u. a. Indole und kurzkettige Fettsäuren (SCFA), die die Immunregulation steuern. Diese Metabolite induzieren auch das epithelstabilisierende Interleukin-22 (IL-22), das Panethzellen und epitheliale Stammzellen schützt. Panethzellen, Zellen mit starker sekretorischer Aktivität, die man im Magen-Darm-Trakt findet, produzieren AMPs wie Defensine und Reg3α, die die Balance der kommensalen Bakterien fördern und Pathogene unterdrücken. Diese Balance wird gestört, wenn Antibiotika die kommensalen Bakterien unterdrücken oder die Darmepithelzellen und Panethzellen durch die Vorbehandlung (Konditionierung) oder die GvHD geschädigt werden. Quelle: Ernst Holler, Daniela Weber, Neue Aspekte eines alten Konzepts. Zur Rolle des intestinalen Mikrobioms bei der Graft-versus-Host-Erkrankung. SPECTRUM ONKOLOGIE 7 (2017), S. 50–51

biotransfer (FMT) oder der Einsatz von Prä-, Pro- und Postbiotika dar. Mittlerweile gibt es erste vielversprechende Fallberichte aus Japan und Österreich: Patienten mit schwerer, therapierefraktärer Darm-GvHD konnten durch die Applikation einer FMT und die damit erfolgte Wiederherstellung der intestinalen Mikrobiomdiversität erfolgreich therapiert werden.

Auch in Regensburg bleibt der wissenschaftliche Fokus unserer Arbeitsgruppe weiterhin die Erforschung der Pathogenese der akuten Darm-GvHD. Im Rahmen des Sonderforschungsbereichs Transregio 221 (SFB TR 221) soll in einem Kooperationsprojekt zwischen der Medizinischen Klinik III und dem Institut für Klinische Mikrobiologie die Rolle der Enterokokken bei der Entstehung der akuten Darm-GvHD näher untersucht werden (Teilprojekt B13): In dem Projekt soll die zentrale Frage geklärt werden, ob eine Zunahme von Enterokokken im Mikrobiom lediglich ein Indikator der Dysbiose ist oder ob die Enterokokken selbst durch stammspezifische Pathogenitätsfaktoren zur Inflammation und zur GvHD beitragen.

Hier werden neben neuartigen molekularen Charakterisierungsansätzen funktionelle Ansätze wie die Kultur intestinaler Epithelzellen und konventionelle und keimfreie (gnotobiotische) Mausmodelle der GvHD angewandt, um zahlreiche Enterokokkenisolate von stammzelltransplantierten Patienten vergleichend zu analysieren.

Trotz aller neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre ist und bleibt die Rolle des Mikrobioms im Setting der SZT ein noch nicht hinreichend erforschtes Gebiet, welches noch sehr viel Raum für zahlreiche Fragestellungen und wissenschaftliche Möglichkeiten bietet. Insbesondere die exakte Interaktion zwischen spezifischem Immunsystem (Effektor- und regulatorischen T- und B-Zellen) und Mikrobiota gilt es besser zu verstehen. Wichtiger noch ist jedoch die Tatsache, dass durch neue Forschungserkenntnisse auf diesem Gebiet neue Strategien entwickelt werden können, um die Prophylaxe sowie die Therapie der akuten Darm-GvHD weiter zu optimieren und damit die Überlebenschancen von Patienten mit SZT zu verbessern.

Es ist heute aber auch klar, dass die SZT eine Modellsituation für die Untersuchung des Einflusses des Mikrobioms auf Krankheitsbilder darstellt: In der Infektiologie wurde für hämatologische Patienten gezeigt, dass Mikrobiomveränderungen das Auftreten systemischer Infektionen und multiresistenter Keime beeinflussen. Sowohl für die klassische Chemotherapie als auch für die Immuntherapie maligner Erkrankungen mit den neu entwickelten und sehr erfolgreichen Checkpointinhibitoren ist mittlerweile aufgezeigt, dass Mikrobiomstörungen den Therapieerfolg auch langfristig erheblich

beeinträchtigen können und eine Modulation des Mikrobioms die Bekämpfung von Tumorzellen durch das Immunsystem deutlich verbessern kann.

### Literatur

Ernst Holler, Peter Butzhammer et al., Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20 (2014), S. 640–645.

Daniela Weber, Peter Oefner et al., Low urinary indoxyl sulfate levels early after transplantation reflect a disrupted microbiome and are associated with poor outcome. *Blood* 126 (2015), S. 1723–1728. doi: 10.1182/blood-2015-04-638858.

Daniela Weber, Peter Oefner et al., Rifaximin preserves intestinal microbiota balance in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 51 (2016), S. 1087–1092.

Daniela Weber, Robert Jenq, et al. Microbiota Disruption Induced by Early Use of Broad-Spectrum Antibiotics Is an Independent Risk Factor of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 23 (2017), S. 845–852.



© privat

Dr. **Daniela Weber**, geb. 1985 in Straubing. 2004–2010 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg. 2011 Dissertation: Summa cum laude, Innere Medizin I, Universitätsklinik Regensburg (Prof. Dr. Jürgen Schölmerich): *Adiponectin downregulates CD163 whose cellular and soluble forms are elevated in obesity*. Seit 2011 Facharzt Ausbildung in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Regensburg (Prof. Dr. Wolfgang Herr). Seit 2012 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bereich der klinischen und experimentellen Forschung für allogene Stammzelltransplantation (Prof. Dr. Ernst Holler). Dr. Daniela Weber wurde 2017 für den George Santos Clinical Award ausgewählt. Der Preis wird für den besten wissenschaftlichen Artikel des Jahres durch das Editorial Board der Zeitschrift BBMT und die American Society for Blood and Marrow Transplantation vergeben. Sie erhielt den George Santos Clinical Award für ihren Beitrag über die Rolle eines frühen Einsatzes von Breitspektrum-Antibiotika als Risikofaktor für eine Störung der Mikrobiomzusammensetzung sowie für ein schlechtes Überleben von Patienten nach SZT. Der Award ist nach George W. Santos (1928–2001) benannt, einem renommierten Experten auf dem Gebiet der SZT und Begründer des Knochenmarktransplantationsprogramms des Johns Hopkins Oncology Centers.

**Forschungsschwerpunkt:** Pathophysiologie der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung in der allogenen Stammzelltransplantation

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. 1996 Facharzt für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie. 1997 Habilitation an der FAU Erlangen. 2001 Forschungsaufenthalt UCSF, San Francisco, USA. 2002 Fachimmunologe. 2003 C3-Professor für Medizinische Mikrobiologie an der FAU Erlangen. Seit 2010 W3-Professor (Lehrstuhl) und Leiter des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an der Universität Regensburg. Seit 2015 Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät.



© privat

**Forschungsschwerpunkte:** Infektionsimmunologie, Mikrobiom



© privat

Prof. Dr. med. **Ernst Holler**, geb. 1954 in Bad Reichenhall. 1973–1980 Studium der Humanmedizin an der LMU München. 1980–1991 Ausbildung zum Internisten und Facharzt für Hämatologie/Onkologie an der Med. Klinik III, Klinikum Großhadern. 1992 Habilitation an der LMU München: TNF $\alpha$  und andere Zytokine als Mediatoren der Graft-versus-Host-Erkrankung. 1993–1998 Oberarzt für Stammzelltransplantation und Intensivmedizin an der Med. Klinik III, Klinikum Großhadern, München. Seit 1998 Leiter des klinischen und experimentellen allogenen Stammzelltransplantationsprogramms als Oberarzt der Abteilung für Hämatologie/Onkologie bzw. Klinik für Innere Medizin III der Universität Regensburg.

**Forschungsschwerpunkte:** Pathophysiologie der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung, Biomarker und Früherkennung der GvHD, Mikrobiom und Komplikationen nach Stammzelltransplantation

# „Manni ohne Mantel“

## In klinischen Fallberatungen dominiert die sogenannte Prinzipienethik. Ist das gut? Eine fallbezogene Anfrage

Rupert M. Scheule

Manni B. hat eine bipolare Störung. Eigentlich lebt der 21-Jährige in einer betreuten Wohngruppe und war schon kurz davor, seine Lehre zum Zimmerer, die er krankheitsbedingt unterbrochen hatte, wieder aufzunehmen. Aber seit elf Tagen ist er nach § 1906 BGB in einer geschlossenen Einrichtung untergebracht. Zuvor hatte er seinen Schrank mit all seiner Kleidung aus dem Fenster geworfen, wodurch ein Rentner beim Ausführen seines Hundes fast erschlagen worden wäre.

Während seines Klinikaufenthalts hat sich Manni (Name geändert) bisher kooperativ gezeigt. Er beteiligt sich an den Gruppentherapiesitzungen und nimmt die verschriebenen Medikamente ein. Allerdings weigert er sich seit ein paar Tagen strikt, beim Spaziergang im Klinikpark einen Mantel zu tragen. Die Außentemperatur beträgt derzeit  $-3^{\circ}$  Celsius. Darf Manni trotzdem raus? Muss er auf Station bleiben? Das Behandlungsteam ist unsicher. Manni nur im T-Shirt mitzunehmen gefährdet seine Gesundheit, ihn gegen seinen Willen auf Station zu lassen, ist aber nichts weniger als eine Zwangsmaßnahme. Und Zwangsmaßnahmen sind auch innerhalb einer gerichtlich angeordneten Einweisung nur „zur Abwendung eines drohenden erheblichen gesundheitlichen Schadens“ (§ 1906, [1] 2 BGB) zulässig. Droht Manni bei einem Winterspaziergang im T-Shirt wirklich ein erheblicher Schaden? Juristisch lässt sich darüber nicht befinden. Aber auch der Arzt dürfte sich schwertun mit dieser Frage.



1 Nur im T-Shirt bei  $-3^{\circ}$  C? Darf dies ein psychisch Kranker selbst bestimmen? Foto: privat

Entscheidungsunsicherheiten, die sich nicht allein fachspezifisch klären lassen (ob nun medizinisch oder juristisch), wecken in klinischen Behandlungsteams häufig einen Bedarf an ethischen Fallberatungen. Ist die Hoffnung auf Klärung durch einen ethischen Blick gerechtfertigt? Wie sollte man vorgehen in einer

solchen klinischen Fallbesprechung? Welche Fragen stellen?

In diesem Beitrag werden zwei Beratungsstrategien auf den Fall „Manni“ bezogen: die weithin etablierte „prinzipienethische“ Vorgehensweise, die sich an den amerikanischen Medizinethikern Tom Beauchamp

und James Childress orientiert, und ein Fallbesprechungsdesign, das am Lehrstuhl für Moralthologie der Universität Regensburg erprobt wird. Je nach Fallberatungstyp werden die Konsequenzen für Manni unterschiedliche sein.

## Ethische Fallbesprechung – was ist das?

Eine ethische Fallbesprechung kann definiert werden als moderiertes Gespräch im multidisziplinären Behandlungsteam. Es strukturiert alle medizinischen, pflegerischen, lebensweltlichen und ggf. auch rechtlichen und ökonomischen Aspekte einer im Raum stehenden Therapieentscheidung, bewertet diese unter bestimmten ethischen Aspekten und endet mit einer Entscheidungsempfehlung. Solche Besprechungen sind heute in der Klinik keine Seltenheit mehr – allein schon, weil Häuser, die sich ihr Qualitätsmanagement zertifizieren lassen wollen, nach dem Kriterienkatalog der einschlägigen Agenturen auch gewisse ethische Verantwortungsstrukturen zu implementieren haben. Aber der „Ethik-Druck“ des Qualitätsmanagements ist nur die eine Seite. Wie die Beratungspraxis zeigt, wächst angesichts immer umfassenderer medizinischer Interventionsmöglichkeiten und eines wachsenden Bewusstseins für die Anspruchsrechte von Individuen der ethische Verständigungsbedarf in der Ärzteschaft und bei Pflegefachkräften auch tatsächlich.

## „Medizinische Prinzipienethik“ – was ist das?

Die Methoden ethischer Fallbesprechungen sind vielfältig. Aber was die Kriterien angeht, mit denen die ethische Analyse als solche betrieben wird, so fällt doch der flächendeckende Erfolg der sog. Medizinischen Prinzipienethik auf. Dieser Begriff ist gebräuchlich und zugleich missverständlich: Wer vermutet, dass sich eine „Prinzipienethik“ besonders eingehend eben mit jenen Prinzipien beschäftigt, von denen her sie klinische Entscheidungsdilemmata lösen will, wird überrascht feststellen, dass gerade dies nicht der Fall ist. Im Anschluss an das einflussreiche Buch *Principles of Biomedical Ethics* von Tom Beauchamp und James Childress, das seit 1979 immer

wieder in aktualisierten Neuauflagen erscheint, geht die „Prinzipienethik“ schlicht davon aus, dass sich vier Begriffe („Prinzipien“) in der Praxis klinischer Ethikberatung bewährt haben; und zwar unabhängig von ihrer Begründung. In Anspielung auf die akademische Herkunft der Autoren wird hier gerne vom „Georgetown-Mantra“ gesprochen: Man könne „für Gerechtigkeit, für Autonomie, für Wohltun und gegen das Schädigen des Andern sein, ohne bis ins Letzte zu begründen warum“. Aus Sicht der sog. Prinzipienethik lohnt sich der Begründungsaufwand, den man im ethischen Oberseminar betreiben mag, auf Station nicht. Ja, er sei geradezu kontraproduktiv, denn die Begründungswege, die ein Kantianer, eine Utilitaristin und ein Neoaristoteler zu den Prinzipien zurücklegen, offenbaren Differenzen, die für die Prinzipien selbst irrelevant seien und die deshalb eine Verständigung unnötig erschwerten. Auch auf eine Hierarchie der Prinzipien müsse man sich vorab nicht festlegen. Je nach Situation sei eher das Autonomie-Kriterium, das Wohltun- und Nichtschadens- oder Gerechtigkeitskriterium relevanter als die jeweils anderen.

Und was genau ist inhaltlich mit den Prinzipien gemeint?

- Autonomie hat für Beauchamp/Childress diese drei Komponenten: *Intentionality* (Vorsatz und freier Wille), *Understanding* (Einsicht und Situationsverständnis) und *Noncontrol* (Abwesenheit von Zwangslagen). Bezogen auf den Patienten, um den es Beauchamp/Childress in erster Linie geht, findet das Autonomieprinzip im *informed consent*, der aufgeklärten und freien Zustimmung des Patienten zur Therapieentscheidung, einen entscheidenden Ausdruck.
- Die Gerechtigkeit verlangt, dass man „die Verpflichtungen gegenüber Dritten herausarbeitet, wobei hier neben den Angehörigen andere Patienten und die Gemeinschaft der Versicherten insgesamt zu berücksichtigen sind“, so der Münchner Medizinethiker Georg Marckmann in der Nachfolge von Beauchamp/Childress.
- In den Prinzipien des Wohltuns und des Nichtschadens hat sich der uralte ärztliche Grundsatz  $\omega\phi\epsilon\lambda\epsilon\acute{\iota}\nu\ \eta\ \mu\eta\ \beta\lambda\acute{\alpha}\pi\tau\epsilon\iota\nu$  *ophelein è mè bláptein / Nützen oder wenigstens nicht schaden* erhalten. Ihn hat schon Hippokrates von Kos im 4. Jahrhundert vor Christus den Ärzten nahegelegt – nicht zuletzt aus berufs-

taktischen Gründen, drohte dem Arzt doch im Falle eines Kunstfehlers der Verlust seines Ansehens und seiner Stellung, weit über die eigene Polis hinaus.

## Manni Fall – eine „prinzipienethische“ Analyse

Nehmen wir nun an, zu Manni findet eine von der Prinzipienethik inspirierte Fallbesprechung statt. Nach den meisten einschlägigen Designs steht die medizinische Analyse eines klinischen Entscheidungsproblems am Anfang, es folgt die ethische Bewertung, an die sich unter Berücksichtigung aller erhobenen Informationen eine Handlungsempfehlung anschließt.

Im *analytisch-medizinischen Teil* ergibt sich folgendes Bild: Manni wurde erstmals mit 18 Jahren nach Drogenkonsum wegen einer bipolaren Symptomatik behandelt. Er befand sich damals im zweiten Jahr seiner Lehre zum Zimmerer. Seither war er insgesamt knapp acht Monate auf geschlossenen Abteilungen untergebracht, überwiegend wegen akuter Selbstgefährdung während der manischen Episoden, gelegentlich auch, weil eine Fremdgefährdung nicht auszuschließen war. Derzeit spricht er gut auf die in seinem aktuellen Klinikaufenthalt leicht veränderte Medikation an, seine Persönlichkeit scheint sich immer mehr zu festigen. Die Psychologin, die die Gruppentherapie-Sitzungen leitet, berichtet, dass Manni viel von seiner Lehrzeit erzähle. Damals habe er wegen seiner großen „inneren Hitze“ immer nur im T-Shirt gearbeitet. Was den möglichen Ausschluss vom Spaziergang angeht, besteht freilich kein Zweifel, dass es aus medizinischer Sicht besser sei, Manni würde seine Gesundheit nicht gefährden und trüge einen Mantel, wenn er sich im Park bewegt. Dass beim Winterspaziergang im T-Shirt wirklich ein erheblicher gesundheitlicher Schaden droht, wie es das Gesetz zur Rechtfertigung von Zwangsmaßnahmen vorschreibt, wird zumindest nicht ausgeschlossen.

Im Rahmen einer *ethischen Bewertung* nach den Kriterien der sog. Prinzipienethik ist festzustellen: Die Aspekte des Wohltuns und Nichtschadens sind deckungsgleich mit der fachlich-medizinischen Beurteilung: Es würde Manni guttun und seiner Gesundheit keinesfalls schaden, trüge er einen Mantel. Unter dem Gesichtspunkt der Gerechtigkeit ist zu fragen, ob sich nicht



andere Patienten zurückgesetzt fühlen, wenn Manni Sonderrechte erhält. Faktisch sehen die Betroffenen aber kein Gerechtigkeitsproblem im Sinne eines Verstoßes gegen den Gleichheitsgrundsatz: Alle anderen ziehen ohne jeden Zwang Anoraks und Mäntel an und wundern sich nur über Mannis Beharren auf dem T-Shirt. So bleibt die Frage nach Mannis Autonomie, die die „Prinzipienethik“ als Handlungsfreiheit inklusive ihrer Ermöglichung (ausreichendes Situationsverständnis, keine Zwänge – auch keine inneren) definiert. Mannis klare Wünsche muten zunächst wie eine deutliche Willensäußerung an. Sie werfen aber wegen ihrer offensichtlichen Unvernunft auch Fragen nach Mannis Situationsverständnis auf. Muss womöglich die Handlungsfreiheit im weiteren Therapieverlauf erst noch weiter stabilisiert werden? So scheint nicht eigentlich ein Prinzipienkonflikt vorzuliegen. Da Mannis Autonomie zumindest in Zweifel steht, ist der Aspekt des Wohltuns und Nichtschadens maßgeblicher. Die Zweifel an der Autonomie hätten sich nur dann erübrigt, wenn Manni rationalen Argumenten zugänglich wäre. Um dies regelmäßig überprüfen zu können, soll Manni täglich zum Spaziergang *mit* Mantel eingeladen werden. Falls er weiterhin den Mantel ablehnt, sollen ihm die Gründe für seinen Ausschluss vom Spaziergang immer wieder dargelegt werden, in der Hoffnung, dass eine *Art informed consent* über angemessene Winterkleidung wächst. So lange dieser nicht besteht, geht Manni – zumindest bei andauernder Kälte – nicht mit spazieren. Das ist die *Handlungsempfehlung*.

## „Medizinische Prinzipienethik“ – eine kritische Würdigung

Nicht erst dieses Beispiel zeigt, dass mit den Prinzipien von Beauchamp/Childress eine nachvollziehbare Entscheidungsempfehlung erarbeitet werden kann. Über Nichtschaden und Wohltun, Autonomie und Gerechtigkeit nachzudenken, hat sich bewährt in der klinischen Praxis. Aber von Mannis Fall her kann man auch einige Fragen stellen an die sog. Prinzipienethik:

- Die „Prinzipienethik“ beansprucht, mit der Autonomie, dem Nichtschaden und Wohltun sowie der Gerechtigkeit evidente, intuitiv einleuchtende ethische Begriffe vorzulegen. Wäre es in Mannis Fall nicht mindestens so einleuchtend, seine – womöglich ange-

griffene – Menschenwürde zum Thema zu machen?

- Ist der Autonomiebegriff, der stark auf Mannis Entscheidungsfreiheit abhebt, eigentlich komplex genug? Ist Freiheit nicht mehr, als eine Entscheidung treffen zu können?
- Was genau bedeutet es, an Kliniker die Aufforderung zu richten, einem Patienten nicht zu schaden, sondern zu nützen? Ist das nicht so, als würde man an die Müllabfuhr moralisch appellieren, sie solle den Müll wegbringen? Wenn Nutzen und Nichtschaden schon im ärztlichen Heilauftrag als solchem enthalten sind, können sie nicht gleichzeitig ein Kriterium seiner *ethischen* Bewertung sein.
- Wer sagt, dass das Wohltun- und Nichtschadens-Prinzip in der konkreten Entscheidungssituation wichtiger ist als die Achtung von Mannis Autonomie, so labil sie auch erscheint? Einer allgemeinen Intuition nach geht das Selbstbestimmungsrecht jedenfalls immer vor. Was sind die Kriterien fürs fallweise Vorziehen des einen vor dem anderen Prinzip?

Allein diese wenigen Fragen zeigen, dass das „Georgetown Mantra“ von vier unterstelltermaßen gültigen Prinzipien Risiken birgt. Die kritische Hinterfragung und argumentative Festigung moralischer Prinzipien ist kein akademischer Spleen, sie kann für ein ethisches Orientierungsangebot durchaus zum Härtestest der Praxis werden.

Solche Erwägungen trugen dazu bei, dass am Lehrstuhl für Moraltheologie der

Universität Regensburg ein eigenes Konzept ethischer Fallbesprechungen entwickelt und erprobt wird, ein Konzept, das auch klinischen Praktikern zutraut, ihren eigenen moralischen Prinzipien „Warum-Fragen-Festigkeit“ zu geben, sollte dies notwendig werden.

## MEFES – was ist das?

Das Verfahren firmiert unter dem Kürzel MEFES (Multidisziplinäre ethische Fallbesprechung in schwierigen Entscheidungssituationen). Entwickelt wurde es zusammen mit dem Augsburger Forum für Ethik in der Medizin (AFEM e.V.), einer Vereinigung ethikinteressierter Ärztinnen und Ärzte, Pflegefachkräften und Klinikseelsorger. In den von Landesärztekammern und Fachgesellschaften zertifizierten MEFES-Kursen wurden in den zurückliegenden Jahren bislang knapp 200 Moderatoren für verschiedene Kliniken im In- und Ausland ausgebildet. [2]

Formal betrachtet sind MEFES-Beratungen kooperative Gruppenentscheidungen im Sinne der *rational choice theory*. Ein straffes entscheidungstheoretisches Design erlaubt es, alle relevanten Fachlogiken (neben der ärztlich-medizinischen auch eine pflegerische, ggf. auch eine physiotherapeutische, sozialraumanalytische und seelsorgliche) systematisch und effizient auf ein therapeutisches Entscheidungsproblem zu beziehen, ehe dann eine eigene ethische Bewertung dieses Problems jenseits der Fachlogiken erfolgt.



2 MEFES-Kurs der Universität Regensburg im Herbst 2017. Foto: Dr. Tilman Becker

Das genuin ethische Nachdenken einer MEFES-Runde beginnt meist mit dem, was heute als medizinethischer Zentralbegriff schlechthin gilt: der Patientenautonomie bzw. der Freiheit. Der Moderator bietet der Gesprächsrunde allerdings einen komplexeren Freiheitsbegriff als üblich an. Dieser liegt näher bei Immanuel Kant als bei John Locke: Natürlich besteht Freiheit *auch* darin, sich für eine Option entscheiden zu können und frei zu sein von Nötigungen, die eine solche Entscheidung erschweren. Zu dieser Freiheit  $F_1$  kommt beim Menschen noch eine radikalere Freiheit  $F_2$  hinzu: die Freiheit, mehr zu sein als eben jener  $F_1$ -Vollzieher zwischen all seinen Handlungsalternativen; die Freiheit des Selbstverhältnisses, die Freiheit, auf Distanz gehen zu können auch zu den vielfachen Bedingtheiten („Naturkausalitäten“ wie Hunger, Durst oder Sucht, aber auch Sozialisation und Kultur), unter denen wir stehen – und sei es nur, um genau diese Bedingtheiten zu erkennen und sie so schon zu relativieren.

### Mannis Fall – eine MEFES-Analyse

Wirft nun die  $F_1/F_2$ -Unterscheidung ein anderes Licht auf Mannis Verhalten? Zugegeben: unter dem  $F_1$ -Aspekt muss man einfach annehmen, Manni treffe keine gute Wahl. Mehr noch: Wer sich bei  $-3^\circ\text{C}$  gegen den Mantel entscheidet, nährt Zweifel, ob er wirklich Herr seiner Entscheidungen ist. Die  $F_2$ -Optik aber erschließt neue Gesichtspunkte. Manni spricht in den Gruppendiskussionen viel über seine „hohe Zeit“ als Zimmerer, als er vor Kraft strotzte, nur im T-Shirt auf dem Gerüst stand und man ihn für sein Geschick und seine Verlässlichkeit lobte. Könnte es nicht sein, dass er im  $F_2$ -Modus der Selbstdistanzierung seine Lebensgeschichte vor sich bringt und mit seiner T-Shirt-Entscheidung gleichsam symbolisch versucht, an frühere, „gesunde“ Selbstkonzepte anzuschließen? So gesehen wäre sein Verhalten weniger freiheits eingeschränkt als freiheitshaltig. Ein komplexerer Freiheitsbegriff führt im Fall von Manni womöglich zu einer ganz anderen Einschätzung der Situation.

Wenn  $F_2$  die Freiheit des Selbstverhältnisses ist, muss auch klar sein, dass uns dieses von niemand abgenommen werden kann, das heißt, als  $F_2$ -Wesen sind wir unvertretbar. Was aber unvertretbar ist, hat keinen Tauschwert, keinen Preis. Es hat Würde.  $F_2$  anzuerkennen heißt anzuerken-

nen, dass es etwas gibt, was wir nur für uns selbst sind. Die Würde-Zuschreibung radikalisiert diese Anerkennung noch einmal, indem sie uns kategorisch verbietet, so zu tun, als könnten wir einander komplett „auf den Schirm bekommen“, also wie Sachen behandeln. Oder wie Krankheitsbilder. Anders als Menschen mit somatischen Gebrechen werden psychisch Kranke oft vollständig mit ihrer Krankheit identifiziert. Diese von außen betriebene „Totalisierung der Fremdheit“ (Giovanni Maio) kränkt psychisch Kranke ganz besonders. Mannis Würde fordert also, ihn nicht mit seiner Krankheit zu verwechseln und genau hinzuschauen, „wieviel Manni“ uns jenseits der bipolaren Störung begegnet.

Weil und insofern Freiheitswesen in ihrer Würde einander Achtung und Lebensmöglichkeiten schulden, thematisieren die MEFES-Runden fallweise auch Fragen der Gerechtigkeit. Müssen in der „Manni-Entscheidung“ noch mehr Betroffene als er selbst und die Mitglieder des Behandlungsteams berücksichtigt werden? Die anderen Patienten auf Station sehen derzeit kein Gerechtigkeitsproblem. Aber falls es zu einer eigenen Regelung für Manni kommt, muss diese auch in der Gruppe angesprochen werden. So soll um Verständnis für Manni geworben und der Anschein einer willkürlichen „Extrawurst“ vermieden werden.

Im MEFES-Diskurs zeichnet sich damit folgende ethische Bewertung des Entscheidungsdilemmas ab: Mannis Würde verlangt, ihn nicht auf seine bipolare Störung zu reduzieren und ernsthaft zu hinterfragen, ob sein T-Shirt-Wunsch sich allein

auf seine Krankheit reduzieren lässt. Das Nachdenken über  $F_2$  führt zur Erkenntnis, dass sich mit Mannis Wunsch tatsächlich der Versuch verbinden könnte, in der Distanz zu sich selbst Kontinuitäten der eigenen Lebensgeschichte wieder zur Geltung zu bringen. Weil die rechtliche und medizinische Situation Spielraum zulässt, wird empfohlen, Manni den Spaziergang nur im T-Shirt zu gestatten. Darüber hinaus sollen ihm aber Alternativen zu dieser Art lebensgeschichtlicher Kontinuitätsrekonstruktion angeboten werden, z.B. stundenweise handwerkliche Tätigkeiten – im Warmen.

### „Prinzipienethik“ und MEFES – Unterschiede?

MEFES rekurriert auf andere moralische Prinzipien als die an Beauchamp/Childress orientierten Fallberatungen. Hier ist die Würde das entscheidende Kriterium. Das Wohltun-/Nichtschadensprinzip erscheint in MEFES als integraler Bestandteil des ärztlichen Heilauftrages, so dass Nutzens- und Schadensfragen in der medizinisch-ärztlichen Erörterung eines Entscheidungsproblems am Platz sind, auf die sich die ethische Erörterung dann bezieht. Schließlich ist der Freiheitsbegriff bei MEFES komplexer als jener der „Prinzipienethik“: Er sieht die „einfache“ Handlungsfreiheit noch einmal hinterlegt von der radikaleren Freiheit des Selbstverhältnisses. Wo die „Prinzipienethik“ annimmt, eine Geltungshierarchie stelle sich situativ her, geht die MEFES-Methode davon aus, dass es die Prinzipien selbst sind, die



3 Ethische Fallberatung – heute fester Bestandteil klinischer Praxis. Foto: Dr. Tilman Becker

eine Rangfolge implizieren: Das Totalverfügungsverbot, das die Würde auferlegt, gilt im Umgang mit Menschen grundsätzlich und kategorisch. Die Freiheit in ihrer komplexen Doppelgestalt ist anzuerkennen und zu fördern, wo sie begegnet oder Chancen hat, zu entstehen oder erhalten zu bleiben. Gerechtigkeitsfragen stellen sich erst, wenn die mit Würde begabten Freiheitswesen Ansprüche aneinander richten. [3]

## Manni ohne Mantel – ein Fazit

Wird Manni nun ohne Mantel beim Spaziergang dabei sein oder nicht? Das ist keine leichte Frage. Sie ist daher gut aufgehoben in einer Ethischen Fallberatung. Der vorstehende Beitrag sollte zeigen, dass die Lösung klinischer Entscheidungsprobleme mit moralischer Dimension nicht zuletzt davon abhängt, welches Fallbesprechungs-Design in einer Klinik gewählt wird. So wichtig diese Entscheidung sein mag, wichtiger ist eine andere: der Ethik überhaupt einen festen Platz zu geben im klinischen Alltag. Ethik hilft der modernen Medizin, einige ihrer blinden Flecken aufzuhellen. Darauf sollte sie nicht verzichten.

## Literatur

Tom Beauchamp, James Childress, Principles of Biomedical Ethics. 7. Auflage. Oxford: Oxford University Press, 2013.

Tilman Becker, Rupert M. Scheule, Das ärztliche Gewissen unter den Bedingungen institutioneller Zwänge. In: Wolfgang Kröll u. a. (Hrsg.), System – Verantwortung – Gewissen. Spannungsfelder im klinischen Alltag. Wien: Manz, 2012, S. 65–81.

Georg Marckmann, Ethische Entscheidungen in der Chirurgie. In: Unfallchirurg (2014), S. 392–398.

Rupert M. Scheule, Wir Freiheitsmüden. Warum Entscheidung immer mehr zur Last wird, München: Kösel, 2015.

## Online-Ressourcen

go.ur.de/mefes



© Dr. Tilman Becker

Prof. Dr. **Rupert M. Scheule**, geb. 1969 in Ottobeuren/Unterallgäu, Studium der Katholischen Theologie, Germanistik und Geschichte (kurzzeitig auch der Humanmedizin) in Würzburg, Augsburg und Wien. 1998–2002 Wissenschaftlicher Mitarbeiter für Christliche Sozialethik an der Universität Augsburg, 2002–2005 Leitung des DFG-Projekts „Entscheidungslehre christlicher Ethik“, 2005–2009 Wissenschaftlicher Assistent/Akademischer Rat/Oberrat am Lehrstuhl für Moralthologie der Universität Augsburg, 2009–2010 Professor für Philosophie-Ethik-Erziehungswissenschaft an der Fachhochschule Dortmund, 2010–2017 Lehrstuhl für Moralthologie und Christliche Sozialwissenschaft an der Theologischen Fakultät Fulda, 2012–2017 Leitung des Katholisch-Theologischen Seminars an der Philipps-Universität Marburg, seit 2017 Lehrstuhl für Moralthologie an der Universität Regensburg.

**Forschungsschwerpunkte:** klinische Ethik, Bioethik, Sexualethik, moraltheologische Grundlegungsfragen



**KUHNEN & WACKER**  
Patent- und Rechtsanwaltsbüro PartG mbB

## RENOMMIERTE KANZLEI SUCHT PATENTEN MITARBEITER!

Sie haben einen Abschluss in einem naturwissenschaftlichen oder technischen Studium erworben und Freude an juristischen Fragestellungen? Dann werden Sie Patentanwaltskandidat/in und schicken uns Ihre Bewerbungsunterlagen schriftlich, oder per E-Mail an:

**KUHNEN & WACKER Patent- und Rechtsanwaltsbüro PartG mbB**

Prinz-Ludwig-Str. 40A  
85354 Freising

Frau Elwine Kaschner  
bewerbung@kuhnen-wacker.com



**WEITERE INFOS:**  
www.kuhnen-wacker.com  
Tel.: 08161 608 - 0

## Spotlight

# Die Kolonie der geklonten Arbeiterinnen ...

Jürgen Heinze

... das klingt ganz nach Aldous Huxley. Und wie in seiner „Brave New World“ gibt es auch hier Alphas, Betas, Gammas und so weiter. Aber dabei handelt es sich nicht um Menschen aus der Retorte, sondern um Ameisen aus der Karibik.

*Platythyrea punctata* ist eine der wenigen Ameisenarten, bei denen Arbeiterinnen aus unbefruchteten Eiern neue Arbeiterinnen heranziehen können. Königinnen und Männchen sind daher unnötig geworden und tauchen in den Kolonien von *P. punctata* auch so gut wie nie auf. Ein besonderer genetischer Mechanismus der Jungfernzeugung führt dazu, dass Mütter und Töchter komplett genetisch identisch sind. Da in jeder Kolonie nur das Alpha-Tier, also die durch heftige Antennengefechte bestimmte ranghöchste Arbeiterin, Eier legt und Nachkommen produziert, sind alle Nestgenossinnen identische Klone. [1]

Zwar vermehren sich die meisten Tiere,

Pflanzen und Pilze üblicherweise durch zweigeschlechtliche Fortpflanzung, Jungfernzeugung und Klonalität sind aber durchaus nicht selten. So gibt es bei rund 100 Arten von Eidechsen und Schlangen ausschließlich Weibchen, die ohne jegliches Zutun von Männchen genetisch identische Töchter produzieren. Ähnlich sieht es bei den Bdelloidea aus, kleinen, im Süßwasser und feuchtem Boden lebenden Rädertierchen: In über 450 Arten wurde bislang kein einziges Männchen gefunden.

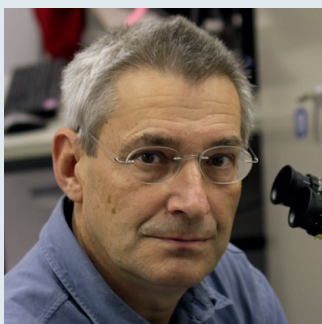
Ungeschlechtliche Vermehrung gilt eigentlich als evolutionäre Sackgasse, denn die Neumischung von Genen bei der sexuellen Fortpflanzung (Rekombination) ist wichtige Grundlage für die Anpassungsfähigkeit von Organismen an die sich ständig ändernde Umwelt. Tatsächlich sind die meisten asexuellen Arten relativ jung – meist nur wenige hunderttausend Jahre alt. Das gilt auch für die karibischen



1 Arbeiterin von *Platythyrea punctata* bei der Eiablage – um die Tiere im Staat unterscheiden zu können, wurden sie alle mit Emailfarbe individuell markiert. Foto: Jürgen Heinze

Populationen von *P. punctata*, für die wir ein Alter von rund 150 bis 250 000 Jahren errechnen konnten. Die deutlich älteren Festlandpopulationen Mittelamerikas sind zumindest teilweise durch sexuelle Fortpflanzung charakterisiert, was nahelegt, dass Sexualität mit der jüngsten Ausbreitung auf die Inseln verloren gegangen ist.

Kolonien von Puerto Rico, Barbados oder Hispaniola sind wegen ihrer Klonalität ideale Modellsysteme um herauszufinden, wie es in den Staaten sozialer Insekten zur Arbeitsteilung kommt, also dazu, dass sich Arbeiterinnen darauf spezialisieren, sich fortzupflanzen, Nahrung zu suchen, sich um die Nachkommen zu kümmern oder das Nest zu verteidigen.



© UR / Roswitha Kerzldörfer

Professor **Dr. Jürgen Heinze**, seit 1. April 2000 an der Universität Regensburg, Inhaber des Lehrstuhls für Zoologie/Evolutionsbiologie.

**Forschungsschwerpunkte:** Konflikte und Konfliktlösung im Insektenstaat, Evolution alternativer reproduktiver Taktiken und Lebensweisen sowie Reproduktion, Paarung und Alterung sozialer Insekten.

# Riechen Sehen

## Untersuchung neuronaler Verarbeitung im *Bulbus olfactorius* mit optischen Methoden

Veronica Egger

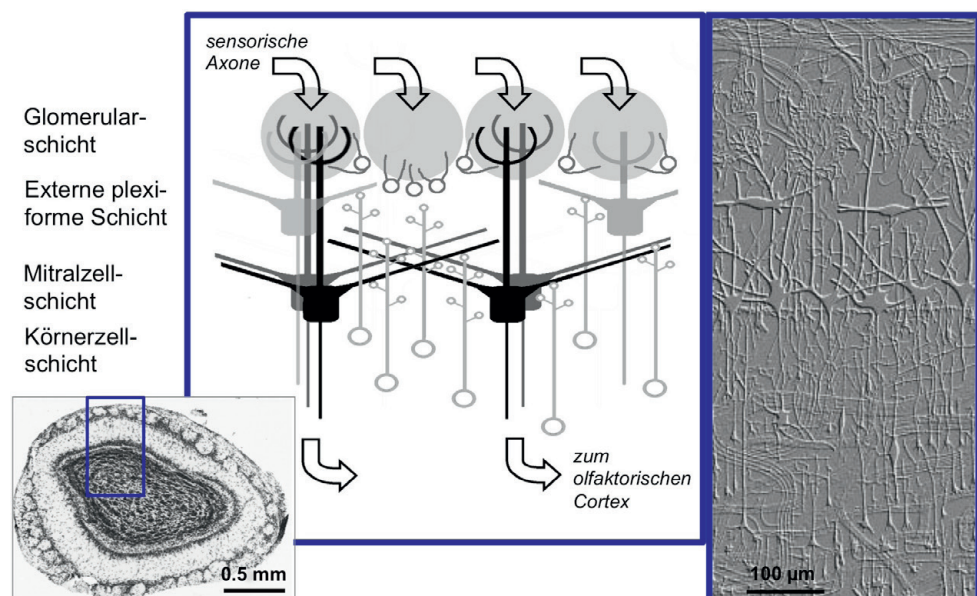
Der Geruchssinn ist einer der ältesten Sinne und im Vergleich zu anderen Sinnen wie dem Sehen noch wenig untersucht. Für Menschen scheint die Nase im Alltag keine große Rolle zu spielen, doch liegt das tatsächliche Ausmaß unserer Beeinflussung durch Gerüche noch im Dunkeln, da ein Großteil unserer Geruchswahrnehmungen unbewusst abläuft. Unsere Forschung am *Bulbus olfactorius* (Riechkolben) von Nagern dient zum einen dem Verständnis der neuronalen Verarbeitung in diesem Sinnessystem. Zum anderen können wir hier einer grundsätzlichen Fragestellung der Neurowissenschaften nachgehen: Auf den Dendriten der meisten Arten von Nervenzellen

finden sich sogenannte Dornfortsätze (engl. *spines*), pilzförmige Ausstülpungen der Membran, die Synapsen beinhalten. Bereits seit den 1960er Jahren wurde vermutet, dass diese *Spines* ihre Synapsen elektrisch isolieren können und sich damit die Möglichkeit zur lokalen Verarbeitung eröffnet. Diese Eigenschaft wäre im Fall der von uns untersuchten Synapse im Riechsystem von besonderer Tragweite, da die Synapse sowohl Signale empfängt als auch Transmitter freisetzen kann. Mit hochauflösender Mikroskopie und optischer Neurostimulation können wir nachweisen, dass diese *Spines* in der Tat als eigenständige „Mini-Neuronen“ operieren.

### Bedeutung des Geruchssinns für *Homo sapiens*

Bereits Einzeller können chemische Signale wahrnehmen. Da der Geruchssinn ein sehr alter Sinn ist, findet die Geruchsverarbeitung im menschlichen Gehirn vor allem im entwicklungsgeschichtlich älteren limbischen System statt, das an den Hirnstamm angrenzt, und weniger in den jüngeren Arealen der sensorischen Großhirnrinde. Viele Aspekte der Riechwahrnehmung laufen daher im Unbewussten ab, weswegen der menschliche Geruchssinn häufig unterschätzt wird. Weiterhin wird das Riechen als animalisch empfunden; die entsprechenden Konnotationen mit Ausscheidungen und Sexualität sind

1 Aufbau des *Bulbus Olfactorius*. Links unten: Querschnitt durch *Bulbus*-Präparat mit dunkel angefärbten Zellkörpern. Mitte: Schematische Darstellung der Verschaltungen. Rechts: Färbung einzelner Neuronen des *Bulbus* (nach Camillo Golgi). © Veronica Egger



dem modernen Menschen nicht geheimer (siehe *Das Parfüm* von Patrick Süskind). Lebewesen mit Zugang zu Kühlschränken und Zentralheizung sind Gefahrenquellen wie verdorbener Nahrung und offenem Feuer kaum noch ausgesetzt und benötigen den Geruchssinn daher nicht mehr zum Überleben. Hartnäckig hält sich auch das Vorurteil, dass Menschen bezüglich der Geruchsempfindlichkeit anderen Tieren deutlich unterlegen sind. Dabei trifft dies für bestimmte Duftstoffe sicher nicht zu. So wird Mercaptan, ein Bestandteil des Abwehr-Cocktails des Stinktiers, von Menschen noch in milliardenfacher Verdünnung wahrgenommen.

Mehrere neurodegenerative Erkrankungen wie z. B. *Morbus Parkinson* zeigen als Früherkennungsmerkmal eine deutliche Abnahme der normalen Geruchsempfindlichkeit, weswegen das klinische Interesse am Riechsinn in den letzten Jahren gestiegen ist. An dieser Stelle sei auch auf den Geschmackssinn verwiesen – unsere Geschmackswahrnehmung wird dominiert durch Duftmoleküle, die infolge der Nahrungsaufnahme sozusagen über die Hintertreppe beim Ausatmen aus dem Mund in die Nasenhöhle gelangen. Im Rahmen des heutigen Essenskults ist der Nase zumindest hier die gebührende Aufmerksamkeit sicher!

## Wie funktioniert der Geruchssinn?

Sinneswahrnehmungen beruhen meist auf äußeren Reizen, die über körpereigene sensorische Nervenzellen in bioelektrische Signale umgewandelt und im Folgenden vom Gehirn in mehreren Stufen weiterverarbeitet und interpretiert werden. Während die Mechanismen dieser Signalübertragung beim Sehen und Hören schon länger bekannt sind, konnten die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung, die Riechrezeptoren, erst in den 1990er Jahren nach 10-jähriger Suche durch Linda Buck und Richard Axel im Genom identifiziert werden (Nobelpreis für Physiologie/Medizin 2004). Die große Anzahl dieser Riechrezeptoren – beim Menschen etwa 350, in der Ratte um die 1000 – spiegelt die extreme Mannigfaltigkeit der möglichen Geruchswahrnehmungen wieder. Denn schon das menschliche Farbsehen erschließt mittels nur dreier Arten von Photorezeptoren (Rot, Grün, Blau) bereits einen Farbraum mit Millionen unterscheidbarer Farbton-Nuancen.

Die Riechsinneszellen sind in der Riechschleimhaut im Dach der Nasenhöhle eingebettet und verfügen über jeweils genau eine Art von Riechrezeptor. Die unterschiedlichen Typen von Sinneszellen sind weitgehend über die Riechschleimhaut

verteilt. Die Axone der Riechsinneszellen verlassen das Nasendach über feine Knochenkanäle in der Siebbeinplatte, um zum *Bulbus olfactorius* innerhalb des Schädels zu gelangen, einer zwiebelartige Ansammlung von Neuronen an der Unterseite des Großhirns. Hier konvergieren nun die Axone aller Sinneszellen mit dem gleichen Rezeptor im gleichen Glomerulus. Glomeruli sind kugelförmige Strukturen mit ca. 0,1 mm Durchmesser in der äußersten Schale des *Bulbus olfactorius* [1], in denen die sensorischen Axone mit mehreren lokalen Neuronentypen und den Mitralzellen synaptisch verschaltet sind. Mitralzellen ihrerseits senden ihre Axone aus dem *Bulbus* hinaus in höhere Areale des limbischen Systems, v. a. zum olfaktorischen Kortex und weiteren Strukturen wie z. B. der Amygdala. Mitralzellen aus unterschiedlichen Glomeruli interagieren zudem untereinander, v. a. über die Körnerzellen.

Die räumliche Anordnung der Glomeruli und damit der Rezeptorkanäle ist strikt vorgegeben. Bislang konnte noch kein kohärentes Prinzip identifiziert werden, das dieser Anordnung zugrunde liegt – wie etwa bei der Karte der Körperoberfläche, dem „Homunculus“, in der somatosensorischen Hirnrinde. Eine Möglichkeit wäre eine chemotopische Karte, auf der Rezeptoren für strukturell ähnliche Duftmoleküle benachbart sind; dies ist allerdings umstritten.

Auf der Rezeptorebene werden Düfte kodiert, indem ein Rezeptortyp bestimmte Strukturelemente eines Duftmoleküls erkennt (nicht das gesamte Molekül) und somit meistens mehrere Rezeptorarten an der Wahrnehmung eines reinen Duftstoffs mitwirken. Diese sogenannte kombinatorische Kodierung hat zur Folge, dass wir *per se* nicht zwischen Duftmischungen und reinen Düften unterscheiden können. Sie bedeutet damit auch, dass es keinen einzelnen Rezeptor für z. B. Kaffee- oder Orangenduft gibt. Die Synthese eines Geruchseindrucks, also die Erkennung der „Gestalt“ des Geruchs, aus den einzelnen aktivierten Rezeptorkanälen (analog zur synthetischen Wahrnehmung von Violett als Farbmischung aus blauem und rotem Licht) ist ebenfalls noch weitgehend ungeklärt; erste dahingehende Verarbeitungsschritte finden wohl bereits im *Bulbus* statt.

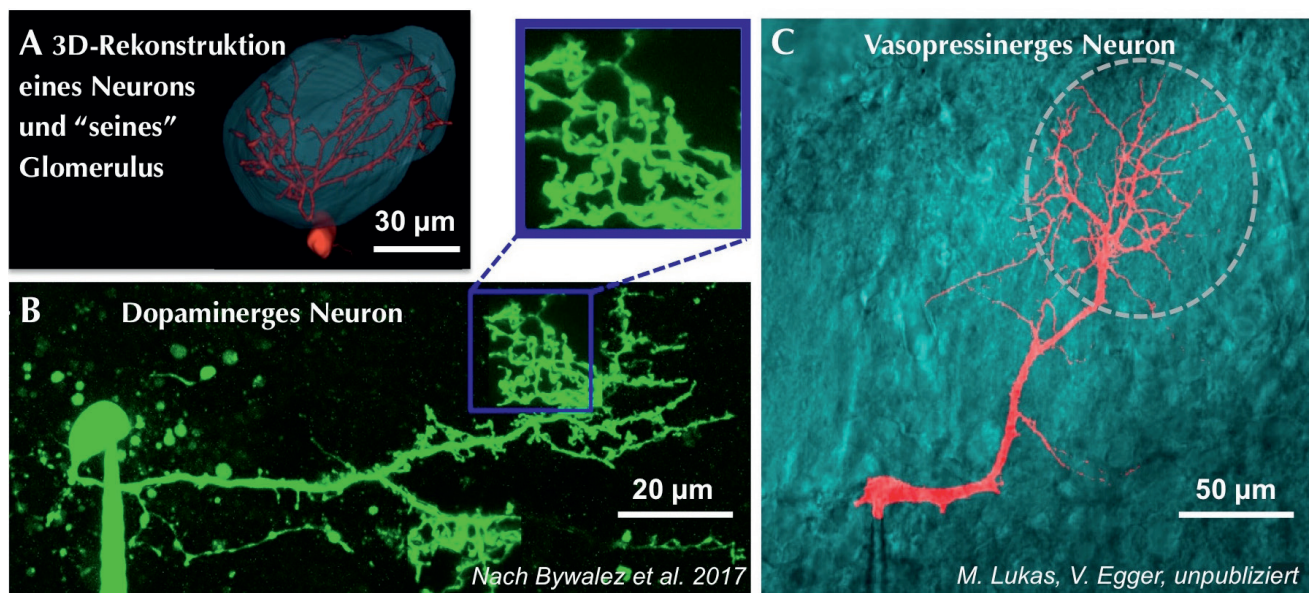
Eine Besonderheit der neuronalen Interaktionen im *Bulbus* ist der sehr hohe Anteil an lokalen hemmenden Neuronen, welche obendrein an ungewöhnlichen Mikroschaltkreisen beteiligt sind, die häufig

### Grundbegriffe der neuronalen Verarbeitung

Nervenzellen (**Neuronen**) verständigen sich untereinander durch elektrische Signale. Dafür nehmen sie über ihre baumartig verzweigten **Dendriten** an den sogenannten **Synapsen** Signale anderer Nervenzellen auf und verarbeiten diese. Treffen genügend erregende synaptische Signale (oder im Fall von Sinnesnervenzellen sensorisch vermittelte Signale) zeitgleich am Zellkörper zusammen, so entsteht ein sogenanntes „**Aktionspotential**“ (AP), ein regeneratives Signal, das entlang dünner Fortsätze – den **Axonen** – an andere Neuronen weitergeleitet wird. In den Axonen befinden sich spannungsabhängige Natrium ( $\text{Na}^+$ )-Ionenkanäle ( $\text{Na}_v$ ), die bei ausreichender Depolarisation der Axonmembran vorübergehend öffnen, was eine verlustfreie Weiterleitung des APs ermöglicht. **Ionenkanäle** sind porenbildende Proteine, die den Strom von Ladungen über die Zellmembran und somit die Erzeugung elektrischer Signale ermöglichen. Sie sind häufig spezifisch für bestimmte Ionen, wie z. B.  $\text{Na}^+$  oder Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ).

Bei der Standardversion der synaptischen Übertragung wird das AP im präsynaptischen Axon mit Hilfe spannungsabhängiger  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionenkanäle in ein chemisches Signal (= Freisetzung von Transmitter-Molekülen) umgewandelt und dieses wiederum in ein elektrisches Signal, das **postsynaptische Potential** (PSP), indem die Transmitter spezielle Rezeptor-Ionenkanäle im postsynaptischen Dendriten öffnen.

**Erregung** bzw. **Hemmung** bezieht sich auf das Vorzeichen des PSPs im Dendriten – erregende PSPs treiben das Membranpotential des Neurons Richtung Schwelle für die Auslösung eines APs, hemmende PSPs hyperpolarisieren die Membran und unterbinden die Fortleitung von erregenden PSPs.



**2** Neuronenarten der Glomerularschicht **a** Neuroanatomische Rekonstruktion eines glomerularen Neurons **b** Dopaminerges Neuron, gefüllt mit grünem Fluoreszenzfarbstoff. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt bislang nicht beschriebene dendritische Strukturen, die Zellkörper anderer Neuronen umklammern. Aus: Bywalez, Ona Jodar ... Egger. *Frontiers in Neuroanatomy* 10 (2017), doi: 10.3389/fnana.2016.00127 **c** Vasopressinerges Neuron, gefüllt mit rotem Fluoreszenzfarbstoff und überlagert mit lichtmikroskopischem Bild des Präparats; Umriss des innervierten Glomerulus gestrichelt. © Veronica Egger

durch dendritische Transmitter-Freisetzung getrieben werden (statt der lehrbuchmäßigen axonalen Freisetzung). Die Interaktionen der sensorischen Eingänge und der nachgeschalteten Mitralzellen mit diesen lokalen hemmenden Neuronen finden im Wesentlichen in den zwei äußeren Schalen der „Riechzwiebel“ statt.

## Die 1. Schale des Bulbus

Die Verschaltung der Eingänge aus der Riechschleimhaut mit den Mitralzellen findet wie erwähnt innerhalb der Glomeruli statt. Die Glomeruli sind von einer großen Anzahl diverser lokaler Neuronenarten umgeben, die sowohl mit den Axonen der Sinneszellen und den Dendriten der Mitralzellen als auch mit anderen lokalen Neuronen verschalten sein können. Schließlich gibt es ausgedehnte laterale Verbindungen, die Dutzende Glomeruli weit reichen können.

Hungrige Menschen/Tiere sind deutlich geruchsempfindlicher als gesättigte. Derartige zustandsabhängige Regulationen der Geruchsempfindlichkeit werden über eine Vielfalt von neuromodulatorischen Systemen vermittelt. Eines davon ist das Dopamin-System, bekannt für seine Rolle in der motorischen Regulation (*Morbus Parkinson*). Im *Bulbus* und insbesondere in der Glomerularschicht gibt es auch Neuronen, die den Transmitter Dopamin

freisetzen können. Für einen verbreiteten Subtyp dieser Zellen konnten wir mit Hilfe neuroanatomischer Techniken [2a] zwei wichtige Befunde machen: (1) Bislang war umstritten, inwiefern diese Dopamin-Zellen das Innere von Glomeruli innervieren und somit an den intraglomerularen Schaltkreisen beteiligt sind. Für ihre Dendriten konnten wir dies durch Rekonstruktion sowohl der Dendritenbäume als auch der Glomeruli ausschließen. (2) Die Dendriten der Dopamin-Zellen verfügen über bislang unbekannte elabourierte Strukturen [2b], mit denen sie klammerartig die Zellkörper anderer glomerularer Neuronen umgreifen. Unklar ist noch, ob diese Klammern tatsächlich synaptische Kontakte mit den Zielzellen ausbilden und worin ihre Funktion besteht.

Das Vasopressinsystem ist ein weiteres neuromodulatorisches System, das vor allem während sozialer Interaktionen eine Rolle spielt. Daher könnte es auch im *Bulbus* z.B. an der besseren Erkennung einzelner Artgenossen anhand ihres Körpergeruchs beteiligt sein. Zurzeit laufen hier Untersuchungen zu den Vasopressin-Neuronen der Glomerularschicht, die im Gegensatz zu den eben beschriebenen Dopamin-Neuronen ganz gezielt mit einem ihrer Dendriten das Innere von Glomeruli mit einer büschelartigen Struktur innervieren, ähnlich einem gestutzten Olivenbäumchen [2c].

## Die 2. Schale des Bulbus

Hier ist der häufigste Typ von Verschaltung die dendrodendritische Interaktion zwischen den langen lateralen Dendriten der erregenden Mitralzellen und den Dendriten der hemmenden Körnerzellen [3a]. Die Funktionsweise dieser Verschaltung steht seit längerem im Fokus unserer Forschungsarbeiten. Ihre Besonderheiten sind:

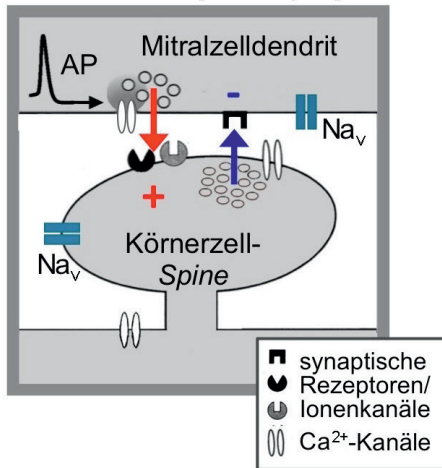
(1) Sie ist reziprok, d.h. die Mitralzelle setzt an der Synapse den erregenden Transmitter Glutamat auf die Körnerzelle frei, und umgekehrt setzt die Körnerzelle den hemmenden Transmitter GABA auf die sie erregende Mitralzelle frei. Diese Art von Interaktion führt zur sogenannten rekurrenten Hemmung der erregenden Mitralzelle – ein Verschaltungsprinzip, das aus dem Rückenmark bekannt ist.

(2) Während die lateralen Dendriten der Mitralzellen eine glatte Oberfläche haben, ist die Synapse auf Seiten der Körnerzelle in einem großen Dornfortsatz (*Spine*) untergebracht. Der *Spine* enthält somit einen Mikroschaltkreis mit Ein- und Ausgang.

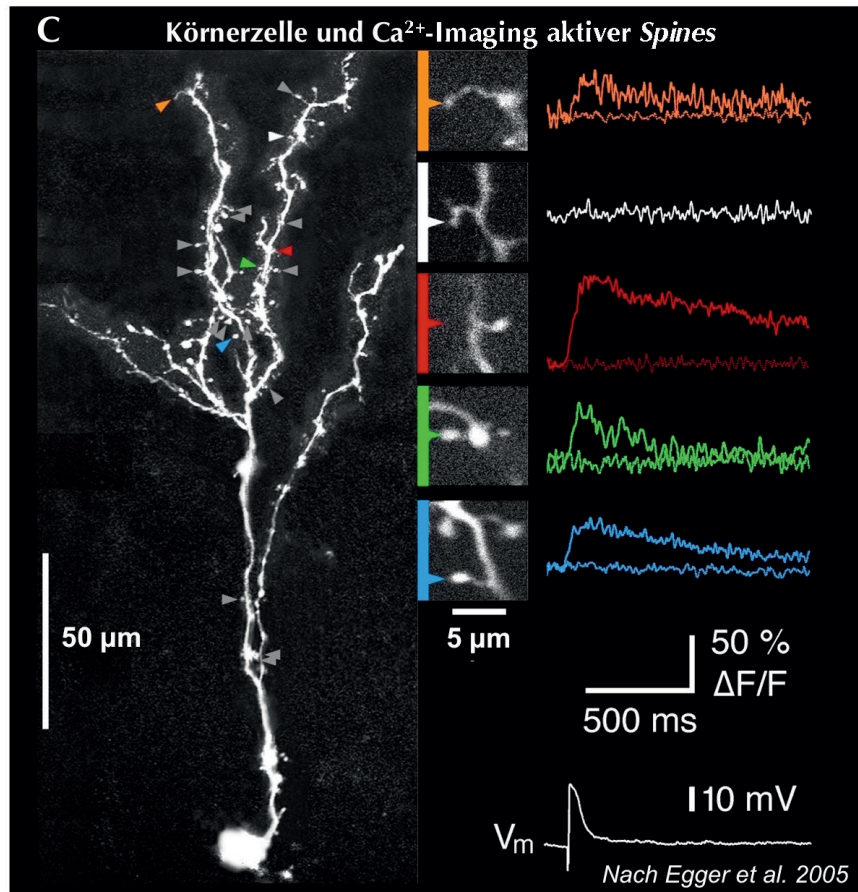
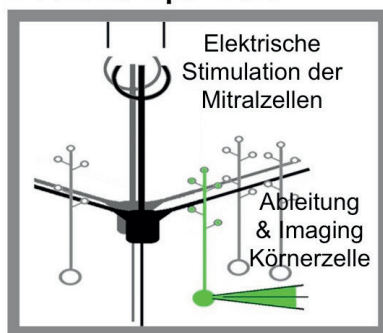
(3) Körnerzellen besitzen kein eigenes Axon, sondern setzen Transmitter nur aus diesen *Spines* frei. Trotzdem können sie regenerative elektrische Signale, die Aktionspotentiale (AP), erzeugen!

Einer unserer ersten Befunde war, dass die Körnerzell-APs sich im Dendriten der Körnerzellen mit ähnlicher Effizienz

**A Schema Reziproke Synapse**



**B Schema Experiment**



**3** Synaptische Antworten in reziproken *Spines* der Körnerzelle **a** Erregung des *Spines* durch Freisetzung von Glutamat aus der Mitralzelle infolge eines Aktionspotentials (AP) und rekurrente *Hemmung* der Mitralzelle durch Freisetzung des hemmendem Transmitters GABA aus dem *Spine*. Na<sub>v</sub>: Spannungsabhängige Na<sup>+</sup>-Ionenkanäle **b** Schema: Stimulation von Mitralzellen und Füllung einer Körnerzelle via Patch-Pipette (siehe Kasten S. 32) mit Ca<sup>2+</sup>-sensitivem Farbstoff **c** Repräsentatives Experiment an einer Körnerzelle zur Beobachtung einzelner synaptischer Eingänge. Rechts unten: erregendes postsynaptisches Potential gemessen als Depolarisation des Membranpotentials V<sub>m</sub> am Zellkörper in Antwort auf Mitralzellstimulation. Farbige Spuren darüber: gleichzeitige Ca<sup>2+</sup>-Signale in einzelnen *Spines*; keine Antwort war messbar im weißen *Spine* und in den grau markierten *Spines* der Zelle. mV: Milli-Volt, Messeinheit für Membranpotential. %ΔF/F: Messeinheit für die Amplitude von Ca<sup>2+</sup>-Signalen relativ zum Ruhezustand. Nach: Egger, Svoboda, Mainen. *J. Neurosci.* 25 (2005), S. 3521–3530 © Veronica Egger

ausbreiten wie APs in Axonen anderer Neuronen. Dafür haben wir mit Hilfe von elektrischen Ableitungen in Kombination mit Zwei-Photonen-Mikroskopie [Kasten S. 32] von einzelnen Körnerzellen gezeigt, dass ein am Zellkörper durch Strominjektion ausgelöstes AP zu einem substantiellen Ca<sup>2+</sup>-Einstrom im gesamten Dendriten und seinen *Spines* führt. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass spannungsabhängige Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Ionenkanäle im ganzen Dendriten samt *Spines* in großer Dichte vorhanden sind. Eine Freisetzung von Transmitter aus den *Spines* infolge eines APs erscheint somit sehr wahrscheinlich.

Kann der Mikroschaltkreis im reziproken *Spine* nun unabhängig von „seiner“ Körnerzelle agieren, d. h. Transmitter freisetzen, ohne dass ein globales AP vorangig? Da Freisetzung von Transmitter stets durch Ca<sup>2+</sup>-Einstrom ausgelöst wird [Kas-

ten S. 28], haben wir zunächst untersucht, ob einzelne aktive Mitralzelleingänge Ca<sup>2+</sup>-Einstrom in den Körnerzell-*Spine* auslösen. Hierfür wurden die Mitralzellen über eine in einem Glomerulus platzierte Stimulationselektrode erregt, d. h. zum Feuern von APs gebracht. Wie oben wurde gleichzeitig das Membranpotential von einer mit Ca<sup>2+</sup>-sensitivem Farbstoff befüllten Körnerzelle abgeleitet [3b und c]. Bei Registrierung eines postsynaptischen Potentials (PSP) am Zellkörper begann die Suche nach einzelnen aktivierten *Spines*. Obwohl dieses Experiment zunächst so schwierig erschien wie die sprichwörtliche Suche nach der Nadel im Heuhaufen, stellte sich heraus, dass die Wahrscheinlichkeit für das Finden einzelner aktivierter *Spines* mit einer robusten Ca<sup>2+</sup>-Antwort in dieser experimentellen Konfiguration ausreichend hoch ist. Dieses postsynaptische Ca<sup>2+</sup>-Signal ist auf den *Spine*-Kopf beschränkt. Durch Anwendung

pharmakologischer Substanzen ergab sich, dass das Signal im Wesentlichen durch synaptische Rezeptoren und spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle vermittelt wird.

Diese Befunde lieferten starke Indizien für die chemische und elektrische Isolation des *Spine*-Kopfs, und damit für folgende Arbeitshypothese: **Infolge eines synaptischen Eingangs kommt es zu einer strikt lokalen Aktivierung von spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>-Kanälen, d. h. zu einem *Spine*-Aktionspotential, so dass der *Spine* als Mini-Neuron arbeiten kann.**

**Der Körnerzell-*Spine* als Mini-Neuron?**

Im Zusammenhang mit Diskussionen über die Funktion von *Spines* wurde solch ein *Spine*-AP bereits in den 1960er Jahren



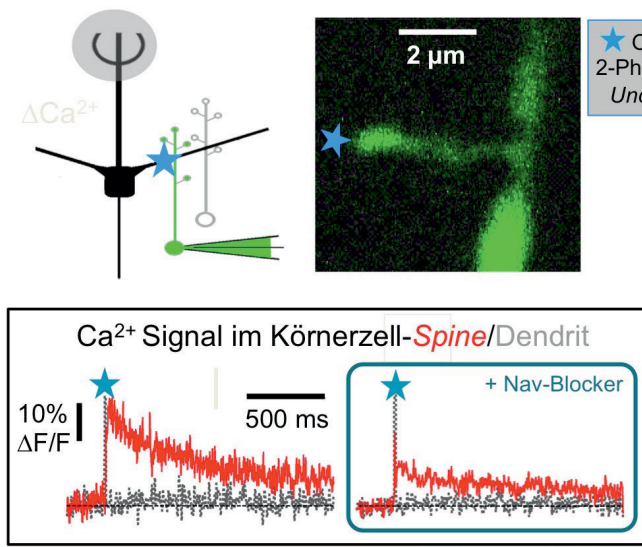
von Theoretikern vorhergesagt. Simulationen des elektrischen Membranpotentials im *Spine* ergaben, dass ein hoher Widerstand des *Spine*-Halses für ein lokales AP entscheidend ist. Messungen der Diffusion über den *Spine*-Hals von Neuronen des Hippocampus 1996 schienen diese Idee zunächst zu widerlegen. Andererseits zeigen elektronenmikroskopische Aufnahmen, dass der lange Hals der reziproken Körnerzell-*Spines* häufig durch Zellorganellen wie

mit einem Pfropfen verschlossen ist. Diese spezielle Situation ließ die Vorstellung eines isolierten *Spine*-APs plausibel erscheinen.

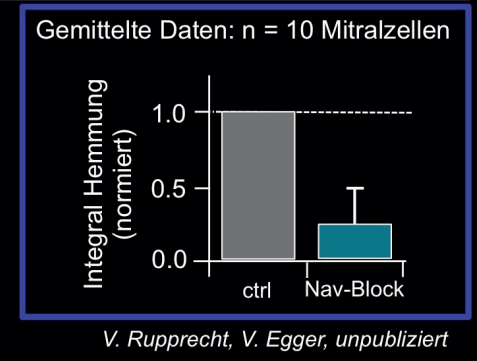
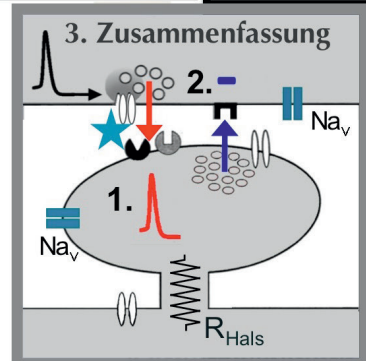
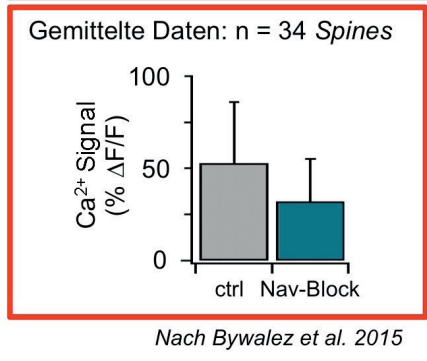
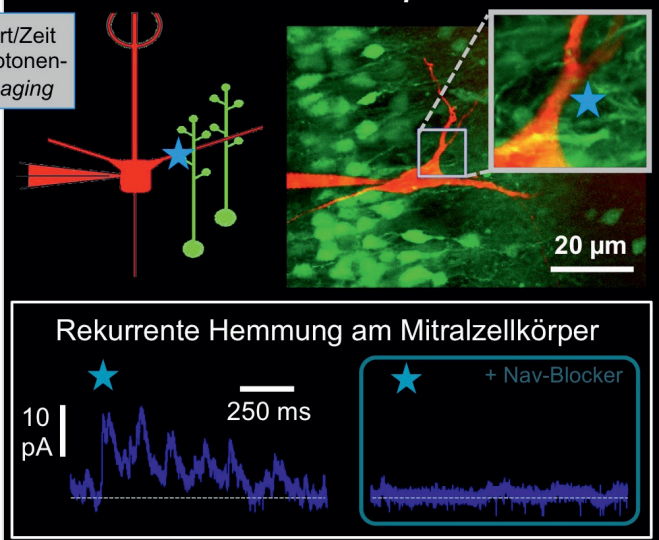
Mit pharmakologischen Methoden allein kommt man jedoch in dieser Frage nicht weiter, da eine Blockade der spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>-Kanäle, die APs ermöglichen, auch zu einer Blockade der Freisetzung aus dem Mitralzeldendriten führt [siehe 3a]. Auch kann das lokale Membranpotential im *Spine* noch nicht di-

rekt gemessen werden. Erst eine neuartige optische Methode, das sogenannte Zwei-Photonen-*Uncaging* vom Transmitter, erlaubte es, gezielt am *Spine* die Freisetzung aus der Mitralzelle durch photolytische Bereitstellung von Glutamat zu ersetzen [Kasten 5. 32]. Damit gelang uns der Nachweis, dass in der Tat die spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>-Kanäle im Körnerzell-*Spine* lokal aktiviert werden und damit den postsynaptischen Ca<sup>2+</sup>-Einstrom maß-

1. Nachweis des lokalen *Spine*-APs



2. Nachweis der Freisetzung von hemmendem Transmitter durch *Spine*-AP



4 Experimenteller Nachweis der Mini-Neuron-Hypothese: **1** *Uncaging* des Transmitters Glutamat an einzelnen Körnerzell-*Spines*. Das lokale Ca<sup>2+</sup>-Signal im *Spine* nimmt durch Blockade der spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>-Kanäle mittels Applikation eines Na<sub>v</sub>-Blockers, d. h. einer pharmakologischen Substanz, die spezifisch die Öffnung von Nav-Kanälen verhindert, deutlich ab. Oben: Schema des Experiments und einzelner *Spine* mit Ort des *Uncaging* (türkiser Stern). Mitte, schwarz umrandet: Beispiel eines einzelnen Experiments: Links Ca<sup>2+</sup>-Signal in obigem *Spine* (rot) und benachbarten Dendriten (grau) in Antwort auf *Uncaging*. Rechts dasselbe Signal nach Applikation eines Nav-Blockers. Unten, rot umrandet: Kumulative Darstellung der gemittelten Messwerte mehrerer Experimente. Die Amplitude des Ca<sup>2+</sup>-Signals nimmt hochsignifikant ab (Fehlerbalken: Streuung um den Mittelwert). Abbildung nach Bywalez, Patirniche... Egger. Neuron 85 (2015), S. 590–601. **2** *Uncaging* des Transmitters Glutamat am Dendriten einer via Patch-Pipette rot gefärbten Mitralzelle, das in dieser zu einem hemmenden Signal durch den Transmitter GABA führt, ausgelöst durch Aktivierung des reziproken Mikroschaltkreises im Körnerzell-*Spine*. Nach Blockade der spannungsabhängigen Na<sup>+</sup>-Kanäle wird dieses rekurrente postsynaptische Signal fast vollständig unterdrückt. Anordnung wie in 1. Oben: Rot: Mitralzelle. Grün: genetisch markierte Körnerzellen, was die Identifizierung von *Spines* gestattet. Mitte, weiß umrandet: Einzelnes Experiment. In diesem Fall wurde das Signal als Strom und nicht als Potentialänderung gemessen, daher die Einheit pA (Pico-Ampere) und das umgekehrte Vorzeichen des Signals – gemäß Konvention haben hemmende synaptische Ströme ein positives und erregende synaptische Ströme ein negatives Vorzeichen. Unten, blau umrandet: Aufgrund der lang anhaltenden Stromantwort wurde das Integral der Antwort ausgewertet, nicht die Amplitude, und zur besseren Vergleichbarkeit auf das Integral der Antwort vor der Nav-Blocker-Applikation normiert. Wieder nimmt das gemittelte Integral hochsignifikant ab. **3** Zusammenfassung im grau umrandeten Kasten: Schematische Darstellung der wesentlichen Befunde aus 1: lokales AP im *Spine*, aus 2: Hemmung der Mitralzelle infolge Freisetzung von GABA durch das lokale AP. Für die lokale Generierung eines APs im *Spine* ist ein hoher Widerstand des *Spine*-Halses R<sub>Hals</sub> erforderlich. © Veronica Egger

geblich verstärken [4.1]. Simulationen in Kollaboration mit theoretischen Neurowissenschaftlern der Gruppe Herz in München ermöglichten uns dann Vorhersagen des für ein *Spine*-AP mindestens benötigten Widerstands des *Spine*-Halses im Bereich von 1 Giga-Ohm. Somit liegen überzeugende Indizien für die Existenz eines lokalen APs vor. Jedoch bleibt die Frage, ob ein *Spine*-AP denn tatsächlich zur Freisetzung des hemmenden Transmitters GABA auf die Mitralzelle führen kann?

Hierzu laufen momentan Experimente, bei denen nun von fluoreszent markierten Mitralzellen abgeleitet wird. Der reziproke Mikroschaltkreis wird über Zwei-Photonen-*Uncaging* an Körnerzell-*Spines* erregt [4.1], wodurch es in der Tat möglich ist, hemmende PSPs in der Mitralzellen zu detektieren – also rekurrente Antworten auf die Erregung eines einzelnen *Spines*. Die Blockade spannungsabhängiger Na<sup>+</sup>-Kanäle reduziert diese PSPs sehr stark, so dass, wie vermutet, ein lokales AP im *Spine* an der Freisetzung beteiligt sein muss.

Insgesamt konnten wir so zeigen, dass die reziproken *Spines* auf den Dendritenbäumen der Körnerzellen tatsächlich lokale Reize selbständig verarbeiten können. Sie operieren dabei als „Mini-Neuronen“, unabhängig vom Erregungszustand der restlichen Körnerzelle. Somit verfügen Neuronen über ein deutlich größeres Repertoire zur Informationsverarbeitung als bisher angenommen.

## Ausblick: Weitere Pläne und andere reziproke Synapsen

In Zukunft möchten wir untersuchen, wie die *Spines* einer Körnerzelle miteinander kooperieren und inwiefern lokale *Spine*-APs für sensorisch evozierte Netzwerkaktivität im *Bulbus* relevant sind. Neuartige spannungssensitive Farbstoffe könnten bald direkte Messungen des *Spine*-Membranpotentials gestatten.

Zur Rolle reziproker *Spines* existieren bereits spannende Befunde aus der Arbeitsgruppe von Thomas Kuner in Heidelberg: Durch Körnerzell-spezifische genetische Manipulationen wurde der postsynaptische Ca<sup>2+</sup>-Einstrom in die *Spines* entweder erhöht oder reduziert. Bei erhöhtem Ca<sup>2+</sup>-Einstrom konnten Mäuse mit entsprechend modifiziertem *Bulbus* Unterscheidungen zwischen ähnlichen Düften (wie z. B. zwei binären Mischungen 60 %

## Methoden

### Elektrophysiologische Ableitung synaptischer Aktivität

Bei der Ganzzellaufleitung wird über eine Glaselektrode, die sogenannte Patch-Pipette, mittels Unterdruck ein winziges Loch in der Membran eines Nervenzellkörpers erzeugt. Diese leitende Verbindung ins Zellinnere erlaubt das Messen der elektrischen Aktivität von Neuronen, sowohl von Aktions- als auch postsynaptische Potentialen einzelner aktiver Synapsen. Letztere können aufgrund der Distanz zum Ort des Geschehens im Dendriten nur abgeschwächt gemessen werden. Die Technik kann auch genutzt werden, um das Neuron mit Farbstoff zu befüllen. Unsere Experimente werden in akuten Präparaten des *Bulbus* der Ratte durchgeführt, in denen neuronale Aktivität mehrere Stunden untersucht werden kann.

### Zwei-Photonen-Mikroskopie lokalen Ca<sup>2+</sup>-Einstroms und optisches Schalten von Synapsen

Das Ca<sup>2+</sup> (Calcium-Ion) ist ein wichtiger Botenstoff, der im Inneren eines Neurons in einer sehr geringen Konzentration von 50 nM vorliegt – sprich 20 Ca<sup>2+</sup>-Ionen pro Körnerzell-*Spine*. Die extrazelluläre Ca<sup>2+</sup> Konzentration ist 10000 Mal höher, was im Fall des Öffnens eines Ca<sup>2+</sup>-durchlässigen Ionenkanals infolge eines APs oder PSPs zu Ca<sup>2+</sup>-Einstrom in die Zelle führt. Ca<sup>2+</sup>-sensitive Fluoreszenz-Farbstoffe können Ca<sup>2+</sup> vorübergehend binden und leuchten dann heller. Eine Erhöhung der Ca<sup>2+</sup>-Konzentration in einem angefärbten Neuron führt also zu einer Zunahme der Fluoreszenz. Mit herkömmlichen Methoden ist in Gewebepreparaten aufgrund der Streuung des Lichts eine Detektion dieser Fluoreszenzänderung schwierig. Jedoch kann mit Hilfe der sogenannten **Zwei-Photonen-Fluoreszenzmikroskopie** Aktivität einzelner Synapsen in ihren *Spines* auch tief im Gewebe mit hoher Auflösung (1 µm) sichtbar gemacht werden. Das Prinzip der Zwei-Photonen-Anregung besagt, dass das Fluoreszenzfarbstoffmolekül statt eines Photons zwei Photonen mit entsprechend niedrigerer Energie absorbiert. Allerdings sind zum Erreichen der nötigen Anregungsintensität starke Laser notwendig. 1931 sagte die Physikerin Maria Göppert-Mayer den Zwei-Photonen-Effekt vorher, geeignete Lichtquellen wurden jedoch erst viel später entwickelt. Synaptische Ca<sup>2+</sup>-Änderungen in *Spines* konnten erstmals 1995 auf diese Weise nachgewiesen werden.

Die hohe räumliche Auflösung und Lichtintensität der Zwei-Photonen-Anregung gestatten es inzwischen, Transmittermoleküle, die in chemische Käfige eingebaut sind, mittels Photolyse punktgenau freizusetzen (**Zwei-Photonen-*Uncaging***) und damit einzelne Synapsen willkürlich zu schalten – ideal für die Analyse des komplexen reziproken Schaltkreises.

Ananas, 40 % Banane und 40 % Ananas, 60 % Banane) sogar schneller treffen als normale Mäuse. Mäuse mit reduziertem Ca<sup>2+</sup>-Einstrom benötigten dagegen länger für die Unterscheidung. Die einfache Unterscheidung der reinen Komponenten (Ananas oder Banane) wurde durch die Manipulationen nicht verändert. Merkwürdigerweise scheint die erste Variante somit der natürlichen Evolution überlegen. Bei genauerer Untersuchung zeigte sich aber, dass diese Mäuse größere Schwierigkeiten haben, sich auf die Unterscheidung eines anderen Duftpaars umzustellen als ihre normalen Kollegen.

Reziproke Synapsen finden sich auch in anderen Hirnarealen, beispielsweise in

der Netzhaut und im Thalamus, und arbeiten dort möglicherweise ähnlich. Der Thalamus dient nach heutigem Verständnis als zentrale Kontrollstation, die z. B. für die Entkopplung von Kortex und Peripherie während des Schlafens verantwortlich ist. Im Gegensatz zu allen anderen Sinnen enthält die Riechbahn keine thalamische Zwischenstation, was mit ihrem entwicklungs geschichtlich hohen Alter zusammenhängt. Möglicherweise werden Funktionen des Thalamus im Fall des Riechens durch den *Bulbus* und hier insbesondere durch die reziproke Synapse zwischen Mitral- und Körnerzellen wahrgenommen.



## Literatur

Nixon Abraham, Veronica Egger, Daria Shimshek ... Thomas Kuner, Synaptic inhibition in the olfactory bulb accelerates odor discrimination in mice. *Neuron* 65 (2010), S. 399–411.  
Wolfgang Bywalez, Dinu Patirniche, Vanessa

Rupprecht ... Veronica Egger, Local postsynaptic voltage-gated sodium channel activation in dendritic spines of olfactory bulb granule cells. *Neuron* 85 (2015), S. 590–601.  
Wolfgang Bywalez, Tiffany Ona-Jodar, Michael

Lukas ... Veronica Egger, Dendritic arborization patterns of small juxtglomerular cell subtypes within the rodent olfactory bulb. *Frontiers in Neuroanatomy* 10 (2017), doi: 10.3389/fnana.2016.00127.

Prof. Dr. **Veronica Egger** (\*1970) wurde am Ende ihres Physikstudiums an der TU München in den Bann der Neurowissenschaften gezogen. Nach einer Promotion zur Repräsentation der Schnurrhaare im Rattenhirn bei Bert Sakmann in Heidelberg (1999) konnte sie als Postdoktorandin in Cold Spring Harbor (USA) dank DFG-Förderung ihr hier geschildertes eigenes Forschungsthema in Angriff nehmen und als Assistentin an der Vorklinik der LMU München weiterverfolgen. Seit 2011 ist sie Leiterin einer BMBF-geförderten Nachwuchsgruppe zur Erforschung der reziproken Synapse (Dotierung 1,6 Mio. € für 7 Jahre), zunächst am Biologie-Zentrum der LMU, seit 2013 als Professorin am Zoologischen Institut der Universität Regensburg. Ihre Freizeit gehört ihrer Familie und dem Draußen-Unterwegs-Sein, am besten gleichzeitig.



© privat



Bewirb Dich für  
unser Pflegeteam!  
[www.korian-karriere.de](http://www.korian-karriere.de)

## Bestens umsorgt in Maxhütte-Haidhof!

### Wir bieten Ihnen:

- Stationäre Pflege • Kurzzeitpflege
- Demenzpflege • Verhinderungspflege
- Ausflüge • Vielfältige Veranstaltungen

Ernst-von-Fromm-Straße 6  
93142 Maxhütte-Haidhof  
Telefon: 09471 30852-0  
E-Mail: [maxhuette@korian.de](mailto:maxhuette@korian.de)  
[www.korian.de](http://www.korian.de)



# Hofstadters Schmetterling

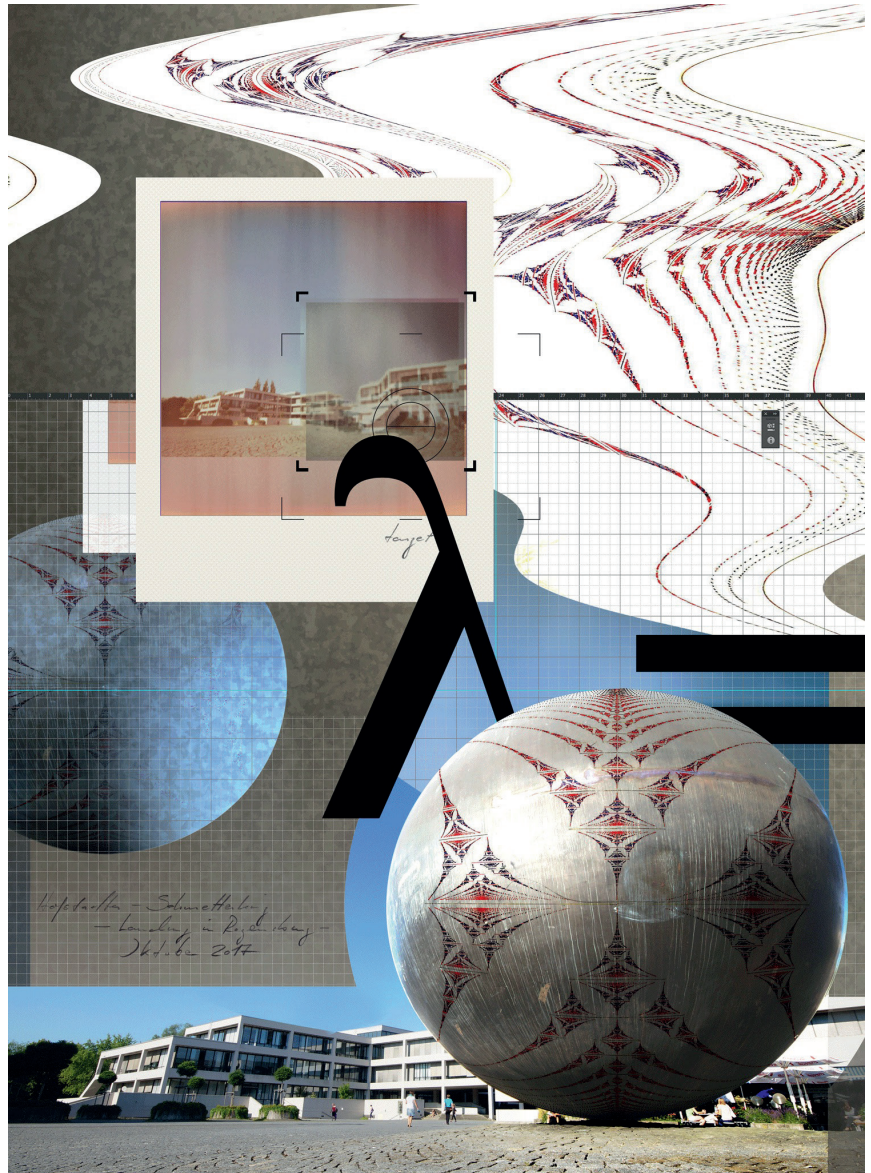
„Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile“

Ferdinand Evers, Klaus Richter

Der Pulitzer-Preisträger Douglas Hofstadter aus Bloomington, USA, ist einem breiteren Publikum vielleicht am ehesten bekannt durch sein Werk „Gödel, Escher, Bach: Ein endlos geflochtenes Band“ aus den achtziger Jahren. Das Buch ist, wie Hofstadter es einmal auf einen kurzen Nenner gebracht hat, „der sehr persönliche Versuch, zu erklären, wie beseelte Wesen aus unbeseelter Materie entstehen können“. Dieses Thema hat ihn sein Lebtag umgetrieben, bis hin zum heutigen Tag.

Vielleicht weniger populär, aber unter Experten umso berühmter, ist eine frühe Entdeckung, die Hofstadter bereits 1974 in Regensburg gemacht hatte. Damals noch Doktorand, verbrachte er einen halbjährigen Gastaufenthalt an der Fakultät für Physik der hiesigen Universität: Ihm glückte in dieser Zeit die erstmalige Berechnung des Energiespektrums von Metall-Elektronen im Magnetfeld. In einer gewissen Darstellung ähnelt es einem Schmetterling, und so wurde das Spektrum als „Hofstadter-Butterfly“ bekannt.

Hofstadters Doktorarbeit kann man in zweierlei Hinsicht paradigmatisch nennen: Sie stellt zum einen ein frühes Paradebeispiel dar für das enorme Potential, das computergestützte Methoden für die theoretische Physik haben können. Dieses Potential wurde jedoch zunächst nicht erkannt: Seine höchst innovative numerische Herangehensweise wurde anfangs von seinen Mentoren als „Numerologie“ abgetan, eine für Hofstadter sehr prägende Erfahrung (siehe Interview ab Seite 38). Zum anderen wurde mit dem „Butterfly-Spektrum“ wohl zum ersten Mal eine selbstähnliche Struktur, ein „Fraktal“, in der Quantenphysik gefunden. Fraktale sind bildhafte Muster, die die merkwürdige Eigenschaft aufweisen, dass sich ein Aus-



1 Schmetterlingseffekt: Im Jahr 1976 kamen zwei Werke an das Licht der Öffentlichkeit, die auf das Engste mit der UR verbunden sind: Der Künstler Hermann Kleinknecht schuf die große Kugel, seither das Symbol der UR. Im gleichen Jahr publizierte Douglas Hofstadter seine Arbeit zum Energiespektrum von Kristallelektronen in einem Magnetfeld, das später als „Hofstadter-Butterfly“ Berühmtheit erlangte. Durch seine rätselhaft selbstähnliche Struktur gewinnt das Spektrum einen eigentümlichen ästhetischen Wert. Die Grafik zeigt eine Projektion des Butterfly-Spektrums auf die UR-Kugel. Sie kodiert den inneren Zusammenhalt von Wissenschaft und Kunst: Wenn auch auf ihre jeweils eigene Weise, so leisten beide eine Auseinandersetzung mit der Wirklichkeit, die ganz wesentlich eine ästhetische Dimension mit einbezieht. Aus diesem Grunde gibt es wechselseitige Bezüge, ganz besonders auf dem Boden einer Universität. Grafik: Franz Stadler

schnitt des Musters nach Vergrößerung nicht mehr wesentlich vom Urbild unterscheiden lässt. Hofstadter machte seine Entdeckung ein Jahr bevor Mandelbrot und Feigenbaum in ersten wegweisenden Arbeiten das Konzept des Fraktalen überhaupt formal eingeführt hatten.

Hofstadters Regensburger Entdeckung von 1974 stellte einen ersten, weltweit beachteten Höhepunkt seiner erfolg- und facettenreichen Karriere dar. Sie beinhaltet eine bemerkenswerte Metamorphose vom Physiker über den Informatiker bis schließlich zum Kognitionswissenschaftler. Seit 1988 ist Douglas R. Hofstadter *Distinguished Professor of Cognitive Science and Computer Science* am *College of Arts and Sciences* der *Indiana University Bloomington*.

## Zwischen Hochenergie- und Festkörperphysik

Als Douglas Hofstadter gegen Ende 1974 für ein halbes Jahr als Gaststudent von Oregon nach Regensburg gekommen war, hatte er kurz zuvor für sich eine wichtige Entscheidung gefällt: Er würde sich in seiner Promotion mit einem damals eher antiquiert anmutenden Thema beschäftigen. Es sollte um die Eigenschaften von Elektronen gehen, die im Kristallgitter von festen Körpern eingeschlossen einem Magnetfeld ausgesetzt sind.

Hofstadters damalige Entscheidung ist überaus bemerkenswert. Anfang der 1970er Jahre hatte das „Standardmodell“ der Hochenergiephysik seinen beeindruckenden Siegeszug gerade erst begonnen. Wichtige experimentelle Nachweise, wie derjenige der kleinsten Teilchen, der „Quarks“, standen noch bevor. Grundsätzlich zu verstehen, so meinte man vielfach, hieß zu wissen, aus welchen Teilchen die Materie aufgebaut sei und wie sie miteinander wechselwirkten. Es ist daher leicht nachzuvollziehen, warum die Hochenergiephysik in ihrem eigenen Selbstverständnis damals die Paradedisziplin der theoretischen Physik gewesen ist. Sich in einem längeren Prozess schließlich von ihr ab- und stattdessen der Festkörperphysik zuzuwenden, war für den jungen und ambitionierten Forscher sicherlich nicht gerade die offenkundige Wahl. Der Umstand, dass sein Vater, Robert Hofstadter, für Arbeiten in der Hochenergiephysik mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden war, hat

### Symposium zum „Hofstadter-Butterfly“

Anlässlich der 50-Jahr-Feierlichkeiten der Universität Regensburg kehrte Hofstadter auf Einladung des Regensburger Physikers Dr. Jörg Mertins im Oktober 2017 an seine alte Wirkungsstätte, die Fakultät für Physik, zurück. Dort nahm er an einem von den Regensburger Professoren Dr. Klaus Richter und Dr. Dieter Weiss (Sonderforschungsbereich SFB 1277 der Fakultät für Physik) organisierten internationalen Symposium zum „Hofstadter-Butterfly“ teil. Das Symposium trug der gerade in den letzten Jahren besonders stark wachsenden Bedeutung von Hofstadters Entdeckung in der Physik Rechnung. Darüber hinaus hielt Hofstadter einen allgemein verständlichen öffentlichen Festvortrag in deutscher Sprache zur Entdeckungsgeschichte des Photons und wurde von Professor Dr. Klaus Richter interviewt.

Aufzeichnungen der Vorträge des Symposiums zum „Hofstadter-Butterfly“:

<https://www.youtube.com/channel/UCz5mL53sAngAjh0vh1QWEw>

Hofstadters öffentlicher Abendvortrag „Einstein bei Licht: Licht bei Einstein“ findet sich unter

<https://www.youtube.com/watch?v=s6MI2uTWuOA>

Radiobeiträge zum Besuch Hofstadters:

<http://www.br.de/service/suche/index.html?query=hofstadter>

seine Entscheidung vermutlich nicht leichter gemacht.

Douglas Hofstadter hatte damals gewissermaßen eine Wahl gegen den Trend getroffen. Aus der Perspektive der Grundlagenwissenschaften ist die Position, die er bezogen hat, interessant. Es geht im Kern um die Frage, ob mit der Rückführung auf Teilchen und Felder die *entscheidende* Hürde zum Verständnis der physikalischen Wirklichkeit bereits genommen wurde, oder nicht. Eine zentrale Aufgabe, die sich die Physik selber stellt, besteht ja darin, die eine große Gleichung zu finden, die „einheitliche Theorie“ der Materie, aus der sich

alle Erscheinungen herleiten lassen. Der junge Hofstadter nahm nun einen Standpunkt ein, der dieses Programm zwar nicht in Frage stellt, aber doch kommentiert: Angenommen, die gesuchte Grundgleichung ist gefunden und aufgeschrieben worden, wären wir in der Lage, sie zu lösen?

In der Tat, vermutlich würden wir die einheitliche Theorie hauptsächlich benutzen, um daraus die uns bereits bekannten Gleichungen neu herzuleiten, wie beispielsweise die Schrödinger-Gleichung der Quantenphysik. Was sich darüber hinaus an Erkenntnis ergäbe, wäre im Prinzip zweifellos faszinierend, aber für die sich



2 „Rumpelstilzchen“: Tischrechner, mit Hilfe dessen Hofstadter das Spektrum in Abbildung 3 berechnet hat. Der Computer wurde von Christof Ermer und Wolfgang Piehler nach über 40 Jahren wieder in Stand gesetzt. Foto: Jörg Mertins

daran anschließende wichtige Frage, wie sich die diversen physikalischen Aspekte unserer Lebenswirklichkeit besser verstehen lassen, wohl eher weniger relevant. In Bezug auf Letztere besteht die Engstelle nämlich nicht darin, eine neue Grundgleichung zu formulieren, sondern vielmehr darin, die möglichen Lösungen der bereits bekannten Gleichungen zu finden und tiefer zu verstehen.

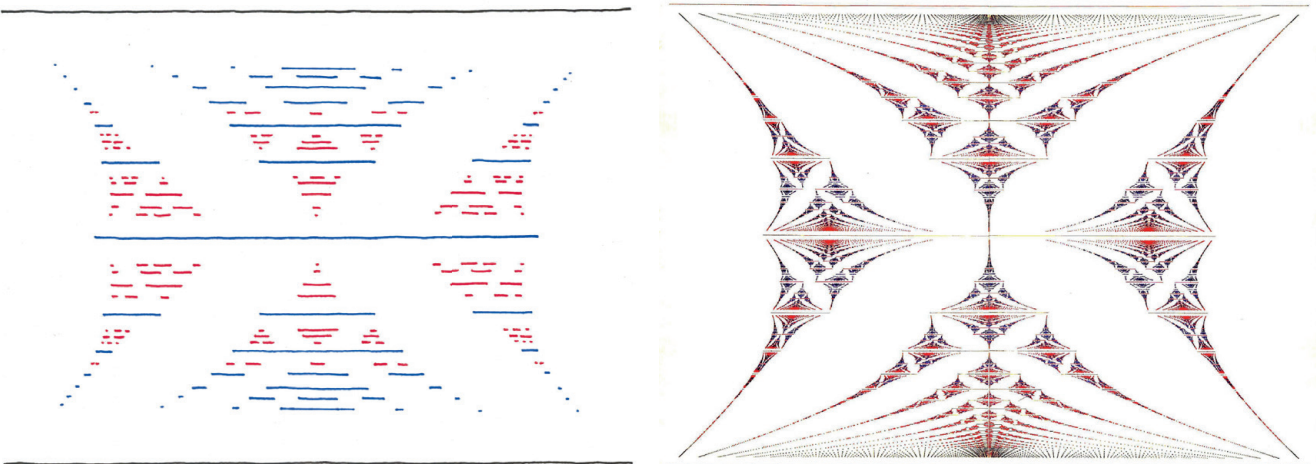
Das beinhaltet insbesondere, sogenannte *emergente* Phänomene zu ergreifen, nämlich wie aus dem Zusammenspiel vieler Einzelteile sich qualitativ neue Eigenschaften, Strukturen und Gesetzmäßigkeiten bilden. Um mit Heisenberg zu sprechen: „Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile.“ Diesen Mehrwert herauszuarbeiten, bedeutet zu rekonstruieren, wie aus etwas,

Nacht aus dem „Stroh“ zufälliger Zahlen das spektrale „Gold“ gewann, wurde er liebevoll „Rumpelstilzchen“ genannt. Noch heute, über 40 Jahre später, sind nicht alle mathematischen Details des Schmetterlingsspektrums, das in Abbildung [3] in zwei Versionen zu sehen ist, vollständig aufgeklärt. Was sieht man da?

Geladene Teilchen wie beispielsweise Elektronen, die durch Magnetfelder hindurchfliegen, werden in ihrer Flugrichtung abgelenkt („Lorentz-Kraft“). Wenn die Elektronen in atomar dünnen Filmen eingeschlossen sind, dann werden sie dabei auf Kreisbahnen in der Filmebene gepresst. Deren Durchmesser wird durch die Geschwindigkeit der Elektronen, d. h. durch deren Energie, und die Stärke des Magnetfeldes kontrolliert.

magnetischen Feldstärken (vertikale Achse) auf, so entsteht eine spektrale Struktur, die Assoziationen mit einem Schmetterling weckt, der „Hofstadter Butterfly“.

Auch ohne Kenntnis weiterer physikalischer Details fällt die Komplexität der Hofstadterschen Abbildung ins Auge. Vor allem besitzt sie die folgende höchst bemerkenswerte Eigenschaft. Angenommen, man schneidet aus den dichteren (rot-blauen) Regionen der rechten Darstellung des Schmetterlings zwei Ausschnitte heraus, einen von der Größe 1 mm<sup>2</sup> und einen weiteren, der noch 100 mal kleiner ist, und vergrößert beide Ausschnitte anschließend auf die Größe eines DIN A4-Formats: Dann ergeben sich zwei Bilder, die sich im Wesentlichen gleichen. Insbesondere kann man im Nachhinein nicht sagen, welches



**3** Schmetterlingsspektrum: Das Energiespektrum von Kristallelektronen im Magnetfeld. Farbige Linien und Bereiche markieren erlaubte Kombinationen von Magnetfeldstärken (vertikale Achse) und Energien (horizontale Achse). Links: Von Douglas Hofstadter per Hand gezeichnetes Spektrum, wie es sich im November 1974, basierend auf den Daten von „Rumpelstilzchen“, darstellte. Rechts: Abbildung, die die Grundlage seiner Veröffentlichung in *Physical Review* 1976 bildete. Quelle: Indubala I. Satija (with contributions by Douglas Hofstadter), *Butterfly in the Quantum World* (2016). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlags

was einfach anmutet, Komplexes erwachsen kann. Das wäre nach Hofstadters Geschmack vermutlich die spannendere Herausforderung, der sich die exakten Wissenschaften stellen könnten. Ein Beispiel dafür, was das *in praxi* bedeuten kann, hat er mit seiner Dissertation gleich selber geliefert.

### Hofstadters „Schmetterling“

Hofstadter hat während seiner Zeit in Regensburg den nach ihm benannten „Schmetterling“ nicht über Nacht entdeckt. Es hat Monate gedauert, bevor er numerisch dessen spektrale Struktur Stück für Stück freilegen konnte. Da sein Computer [2] in langen Rechnungen zumeist über

Eine Besonderheit ergibt sich nun durch die Spielregeln der Quantenmechanik, der physikalischen Theorie von Objekten auf mikroskopisch kleinen Skalen. Der ebene Film, in dem sich die Elektronen bewegen, besteht aus den Atomen eines Kristallgitters. Die Quantentheorie schränkt nun die möglichen Kreisbahnen der Kristallelektronen drastisch ein: Erlaubt sind lediglich solche Kreise, deren Radien mit dem Atomabstand im Kristallgitter in einem bestimmten Verhältnis stehen. Entsprechend sind für jede Magnetfeldstärke nur ganz wenige, besonders selektierte Energiezustände für die Elektronen möglich, die zusammen ihr Energiespektrum bilden. Trägt man, wie in Abbildung [3], die erlaubten Kombinationen von Energien (horizontale Achse) und

DIN A4-Bild den kleinen und welches den großen Ausschnitt darstellt. Hofstadters Schmetterling ist in diesem Sinne selbstähnlich („fraktal“).

### Harpers Gleichung und Butterfly-Forschung

Vielleicht möchte man meinen, dass die Komplexität des Schmetterlings in Abbildung [3] und seine bizarren Eigenschaften letztlich doch die Konsequenz einer unfassbar komplizierten Grundgleichung sein müssen. Dem ist aber durchaus nicht so: Das Gegenteil ist der Fall. Um das zu demonstrieren, sei die relevante Gleichung

chung hier reproduziert. Sie wurde bereits 1955 von dem mathematischen Physiker P. G. Harper hergeleitet, konnte aber erst 20 Jahre später von Hofstadter mit Hilfe von Rumpelstilzchen gelöst werden. Sie ergibt sich aus der oben erwähnten Schrödinger-Gleichung und erklärt physikalisch, welche Energien ein Kristallelektron im Magnetfeld haben kann. Ihre Struktur ist ebenso simpel, wie die zugrundeliegende Fragestellung:

$$-\psi_{n-1} - \psi_{n+1} + 2\sin(\omega n) \psi_n = E\psi_n$$

Hier bezeichnet der Buchstabe  $E$  die Energie des Teilchens; die Symbole  $\psi_{n-1}$ ,  $\psi_n$ ,  $\psi_{n+1}$  geben an, an welchem Punkt – benannt  $n-1$ ,  $n$ ,  $n+1$  – des Kristallgitters sich das Teilchen bevorzugt aufhält (wobei  $n$  eine ganze Zahl ist). Die Zahl  $\omega$  schließlich beschreibt die Magnetfeldstärke. Sie benennt das Verhältnis von Kreisbahnradius und Gitterkonstante, das bereits angesprochen wurde. Und das war es auch schon!

In der Folgezeit nach Hofstadters Entdeckung sind weltweit verschiedenste Verfeinerungen und Erweiterungen der Harper-Gleichung hin zu einer noch realistischeren Beschreibung von Kristallelektronen erfolgt; insbesondere auch in vielen Arbeiten verschiedener Arbeitsgruppen der theoretischen Physik in Regensburg. Gleichzeitig wurde die Experimentalphysik angespornt, das Schmetterlingsspektrum zu messen. Ein erster wesentlicher Schritt in diese Richtung ist der Arbeitsgruppe

von Dieter Weiss (UR) um die Jahrtausendwende mit Messungen an sogenannten Halbleiterübergittern gelungen. Mit der Entdeckung von Graphen, der berühmten monoatomaren Kohlenstofflage, steht seit einiger Zeit ein neuer, ultradünner Kristall zur Verfügung. An ihm wurden in den letzten Jahren weitere Signaturen des Butterflys experimentell vermessen, mit einem weiteren Schub für die Butterfly-Forschung.

## Ausblick: Emergenz

So unschuldig die Harper-Gleichung auch daher kommen mag, so unglaublich strukturreich sind deren mögliche Lösungen. Das eröffnet Spielräume für eine interessante Spekulation. Angenommen, die Grundüberzeugung aller Physiker hat in der Tat eine reale Grundlage: Die *eine* Gleichung, die alles Materielle beschreibt, existiert wirklich und ist in einem gewissen Sinne sogar einfach. Vielleicht beinhaltet sie ja tatsächlich implizit die Formen des Lebens wie des Bewusstseins als spezielle Lösungen? Vielleicht lässt sich die erfahrbare Wirklichkeit ja tatsächlich hierarchisch verstehen als ein „emergentes Phänomen“, beschrieben durch hochkomplexe und strukturreiche Lösungen von effektiven Gleichungen, die mittelbar aus einer vermeintlich unscheinbaren und abstrakten Grundgleichung erwachsen?

Nachdem Douglas Hofstadter aus Regensburg nach Oregon zurückgekehrt war, hat er seinen Weg konsequent fortgesetzt und seine Forschung zunächst auf Fragen nach einer künstlichen Intelligenz ausgerichtet. Dabei ging es ihm sicherlich auch darum zu versuchen, Antworten auf die oben genannten Fragen zu finden.

## Literatur

Philip G. Harper, Single Band Motion of Conduction Electrons in a Uniform Magnetic Field. Proceedings of the Physical Society of London A 68 (1955), S. 874–878.

Indubala I. Satija (with contributions by Douglas Hofstadter), Butterfly in the Quantum World. The Story of the Most Fascinating Quantum Fractal. IOP Concise Physics. 1. Auflage. San Rafael, California, USA: Morgan & Claypool Publishers, 2016.

Douglas R. Hofstadter, Energy levels and wave functions of Bloch electrons in rational and irrational magnetic fields. Physical Review B 14 (1976), S. 2239–2249.

Christian Forstner, Schmetterlinge im Festkörper. Zur Geschichte des Hofstadter-Butterflys, Regensburg 2004. Nachdruck Jörg Mertins, 2017, online abrufbar unter: [http://www.physik.ur.de/fakultaet/mertins/publicdownload/Hofstadter\\_Schmetterlinge\\_im\\_Festkoerper\\_Nachdruck2017.pdf](http://www.physik.ur.de/fakultaet/mertins/publicdownload/Hofstadter_Schmetterlinge_im_Festkoerper_Nachdruck2017.pdf)

## Zur Thematik der Emergenz:

Klaus Richter, Jan-Michael Rost, Komplexe Systeme. 1. Auflage. Frankfurt am Main: Fischer Verlag 2002.

## MSW PARTNERS

Wirtschaftsprüfer · Steuerberater · Rechtsanwalt

Mit unseren über 40 Mitarbeitern betreuen wir Start-ups sowie national und international tätige Unternehmen aller Größen und Rechtsformen.

Wir beraten ganzheitlich in steuerlichen, rechtlichen und betriebswirtschaftlichen Fragestellungen von der ersten Buchhaltung bis zum Verkauf der Unternehmung.

Als expandierende Kanzlei suchen wir stets qualifiziertes Personal.

Kanzlei Regensburg  
Lilienthalstr. 6–8  
93049 Regensburg

Kanzlei München  
Bavariaring 49  
80336 München



Regional. International. Digital.

[www.mswpartners.de](http://www.mswpartners.de)

## Douglas Hofstadter (zurück) in Regensburg

Das folgende Interview ist die gekürzte Fassung eines Gesprächs, das Klaus Richter am 19. Oktober 2017 mit Douglas Hofstadter anlässlich dessen Besuchs in Regensburg geführt hat.

*Klaus Richter: Doug, when you were doing your doctoral work, you spent the winter term 1974/1975 in our Physics Department, accompanying your Doktorvater Gregory Wannier, a distinguished solid-state theorist. Wannier was taking a sabbatical here on the invitation of Gustav Obermair, who at the time was a very active researcher and today is professor emeritus. From a memoir you wrote about those days, I got the impression that your stay in Regensburg was not very happy. On the scientific side, you had to strongly defend your ideas and your work from very harsh criticisms by your own doctoral advisor.*

Douglas Hofstadter: That's certainly true, although at the beginning of my stay here I had no ideas at all to defend, and wasn't confident that I ever would have any!

*And on the personal side, I remember you wrote: "My best friend was Frédéric Chopin, late every night ..." This sounds quite melancholy. How was your time here in Regensburg? Have you returned with mixed feelings after more than 40 years?*

Well, yes, I must confess, I do have mixed feelings. It's not just that I had to defend my ideas when my *Doktorvater* was skeptical and harsh towards me. When I first arrived here in early September 1974, I felt very inferior. I was the only student in a research group with three professors – Gregory, Gustav, and Alexander Rauh (*damals Privatdozent; Anm. der Red.*). Every day we four would meet in one of their offices (*siehe auch [4]; Anm. der Red.*) and the three professors would discuss their ideas, writing equations on the board and proving theorems; all this seemed extremely sophisticated and far above me. I felt incapable, incompetent, and fearful of never being able to contribute.



4 Douglas Hofstadter an der Fakultät für Physik: „The Regensburg group“ 1974 (v. l.) Douglas Hofstadter (als Doktorand), Alexander Rauh, Gustav Obermair, Gregory Wannier (Gastprofessor aus Eugene, Oregon). Das Foto wurde im heutigen Großraumbüro der Theoretischen Physik aufgenommen. © Privatchiv Douglas Hofstadter

*And yet you had a strong mathematics background and had studied particle physics for a few years. You probably had a much deeper background than most Ph.D. students do these days.*

Well, yes and no. The mathematics I loved the most and had studied the hardest was number theory, which was thought to play no role in physics, so it didn't seem relevant. I remember that when I became a graduate student in physics, one day some of my fellow students were talking about Hermitian and unitary matrices. As a math student, I had never run into such things, and the same was true of other mathematical ideas commonly used in physics, so actually I wasn't all that well prepared. In Regensburg, I felt far below Gregory, Alexander, and Gustav. And moreover, at that time the Vietnam war was still going on, and among many German students there was a strong anti-American feeling.

*Even among the doctoral students in the Physics Department?*

Yes, the visceral anti-Americanism radiated by a few of them caught me very much by surprise. It slowly evaporated, luckily, but at the beginning I felt ostracized by certain students who had pigeonholed me incorrectly, never suspecting I had exactly the same anti-war feelings as they did. Their simplistic stereotyping of me as "bad person" made me feel uncomfortable, although by the end we were quite good friends, so that was a positive thing for all of us.

On top of that, the building I was living in was not a student dormitory, but a workers' residence, and in the first week, when I went to take a shower, I found human excrement on the floor of the shower. This disgusted me, and as a result I never took a shower there, but always just washed myself using the sink in my own room. A few weeks later, someone knocked at my door



around midnight, and naïvely, I opened it. It was a loud, angry drunkard who tried to barge into my room. Maybe he thought it was his room – I don't know. All I know is that he was frighteningly strong, and he pushed and pushed, and I had to push back with all my might to keep him out. Luckily I finally succeeded and managed to shut the door and lock him out. As you can imagine, all this was very disturbing to me.

But in compensation, one night at midnight, I randomly discovered a half-hour radio broadcast of Chopin piano music wafting all the way from Radio Warsaw, and it turned out to be a nightly program. Ever since childhood, Chopin had always been my favorite composer, so this was a great find. From that day onward, I used to tune in every night at midnight, and I even recorded all the broadcasts on cassette tapes, which I still have at home.

The signals came floating through the night air from far away – first over the plains and mountains of Poland and then over Czechoslovakia – and so the music would fade in and out, which was of course distressing, but ironically, it also made every single note of the music feel precious, because each one was so vulnerable, so easily crushed. The show had two announcers – a man with flawless British English and a woman with flawless French – and I grew very fond of them, almost as if they were my friends (especially the woman!).

One day, I learned there was a music school here at the *Uni*, so I started going there almost every day to play piano – especially Chopin. So by day, Chopin was my friend in the practice rooms, and late at night over the radio.

I also started studying the Polish language while living in Regensburg, and at the end of my stay, I took a train trip to Poland and even spoke a tiny bit of Polish while there. In fact, one day I dared to call up Radio Warsaw and told whoever answered about my love for their nightly Chopin program, and then asked if I could come and meet the two announcers. I was told I would be very welcome to visit the station and meet those people. I was excited!

A day or two later, I took a bus across Warsaw to the imposing Radio Warsaw building, and walked into the spacious hall. There I was greeted by a friendly fellow named Michał Kubicki, who spoke superb English and said he would like to interview me: after all, an American physics gradu-

ate student living in Germany and faithfully listening to Radio Warsaw's broadcasts of Chopin music, night after night, was most unusual and surprising. I was terribly flattered; in fact, this would be my first interview ever!

Michał Kubicki recorded our brief conversation, in which I explained how I would tune in every midnight, with Chopin's music poignantly fading in and out, reminding me of Poland's rough history, with the country as a whole having so often faded in and out over the centuries. (Any Pole would know just what I meant.) After the interview, instead of being introduced to my "friends" the show's announcers, I was taken to meet Maria Nosowska, the woman who had created the program 25 years earlier and ever since then had curated it, day in day out. Together, she and I listened to Chopin music for a few hours, speaking French the whole time. It was an

**"I couldn't help but feel that the true 'language of physics' was German. I even felt, irrationally, that one couldn't really understand physics unless one spoke German!"**

unforgettable visit, and for several years afterwards, Maria Nosowska and I kept in touch by handwritten letters.

The evening of my return to Regensburg, the little interview with Michał Kubicki was scheduled to be broadcast, so I rushed from the train station to my tiny dorm room and anxiously turned on my radio. Only minutes later, to my amazement, there was my own voice, soaring across the night skies from far-off Warsaw, describing how the precious notes of Chopin always faded in and out on my radio – and as I listened, my voice itself was fading in and out, just as Chopin's music had done. This strange loop of myself in Regensburg listening to myself in Warsaw a few days earlier, with my own words now fading in and out as I was describing Chopin's powerful notes fading in and out, was the most magically poetic moment of my entire Regensburg stay, I would say.

It was also in Warsaw that I gave the first colloquium in my life, sharing my initial discoveries about the infinitely-nested spectrum with physicists at the University of Warsaw's Institute for Theoretical Physics. This was a great boost to my confidence, because no one there ridiculed my claims at all.

***How did your host, Gustav Obermair, treat you during your stay here?***

Gustav was warm and welcoming in many ways. Thanks to him, I became a "VDwA" (*Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten*), and as such I wound up teaching a small laboratory course that semester – in German! I was quite proud of myself for that, although it wasn't nearly as hard as teaching a regular course would have been. (Amusingly, I seldom understood what my students said, since they spoke Bavarian!) Also, a convention in the Lehrstuhl Obermair was that everyone used the informal "du" with everyone else, no matter what their status was. That was surprising but nice.

I also remember how Gustav loved his mother tongue, and how he would spontaneously improvise long, flowery German sentences at the very end of which he would drop two or three verbs that even native speakers were probably not anticipating. I couldn't quite follow Gustav's beautifully intricate sentences, but I took great pleasure in hearing his virtuosic mastery of his native language.

The two people in Regensburg with whom I developed the closest friendship were Alexander Rauh and his wife Merve. Many weekends, I would trudge up into the country hills to their house, carrying along with me some delicious pastries purchased at my favorite *Konditorei* near the train station, and then Alexander and I would drink coffee, eat *Kuchen*, and play chess, and the three of us would always speak German together, which was very good for me.

***How well did you speak German at that time?***

Oh, fairly poorly at the beginning, but fairly decently at the end of my six months. I loved languages, and had studied German for two years at Stanford University, and in Regensburg I worked like the devil to improve my German.

Incidentally, when I was growing up, the field of physics was still deeply under the influence of the German language. Thus, on the bookshelves in my Dad's



5 Douglas Hofstadter (l.) und Klaus Richter im Oktober 2017. Foto: Jörg Mertins

office (*Robert Hofstadter, berühmter US-amerikanischer Physiker und Nobelpreisträger; Anm. der Red.*), I used to see various books in German – for instance, I remember *Wellenmechanik* and also *Atombau und Spektrallinien* by Arnold Sommerfeld, and Max Born's classic *Optik*. My Dad had studied from them all! And German was of course the language of Einstein, Heisenberg, Schrödinger, Pauli, and so many other greats. One of our closest friends at Stanford was Felix Bloch (*berühmter Schweizer Physiker und Nobelpreisträger; Anm. der Red.*), who had been Heisenberg's first doctoral student,

and who was the founder of solid-state physics. I couldn't help but feel that the true "language of physics" was German. I even felt, irrationally, that one couldn't really understand physics unless one spoke German! So to me, the prospect of coming to Germany to do physics was exciting. Although I spoke only haltingly when I arrived, I was very eager to get better, so I studied hard. For instance, I spoke German quite often with a handful of non-physics students whom I met.

**And last night, finally back in Regensburg after 42 years, you gave a long**

**talk in German called "Licht bei Einstein; Einstein bei Licht".**

Yes. In fact, giving a physics lecture in German, the language of quantum mechanics, was a long-time ambition of mine – a dream come true, even.

**And you spoke nearly without any accent and with such a rich vocabulary.**

Thank you for such kind words! But I must say, I prepared last night's lecture for weeks. In fact, I gave four practice versions of it to friends in Vienna before arriving in Regensburg. It's not as if I just improvised it all off the cuff ...

**You told me your talk was based in part on the German translation of one chapter of your recent book "Die Analogie", co-authored with Emmanuel Sander, in which the two of you put forward the idea of analogies as "the fuel and fire of thinking". I agree that analogies are extremely important in my scientific thinking. However, just using analogies might not be enough to let one discover something really new.**

I am convinced that analogy suffices. I would simply say that analogies on multiple levels and of multiple sorts have to be used – not just one analogy alone. To my mind, analogy-making is the key activity in the mind of a creative physicist – or mathematician – or writer – et cetera. Analogy-making is the crux of thinking!

**One's analogies are of course rooted in one's experiences. So, does the role played by analogies evolve over the course of a human life? Do even babies employ analogies?**

To be sure, babies draw very simple analogies to things they need. These are blurry proto-analogies. But as their experience builds up, their set of categories and experiences gradually enlarges and sharpens, and they make fresh new analogies to try to understand things they haven't seen before. For instance, a young child might see an unfamiliar animal and say "horse" or "big dog". Whether it's correct or not, this is an analogy. Children are constantly making humble analogies – some right, some wrong. But as their set of experiences widens and deepens, the analogies they make grow ever subtler.

**Drawing analogies is crucial to human mental life, but what about computers? Could you imagine feeding a lot of hu-**

*man knowledge into a computer and then writing a sophisticated program allowing the computer to come up with analogies similar to ones that a human mind might come up with?*

Well, for four decades, my research, with my graduate students, has been all about developing computer models of analogy-making. But we haven't tried to get computers to make analogies in the unlimitedly complex real world. Instead, we've studied analogy-making in "microdomains". (For example, "If *abc* changes to *abd*, what does *ppqqrss* change to?") Despite the tininess of all our domains, elegant and subtle analogy questions can nonetheless be posed in them. (For instance, "What does *xyz* change to?" or "What does *mrrjjj* change to?") Understanding how insightful answers to such questions bubble up from some hidden wellsprings in one's mind is a deep mystery. And I'm glad that it has remained so mysterious even after decades of our research, because I recoil at the thought that computers are approaching the level of human intelligence. So every time I think about how hard it has been for me and my students to allow computers to come up with insightful analogies even in our tiny microdomains, I'm hugely relieved. In fact, I'm delighted when, despite all our intense efforts to give our models intelligence, they act dumb and show a total lack of insight. Such failures bring me relief and pleasure.

*So you don't want to see computers achieve human intelligence?*

The thought frightens me. To me, it was very sad to see world chess champion Gary Kasparov lose to Deep Blue in 1997 – and when, 20 years later, the great Go player Lee Sedol lost in Go, that made me even sadder. On the other hand, I recently wrote a couple of articles about Google Translate in which I showed how weak it is, even though it often gives a very good first impression. But when you look more closely, you find it often performs ridiculously poorly – and once again, that feebleness gives me a huge sense of relief.

*On the other hand, shouldn't one consider the possibility, even if it's unlikely, that at some stage computers might reach our human level? And to be prepared for that, shouldn't we be studying the risks of artificial intelligence (AI), exploring various scenarios for what might happen in the future, much as*

*in climate research? We shouldn't just wait passively, should we?*

No. I agree with you that AI is a danger – hopefully not an imminent one, but a danger. One serious problem, though, is that if you get some researchers to refrain, there will always be others who will eagerly jump in, in their place. Or if one country says, "We are not going to do this", then another country will jump in, because there's money to be made. Unfortunately, it's money that drives most AI research, and we're not going to be able to change that. And so, unfortunately, I think there's no stopping it. Still, no one knows if AI will reach or surpass the human level soon, or if that's still very far away, as I hope.

**"In the mid-1980s I stopped calling myself an AI researcher as I realized my real goal wasn't to make computers smart. It was to understand the human mind, designing computer models to try to approximate certain aspects of thought."**

In the late 1970s, just a couple of years after my Regensburg time, when I was finishing up my book *Gödel, Escher, Bach* and starting to do research in artificial intelligence, I believed that human intelligence was the ultimate, long-term, limiting goal for computers. I imagined that computer intelligence would only very slowly – perhaps over hundreds of years – approach the human level, always from below, like a gentle curve asymptotically approaching a horizontal line from underneath. But I never thought computers would surpass humans. I didn't even think they would be likely to surpass humans in chess! (I was very wrong there.) A couple of decades later, the fact that in certain domains computers were indeed surpassing humans started to worry me.

In the mid-1980s, I stopped calling myself an AI researcher, as I realized my goal wasn't to make computers smart; it was

to understand the human mind, designing computer models to try to approximate certain aspects of thought. I had always felt unbounded admiration for marvelous creative minds like those of Bach, Chopin, Pushkin, Euler, Galois, Einstein, Heisenberg, Kandinsky, Monet, Gershwin, and many others. In fact, I've always admired the human mind in general (not just the minds of geniuses). I hold the human mind in a kind of reverence, and for that reason, I have zero interest in seeing computers become rivals to human minds – in fact, I'm profoundly troubled by the idea.

*What you're saying strikes me as quite ironic, because in the 1980s, your famous book "Gödel, Escher, Bach" (GEB) was seen by many as claiming that intelligence is not, in principle, restricted to just humans but can, in principle, be attained by machines.*

Well, in my view, machines can, in principle, be as intelligent as humans – but in GEB I stated that although we humans are trying very hard to understand how our minds work by building computer models of mental processes, we still have a long, long way to go. I am of course aware that many people have called GEB "the bible of artificial intelligence", but I've never felt comfortable with that rather silly label. However, I'm pleased, and even proud, that GEB has inspired many to ponder the relationship between the human mind and computers.

*A central theme of GEB is recursion and self-reference (damit ist gemeint, dass in einer natürlichen oder formalen Sprache eine Aussage, Idee oder Formel auf sich selbst Bezug nimmt; Anm. der Red.). In complexity theory – for instance, in models like John Conway's "Game of Life" – the occurrence of structures of that sort is considered to be a hallmark of the border between order and disorder, sometimes called "the edge of chaos". ("Game of Life" ist ein einfaches mathematisches Modell, in dem die auf einem Schachbrett-Gitter angeordneten Zellen eines dynamischen Systems durch Werte wie z.B. „0“ für „tot“ und „1“ für „lebendig“ repräsentiert werden; Anm. der Red.) Do you see a connection between chaos and self-referencing structures?*

In a way. In one chapter of GEB, I discuss the recursive Q-sequence, which I invented in the 1960s. Its definition is very simple,

but its behavior is surprisingly chaotic. I have always been fascinated by mysterious patterns like that, which lie somewhere between order and chaos. This kind of intimate mixture between order and chaos is perhaps the height of mathematical beauty, at least for me. All this is related to the goal of getting computers to become animate, so to speak, by which I mean getting them to be creative or unpredictable. Trying to make a totally predictable, orderly machine act unpredictable and chaotic is a very interesting, quasi-paradoxical goal.

***You mentioned beauty at the end of your talk last night. How can one recognize beauty in science? Probably there is no easy answer to that.***

No, there's no easy answer. During my first years as a physics student, when I was learning great ideas developed by pioneers like Newton, Faraday, Maxwell, Carnot, Clausius, Einstein, Bohr, Dirac, Schrödinger, and so on, I thought physics was truly beautiful. But when I started to study particle physics, I was astonished to find it ugly, filled with arbitrary constants and strange ideas that made no sense to me. And the more deeply I got into it, the uglier I found it. Yet when I complained about some idea I found horribly ugly, my professors would reply: "Ugly? To me it's beautiful!" I would try to explain my feelings, but I couldn't, so in the end we just had to agree to disagree. Even today, I still find many ideas in particle physics hideous; they still inspire a feeling of nausea or disgust in me. And I still can't really explain why they repel me so strongly.

***What about the symmetries that play such a key role in particle physics? Aren't they beautiful?***

Yes, sure, I like all sorts of symmetries, but particle physics is filled with *broken* symmetries, which I find very ugly.

***But shouldn't one enjoy breaking symmetries slightly, maybe also in music?***

Symmetry isn't a central goal in music. Of course one can play around with symmetry in music – for instance, making curious kinds of canons that sound identical backwards and forwards, which is amusing, but basically doing that is just clever game-playing. For me, serious music has little to do with symmetry.

But coming back to beauty in science, I would say the search for beauty pervades the activity of doing mathematics

or physics. My Dad, toward the end of his life, made an interesting observation as he reflected back on his early days doing electron-scattering from nuclei, in the 1950s. He said: "We started out scattering electrons off of heavy nuclei like gold, and we gradually moved down the periodic table, from gold to iron to calcium, and so on. It was a very special moment when we came to carbon, since carbon is the core of life. And then we came to the *helium* nucleus – the alpha particle. Here we were, studying the inner structure of the alpha particle by shooting a beam of electrons at it. To me, it was magical, because Rutherford, in 1910, in *his* scattering experiments, had shot a beam of alpha particles at gold atoms; that was how he discovered that atoms had tiny nuclei inside them." My Dad was expressing a very emotional reaction to certain nuclei. That was typical of him – he was emotionally touched by the beauty of scientific research and scientific discoveries.

***"I myself, when I give talks, try hard to take the viewpoint of my listeners into account. (...) I give imagery, analogies, anecdotes, and humor. I sometimes even use poetry or ambigrams to arouse people's interest."***

***Do you think such emotional reactions still play a role in physics today?***

I hope they do, but I have to say, I don't understand physics at all well today. Actually, I didn't even understand it well when I was plunged into it full-time, as a doctoral student. But there is something very different these days, which worries me. Today's students tend to get involved extremely early in very technical issues, becoming glib with fancy jargon, but losing sight of what's deep and fundamental. Today, mere undergraduates are pushed very hard to do research and publish articles, often with dozens of co-authors. That makes no sense to me. My friends and I didn't publish papers even as *graduate* students, let alone as *undergraduates*. It

seems to me that when one is a student, one should read and read, savoring deep ideas, instead of just adding one's name to one paper after another; to me, that's misguided and pointless. But I'm a purist and I have old-fashioned views. I believe in the love of knowledge *per se*.

Another troubling tendency I see is that scientists and science students fling complicated and technical words and ideas about, without the least concern for clarity. For example, in this morning's symposium about the butterfly, a couple of the talks were far too technical for me – just complex equations and nonstop jargon. I felt utterly lost. The speakers weren't thinking about how a listener like myself would react to the extremely technical language they were using. Nothing was explained in down-to-earth, imagistic language that I could have understood. And this is so typical in physics today – and even yesterday.

When I was a physics graduate student in Oregon in the 1970s, I would eagerly attend all the departmental colloquia, hoping to hear exciting new ideas, but I was usually disappointed. I seldom understood much – the talks were usually far too technical. Sometimes, though, in the middle of a talk, a speaker might briefly offer a concrete, vivid analogy, capable of giving us listeners real insight – but all too soon the speaker would feel nervous about having turned informal and imagistic, and would quickly return to the dense technical style, because hiding behind the nearly impenetrable bastion of dense formulas and opaque jargon made them feel "safe". That's pretty sad.

I myself, when I give talks, try hard to take the viewpoint of my listeners into account. I'm not saying I always succeed, but at least I give imagery, analogies, anecdotes, and humor. I sometimes even use poetry or ambigrams to arouse people's interest. I try to communicate on a very visual, basic level, because I feel that deep down, there is something childlike in each of us.

***Would you say that the focus on technical and formalistic aspects kept Gregory Wannier from understanding your discoveries back in the seventies?***

Not exactly. Let me try to explain. Deep physicists like Wannier, Rauh, and Obermair were extremely insightful in certain areas of mathematics, and I was not. But as it turned out, the secret, in the special case of Bloch electrons in magnetic fields, didn't lie in the manipulation of equa-

tions – it lay hidden in a visual structure that nobody had thought of generating and looking at.

One day, not too long after I had arrived in Regensburg, I noticed, in the hallway of the Lehrstuhl Obermair, a desktop computer, which Gustav later called “Rumpelstilzchen” (siehe [2]), and I thought, “Hmm ... maybe I can study this complex physical phenomenon not by manipulating equations, but by using this little computer to calculate the allowed energy levels for me.” The only pathway I felt capable of following – namely, programming a computer – was quite simple-minded, compared with the high abstractions that Wannier, Rauh, and Obermair were dealing with. I hoped, though, that maybe I could gain some new kind of insight by *numerically* studying the behavior of the high-order polynomials that cropped up in the problem. (I certainly couldn’t solve the polynomials formally!) So I wrote a program (it was actually quite a tricky program to write, because those polynomials fluctuate extremely wildly), and the little computer obediently calculated all sorts of numbers for me – the endpoints of the allowed energy bands. This is why Gustav called the machine “Rumpelstilzchen” – because it worked overnight creating metaphorical gold.

Using Rumpelstilzchen’s “golden” numbers, I was able to plot by hand an amazing, intricate graph (siehe [3]) – the spectrum of Bloch electrons in magnetic fields, which I called “Gplot” (“G” for “gold”). After several weeks, I started to perceive fantastic patterns in Gplot that reminded me of patterns in the number-theoretical research I had done many years earlier – a perfect example of analogy-making in physics! Instead of manipulating equations, I was simply looking at the spectrum itself, as a visual picture on paper – something no one else had thought of doing. Today I find it astonishing that in 40 years of research into this fundamental problem, no one had ever tried doing that before. People were trying to understand what was essentially a visual object *without ever looking at it!* Instead, all they did was manipulate equations that *described* the spectrum without *showing* it. In retrospect, that was naïve.

But when I started using Rumpelstilzchen, I certainly didn’t say to myself, “Oh, now I’m going to show everyone else that with a computer I can crack the whole mystery wide open!” Not in the least! All I thought was, “I’ll try this ap-

proach, because it’s the only one I’m capable of trying.” And then I turned out to be lucky – very, very lucky. I had a “prepared eye”, one might say, from my youthful number-theory explorations carried out a dozen years earlier, and that was an advantage that Gregory, Alexander, and Gustav didn’t have.

**“To my mind, analogy-making is the key activity in the mind of a creative physicist – or mathematician – or writer – et cetera. Analogy-making is the crux of thinking!”**

This is why, when I showed Gregory a very sketchy, hand-plotted version of Gplot for the first time, in November of 1974, he didn’t understand my ideas about it at all. When I told him I had discovered that it consisted of distorted copies of itself nested down infinitely deeply, he just shook his head sadly, and then, to my huge shock, he disparaged my ideas by calling them “numerology”, and adding insult to injury, he even told me I couldn’t get a Ph.D. with such unscientific silliness. This very tough conversation marked the beginning of my frustrating “battle” with Wannier, which lasted for nearly a year. Of course, as you know, Gregory finally changed his tune 100 percent, and even came to love the recursive structure of Gplot. That was quite a turnabout for someone who at first had condescendingly called it “numerology”! At first, though, he was convinced that computational studies couldn’t hold a candle to formal theorem-proving, but luckily, he eventually changed his mind. To Gregory, what I was doing seemed almost childishly simple; he didn’t realize that one’s *eyes* could sometimes see things that one’s abstract *mind* could never have imagined.

Perhaps my general point, not just limited to my personal story of discovering Gplot, is that being concrete, down-to-earth, and simple is something I rarely see in physicists. In fact, I rarely see it in the academic world in general, and that’s very troubling to me.

***You have known many famous scientists, like Gregory Wannier, Richard Feynman, Murray Gell-Mann, C. N. Yang, and of course your father and Felix Bloch. Did they do physics on a completely different level? Did they do it more intuitively, or did they profit from extraordinary skills?***

It’s true that over the course of my life, I’ve known many famous physicists, mostly through my Dad. That was a great honor and a great privilege. Of course they were all very different from one another, so I can’t offer any general observations about their thinking styles.

***But who impressed you particularly?***

Well – one person who left a lasting impression on me was Professor John Powell at the University of Oregon. Whenever I would go to ask him a question in physics, he would listen very carefully and then perhaps scratch his chin, give a shy little smile, and then say: “Hmm ... Let’s see, I think I remember something about this ...” And then he would go up to his blackboard and start writing a little bit, just a few symbols, and he would explain the *ideas* behind his symbols very clearly. In contrast, most other professors, when I went to them to ask them questions that were driving me crazy, would instantly jump up to their blackboards, write down long equations, rattling off fancy jargon and technical terms a mile a minute – basically just putting up a smokescreen of vast erudition, but losing me totally in the process. John Powell, though, never did that, and I really admired his modesty. And in contrast to the others, he almost always put his finger on the crux of the problem and explained it beautifully and clearly to me. But despite his great mind, John Powell didn’t become a famous physicist. Maybe it was just the luck of the draw. On the other hand, Felix Bloch, my Dad’s closest colleague and great friend at Stanford, was very famous and certainly was one of the smartest people I ever met.

***Did you ever talk about physics with Bloch?***

Not too often. Our families as wholes would get together, so physics was not often a topic of conversation. In fact, during the 1950s, our families often skied together, in California’s Sierra Nevada. That was very formative for me. Felix also played piano very well. This was something we shared. Sometimes I would play a little bit

for him, and he would play for me, and that was great. It was a real thrill for me when, in January 1976, I gave Felix a signed copy of my thesis concerning Bloch electrons in magnetic fields. I will never forget how he casually said to me, after looking it over a bit, "You know, this problem is special because this number alpha you're using is the ratio of two natural frequencies in the problem – one of them due to the magnetic field alone, and the other due to just the crystal." I had had no idea of that fact. Until that moment, I'd always thought of alpha as the ratio of two magnetic fluxes. I didn't know it was also the ratio of two natural frequencies. That was a deep insight of Felix's, and he came up with it effortlessly. And yet, I will also always remember that a few years later, when I was writing an article about Rubik's Cube, which I found fascinating and profound, Felix didn't see any mathematical interest in it, let alone depth or beauty; he saw it merely as a colorful toy. It just goes to show that *de gustibus non est disputandum*...

In the summer of 1975, I had a long visit with the legendary Richard Feynman in his CalTech office. On his blackboard I wrote Harper's equation (*siehe die Gleichung auf Seite 37; Anm. der Red.*), and in a flash Feynman said: "Oh, it's its own Fourier transform." It had taken me a couple of years to realize that! And then, when

I showed him the graph of Gplot, his eyes almost popped out, and he instantly fell in love with it. We talked about Gplot for at least a couple of hours.

When I was growing up, many of the people who came to our house for dinner were physicists. What I loved about my parents' dinner parties was how the conversations would jump from politics to art to music to literature, and so on. All of our friends also loved nature. They loved hiking, they loved the world of culture, and they were interested in languages and in history. From this kind of thing, I grew up with the feeling that physicists were highly cultured people with sophisticated interests and great senses of humor.

### ***Has this impression changed over the years?***

Well, I haven't associated as much with physicists in recent years, but I still have the impression that they're very thoughtful people with broad interests. On the other hand, that goes against what I said earlier about how they use jargon and don't seem to know how to communicate. So I honestly don't know where the truth lies. As for myself, I don't feel that I ever truly was a physicist. I still mostly feel I was just very lucky to have spotted that lovely shell lying there on the beach and to have picked it up before anyone else did (*hiermit ist die*

*Entdeckung seines „Hofstadter Butterfly“-Spektrums „Gplot“ gemeint; Anm. der Red.*). But I don't think spotting Gplot on the beach and picking it up made me a physicist; it just made me a lucky person!

In fact, if you don't mind, I would like to close with a poem I recently wrote about my great stroke of luck in Regensburg, way back in 1974. I wrote it in the form of an Onegin stanza (invented by Alexander Pushkin), and I called it "Gplot's Grace":

What happens if a crystal's laced with  
The lines of a magnetic field?  
What spectrum will the world be graced with?  
What energies will nature yield?

It turns out that the matter's crux is  
Determined by just what the flux is –  
*p*-over-*q* *q* bands begets;  
Non-ratios, though, give Cantor sets!

On hearing this, a physicist'll  
Declare it numerology;  
But once shown Gplot, all agree  
Deep magic's lurking in a crystal!

This gem I found by luck. That's why  
There but for Gplot's grace go I.

***Doug, thank you very much for this interview.***



© UR/Martina Steizl

Prof. Dr. **Ferdinand Evers**, geb. 1966 in Neuenkirchen (Steinfurt). Studium der Physik an der TU München (TUM). Promotion zum ganzzahligen Quanten-Hall-Effekt an der TUM 1995; Habilitation mit Arbeiten zu Anderson-Übergängen in unkonventionellen Symmetrieklassen. Leitung einer Arbeitsgruppe „Computational Condensed Matter Theory“ am Karlsruher Institut für Technologie (2001–2014). Seit 2015 Professur für Theoretische Physik an der Universität Regensburg.

**Forschungsschwerpunkte:** Mesoskopische Physik, Molekulare Elektronik, Theorie der Kondensierten Materie

Prof. Dr. **Klaus Richter**, geb. 1962 in Kiel. Physikstudium in Kiel und Freiburg. 1991 Promotion an der Universität Freiburg zu Korrelationseffekten im Heliumatom. 1992 bis 1994 Auslandsaufenthalt als Postdoc an der Universität Paris Sud, danach wissenschaftlicher Assistent an der Universität Augsburg; dort 1998 Habilitation zur Semiklassischen Theorie für mesoskopische Quantensysteme. Von 1996 bis 2001 Leiter einer Nachwuchsgruppe am Max-Planck-Institut für Physik komplexer Systeme in Dresden. Seit 2001 Lehrstuhl für Theoretische Physik an der Universität Regensburg.

**Forschungsschwerpunkte:** Theorie der Kondensierten Materie, Mesoskopische Physik, Spin-Elektronik, Komplexe Quantensysteme



© privat

## Spotlight

# Sigmar Polke und die Metaphysik der wissenschaftlichen Bilder

Christoph Wagner

Mit den Worten „Das ist ein kleiner Schritt für den Menschen, ein riesiger Sprung für die Menschheit“ hatte der US-amerikanische Astronaut Neil Armstrong am 21. Juli 1969 als erster Mensch seinen Fuß auf die Mondoberfläche gesetzt. Als Sigmar Polke 1968 sein großformatiges Gemälde mit dem Titel *Pasadena* (Öl und Acryl auf Leinwand, 190 × 150,5 cm) [1] malte, war man aber noch nicht soweit: Erwartungsvoll verfolgten die Menschen, darunter auch der 1941 in Niederschlesien geborene und nach mehreren Stationen bei Mönchengladbach lebende Maler Sigmar Polke (1941–2010), die Versuche, dem Mond erst einmal auf optischem Wege näher zu kommen. Am Heiligabend 1968 umkreisten die Astronauten Frank Borman, William Anders und Jim Lovell im ersten bemannten Flug zum Mond den Erdtrabant. Ebenso pathosgeladen wie verheißungsvoll verlasen sie zu ihrem neuen Blick aus dem Weltraum auf die Erde live im Radio die ersten Zeilen der biblischen Schöpfungsgeschichte als Weihnachtsbotschaft.

In seinem Frühwerk, das heute als Schlüsselwerk der Nachkriegskunst im Musée Nationale d'Art Moderne, Centre Georges Pompidou in Paris hängt, entwickelt Sigmar Polke von der gerasterten Pressereproduktion einer der frühen NASA-Aufnahmen des Mondes ausgehend ein Gemälde, in dem das Druckraster durch die Vergrößerung ebenso grob wie eigenwertig in Erscheinung tritt: Die Vergrößerung führt nicht dichter ans Sichtbare heran, sondern lässt das Bild in seiner medialen Konstruktion sichtbar werden, ja in die Elemente dieser medialen Konstruktion zerfallen. In diesem Zerfallsprozess der behaupteten

mimetischen Konstruktion des Bildes und seiner visuell-optischen Informationen entsteht zugleich ein faszinierendes neuartiges Stück informell-abstrakter Malerei, so wie sie Polke in den Jahren 1961 bis 1967 bei seinen beiden Lehrern Gerhard Hoehme und Karl Otto Goetz an der Staatlichen Kunstakademie Düsseldorf kennengelernt hatte. Neben ihrer grafischen Qualität gewinnen die Rasterpunkte in neuer Form eine malerische Präsenz. Dennoch hält Polke auch strikt an dem informationellen Bezugspunkt seiner Darstellung fest: Das nur noch schemenhaft lesbare Bild wird begleitet von einer Textlegende, die nicht mehr nur die Darstellung als außerästhetische Referenz begleitet, sondern selbst als gemalter Text zum Bestandteil des Bildes wird: „Das zehnte Foto, das in Pasadena aufgezeichnet wurde. Es zeigt die Mondoberfläche am Landeplatz von ‚Surveyor-1‘. Der Stein im Bild links vorne ist 15,0 cm hoch und 30,8 cm lang. Die hellen Punkte sind die Sonnenreflexe.“ Mit der in Polkes Bildtext erwähnten Sonde ‚Surveyor 1‘ hatten die Amerikaner am 14. Juli 1966 nicht nur die erste erfolgreiche weiche Landung einer US-Sonde auf dem Mond realisiert, sondern zugleich demonstriert, dass sie von dort Bilder als digitale Daten zur Erde senden können. Wie niemals zuvor begann man in der Zeit zwischen 1966 bis 1968 – u. a. im Lunar-Orbiter-Programm –, die Mondoberfläche mit fotografischen Aufnahmen durch Raumsonden zu erkunden, um mit den digitalisierten und zur Erde gefunkten Daten dieser Bilder die Mondoberfläche zu kartographieren.

Es ist bezeichnend für den damals 27-jährigen Künstler, der 1966 überhaupt

zum ersten Mal mit einer Einzelausstellung – in der Galerie René Block in Berlin – an die Öffentlichkeit getreten war und der mit seinen Malerkollegen die kämpferische Position eines ‚Kapitalistischen Realismus‘ formulierte, dass er mit seinem Gemälde ironisch-augenzwinkernd die innere Differenz zwischen Text- und Bildbezügen dieser neuen, tagesaktuellen Wirklichkeitsbeschreibung aufdeckt: Angesichts eines Bildes, in dem man nahezu nichts als eine Flecken- und Rasterstruktur erkennt, erfährt man etwas über millimetergenaue Größen zweier Steine, einen ‚Landeplatz‘ und ‚Sonnenreflexe‘. Nicht weniger als das Bild ist der Text in seinem Informationsgehalt korrumpiert. Zugleich wird die multiple Transformation des Bildes in der Übertragung in verschiedene mediale Modalitäten thematisiert, ausgehend vom belichteten Zelluloid der Fotoaufnahme, über die Digitalisierung und Funkübertragung bis zur ‚Aufzeichnung‘ auf der Bodenstation in Pasadena und der drucktechnischen Rasterung der fotografischen Vorlage. Die Schrift ist hier Bestandteil der Malerei, das Bild zugleich Informationsträger. Und doch weisen beide Ebenen in ihren unauflöslich gegeneinander verschobenen Fluchtpunkten zugleich auch auf die Fadenscheinigkeit von Texten und Bildern, die Metaphysik der wissenschaftlichen Bilder. Beide zeigen nichts, sondern verweisen, nicht zuletzt immer auch auf sich selbst, auf die Opazität der verwendeten Medien. Und genau hier liegt der künstlerische Erkenntniswert, die verblüffende Evidenz seines Gemäldes: Nur wenn die Konstruktion der Bilder an sich in den Blick rückt, kann nach ihrem Erkenntnisgehalt gefragt werden.



1 Sigmar Polke, *Pasadena*, 1968, Dispersion auf Leinwand, 190 × 150,5 cm, Musée Nationale d'Art Moderne, Centre Georges Pompidou, Paris, Foto: bpk / CNAC-MNAM / Bertrand Prévost © The Estate of Sigmar Polke / VG Bild-Kunst, Bonn 2018

Keineswegs hat Polke seine eigene Kunst, die Malerei, vor diesem hierin exemplarisch aufgewiesenen bildkritischen Diskurs verschont, ganz im Gegenteil: Polke dekon-

struiert auch das Bild und das Medium der Malerei als ästhetische Fiktionen, exemplarisch in seinem diesbezüglichen Schlüsselwerk von 1994 mit dem programmati-

schon Titel *Die drei Lügen in der Malerei* [2]. Polke geißelt die Lüge der mimetischen Repräsentation, die Lüge klischeehafter Bildmotive mit ihren traditionellen Bedeu-



2 Sigmar Polke, *Die drei Lügen der Malerei*, 1994, Kunstharz und Lack auf Polyestergerewebe, teils bedruckt, 300 x 400 cm, Bayerische Staatsgemäldesammlungen München, Inv. Nr. UAB 350. © The Estate of Sigmar Polke / VG Bild-Kunst, Bonn 2018

tungskontexten, die Lüge einer sich als handgefertigte Malerei gerierenden Kunst, die Lüge visuell inszenierter politischer Ansprüche und prätendierter historischer ‚Wahrheiten‘ usf. „Die Dinge sehen wie sie sind“ heißt es in seinem gleichnamigen Gemälde aus dem Jahre 1992 [3], das sich auf Zeichnungen aus den frühen 1970er Jahren zurückbeziehen lässt. Auch hier wird das Bild in seinem Anspruch im wahrsten Sinne des Wortes fragwürdig und fadenscheinig, indem man durch den lackgetränkten, diaphanen Malgrund hindurch – anschaulich erfahrbar – die geometrische Lattenunter-



konstruktion als konstruktive ästhetische Struktur des Bildes erkennt. Spiegelverkehrt ist der Schriftzug „DIE DINGE SEHEN WIE SIE SIND“ auf die Vorderseite, nicht auf die Rückseite – wie man als Betrachter durch die Spiegelverkehrung zunächst mutmaßen könnte – geschrieben. Der Schriftzug verschwindet auf der rechten Seite zur Hälfte diaphan überlagert durch ein industriell bedrucktes ornamentales Stoffmuster, das selbst wiederum zusammen mit dem durchsichtigen Malgrund zur Projektionsfläche für zwei gezeichnete perspektivische Kuben wird. In diesen visuell mehrdeutigen Überlagerungen lösen sich alle wahrnehmungsästhetischen Vereinbarungsbegriffe wie ‚Figur‘ und ‚Grund‘, ‚vorne‘ und ‚hinten‘ der Raumperspektive, ‚Bild‘ und ‚Abbild‘ in fragwürdige Kategorien auf. Über den intermedialen Diskurs seiner modal wechselnden Bild- und Formsprachen arbeitet Polke mit seiner Malerei nicht nur an und mit den visuellen Paradigmen unseres kollektiven Bildgedächtnisses, sondern an und mit den Grundlagen unserer visuellen Bildkonstruktionen. Dieser anschauliche Diskurs zielt auf eine fundamentale Kritik: Polke dekuviert die Formelhaftigkeit jeglicher mimetischen Konstruktion. Selbst im

3 Sigmar Polke, *Die Dinge sehen wie sie sind*, 1992, Kunststoffsigel und Kunstharzlack auf Polyestergerewebe, 300 x 225 cm, Sammlung Garnatz, Städtische Galerie Karlsruhe. © The Estate of Sigmar Polke / VG Bild-Kunst, Bonn 2018

Moment eines emphatisch aufgerufenen Wahrheitsanspruchs – „Die Dinge sehen wie sie sind“ – verkehrt sich das Bild durch die anschauliche Evidenz ins Gegenteil, wird – im direkten und übertragenen Sinne – fadenscheinig in seinem angemäßen Anspruch bildlicher Repräsentation. Kein Bildmedium, keine Ikonografie, kein malerischer Stil, keine weltanschauliche Überzeugung können diesen Wahrheitsanspruch sichern, außer die von ihm provozierte kritische Reflexion der Betrachter über die bildliche Konstruktion selbst.

In den frühen 1990er Jahren hat die Kunstgeschichte mit ihrem durch Gottfried Boehm und W. T. J. Mitchell angestoßenen *iconic turn* bzw. *pictorial turn* einen der grundlegenden Paradigmenwechsel in den Geisteswissenschaften angestoßen, die Erkenntnis in die ikonische Struktur und Bedeutung von Bildern für alle Bereiche der menschlichen Erkenntnis. Dieser

*iconic turn* ist bis heute in vielen Wissensbereichen noch nicht oder nicht in letzter Konsequenz vollzogen: Er bedeutet nicht weniger als den Bildern zu misstrauen, was zugleich mit der Verpflichtung verbunden ist, nach ihrer Herkunft, ihren Kontextualisierungen, ihren Implikationen, ihren ästhetischen und technischen Konstruktionen zu fragen. Die bildtheoretische, ästhetikgeschichtliche und konzeptuelle Reflexion über das Bild und seine Funktionen reicht weit in die Kunstgeschichte und die Geschichte der Theorie der Bilder zurück.

Dazu hat Sigmar Polke 1968 mit *Pasadena* ein Schlüsselbild gemalt: Es gibt keine Wahrheiten in Bildern, es sei denn, dass man die mit Bildern vollzogenen ästhetischen Interventionen reflektiert. Diese Erkenntnis der ikonischen Wende in der Kunstgeschichte wäre nicht nur in den Geisteswissenschaften fruchtbar zu machen, sondern – so scheint uns Polke

schon 1968 zuzurufen – auf den bildbasierten Umgang mit Visualisierungen in alle wissenschaftlichen Bereiche zu übertragen.

## Literatur

Monika Wagner, Besuch aus dem All. Der Stein vom Mond und die Magie der Berührung. In: *Bild/ Geschichte*. Festschrift für Horst Bredekamp, hg. von Philine Helas u. a., Berlin: De Gruyter, 2007, S. 87–99.

Hans Belting, Über Lügen und andere Wahrheiten in der Malerei. Einige Gedanken für S. P. In: Sigmar Polke. Die drei Lügen der Malerei, hrsg. von der Kunst- und Ausstellungshalle der Bundesrepublik Deutschland GmbH, Bonn, Ostfildern 1997, S. 129–144.

Anita Shah, Die Dinge sehen wie sie sind: Zu Sigmar Polkes malerischem Werk seit 1981, Weimar: VDG Weimar, 2002.

Gottfried Boehm (Hrsg.), Was ist ein Bild? 3. Auflage. München: Fink, 2001.

Prof. Dr. **Christoph Wagner**, geb. 1964. Studium der Kunstgeschichte, Musikwissenschaft und Vergleichenden Literaturwissenschaft in Saarbrücken, München und Wien. 1993 Promotion zur vorrömischen Malerei Raffaels. 2004 Habilitation über die Quellen des Weimarer Bauhauses. Seit 2007 Ordinarius auf dem Lehrstuhl für Kunstgeschichte und Direktor des Instituts für Kunstgeschichte an der Universität Regensburg. Gastprofessuren an der École Pratique des Hautes Études (Sorbonne) in Paris, an der Universität Bern und an der Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Gewähltes Mitglied der Academia Europaea (London) und bis 2016 Mitglied im Elitenetzwerk Bayern. 2013–2018 Vizepräsident der Universität Regensburg. Er leitet das internationale Promotionskolleg AISTHESIS und ist Sprecher des Themenverbunds *Sehen und Verstehen*.

**Forschungsschwerpunkte:** Kunst der Moderne und der Frühen Neuzeit, Geschichte des Bauhauses, Wahrnehmungsgeschichte



© UR / Lehrstuhl für Kunstgeschichte



# PATENTANWÄLTE

GLÜCK • KRITZENBERGER

PATENT  
ATTORNEYS

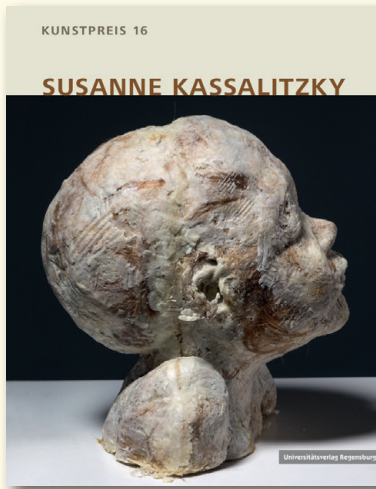
EUROPEAN  
PATENT  
ATTORNEYS

EUROPEAN  
DESIGN  
ATTORNEYS

EUROPEAN  
TRADEMARK  
ATTORNEYS

Hermann-Köhl-Str. 2a • 93049 Regensburg • Telefon: +49 941 297869-0 • E-Mail: regensburg@gkpatent.de • www.gkpatent.de

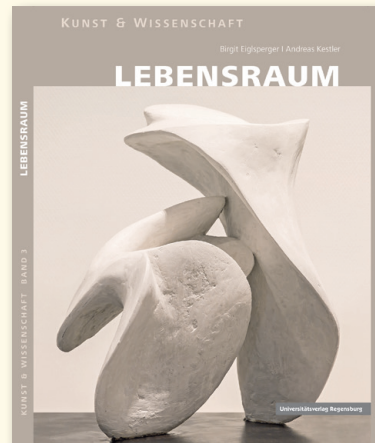
# Universitätsverlag Regensburg



Institut für Kunst-  
erziehung Universität Regens-  
burg (Hg.)

## SUSANNE KASSALITZKY

Kunstpreis 16  
32 S., 19 Farbabb.,  
21 × 27 cm, geheftet  
ISBN 978-3-86845-152-8  
€ 9,95



Birgit Eiglsperger, Andreas  
Kestler (Hg.)

## LEBENSRAUM

Kunst für das  
Paul Gerhardt Haus  
Reihe: Kunst und  
Wissenschaft, Bd. 3  
144 S., 92 Farbabb.,  
17 s/w-Abb., 21 × 27 cm,  
Softcover fadengeheftet  
ISBN 978-3-86845-143-6  
€ 14,95



Klaus Buchenau (Hg.)

## DIE UNIVERSITÄT REGENSBURG IM KALTEN KRIEG

Reihe: Schriftenreihe  
des Universitätsarchivs  
Regensburg, Bd. 1  
144 S., 5 s/w-Abb.,  
17 × 24 cm, Hardcover  
fadengeheftet  
ISBN 978-3-86845-146-7  
€ 24,95



Andreas Becker, Sebastian  
Pöbniener, Bernhard Löffler  
(Hg.)

## REFORM MIT GRENZEN

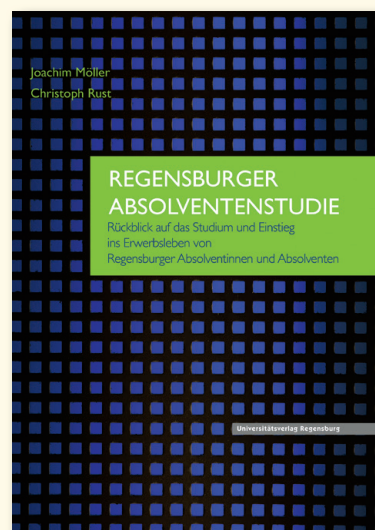
Die Geschichte der Universi-  
tät in ihren Gründungsjah-  
ren bis 1975  
Reihe: Schriftenreihe  
des Universitätsarchivs  
Regensburg, Bd. 2  
144 S., 38 Farbabb., 60  
s/w-Abb., 17 × 24 cm,  
fadengeheftet  
ISBN 978-3-86845-150-4  
€ 29,95



Wolfgang Neiser (Hg.)

## LUXUSPAPIER, BUNTPAPIER UND EPHEMERA

Die Sammlung Helmut und  
Dr. Juliane Färber im Histo-  
rischen Museum der Stadt  
Regensburg  
312 S., 147 Farbabb.,  
17 × 24 cm, fadengeh.  
Pappband  
ISBN 978-3-86845-120-7  
€ 49,95



Joachim Möller, Christoph  
Rust (Hg.)

## REGENSBURGER ABSOLVENTENSTUDIE

Rückblick auf das Studium und  
Einstieg ins Erwerbsleben von  
Regensburger Absolventen und  
Absolventinnen  
88 S., 17 × 24 cm, Hardcover  
ISBN 978-3-86845-151-1  
€ 7,50

# Universitätsverlag Regensburg



## 50 JAHRE UNIVERSITÄT REGENSBURG

1. Auflage 2017

432 S., 288 Farbabb., 35 s/w-Abb., 24 x 30 cm,  
Hardcover fadengeheftet

ISBN 978-3-86845-148-1

€ 24,95

