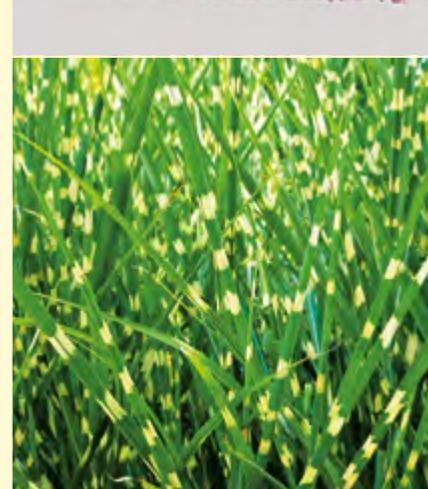
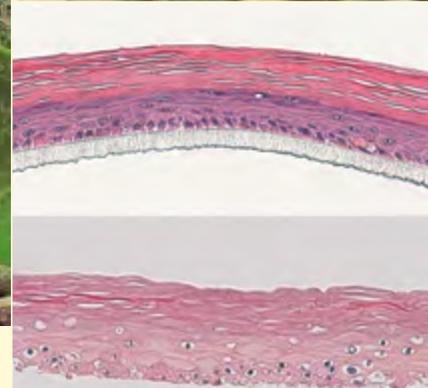


# BIOPRO Magazin

Gesundheitsindustrie und Bioökonomie in Baden-Württemberg Ausgabe 1/2017



**Wirtschaft:** Frühdiagnostik aus Baden-Württemberg hilft, resistente Erreger zu stoppe

**Im Gespräch:** Mit pflanzlichen Wirkstoffgemischen gegen Krankheiten

**Wissenschaft:** Smarte Ulmer Messtechnologie kann nicht nur Atemgas analysieren



## BIOPRO in Baden-Württemberg

Im Jahr 2002 gründete die Landesregierung Baden-Württembergs die BIOPRO Baden-Württemberg GmbH mit Sitz in Stuttgart. Die zu 100 Prozent vom Land getragene Gesellschaft unterstützt die Gesundheitsindustrie mit den Branchen Biotechnologie, Medizintechnik und Pharmazeutische Industrie sowie den Aufbau einer Bioökonomie in Baden-Württemberg. Wir sind zentraler Ansprechpartner für Unternehmen, Forschungseinrichtungen und Netzwerke. Unser Ziel ist es, mit unserem Fachwissen Baden-Württemberg als herausragenden Standort weiterzuentwickeln und ein optimales Klima für Innovationen zu schaffen. Wir bewirken mit unserer Arbeit aber auch sehr konkret, dass wissenschaftliche Erkenntnisse schneller den Weg in die Wirtschaft finden.

Die BIOPRO informiert die Öffentlichkeit über die Leistungsfähigkeit und den Ideenreichtum von Medizintechnik, Biotechnologie und Pharmazeutischer Industrie. Außerdem begleiten wir Gründer auf dem Weg in ihr eigenes Unternehmen.

**Gesundheitsindustrie:** Baden-Württemberg ist ein starker Standort der Gesundheitsindustrie. Die zahlreichen Unternehmen der Medizintechnik, der Pharmazeutischen Industrie und der Biotechnologie bilden einen Kernbereich der baden-württembergischen Wirtschaft. Wir untermauern dies mit Daten und Fakten und tragen dazu bei, es national und international deutlich zu machen.

**Bioökonomie:** In einer Bioökonomie dienen nachwachsende Rohstoffe als Basis zum Beispiel für Chemikalien, Kunststoffe und Energie. Wichtige Verfahren zur Umsetzung von Biomasse in Zwischenprodukte kommen aus der Biotechnologie/Biologie. Wir sensibilisieren Unternehmen für die wirtschaftlichen Chancen in diesem Bereich und engagieren uns für die Etablierung einer Bioökonomie in Baden-Württemberg.



### Liebe Leser,

der Weg in eine Bioökonomie ist kein leichter, müssen doch in Wissenschaft, Gesellschaft und Politik noch viele Hürden überwunden werden. Damit dies gelingt, hatte die Landesregierung über das Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst das Forschungsprogramm „Bioökonomie Baden-Württemberg 2014“ aufgelegt. Mit dabei ist, neben den Forschungsverbänden Biogas und Mikroalgen sowie dem fachübergreifenden Graduiertenkolleg und dem Kompetenznetz „Modellierung der Bioökonomie“, auch der Forschungsverbund Lignocellulose. Die Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen erforschen die auf Lignocellulose basierte Wertschöpfungskette umfassend. Lignin, ein Bestandteil der Lignocellulose, gilt als der Naturstoff, der den Bedarf an aromatischen Strukturen in der Industrie decken kann. Wie aus dem derzeitigen Reststoff der Papierindustrie in den nächsten Jahren ein wichtiger Rohstoff für die Pharmazeutische Industrie und die Chemieindustrie werden kann, berichten wir in unserem Schwerpunkt „Lignin – Rohstoff der Zukunft“.

Im Bereich Wirtschaft berichten wir in dieser Ausgabe des BIOPRO-Magazins über drei Unternehmen, die mit ihren Innovationen eine sichere und schnelle Diagnose bei multiresistenten Erregern ermöglichen. Um eine schnelle Diagnose geht es auch im MammaScreen-Projekt. Hier entwickeln Forscher aus Heidelberg einen Bluttest zur Brustkrebsdiagnose, der deutlich präziser ist als die bisher übliche Mammografie. Mehr dazu finden Sie auf den Seiten 12 und 13 sowie 15.

Welche innovativen Materialien bald in der Innenarchitektur Einzug halten könnten, zeigt uns Juniorprofessorin Hanaa Dahy von der Universität Stuttgart auf Seite 16. Im Bereich „BIOPRO aktuell“ möchten wir Sie auf das Interreg-Projekt „DanuBioValNet“ aufmerksam machen, in dem die 17 Partner aus dem Donaauraum seit 1. Januar 2017 unter Federführung der BIOPRO Baden-Württemberg eine überregionale Zusammenarbeit in der Bioökonomie begonnen haben.

Viel Spaß beim Lesen wünschen Prof. Dr. Ralf Kindervater und das Redaktionsteam der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH





▶ Editorial	3
▶ Inhalt	4
▶ Kurz notiert	5
Wachstum von Blutgefäßen	
Geco-Gardens gewinnt PUSH! Campus Challenge	
Insektenchitin macht Textilherstellung nachhaltiger	
Klinische Krebsregistrierung soll Versorgung der Patienten verbessern	
▶ Schwerpunkt	
<b>Bioökonomie:</b>	
Lignin – Rohstoff der Zukunft	6
Kommentar	11
▶ Wirtschaft	
<b>Antibiotikaresistenz:</b> Frühdiagnostik aus Baden-Württemberg hilft, resistente Erreger zu stoppen	12
<b>Tissue Engineering:</b> Testsystem für Hautschäden durch Sonneneinstrahlung	14
▶ Wissenschaft	
<b>Krebsdiagnostik:</b> MammaScreen – Früherkennung von Brustkrebs mittels Bluttest	15
<b>Biobasierte Materialien:</b> Stroh ersetzt Plastik – die Materialrevolution	16
<b>Analytik:</b> Smarte Ulmer Messtechnologie kann nicht nur Atemgas analysieren	18
▶ Im Gespräch	
<b>Phytopharmaka:</b> Mit pflanzlichen Wirkstoffgemischen gegen Krankheiten	20
▶ BIOPRO aktuell	
BIOPRO führt ein Konsortium zum Cross-Clustering im Donauraum	22
▶ Impressum	23



### Wachstum von Blutgefäßen

Wie Nervenzellen das Wachstum von Blutgefäßen beeinflussen, konnten Wissenschaftler des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) nachweisen. Die Forscher um Prof. Dr. Ferdinand le Noble vom Zoologischen Institut des KIT beobachteten dafür, wie Nerven- und Blutbahnen im Modellorganismus Zebrafisch wachsen. Mit Hilfe von Fluoreszenzfarbstoffen zeigte das Team von Noble, dass die Nervenzellen zuerst den Wirbelkanal der Zebrafisch-Embryos besiedeln und dass anschließend Blutgefäße entstehen. Eine wichtige Rolle dabei spielen das Enzym sFlt1 (soluble FMS-like Tyrosine kinase-1) sowie der Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Die Wissenschaftler wiesen nach, dass die Nervenzellen des Rückenmarks in unterschiedlichen Entwicklungsstadien auch unterschiedliche Konzentrationen der beiden Moleküle produzieren und damit das Blutgefäßwachstum kontrollieren. In den frühen Entwicklungsstadien bindet die Tyrosinkinase den Wachstumsfaktor. Damit bleibt das Blutgefäßwachstum aus, und eine für die Entwicklung der neuronalen Stammzellen günstige sauerstoffarme Umgebung entsteht. Im weiteren Verlauf der Entwicklung verringert sich die Konzentration von sFlt1, und somit steht wieder mehr aktives VEGF zur Verfügung. Dies fördert die Entstehung von Blutgefäßen, da diese auf ihrer Oberfläche VEGF-Rezeptoren besitzen. Mithilfe der Experimente konnte gezeigt werden, dass nicht, wie ursprünglich angenommen, sich die Blutgefäße selbst regulieren, sondern dass die Regulation des Wachstums über die Nervenzellen erfolgt. Die Erkenntnisse sind insbesondere für die Erforschung und Behandlung von Gefäß- und Tumorerkrankungen sowie neurodegenerativen Erkrankungen von Bedeutung.

### Geco-Gardens gewinnt PUSH! Campus Challenge

Mit dem vertikalen und automatisierten Geco-Gartensystem konnte Bastian Winkler auf dem dritten Ideenwettbewerb „PUSH! Campus Challenge“ der Wirtschaftsförderung Region

Stuttgart GmbH (WRS) in Kooperation mit der Universität Hohenheim (Fachgebiet Entrepreneurship) überzeugen. Ein Vorteil der „Geco-Gardens“ des ehemaligen Masterstudenten der Universität Hohenheim ist die platzsparende Anordnung, denn die Pflanzbehälter werden übereinander aufgebaut. Durch den geringen Platzbedarf eignen sich die Behälter daher für das Urban Gardening auf Balkon oder Terrasse. Die Pflanzwannen werden zudem mit Hilfe einer elektrischen Tauchpumpe mit Wasser und Nährstoffen versorgt. Die dafür benötigte Energie wird über ein eingebautes Solarmodul gewonnen. In dem integrierten Wurmkompost produzieren zahlreiche Kompostwürmer aus den eigenen Bioabfällen einen natürlichen Dünger, denn der Kot der Würmer enthält Pflanzennährstoffe, Wachstumshormone und Mikroorganismen, die das Pflanzenwachstum unterstützen. Auf der „PUSH! Campus Challenge“ können Hochschulteams ihre Geschäftsideen einer Fachjury und einem breiten Publikum präsentieren.

### Insektenchitin macht Textilherstellung nachhaltiger

Insekten haben ein Außenskelett, das vor allem aus Chitin besteht – einem langkettigen Zuckermolekül. Aufgrund seiner funktionellen Gruppen stellt es ein wertvolles neues Biopolymer für verschiedenste Anwendungen dar. Zudem sind die Vorkommen dieses Rohstoffs nahezu unerschöpflich, da Chitin permanent und tonnenweise aus verschiedenen Quellen in der Natur hergestellt wird. Bisher fokussierte sich die Chitingewinnung auf Fischereiabfälle. Dr.-Ing. Thomas Hahn und sein Wissenschaftlerteam forschen unter Leitung von Dr.-Ing. Susanne Zibek am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (IGB) in Stuttgart in Kooperation mit sechs nationalen sowie internationalen Partnern seit 2015 im Projekt ChitoTex. „Wir am IGB werden später die Umsetzung des Insektenchitins mittels eines enzymatischen Cocktails durchführen“, berichtet Hahn. Chitosan kann als Rohstoff zur Herstellung der verschiedensten Biopolymere dienen. Derzeit testen die Fraunhofer-Wissenschaftler, die mit insgesamt drei Arbeitsgruppen

am Projekt beteiligt sind, gemeinsam mit ihren Partnern aus der Textilindustrie, der Reutlinger Dr. Petry GmbH und der Lauchringer Lauffenmühle GmbH & Co. KG, wie man das Chitosan am besten funktionalisieren und auf Textilien aufbringen kann. Man erhofft sich dadurch eine verstärkte Nachhaltigkeit in dem doch stark chemisch geprägten Textilumfeld.

### Klinische Krebsregistrierung soll Versorgung der Patienten verbessern

Jedes Jahr erkranken in Deutschland etwa 500.000 Menschen neu an Krebs. Die Zahl steigt stetig, vor allem weil die Menschen älter werden und das Krebsrisiko mit dem Alter zunimmt. Damit jeder Krebspatient die beste Behandlung erhält, will die Bundesregierung in allen Bundesländern klinische Krebsregister einführen. In Baden-Württemberg werden mittlerweile fast alle neu diagnostizierten Krebsfälle erfasst. In der Klinischen Landesregisterstelle bei der Baden-Württembergischen Krankenhausgesellschaft nimmt sich das Team von Dr. Johannes Englert die medizinischen Daten vor und bewertet die Qualität der Krebsversorgung; vor allem, ob die Krebspatienten gemäß den Leitlinien behandelt wurden. Außerdem nutzt das epidemiologische Krebsregister am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg die Daten, um die Krebslandschaft in Baden-Württemberg zu beschreiben.



Dr. Johannes Englert will Ärzte dazu motivieren, neue Krebsfälle über das Online-Portal des Landeskrebsregisters zu melden. Foto: Dr. Helmine Braitmaier



In Zukunft könnten in einer Lignocellulose-Bioraffinerie aus Lignin zahlreiche Plattformchemikalien für die Herstellung von Reinigungsmitteln, Medikamenten und Biokunststoffen gewonnen werden. (Konzept der Montage: Kindervater, Pott, Dabrowski / BIOPRO; grafische Umsetzung: Eduard Kulm; Fotos: BIOPRO, Tecnaro GmbH, magele-picture / Fotolia.com, Moreno Soppelsa / Fotolia.com, Vacancylizm / shutterstock.com, pixabay.com; Ligninstruktur: Karol Glab, pl.wiki und commons: Karol007 E-mail: kamikaze007[at]tlen.pl – Eigenes Werk aus: Glazer, A. W., and Nikaïdo, H. (1995). *Microbial Biotechnology: fundamentals of applied microbiology*. San Francisco: W. H. Freeman, p. 340. ISBN 0-71672608-4 Diese Vektorgrafik wurde mit Inkscape erstellt. CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1993633>, verändert durch Eduard Kulm)

## Bioökonomie

# Lignin – Rohstoff der Zukunft

Erdöl ist der Lebenssaft der chemischen Industrie, der Ausgangsstoff für Basischemikalien, mit denen sich eine ungeheure Fülle an Produkten herstellen lässt. Der weiter steigende Bedarf bei gleichzeitig schwindenden

Reserven rückt nachwachsende Ressourcen in den Fokus der chemischen Industrie. Lignin, ein Holzbestandteil, ist besonders vielversprechend. Bislang wird Lignin fast ausschließlich energetisch genutzt, obwohl es vielseitig einsetzbar wäre. Auch in Baden-Württemberg wird das Potenzial des Holzbestandteils in einem Forschungsverbund intensiv erforscht.



Lignocellulose (lateinisch *lignum* = Holz) verleiht Pflanzen ihre Form und Stabilität. Die Biopolymere der Lignocellulose verstärken die Zellwand und setzen sich aus drei Hauptbestandteilen zusammen: Cellulose und Hemicellulose bilden ein Gerüst, in das sich Lignin als eine Art Kitt einlagert, wodurch sich die Zellwand verfestigt. Die Verholzung – auch Lignifizierung genannt – dient der Pflanze als Schutz vor Wind und Schädlingen.

Im Unterschied zum fossilen Rohstoff Erdöl sind Lignocellulosen in Form von Holz, Stroh oder Miscanthus nachwachsende Rohstoffe, lassen sich land- und forstwirtschaftlich anbauen und sind oben drein klimaneutral: Holz und Co. geben bei ihrer Verbrennung nur so viel Kohlendioxid ab, wie sie zuvor im Laufe ihres Lebens gespeichert haben. Doch sind Lignocellulosen eine ernst zu nehmende Alternative zu Erdöl?

## Von Erdöl- zu Bioraffinerien

Die chemische Industrie ist zwingend auf Kohlenstoffverbindungen angewiesen, um Produkte wie Farben, Klebstoffe, Kunstfasern, Dünge- und Pflanzenschutzmittel und vor allem Kunststoffe herzustellen. In Deutschland stammen die Kohlenstoffverbindungen dabei zu 87 Prozent aus fossilen Rohstoffen wie Erdöl, Erdgas und Kohle.

Kohlenstoff kommt aber auch in Pflanzen vor. Bei der Fotosynthese binden Pflanzen das Kohlendioxid aus der Luft und nutzen es, um energiereiche Moleküle, in erster Linie Zuckerverbindungen, herzustellen. Pflanzenöl, Stärke, Naturkautschuk und auch Cellulose nutzt die chemische Industrie schon heute zu einem geringen Anteil (13 Prozent).

In Zukunft soll dieser Anteil steigen. „Unser langfristiges Ziel ist eine Bioraffinerie, in der der nachwachsende Rohstoff im Rahmen einer optimierten Wertschöpfungskette vollständig stofflich genutzt wird“, sagt Dr.-Ing. Daniel Forchheim vom Karlsruher Institut für Technologie sowie Koordinationsleiter des Forschungsverbands Lignocellulose, der Teil des 2013 durch das Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst des Landes Baden-Württemberg aufgelegten Forschungsprogramms „Bioökonomie in Baden-Württemberg“ ist. Dazu ist der Forschungsverbund in 19 Teilprojekte unterteilt, die den gesamten Stoffstrom, vom Acker bis zum Produkt, durchleuchten, wobei drei Hauptstränge unterschieden werden: Der Rohstoffanbau, also die Auswahl und Zucht der Lignocellulose liefernden Pflanzen, das Austesten neuartiger Aufschlussverfahren sowie biotechnologische und chemische Synthesestrategien zur Entwicklung biobasierter Produkte.

## Lignin – das neue Erdöl?

Denn gerade Lignin, das bis zu 30 Prozent der Lignocellulose-Biomasse darstellt, ist, chemisch betrachtet, ein ungehobener Schatz: Die harzartige Substanz besteht aus verschiedenen aromatischen

Grundbausteinen, sogenannten Phenylpropanoiden, die einen hohen Nutzwert haben. Aromatische Verbindungen werden normalerweise aus Erdöl gewonnen und genutzt, um Kunststoffe, Medikamente und Farben zu produzieren. Das Potenzial von Lignin ist entsprechend groß: Neben Cellulose und Chitin ist es das häufigste Polymer in der Natur – und das einzige, das so viele aromatische Verbindungen enthält.

Rund 50 Millionen Tonnen Lignin fallen jährlich weltweit als Abfallprodukt der Papierindustrie an: In vielen Zellstoffwerken werden mit den sogenannten Sulfat- bzw. Sulfitverfahren mithilfe von Natronlauge, Natriumsulfit und -sulfat das Lignin und die Cellulose getrennt. Neben dem Hauptprodukt, der Cellulose, entsteht der Seitenstrom Lignin in Form der sogenannten Schwarzlauge. Die Schwarzlauge wird verbrannt, um Strom und Wasserdampf zu erzeugen und Aufschlusschemikalien zurückzugewinnen (Energieautarkie von Zellstoffwerken). Bis zu 20 Prozent können jedoch, laut Dr. Detlef Schmiedl, Projektleiter am Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie (ICT) in Pfalz, für andere Prozesse verwendet werden. Denn die Lignine lassen sich aus der Schwarzlauge isolieren (Isolierungskonzepte: Lignoboost™ und LignoForce™). „Man gewinnt bei dieser Isolierung ein Gemisch von nieder-, mittel- und hochmolekularen Ligninen“, erklärt Schmiedl.

Lignin lässt sich aber auch aus Stroh oder dem Riesengras Miscanthus gewinnen, das besonders vielversprechend ist: *Miscanthus x giganteus* wächst auf nährstoffarmen Böden, erzielt hohe Erträge, trotz vielen Stressfaktoren – und dient einem Teilprojekt am Heidelberger Centre for Organismal Studies als Versuchspflanze: „Wir erforschen den Einfluss von Umweltfaktoren auf einen wichtigen Stoffwechselweg in Pflanzen, den Phenylpropanoid-Stoffwechsel“, sagt Linn Voß vom Centre for Organismal Studies der Heidelberger Universität. Ausgangsstoff ist die Aminosäure Phenylalanin. Pflanzen haben davon einen gewissen Pool, den sie zur Bildung bestimmter Substanzen wie Lignin nutzen. Je nach Umwelteinflüssen passen Pflanzen den Stoffwechselweg aber an. Bei Trockenheit oder Insektenbefall neigen sie etwa dazu, mehr Verteidigungssubstanzen zu produzieren und weniger Lignin. „Miscanthus ist sehr robust und scheint besonders effizient in seiner Nutzung von Phenylalanin zu sein. Und wir wollen verstehen, wie die Pflanze das schafft“, so Voß.

Neben der Grundlagenforschung setzt der Forschungsverbund einen weiteren Schwerpunkt auf die Erforschung neuer Konversionsverfahren. Dabei muss unterschieden werden zwischen der Auftrennung der Lignocellulose in die drei Hauptbestandteile und der anschließenden Aufspaltung von Cellulose, Hemicellulose und Lignin in deren Grundbausteine. Das ist vor allem bei Lignin eine Herausforderung: Die Phenylpropanoid-Bausteine Coniferyl-, Cumaryl- und Sinapylalkohol verbinden sich auf vielfältige Weise

miteinander und bilden ein dichtes, dreidimensionales Netzwerk, das chemisch nur schwer angreifbar ist. Bislang braucht es dazu hohe Temperaturen (bis 500 Grad Celsius) und hohen Druck (bis 200 bar). Deswegen wird an schonenderen und wirtschaftlicheren Verfahren geforscht.

### Mit Pilzen und Bakterien zum Ziel

Als Vorbild dient die Natur: Dort bauen vor allem Weißfäulepilze Lignin mithilfe eines Enzym-Cocktails ab – allerdings sehr langsam. Vor allem Laccasen und Peroxidasen sind am Prozess beteiligt. Doch die Ergebnisse des Enzymabbaus im Labor sind nicht durchweg befriedigend: „Es ist immer ein Nebeneinander von Auf- und Abbau. Das heißt, die Enzyme spalten Lignin, parallel dazu verknüpfen sie aber die erhaltenen Grundbausteine wieder miteinander“, sagt Dr.-Ing. Susanne Zibek vom Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik in Stuttgart. Erfolgversprechender könnte ein anderer Ansatz sein, den die Forscher verfolgen: Lignin wird hier direkt von Bakterien oder Pilzen zersetzt. „Die Abbauwege existieren ja bereits in den Organismen“, sagt Dominik Rais vom Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik und Plasmatechnologie der Universität Stuttgart. Ziel ist, die Bakterien gentechnisch so zu manipulieren, dass sie bestimmte Enzyme stärker produzieren oder andere ausschalten, sodass man am Ende die gewünschten Lignin-Bruchteile erhält. Noch steckt die Methode allerdings in den Kinderschuhen.

Chemiker des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr haben ein Verfahren entwickelt, um Lignin einfacher nutzbar zu machen. Dank zweier Katalysatoren und dreier miteinander kombinierter chemischer Reaktionen wird Lignin bereits bei 150 Grad und einem Druck von unter 40 bar aufgetrennt. Vor allem liefert das Verfahren nicht das wilde Gemisch an aromatischen Verbindungen, das üblicherweise bei der thermochemischen Auftrennung erhalten wird und nur schwer zu trennen ist, sondern eine einheitlichere Gruppe aromatischer Kohlenstoffverbindungen, die sich einfacher isolieren lassen.

Erste Anwendungen, die Lignin auch stofflich nutzen, existieren bereits: Die Firma TECNARO in Ilsfeld mischt Lignin mit anderen Naturfasern wie Flachs oder Hanf und erhält unter Temperaturerhöhung den verarbeitungsfähigen Faserverbundwerkstoff ARBOFORM® (lateinisch *arbor* = Baum). Dieser wird auch als Flüssigholz bezeichnet, weil er sich zu jeder Form gießen lässt, etwa Lenkradsegmenten, Handygehäusen oder Musikinstrumenten wie Flöten. Großtechnisch wird aus Lignin außerdem synthetisches Vanillin erzeugt. Auf diese Weise lassen sich aus einer Tonne Holz etwa drei Kilogramm Vanillin herstellen. Auch Monomere wie zum Beispiel Apocynin und Syringaldehyd lassen sich aus Ligninen gewinnen. Der Nachteil der Lignine aus Schwarzlaugen ist jedoch, dass sie aufgrund des Verfahrens Schwefel beinhalten. „Manche Schwefelverbindungen sind schädlich für die Umwelt und auch bei



Auch das Gras *Miscanthus* kann Teil der lignocellulosebasierten Wertschöpfungskette sein. Foto: iStock.com / elxeneize



katalysierten Reaktionen häufig ein Problem, da katalytische Prozesse gehemmt werden können“, erklärt Detlef Schmiedl.

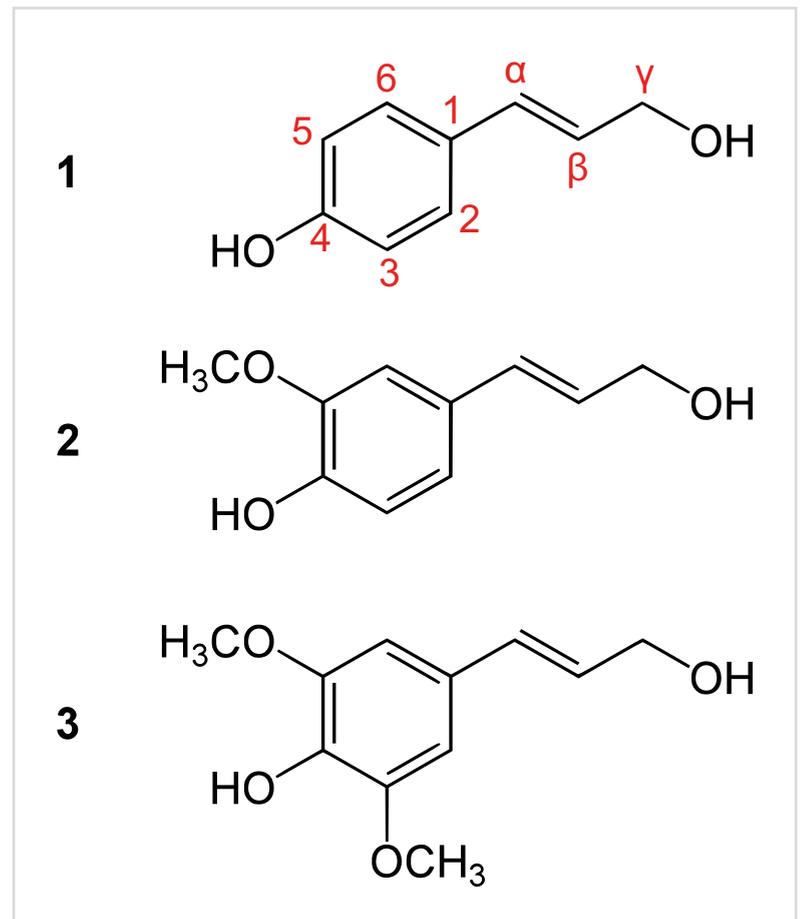
### Zellstoff-Bioraffinerie

Die aktuellen Untersuchungen des Fraunhofer ICT befassen sich unter anderem mit einer schwefelfreien Gewinnung des Lignins und der Cellulose unter Verwendung des säurekatalysierten „Organosolv“-Verfahrens. Im Projekt „Optimierung Organosolv-Aufschluss: Gras-Laubholz/Ligninfraktionierung und Generierung polyfunktioneller Intermediate“ – als Teilprojekt im Forschungsprogramm Bioökonomie Baden-Württemberg gefördert – untersucht Viktoria Rohde im Rahmen ihrer Doktorarbeit, wie ligninbasierte polyfunktionelle Bausteine für die Entwicklung chemischer Produkte, wie zum Beispiel Lacke oder Kleber, nachhaltig und mit hohen Ausbeuten hergestellt werden können. Die Wissenschaftlerin des Fraunhofer ICT verwendet dazu Pappelholz mit Rinde (Laubholz) beziehungsweise Miscanthus (Gras), die in Kurzumtriebsplantagen (KUP) angebaut werden. „Die beiden Pflanzen bieten sich für das Projekt an. Denn sowohl Pappel als auch Miscanthus haben einen hohen Ligningehalt von 25 bis 30 Prozent“, sagt der Projektleiter. „Ein weiterer Vorteil ist, dass sie in kurzen Zeiträumen von 3 bis 5 Jahren zur Verfügung stehen und dass das Kohlendioxid schnell aus der Luft fixiert wird.“

### Lignin ohne Schwefel

Im Organosolv-Verfahren wird das Holz mithilfe von Wasser und Ethanol unter hohem Druck in Lignin, Cellulose sowie Hemicellulosen zerlegt. „Schwefelsäure wird nur in katalytischen Mengen von etwa 0,5 Prozent hinzugefügt“, erklärt Schmiedl, „sodass das mit dem Verfahren gewonnene Lignin eine hohe Reinheit hat und schwefelfrei ist.“ Das Verfahren wird für jeden Biomassetyp entsprechend angepasst. Es gibt also für Pappel und Miscanthus eigene Verfahren, um die bestmögliche Ausbeute und Qualität des Lignins zu erreichen. Und die drei Fraktionen lassen sich alle nutzen.

Die Cellulose bleibt als Makromolekül erhalten und kann für Industrieanwendungen eingesetzt werden (Zellstoff, Viskose). „Die Cellulose kann auch verzuckert werden, um Zucker der zweiten Generation zu gewinnen“, sagt Schmiedl. „Damit kann man dann in die biotechnologischen Prozesse einsteigen.“ Die Pilotanlage einer solchen Lignocellulose-Bioraffinerie steht bereits am Fraunhofer-Zentrum für Chemisch-Biotechnologische Prozesse (CBP) in Leuna. Das Schweizer Unternehmen Clariant betreibt in Straubing eine Demonstrationsanlage, die bis zu 1.000 Tonnen Ethanol jährlich liefert. Das Cellulose-Ethanol findet seit Kurzem Verwendung in Reinigungsmitteln. An der Universität Hohenheim arbeitet Prof. Dr. Ralf Kölling-Patergorna mit seinem Forscherteam am Fachgebiet Hefegenetik und Gärungstechnologie an Biokraftstoffen einer zweiten Generation. Das Ziel der Biotechnologen dabei ist es, ein kontinuierliches Verfahren mit genveränderten Hefen zu entwickeln, mit dem Bioethanol erheblich kostengünstiger hergestellt werden kann,



Grundbausteine des Lignins: Cumarylalcohol (1), Coniferylalcohol (2) und Sinapylalcohol (3). Abbildung: Wikimedia Commons / Yikrazuul

und das Cellulose als Ausgangsstoff verwendet und damit keine Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion darstellt.

Die Forscher des Fraunhofer ICT interessiert aber insbesondere das schwefelfreie Lignin. Viktoria Rohde analysiert die Lignine und trennt diese mithilfe thermischer Verfahren in nieder- und hochmolekulare Anteile auf. Das Ergebnis sind ligninbasierte Synthesebausteine, die weiter funktionalisiert werden sollen. Dazu werden verschiedene chemisch funktionelle Gruppen in das Molekül eingefügt, sodass es seine Eigenschaften verändert. Ziel ist die Synthese von Alkyl-Arylethern unterschiedlicher Funktionalität, die eine gute Basis für verschiedene stoffliche Anwendungen sind.

### Lignin für Schaumstoffe

„Ein Ziel ist die stoffliche Verwertung, zum Beispiel in Polyurethanen oder Epoxidharzen“, sagt Schmiedl, wie sie in Schaum- und Klebstoffen enthalten sind. Ferner können Polymeradditive entwickelt werden. Besonders interessant ist jedoch, laut Schmiedl, die Produktion von aromatischen Plattformchemikalien. Dazu gehören 2-Methoxyphenol; 2,6-Dimethoxyphenol; 1,2-Dihydroxybenzol, denn diese Stoffe stellen die Basis dar für Vanillin, Apocynin, Syringaldehyd sowie aromatische Diamine. Syringaldehyd ist eine Drop-in-Chemikalie zur Darstellung von Photostabilisatoren und

Polymeradditiven. Hingegen ist Guajacol Ausgangspunkt zur Darstellung von Vanillin. Vanillin ist der Grundstoff für zahlreiche Naturstoff-Synthesen. Im Bereich der Arzneimittel wird es zur Synthese von L-DOPA, einer Vorstufe des Dopamins, angewendet, einem Medikament gegen Parkinson.

## Lignin ist nicht gleich Lignin

Miscanthus- und Pappellignin haben einen unterschiedlichen Strukturaufbau. Schmiedl erklärt, dass das Lignin von Gras deutlich weniger vernetzt sowie aus drei Bausteinen aufgebaut ist. Daraus ergeben sich natürlich Vorteile: So sei die selektive, katalysierte Depolymerisation des sogenannten HGS-Lignins (Hydroxyphenyl-, Guajacyl- und Syringyl-Elemente) einfacher, und es würden sich höhere Ausbeuten an Monomeren ergeben. Ziel der Doktorarbeit von Rohde ist unter anderem, den Anteil der verschiedenen Monomere bei Pappel-Lignin (S-G-Lignin, Syringyl/Guajacyl-Elemente) und Gras-Lignin zu evaluieren.

Die anschließende Funktionalisierung soll nachhaltig gestaltet werden (12 Prinzipien der Grünen Chemie) und hochskalierbar sein. „Die Krönung wäre es, wenn der Katalysator im Molekül verbleiben könnte und für die Endformulierung verwendet wird“, sagt Schmiedl. So hätte man einen kontinuierlichen Prozess, kein Nebenprodukt und keine aufwendige Reinigung. Dass Lignocellulose ein Rohstoff mit Zukunft ist, weiß Schmiedl allerdings jetzt schon. „Mithilfe der selektiven Prozesse kann man die Ausbeuten der Plattformchemikalien erhöhen“, sagt der Experte, „und auch neuartige Strukturen gewinnen.“

## Biomasse ist nicht unerschöpflich

Das Potenzial von Lignin ist groß – wie groß der Anteil des pflanzlichen Rohstoffs in der chemischen Industrie in Zukunft sein wird, hängt allerdings von vielen Faktoren ab: Zum einen spielt die Entwicklung des Rohölpreises eine große Rolle, zum anderen der Fortschritt in der Forschung. Aber auch ökologische Zwänge werden vom Forschungsverbund berücksichtigt: Wie intensiv lässt sich die Ressource Lignocellulose nutzen, ohne dass die Umwelt Schaden nimmt? „Eine Arbeitsgruppe geht etwa der Frage nach, wieviel Totholz der Waldboden braucht, denn Lignin ist ein wichtiger Bodenbildner“, sagt Forchheim.

Ein anderes Teilprojekt befasst sich mit der regionalen Verfügbarkeit und der nachhaltigen Nutzung von Lignocellulose: „Die Ressource Holz wird nachhaltig erzeugt, und ihre Produktion steht nicht in unmittelbarer Konkurrenz zu Nahrung, es gibt also kein ethisches Problem. Allerdings wird der Rohstoff bereits intensiv genutzt, und es gibt kaum zusätzlich nutzbares Potenzial“, sagt der Forstwissenschaftler Dr. Marcus Lingenfelder von der Universität Freiburg. Um Lignocellulose aus Holz nachhaltig für die Bioökonomie zur Verfügung stellen zu können, müsste langfristig

vor allem die energetische Nutzung von Holz durch andere regenerative Energiequellen wie Sonne, Wind und Wasser abgelöst werden. „Eine ohnehin sinnvolle Strategie, da die Flächeneffizienz besser als bei der Biomasseverbrennung ist und durch den Einbau von Lignocellulose in dauerhafte Produkte mehr CO<sub>2</sub> länger gebunden und damit der Atmosphäre entzogen wird“, sagt Lingenfelder.

Auch das Ausweichen auf das effiziente Miscanthus-Gras ist nicht ohne Schwierigkeiten: Obwohl es sich um eine Non-Food-Biomasse handelt, steht der Anbau in Konkurrenz zur Nahrungsmittel- und Futterproduktion. Denn landwirtschaftlich nutzbare Flächen sind nicht nur in Deutschland begrenzt. Bleibt das Lignin, das aus Agrarresten oder als Nebenprodukt der Papierindustrie entsteht und momentan vorwiegend verbrannt wird. Wenn sich dafür aufgrund einer höheren Wertschöpfung auch höhere Erlöse erzielen lassen als durch die energetische Nutzung, stehen die Chancen für „grüne“ Produkte gut. Lignocellulose wird Erdöl so schnell sicherlich nicht ersetzen, aber sehr wahrscheinlich bald ergänzen.

## Junge Wissenschaftler für die Bioökonomie gewinnen

Damit aber der Übergang in eine biobasierte Wirtschaft gelingt, ist auch ein erfolgreiches Ausbildungsprogramm vonnöten. Als Bestandteil des baden-württembergischen Forschungsprogramms Bioökonomie startete im Jahr 2014 das neue interdisziplinäre Graduiertenprogramm „BBW ForWerts: Erforschung innovativer Wertschöpfungsketten“. Das international ausgerichtete Ausbildungsprogramm für Doktoranden wird von der Universität Heidelberg koordiniert. Zehn Institutionen aus Baden-Württemberg sind beteiligt. Die Forschungsprojekte umfassen drei Bereiche: Biogas, Mikroalgen und Lignocellulose.

An dem zunächst auf drei Jahre angelegten Ausbildungsprogramm, das bei positiver Bewertung verlängert wird, können bis zu hundert Doktoranden an zehn Institutionen des Landes – darunter die Universitäten Freiburg, Heidelberg, Hohenheim, Stuttgart und Ulm sowie das Karlsruher Institut für Technologie – teilnehmen. Koordinator des Graduiertenprogramms ist Prof. Dr. Thomas Rausch, Leiter der Forschungsgruppe „Molekulare Physiologie der Pflanzen“ am Centre for Organismal Studies (COS) der Universität Heidelberg.

Das Programm baut auf den Erfahrungen mit den internationalen Graduiertenschulen auf (wie zum Beispiel der Hartmut Hoffmann-Berling Internationale Graduiertenschule für Molekular- und Zellbiologie, HBIGS), die im Rahmen der Exzellenzinitiative an der Universität Heidelberg durchgeführt werden. Nachdem die Bewerbungsfristen für BBW ForWerts abgelaufen sind, haben die meisten Doktoranden ihre Promotionsstudien begonnen. Der erste gemeinsame Workshop im Rahmen des Programms fand in Heidelberg statt.



## BIOPRO-Kommentar zum Thema: Lignin

Das sich unter dem Begriff Lignin verbergende Molekülspektrum ist für den vorgezeichneten Weg in eine Bioökonomie besonders wichtig, denn Lignine gehören zu den wenigen Naturrohstoffen, die eine aromatische Teilstruktur enthalten. Denn das eine „Lignin“ gibt es so eigentlich nicht. Es handelt sich dabei um einen Gruppenbegriff, denn jede Pflanze produziert ihr individuelles Lignin. So weisen Nadelhölzer und Laubhölzer deutlich unterschiedliche Ligninstrukturen auf. Die Papierindustrie hat sich darauf eingestellt. So werden Nadelhölzer zum Beispiel wegen ihrer längeren Fasern für die Papierherstellung bevorzugt.

Als Nebenprodukt der Papierherstellung entsteht die sogenannte Schwarzlauge, ein Gemisch von verschiedenen Zersetzungsprodukten des Lignins. Diesen Reststoff verwendet die Tecnar GmbH schon seit Jahren erfolgreich zur Herstellung von Biokunststoffen. Tecnar hat sich sehr schlau überlegt, wie man dieses Gemisch nutzbar machen kann. Doch was wäre, wenn die Lignine nicht als verkochtes, chemisch malträtiertes, stinkendes Molekülsammelsurium vorliegen würden, sondern in guter Qualität und nach molekularen Fraktionen sortiert?

Mit heute verfügbaren Technologien, die allerdings noch nicht in großtechnischen Anlagen verbaut sind, könnte ein wertvolles Portfolio aus Basischemikalien und höherwertigen Strukturen, wie zum Beispiel Monomeren für biobasierte Kunststoffe, gewonnen werden. Und die Cellulose für die Papierindustrie gibt es auch noch dazu.

Auf internationaler Ebene wird schon daran gearbeitet. So hat sich ein skandinavischer Papierkonzern an einem US-amerikanischen Start-up, das sich in der Wachstumsphase befindet, beteiligt und errichtet derzeit eine Pilotanlage für biobasiertes Nylon 6,6. Das passiert noch auf Basis der Spaltung von Cellulose in Zucker und schmälert eigentlich die eigene Rohstoffplattform. Bleibt abzuwarten, ob ein Ansatz „made in Baden-Württemberg“ hier ein ähnliches Großprojekt, aber auf Ligninbasis, entstehen lässt. Mal schauen, wir arbeiten dran. Hoffentlich in einem der kommenden Innovationsräume\*.

Herzlichst  
Ihr Prof. Dr. Ralf Kindervater

\* Die „Innovationsräume Bioökonomie“ ist eine Fördermaßnahme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, bei dem sich die BIOPRO Baden-Württemberg gemeinsam mit weiteren Partnern beworben hat.

### Interdisziplinärer Dialog für eine nachhaltige Bioökonomie

Die an BBW ForWerts beteiligten Forschungsstandorte umfassen unter anderem Pflanzenphysiologie, Agrar- und Forstwissenschaft, Chemie, Verfahrenstechniken und Ökonomie. So sollen sich die jungen Forscher schon während der Promotionsphase in fachübergreifenden Dialogen üben. Auch der frühzeitige Kontakt mit Unternehmen, die bereits im Bereich Bioökonomie tätig sind, gehört dazu, betont Rausch: „Wenn die Forschungsprojekte erfolgreich sind und ein umfassender interdisziplinärer Austausch in BBW ForWerts gelingt, dann werden unsere Absolventen gesellschaftliche Multiplikatoren sein – mit einem gestärkten Bewusstsein für die Herausforderungen einer auf Nachhaltigkeit ausgerichteten Bioökonomie.“

Nach der Definition des Bioökonomierats der Bundesregierung ist Bioökonomie „die wissensbasierte Erzeugung und Nutzung biologischer Ressourcen, um Produkte, Verfahren und Dienstleistungen in allen wirtschaftlichen Sektoren im Rahmen eines zukunftsfähigen Wirtschaftssystems bereitzustellen“. Diesen Ansatz in die wirtschaftliche Praxis umzusetzen, stellt unsere hochentwickelten Industrienationen vor gewaltige Herausforderungen, erklärt Rausch.

Darauf vorzubereiten, ist das Ziel des Graduiertenkollegs. Im Kern geht es um den Wechsel von erschöpflichen, fossilen Energieträgern und Rohstoffquellen hin zu einer nachhaltigen Nutzung von Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen. Drei fach- und standortübergreifende Forschungsbereiche stehen bei BBW ForWerts im Fokus:

- (1)** „Mikroalgen – ihre integrierte Nutzung für die Ernährungs- und Futtermittelindustrien“
- (2)** „Biogas – nachhaltige und flexible Wertschöpfungsketten in Baden-Württemberg“
- (3)** „Lignocellulose – Entwicklung einer alternativen Rohstoffplattform für neue Materialien und Produkte“

Die Fachkompetenz der beteiligten Institutionen, der fächerübergreifende Ansatz der Projekte und der für die Kommunikation und Netzwerkbildung optimale Rahmen des Graduiertenprogramms BBW ForWerts mit seinen Sommerschulen, wissenschaftlichen Tagungen und Begleitprogrammen bilden die Voraussetzungen, unter denen die jungen Wissenschaftler an der Realisierung eines zukunftsfähigen Wirtschaftssystems arbeiten.

Juliette Irmer, Ernst-Dieter Jarasch,  
Dr. Petra Neis-Beeckmann, Dr. Ariane Pott



Die von Curetis entwickelte Plattform „Unyvero“ ist ein Diagnostiksystem für schwere Infektionskrankungen bei hospitalisierten Patienten.  
 Foto: Curetis N. V.

## Antibiotikaresistenz

# Frühdiagnostik aus Baden-Württemberg hilft, resistente Erreger zu stoppen

Die Meldungen zu multiresistenten Erregern häufen sich. Darunter versteht man Bakterienstämme, die sich aufgrund von Mutationen nicht mehr mit den üblichen Antibiotika bekämpfen lassen. Allein in deutschen Krankenhäusern infizieren sich alljährlich etwa 30.000 Menschen mit einem solchen Keim. Mit geeigneten Hygienemaßnahmen und Diagnosemethoden könnte dies verhindert werden. Im Forscherland Baden-Württemberg wurden innovative Testsysteme entwickelt, um eine sichere und schnelle Diagnose zu ermöglichen.

Auch wenn in Baden-Württemberg insgesamt deutlich weniger Fälle von MRSA – dem häufigsten und bekanntesten Vertreter der antibiotikaresistenten Bakterien – diagnostiziert werden als in den anderen Bundesländern, darf man sich auf diesen Zahlen nicht ausruhen. So steigt beispielsweise die Anzahl der Infektionen mit Tuberkulose-Bakterien, bei denen immer mehr Resistenzen auftreten, auch hierzulande stetig an. Wenn unsere herkömmlichen Antibiotika nicht mehr helfen und auch Reserveantibiotika nach und nach versagen, können schon leichte Infektionen und besiegt geglaubte Krankheiten wieder sehr gefährlich für uns werden. Insbesondere dort, wo sich viele Menschen auf engem Raum befinden, können sich Keime gut ausbreiten. Dies gilt zum Beispiel für stark frequentierte öffentliche Toiletten, wie an Flughäfen, und im Besonderen für Krankenhäuser, wo sich infizierte, erkrankte und immungeschwächte Personen die Türklinke in die Hand geben. Neben äußerst sorgfältiger Hygiene kann eine frühzeitige Diagnose helfen, die Keimübertragung zu verhindern.

## Diagnose – Geschwindigkeit ein wichtiger Faktor

Der Befund erfolgt, indem Probenmaterial von spezialisierten Diagnoselaboren untersucht wird. Je nach Testverfahren kann es



mehrere Tage dauern, bis die Ergebnisse vorliegen. Da aus logistischen Gründen über diese Dauer oftmals keine Quarantäne des Patienten möglich ist, könnte sich ein hochansteckender Erreger rasant ausbreiten. Ein schnelles Verfahren zur Ermittlung von Erregern und ihren Eigenschaften ist daher wichtig, um zeitnah mit der richtigen Therapie zu beginnen und eine Ausbreitung im Krankenhaus zu verhindern. Dadurch werden weitere Resistenzbildungen eingedämmt. Die baden-württembergische Hain Lifescience GmbH hat unter anderem zum Nachweis von Tuberkulose moderne Testsysteme entwickelt, die die Zeit im Labor bis zum Vorliegen der Ergebnisse auf wenige Stunden verkürzen.

Dank einfach anzuwendender Systeme, die vollautomatisiert ablaufen und direkt vor Ort in den Stationen eingesetzt werden können, ist inzwischen auch die Diagnose auf der Station oder in der Notaufnahme möglich. Je nach Erreger gibt es hochspezialisierte Diagnosetools, die schon nach kurzer Zeit Ergebnisse liefern und damit eine zügige Isolation bzw. eine spezifische Therapie ermöglichen. Das Freiburger Start-up-Unternehmen SpinDiag GmbH beispielsweise ermöglicht es Ärzten, Patienten bei der Krankenhausaufnahme effizient auf die 25 relevantesten Antibiotika-Resistenzen zu testen. So können betroffene Patienten in Isolation behandelt werden, und eine Ausbreitung der Keime wird verhindert.

Auch die Curetis N. V. aus Holzgerlingen hat eine Plattform entwickelt, bei der mittels unterschiedlicher Kartuschen relevante Erreger und Antibiotikaresistenzmarker für schwere Infektionskrankungen, wie zum Beispiel Pneumonien, Implantats- und Gewebeanfektionen sowie Infektionen der Blutbahn, einfach und schnell diagnostiziert werden können.

### Neue Therapien gefragt

Was die Verordnungsmenge von Antibiotika in Deutschland angeht, befindet sich Baden-Württemberg im Mittelfeld. Diese wenig rühmliche Statistik wird vom Saarland angeführt. In der Behandlung stellen multiresistente Erreger (MRE) eine besondere Herausforderung dar, denn der hohe Antibiotikaverbrauch der letzten Jahrzehnte beschleunigte die Resistenzentwicklung. Reserveantibiotika – dies sind spezielle Antibiotika, die nur bei Infektionen mit resistenten Erregern angewandt werden – stellen in vielen Fällen die letzte Möglichkeit dar, und auch hierfür entwickeln die Bakterien bereits Abwehrmechanismen.

Damit wir in naher Zukunft nicht ohne wirksame Antibiotika bleiben, arbeitet die medizinische Forschung mit Hochdruck an neuen Therapiemöglichkeiten. Dies ist nicht einfach, denn Stoffe, die Bakterien töten, gibt es zwar zuhauf, meist schädigen sie allerdings auch den Menschen. Doch 88 Jahre nach der zufälligen Entdeckung des Penicillins gab es am Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) an der Universität Tübingen einen erneuten Glückstreffer

in der Antibiotika-Forschung: Die dortigen Wissenschaftler haben entdeckt, dass ein in der menschlichen Nase siedelndes Bakterium einen bisher unbekanntem antibiotischen Wirkstoff gegen multiresistente Erreger produziert. Die Forschungsergebnisse sind im Wissenschaftsjournal „Nature“ veröffentlicht. „Antibiotika sind eine der wichtigsten Erfindungen in der Medizin, und wir alle sind gefragt, verantwortungsvoll mit ihnen umzugehen, damit wir Infektionskrankheiten nicht irgendwann schutzlos gegenüberstehen. Wir sind stolze Unterstützer all der kleinen, mittleren und großen Unternehmen, die in unserem Land unermüdlich forschen und Diagnose- und Heilmittel entwickeln, um Resistenzen bestmöglich entgegenzuwirken“, so Prof. Dr. Ralf Kindervater, Geschäftsführer der Landesgesellschaft BIOPRO Baden-Württemberg GmbH.

Pressemitteilung der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

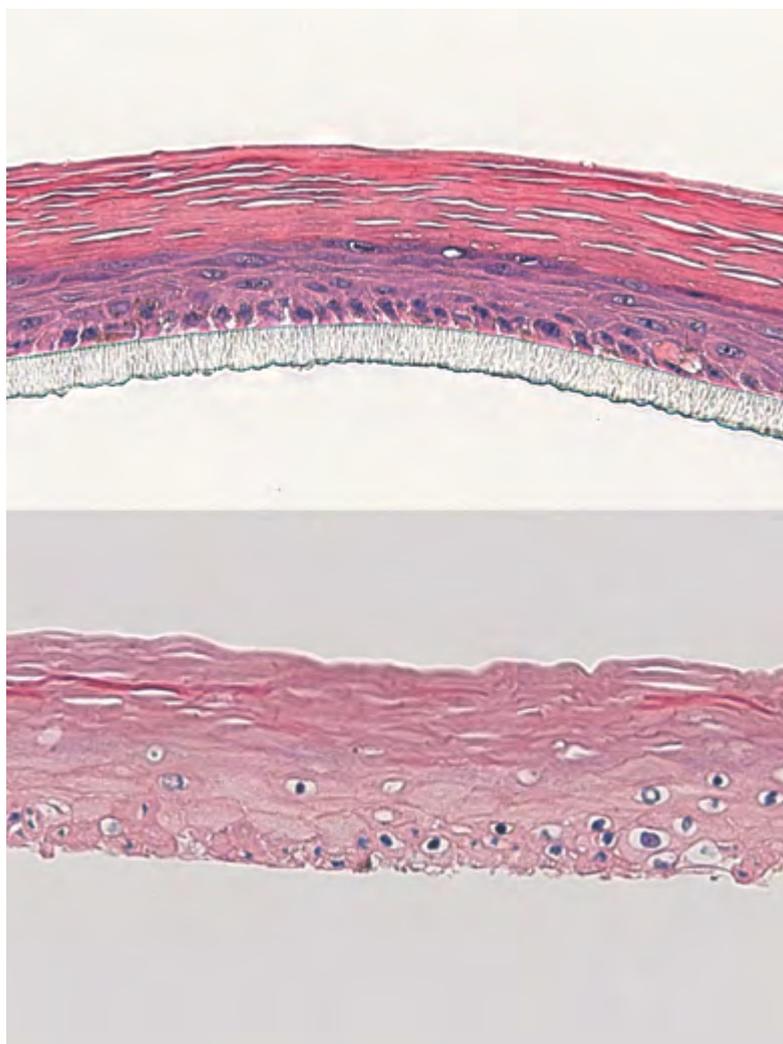
### ▶ INFO

#### Kontakt:

Dr. Viktoria Rönnefarth  
Kommunikation Bereich Diagnostik  
Hain Lifescience GmbH  
Hardwiesenstraße 1  
72147 Nehren  
Tel.: +49 (0) 7473 - 94 51 858  
E-Mail: viktoriaroennefarth(at)hain-lifescience.de  
www.hain-lifescience.de

Mark Keller  
Product Manager | Co-founder  
SPINDIAG GmbH  
Engesserstr. 4  
79108 Freiburg  
Tel.: +49 761 20 37 32 23  
Fax: +49 761 20 37 32 99  
E-Mail: info(at)spindiag.de  
www.SpinDiag.de

Elena Christina Billig  
Investor Relations  
Curetis N. V.  
Max-Eyth-Straße 42  
71088 Holzgerlingen  
Tel.: +49 7031 92 31 961  
Fax: +49 7031 49 19 519  
E-Mail: elena.billig(at)curetis.com  
www.curetis.com



Effekt einer phototoxischen Substanz vor (oben) und nach UV-A-Bestrahlung (5 Joule/cm<sup>2</sup>, unten). Das Epidermismodell zeigt eine eindeutige Zellschädigung. Foto: Fraunhofer IGB

## Tissue Engineering

# Testsystem für Hautschäden durch Sonneneinstrahlung

Auf der Basis eines neuen akkreditierten Testverfahrens hat das Fraunhofer IGB einen In-vitro-Phototoxizitätstest entwickelt. Damit kann getestet werden, ob Substanzen aus Medikamenten und Kosmetika bei Einstrahlung von UV-Licht eine toxische Wirkung auf die Haut haben. Für den Test werden menschliche Hautzellen zu einem Gewebe herangezogen, das als Hautmodell dient.

Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB in Stuttgart hat langjährige Erfahrung in der Herstellung künstlicher Haut. Die Teams des Fraunhofer IGB haben die Prozesse heute so gut im Griff, dass sie verschiedene Hautmodelle, bestehend aus Dermis und Epidermis, relativ kostengünstig und in

gleichbleibender Qualität herstellen können. Ausgangspunkt sind menschliche Hautzellen, die aus Biopsien isoliert und in den IGB-Laboren zu dreidimensionalen Geweben herangezogen werden. Je nach Fragestellung kann die Hauterstellung modifiziert werden. Beispielsweise können die Forscher blutgefäßbildende Zellen integrieren oder Melanozyten, die für die Pigmentierung der Haut zuständig sind. Bei der Suche nach weiteren Anwendungen der Hautmodelle kam Sibylle Thude auf die Idee, Phototoxizitäts-Modelle zu entwickeln. Thude ist Prüfleiterin am IGB und im Testlabor für Zell- und Tissue Engineering zuständig für Akkreditierungen. „Die Entwicklung von Phototoxizitätstests hat sich angeboten, weil derartige Verfahren noch nicht so verbreitet sind, zumindest keine mit Akkreditierung, und wir deshalb gute Marktchancen für unsere In-vitro-Modelle sahen“, sagt Thude. „Phototox“, wie das Testverfahren intern knapp genannt wird, ist eine reine IGB-Entwicklung, die die Biologin ohne externe Kooperationen gemeinsam mit einer Kollegin auf die Beine gestellt hat.

## Künstliche Haut aus echten Zellen mit vielerlei Anwendungspotenzial

Technologischer Kern des Ganzen ist ein Hautmodell, das aus Keratinozyten, also den verhornenden Zellen der Oberhaut, aufgebaut wird. Thude und ihr Team isolieren zunächst menschliche Primärzellen aus einer Gewebeprobe. Diese Keratinozyten werden im Labor vermehrt und so kultiviert, dass innerhalb von zwei bis drei Wochen ein Epidermismodell entsteht. Die Hornschicht ist für realistische Test-Szenarien sehr wichtig, denn sie bildet wie bei echter Haut eine zusätzliche Barriere.

Nach den Qualitätschecks steht das Hautmodell für Phototoxizitätstests zur Verfügung. Dabei wird die Testsubstanz aufgetragen und das Modell anschließend mit einer UV-Dosis bestrahlt, die bei gesunder Haut normalerweise nicht schädlich ist. Die Substanz kann sowohl eine fett- als auch eine wasserbasierte Formulierung sein. Ob und in welchem Ausmaß die Zellen geschädigt sind, wird beim Phototoxizitätstest mikroskopisch und spektroskopisch untersucht. Lebende Zellen setzen ein Substrat in ein farbiges Produkt um, das dann gemessen werden kann. Mithilfe dieser Farbreaktion können die Forscher die Vitalität unter Mitführen entsprechender Kontrollen quantifizieren. Der Test funktioniert derart zuverlässig und reproduzierbar, dass er akkreditiert werden konnte und nun für kommerzielle Anwendungen zur Verfügung steht. Als Kunden für den akkreditierten Test kommen Hersteller von Kosmetika in Betracht – und Pharmaunternehmen, die Wirkstoffe herstellen, die über die Haut appliziert werden. Auch Substanzen aus Kräutern und anderen pflanzlichen Ausgangsstoffen können mit dem Phototoxizitätstest geprüft werden.

Dr. Heike Lehmann



Dr. Ruth Merkle untersucht die durch Brustkrebs veränderten Methylierungsmuster im Blut mithilfe eines Massenspektrometers. Foto: BIOPRO

## Krebsdiagnostik

# MammaScreen – Früherkennung von Brustkrebs mittels Bluttest

Die Heidelberger Molekularbiologin Dr. Rongxi Yang forscht seit zehn Jahren an der Frauenklinik der Universitätsklinik Heidelberg und ist Leiterin des MammaScreen-Projekts. Im Rahmen des Projekts wurde ein Bluttest entwickelt, der es ermöglicht, Brustkrebs präzise und in frühen Stadien zu erkennen – unabhängig vom Alter der Patientin oder der Art des Tumors.

Brustkrebs ist nach wie vor weltweit die häufigste Krebsart bei Frauen. 12 Prozent aller Frauen sind im Laufe ihres Lebens davon betroffen. 95 Prozent der Patientinnen überleben bei einer frühen Erkennung die Krankheit. Deshalb ist es so wichtig, eine schnelle und frühe Diagnose stellen zu können.

Die Mammografie gilt zurzeit als sogenannter „Gold-Standard“ für die Erkennung von Brustkrebs. Allerdings ist ihre Genauigkeit beschränkt. Laut den Daten des Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) aus den Jahren 2004 bis 2008 erkennt das Diagnoseverfahren 16 Prozent der Brusttumoren nicht. „Die Methode wird bei jüngeren Frauen wegen der hohen Dichte des Brustgewebes nicht empfohlen. Zudem gehen aus kulturellen Gründen nicht alle Frauen zur Mammografie“, erklärt Dr. Ruth Merkle, Research & Development Managerin des MammaScreen-Projektes. Der neue Labortest könnte auch für diese Frauen einen großen Fortschritt in der Brustkrebsdiagnostik bedeuten.

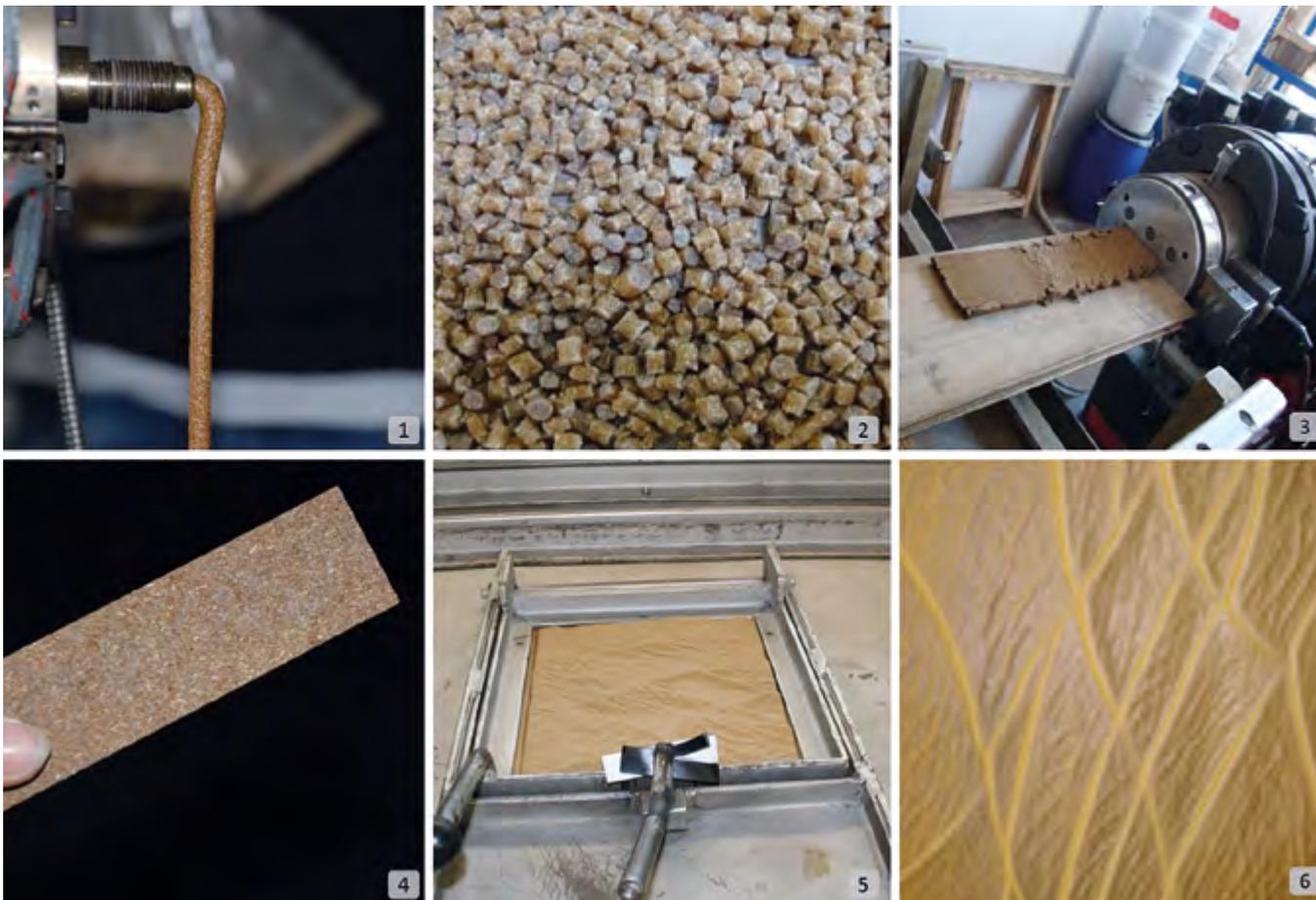
## MammaScreen-Bluttest weist brustkrebspezifische Biomarker nach

Der Bluttest identifiziert zum einen die durch Brustkrebs veränderten DNA-Methylierungen in Immunzellen. Darunter versteht man die chemische Kopplung von Methylgruppen an bestimmte Nucleotide, die Bausteine der DNA. Außerdem wird bei diesem Bluttest die Deregulation der Expression von microRNA-Molekülen (miRNA) im Blut erfasst. Diese Nucleinsäuremoleküle sind nur 21 bis 23 Nucleotide lang und codieren nicht für Proteine, sondern beeinflussen die Genregulation. „Auch im gesunden Körper sind immer miRNAs und Methylierungen vorhanden; allerdings gibt es bestimmte Muster, die nur bei Krebspatienten vorkommen“, so Merkle. Um die Biomarker von Brustkrebs zu identifizieren, wurde das Blut von Frauen, bei denen Brustkrebs diagnostiziert worden war, mit dem gesunder Frauen verglichen. Es konnten insgesamt 15 verschiedene Biomarker identifiziert werden, mit deren Hilfe nun bereits kleinste Tumoren durch den Bluttest nachgewiesen werden können.

Der Test liefert innerhalb kürzester Zeit Ergebnisse, was ein besonderer Vorteil dieser Methode ist. „Wenn der Test später auf dem Markt ist, könnten die Ergebnisse bereits am nächsten Tag vorliegen“, davon ist Merkle überzeugt. Auch in der Anwendung ist die Methode für die Patientinnen viel angenehmer. „Es sind nur einige Milliliter Blut notwendig, um eine Diagnose stellen zu können“, stellt Merkle klar. Zudem liefert der Test laut einer MammaScreen-Studie in über 98 Prozent der Fälle korrekte Ergebnisse. Dies ist präziser als die Mammografie, die nur auf etwa 75 Prozent kommt.

Mithilfe von Fördermitteln soll in den nächsten zwei Jahren ein Labor-Kit entwickelt und zertifiziert werden. Dieses soll anschließend in Blutlabors verwendet werden können. Merkle erklärt, dass keine Aufstockung der Laborgeräte nötig sein soll. Somit ist der Bluttest kostengünstig, da kein hochspezialisiertes Labor oder Personal benötigt wird.

Jasmin Dabrowski



*Ablauf der Produktion eines naturfaserbasierten Materials: Compoundierung (Vermischung von Kunststoff mit Naturfaser, Pelletierung [1, 2]), Extrusion („Austreiben“ der zähen Masse durch eine Form [3, 4]) und thermisches Tiefziehen (Formgebung nach gewünschtem Design [5, 6]). Fotos: Hanaa Dahy*

## Biobasierte Materialien

# Stroh ersetzt Plastik – die Materialrevolution

Die Stuttgarter Juniorprofessorin Dr.-Ing. Hanaa Dahy entwickelt mit ihrem Team am ITKE in Stuttgart alltags-taugliche, biobasierte Materialien mit vielfältigen Einsatzmöglichkeiten. Verwendet werden die Materialien etwa zur Wärmedämmung, für Designer-Möbel, Yogamatten oder federnde Turnhallenböden. Dabei soll das recycelbare, kompostierbare Material mit den vorhandenen Techniken der Kunststoffindustrie verarbeitet werden können.

Wäre es nicht toll, ein festes Material zu haben, das biologisch abbaubar, schwer entflammbar, flexibel und recyclingfähig ist? Und wenn dieses Material dazu noch zu 90 Prozent aus einem bislang fast ungenutzten Reststoff wie Weizenstroh bestehen würde? Unmöglich? Nein! Denn Hanaa Dahy, Juniorprofessorin und Leiterin des Fachbereiches Biobasierte Materialien und Stoffkreisläufe in der Architektur am Institut für Tragkonstruktionen und Konstruktives Entwerfen (ITKE) der Universität Stuttgart, hat mit „BIOFLEXI“ genau

so ein Material entwickelt. Mehrere Preise hat der neue Verbundstoff aus kompostierbarem Plastik und Stroh schon gewonnen, und gerade touren die Materialproben aus Stuttgart über Messestände in ganz Europa.

Die Kairoer Architektin Hanaa Dahy kam 2009 mit einem Stipendium der ägyptischen Regierung nach Stuttgart, um ihre Doktorarbeit zu machen. Damals musste sie innerhalb von sechs Monaten Deutsch lernen, aber sie ist sich sicher, dass sich die Mühen gelohnt haben: „Stuttgart ist für mich und meine Familie zur zweiten Heimat geworden, es ist ein wunderschöner Platz, und ich schätze ganz besonders die enge Verknüpfung von Industrie und Forschung. Außerdem ist es ein Eldorado für Architekten, wir haben hier die größte Architekturfakultät Deutschlands und dazu viel Austausch zwischen Architekten, Bauingenieuren, Designern und Industrie auf engem Raum. Das ist sehr fruchtbar – für meine Forschungsarbeit gibt es weltweit keine bessere Region.“

## Industrie-Know-how nutzen

Dahy ist es gelungen, vorhandene Herstellungsprozesse und Maschinen der Kunststoffproduktion wie die Extrusion „mit neuem Leben“, besser gesagt: mit einem biobasierten, kompostierbaren Material zu füllen. Dabei wird ein Gemisch aus Biokunststoffen und Naturfasern, etwa kleingehäckseltem Stroh, zu Pellets verarbeitet und in einem beheizbaren Zylinder zu einer zähen Rohmasse verflüssigt. Am



Ende des Zylinders können je nach gewünschter Form verschiedene Werkzeuge montiert werden, durch die die Schmelze gepresst wird. Das Extrusionsverfahren zur Kunststoffverarbeitung ist etabliert und weit verbreitet. Von Legosteinen über Fensterprofile bis hin zu Rohren oder Dämmplatten können damit verschiedenste Dinge hergestellt werden – Grundmaterial dafür sind aber bislang fast ausschließlich herkömmliche Kunststoffe, die aus Rohbenzin hergestellt werden. Das soll nun anders werden.

„Mir war es wichtig, die vorhandene Technik und das industrielle Know-how aus der Kunststoffverarbeitung zu nutzen. Bei der Suche nach einer geeigneten Naturfaser sind wir beim Stroh gelandet, denn es ist in Deutschland in großen Mengen vorhanden, es ist billig und wird bislang kaum industriell genutzt, sondern höchstens zur Energiegewinnung verbrannt“, erläutert Dahy. Stroh als Grundstoff vereint viele Vorteile in sich. Es ist ein jährlich nachwachsender Rohstoff, der nicht mit der Nahrungsmittelproduktion konkurriert, sondern weltweit in großen Mengen in der Landwirtschaft anfällt.

### Interdisziplinäre Forschung mit Praxisbezug

„Das Problem bei Stroh ist seine niedrige Dichte, d.h. wir müssen ein riesiges Volumen Stroh mit einer kleinen Kunststoffmenge mischen, und dafür gab es bislang keine geeignete Lösung“, sagt Dahy. Zusammen mit dem Institut für Agrartechnik der Universität Hohenheim und dank neuartiger biobasierter Kunststoffe ist es der Forscherin gelungen, das Problem zu lösen und ein vielseitiges Material ohne gesundheitsschädliche Zusätze herzustellen, das recyclingfähig und kompostierbar ist. Es hat eine hohe Flexibilität und Festigkeit und kann durch die vorhandene Extrusionstechnik in praktisch jede beliebige Form gebracht werden. Das Material ist zudem deutlich schwerer entflammbar als erdölbasierte Kunststoffe. Ersetzt man Weizenstroh durch Reisstroh, das einen extrem hohen Silikatanteil hat, erfüllt das Material spielend selbst strengste Brandschutzanforderungen.

Überhaupt sind der Fantasie bei der Ausgestaltung des Verfahrens kaum Grenzen gesetzt, denn es können auch andere Naturstoffe eingesetzt werden. Dahys Studenten haben unter anderem Kokosfasern und sogar die Aschereste der letzten Grillparty verarbeitet und dadurch eine Vielzahl unterschiedlicher Strukturen und Farben erzeugt. Manche Materialien haben glatte, modern anmutende Oberflächen, manche eine raue oder eine wabenähnliche Struktur. Einige sind flexibel, andere starr. Manche können die Innenraumakustik optimieren, andere sehen aus wie eine herkömmliche Styroporplatte. Das Material kann mit einem dünnen Holzlaminat überzogen werden und durch seine Flexibilität und Formbarkeit praktisch jeden Designwunsch erfüllen. In der gerade begonnenen zweiten Entwicklungsphase von BIOFLEXI, die von der Universität Stuttgart gefördert wird, arbeitet Dahys Team mithilfe eines Chemikers an unterschiedlichen Rezepturen, um weitere Anwendungen zur Marktreife zu bringen.



Materialmuster mit unterschiedlichen Oberflächen und Naturfasern am ITKE in Stuttgart.  
Foto: Gunther Willinger

### Biobasierte Haussanierung

In einem weiteren Projekt namens PLUS arbeitet Dahy eng mit Florian Rapp vom Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie (ICT) in Karlsruhe zusammen. Die Fraunhofer-Forscher sind Spezialisten für biobasierte Schaumstoffe, sogenannte Biopolymerschäume. Ein Ziel der Kooperation ist die Entwicklung einer biobasierten Wärmedämmplatte zur Haussanierung. Dahy erklärt: „Eine geschäumte Platte haben wir bereits. Nun möchten wir noch Naturfasern in die Biopolymere integrieren, denn das senkt die Kosten und erhöht die Atmungsfähigkeit und den Feuerwiderstand des Materials.“ Die meisten bisher in Deutschland eingesetzten Dämmplatten sind aus Polyurethan oder Polystyrol und damit erdölbasiert, schwierig zu entsorgen und teuer. Eine biobasierte Dämmplatte könnte da gleich mehrere Probleme auf einmal lösen. Preislich werden die neuen, biobasierten Materialien laut Dahy vergleichbar mit herkömmlichen Produkten sein.

### Raus aus der Ökonische, rein in den Markt

Dahy und ihre Doktoranden wollen biobasierte Materialien aus der Ökonische holen und gerade auch bei Architekten ein Umdenken anstoßen. So ermuntert sie ihre Studenten immer wieder, neue Perspektiven einzunehmen. Etwa die Projekte einmal vom Material ausgehend hin zum Design zu entwickeln, anstatt wie gewohnt in umgekehrter Reihenfolge. Und sie will weiter ganz nah an der Praxis bleiben: „Als Architekten sitzen wir immer in Büros, wir machen Planungen und Zeichnungen, und fertig. Ich liebe aber das praktische Arbeiten, und ich meine, wir haben eine große Verantwortung, unsere Forschung auch in die Praxis zu bringen.“

Gunther Willinger



Der Prototyp des laserbasierten Atemgasanalysators aus dem EU-Projekt APOSEMA wird aktuell am Mausmodell getestet.  
Foto: IABC

## Analytik

# Smarte Ulmer Messtechnologie kann nicht nur Atemgas analysieren

Technisch machbar, aber aufwendig und teuer ist die Suche nach Molekülen im Atemgas, die auf Krankheiten hinweisen. „µbreath“ und das Projekt APOSEMA könnten das ändern. Das Verfahren bringt wichtige Voraussetzungen für den kommerziellen Erfolg in der Gesundheitswirtschaft mit: Es ist kompakt, genau, hochempfindlich und schnell. Seine Entwickler, der Ulmer Chemiker Prof. Dr. Boris Mizaikoff, will mit Partnern binnen Jahresfrist die Fertigung erster Prototypen für Klinik und Industrie angehen.

Die Luft, die der Mensch ausatmet, besteht zum größten Teil aus Kohlendioxid, Stickstoff sowie Sauerstoff und einem hohen Anteil von Wasserdampf. Weitere Bestandteile sind die flüchtigen organischen Komponenten (volatile organic compounds oder VOCs). Zu ihnen gehört unter anderem Ethanol, nach dem Genuss von

alkoholhaltigen Getränken. Die Diagnostik der Atemgase wird aber nicht nur bei Verkehrskontrollen eingesetzt, denn neue medizinische Erkenntnisse zeigen, dass man über die in der ausgeatmeten Luft enthaltenen VOCs Hinweise zu Asthma bronchiale oder Krebs finden kann. Die Infrarot(IR)-Messtechnik von Prof. Dr. Boris Mizaikoff von der Universität Ulm enthält einen substratintegrierten hohlen Lichtwellenleiter, der sich zusammen mit breitbandigen Spektrometern, schmalbandigen Laserlichtquellen und allen Arten von Infrarot-Sensorkonfigurationen „nahezu universell“ einsetzen lässt.

## µbreath misst Biomarker mit IR-Sensorik

Fallen Infrarotstrahlen in diesen speziell beschichteten Hohlraum, so werden sie an der Wand reflektiert und entlang dieses Hohlraums transportiert. Wird in den Hohlraum gleichzeitig Messgas eingebracht, regt die IR-Strahlung die Moleküle zu Schwingungen an. Jedes Molekül hat ein eigenes optisches Profil. Eine Detektionseinheit misst, wie viel IR-Licht die Moleküle zum Schwingen brachte. Da ähnliche Moleküle auch ähnliche Schwingungsmuster hervorbringen, rechnen statistische Datenauswertungsverfahren heraus, wie viel jedes Molekül zum gesamten Signal beigetragen hat.

Das Verfahren der Atemgasdiagnostik ist schon relativ alt, wird aber rasch komplex, will man die aus einer Vielzahl von Molekülen bestehende Gasmatrix analysieren. Das können Gaschromatografie



und Massenspektrometrie – sie sind aber teuer und aufwendig und daher für den medizinischen Alltag eine limitierte Option. Die Kunst besteht darin, aus den vielen Molekülen diejenigen wenigen quantitativ zu messen, die auf eine bestimmte Krankheit oder einen Therapiefortschritt hindeuten.

„µbreath“ kann die leichtflüchtigen Biomarker bestimmen. Rund 40 krankheitsassoziierte Biomarker sind derzeit bekannt. Damit lassen sich Erkrankungen der Atemwege, zystische Fibrose, aber auch Brustkrebs oder Diabetes feststellen. Denn Abbauprodukte von Erkrankungen gelangen über die Blutbahn irgendwann an die Barriere zur Lunge und damit in die ausgeatmete Atemluft.

Da Abbauprodukte physiologischer und metabolischer Vorgänge auch die molekulare Zusammensetzung im Atemgas beeinflussen, müsste eine zweite diagnostische Methode den Befund der ersten erhärten. Deshalb sei es laut Mizaikoff noch schwierig, die veränderte Konzentration des Biomarkers auf eine bestimmte Krankheit zurückzuführen. Momentan wäre Mizaikoffs IR-Sensorik sozusagen ein „Add-on“, das aber schneller und idealerweise kostengünstiger zu werden verspricht.

### Wichtiger Meilenstein am Mausmodell erreicht

Inzwischen erfasst „µbreath“ eine Vielzahl relevanter volatiler Biomarker im Atemgas. In Zusammenarbeit mit dem Ulmer Kollegen Prof. Dr. med. Peter Radermacher (Institut für Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung) erreichte „µbreath“ einen wichtigen Meilenstein: Am Tiermodell der Maus gelang es, über den IR-Sensor die Leberfunktion kontinuierlich und permanent mittels Verabreichung <sup>13</sup>C-markierter Glucose durch Bestimmung des <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Gehaltes im ausgeatmeten Atemgas direkt zu analysieren. Gerade am Mausmodell bestand Bedarf, schnell und in geringsten Volumina präzise und quantitativ messen zu können. Die Tierversuche haben die präklinische Phase noch nicht erreicht. Sie sind aber so weit gediehen, dass die Technologie im Rahmen des Ulmer Trauma-SFB bei Maus-Messungen integriert ist, nachdem die Ethikkommission grünes Licht gegeben hat.

#### INFO

##### Kontakt:

Universität Ulm  
Institut für Analytische und Bioanalytische Chemie  
Prof. Dr. Boris Mizaikoff  
Tel.: +49 (0)731 - 50 22 750  
E-Mail: borismizaikoff(at)uni-ulm.de  
[www.uni-ulm.de/nawi/iabc.html](http://www.uni-ulm.de/nawi/iabc.html)

Den Weg in die Anwendung ermöglicht unter anderem das noch bis Ende 2017 laufende, von Mizaikoff koordinierte EU-Projekt Advanced Photonic Sensor Materials (APOSEMA). Dort kooperiert die Universität Ulm mit Unternehmen und hat nun erstmals einen vorklinischen, vorindustriellen Prototypen eines laserbasierten Atemgasanalysators entwickelt, der <sup>12</sup>CO<sub>2</sub>, <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> kontinuierlich bestimmen kann und zurzeit am Mausmodell getestet wird.

Ziel ist eine nichtinvasive kontinuierliche Messung von Atemgas am Menschen. Dazu müssten IR-Sensoren direkt, beispielsweise in die Beatmungsgeräte, integriert werden, sodass weder Proben vom Patienten genommen noch gesammelt werden müssten. Auf dem Markt gibt es alternative Messtechnologien wie die Protonentransferreaktions-Massenspektrometrie. Diese ist hochselektiv und hochsensitiv, aber auch aufwendig und kostspielig. Die nahe Zukunft wird zeigen, ob existierende Messsysteme durch die Ulmer Technologie angepasst, erweitert oder zum Teil ersetzt werden können, wenn die Atemgasanalytik auf Basis von Infrarot-Sensorik kommerziell nutzbar gemacht wird.

### Momentan drei Anwendungsbereiche

Zum jetzigen Zeitpunkt sieht Mizaikoff für „µbreath“ drei Einsatzmöglichkeiten: Der naheliegende Einsatz der Online-Messtechnik in Mäuse-Intensivstationen – das käme der klinischen, pharmazeutischen Grundlagenforschung zugute. Schließlich werden alle physiologischen Studien und neuen Therapien am Kleintiermodell erprobt – da ließen sich seine vorteilhaften Eigenschaften (kleines Volumen, hoher Probendurchsatz, kurze Messzeit) direkt nutzen.

Wenn die Messtechnik für humanmedizinische Diagnostik hochskaliert wird, wird momentan eine Nischenanwendung angestrebt, will heißen: Die Atemgasanalytik beschränkt sich auf bestimmte Moleküle, die besonders gut erfasst werden und mit aufwendigen Messtechniken konkurrieren können. Schließlich hofft Mizaikoff auf eine Kostensenkung der Lasertechnologie im mittleren Infrarotspektrum. Diese neue Lichtquellentechnologie findet erst langsam Eingang in unterschiedliche Analysatoren und sei deshalb noch sehr teuer: „Wir hoffen, dass die Atemgasdiagnostik eine der Gerätegruppen wird, die es erlaubt, Lasertechnologie im Spektralbereich des mittleren Infrarot kostengünstiger zu machen und damit diese präzisen Messungen auf breiter Basis zu ermöglichen.“

Auch die Pharmaindustrie interessiert sich für die Ulmer Entwicklung. Denn das Verfahren ließe sich für sogenannte Compliance-Tests nutzen. Würden Medikamente mit einem leicht diagnostizierbaren Label (zum Beispiel <sup>13</sup>C oder Deuterium) über die Abbauprodukte versehen, könnte ein Atemgastest mit IR-Sensor rasch zeigen, ob die Testpersonen im Rahmen von Studien das Medikament eingenommen haben.

Walter Pytlik



Prof. Dr. Michael Wink, Direktor am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie der Universität Heidelberg. Foto: Wink

## Phytopharmaka

# Mit pflanzlichen Wirkstoffgemischen gegen Krankheiten

Pflanzliche Arzneimittel haben in Deutschland eine lange Tradition. Im Juli 2016 waren laut Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 1.320 Phytopharmaka zugelassen. Dass Pflanzen zahlreiche Wirkstoffe gegen Mikroorganismen produzieren, die sich auch der Mensch zunutze machen kann, erklärt Professor Dr. Michael Wink, Direktor am Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie der Universität Heidelberg in einem Interview mit Dr. Ariane Pott für die BIOPRO Baden-Württemberg.

## Wie definieren Sie ein pflanzliches Arzneimittel?

Der Laie hält alle Arzneimittel, die aus Pflanzen gewonnen werden, für ein pflanzliches Arzneimittel. Aber entscheidend ist das Arzneimittelgesetz, das AMG. Es unterscheidet mehrere Kategorien: Alle Reinsubstanzen, die aus Pflanzen isoliert werden, gehören nach dem AMG zu den chemisch definierten Substanzen; so sind zum Beispiel ein Herzglykosid oder Morphin für das AMG gleichbedeutend mit synthetischen Substanzen. Dann gibt es die Pflanzenpräparate, bei denen nicht die Reinsubstanz verwendet wird, sondern immer nur der Extrakt. Solche Extraktpräparate betrachtet das AMG als pflanzliche Arzneimittel (Phytopharmaka). Und dann gibt es natürlich auch noch andere Arzneimittel aus Pflanzen, die in der Homöopathie oder Anthroposophie benutzt werden. Aber das sind nach dem AMG keine Arzneimittel der Phytotherapie, sondern homöopathische oder anthroposophische Arzneimittel.

## Welche Funktion haben die Stoffe, die wir als Arzneimittel verwenden, für die Pflanze?

Dieser evolutionären Frage sind wir in unserer Forschung sehr intensiv nachgegangen. Pflanzen können nicht weglaufen, sind aber von sehr vielen Fressfeinden umgeben. Sie setzen daher auf chemische Verteidigung. Aus diesem Grund sind auch viele Pflanzen giftig. Pflanzen haben natürlich dasselbe Problem mit Infektionen durch Mikroorganismen, also mit Pilzen, Bakterien und Viren, wie wir Menschen. Pflanzen haben aber kein Immunsystem wie Tiere, sondern setzen Sekundärstoffe zum Schutz ein. Das heißt, dass sehr viele Sekundärstoffe der Pflanze auch antimikrobiell wirken. Im Verlauf der Evolution haben Pflanzen biologisch aktive Naturstoffe entwickelt, die häufig mehrere Funktionen mit einem Wirkstoff ausüben. Besonders die Blütenpflanzen locken Bestäuber mit Sekundärstoffen an, die aber gleichzeitig fressabschreckend wirken. Denn die Sekundärstoffe halten im Nahbereich Insekten vom Blütenfraß ab. Daher werden sie von der Pflanze durch den Nektar belohnt. Eine weitere Funktion haben Sekundärstoffe in Früchten. Wenn diese reif werden, sind sie attraktiv für Samenverbreiter (Frugivore). Auch hier sind die Sekundärstoffe anlockend. Aber bei unreifen Früchten, die nicht gefressen werden sollen, gilt meist genau das Gegenteil: sie sind meist bitter und giftig. Kurz vor der Fruchtreife wird das Gift entfernt, wie zum Beispiel bei der Tomate: Während die grüne Tomate giftig ist, wird die rote Tomate essbar, weil die giftigen Steroidalkaloide der grünen Tomate abgebaut wurden.

## Wie geht die Pflanze mit Resistenzen um?

Pflanzen produzieren Wirkstoffgemische, die sie davor schützen, gefressen zu werden oder durch Infektionen umzukommen. Und jetzt kommt etwas Wichtiges hinzu: Die Pflanze setzt auf Dutzende bis Hunderte von Sekundärstoffen, die parallel produziert werden und unterschiedliche Targets in Zellen und Geweben angreifen.



Die Pflanze hat also immer ein Wirkstoffgemisch zur Verfügung. Dieses ist zwar weniger selektiv, hat aber den Vorteil, dass eine Vielzahl von Feinden erwischt werden kann und potenzielle Resistenzenentwicklungen weniger wahrscheinlich auftreten. In Gemischen ist es dabei häufig nicht möglich, zu bestimmen, welche Einzelkomponente am wirksamsten ist. Deshalb sagt der Gesetzgeber für die in der Phytotherapie eingesetzten Extraktpräparate, dass der Extrakt einer Pflanze der Wirkstoff ist.

### Wie geht man vor, wenn man neue pflanzliche Wirkstoffe finden möchte?

Das Paradigma der Pharmakologie und der medizinischen Chemie besagt, dass man Wirkstoffe an einem spezifischen Target entwickelt, also an einem Rezeptor oder einem Enzym. Man entwirft einen Wirkstoff, der an einem Target genau passt, entweder als Agonist oder als Antagonist. Darf man mit derselben Erwartungshaltung an die Pflanzen herangehen? Es gibt tatsächlich Pflanzen, die Neurotoxine herstellen, die spezifisch an einem Neurorezeptor angreifen. Wie zum Beispiel die Tollkirsche mit dem Tropanalkaloid Hyoscyamin (das Racemat heißt Atropin), das den Rezeptor für den Neurotransmitter Acetylcholin blockiert. Aber was man übersieht, ist, dass die Tollkirschen auch noch viele andere Substanzen produzieren, und diese versetzen sie in die Lage, auch noch gegen Mikroorganismen geschützt zu sein, denn dort nützt Atropin nichts. Das bedeutet, dass ein Tollkirschenextrakt ein deutlich breiteres Wirkspektrum aufweist als das isolierte Alkaloid Hyoscyamin.

Aber es gibt viele Pflanzen, in denen man so hochaktive Substanzen nicht findet. Bei ihnen sieht man häufig Gemische von weniger giftigen oder ungiftigen Saponinen, Terpenen und Polyphenolen, aber keine Einzelsubstanz, von der man sagen könnte, sie sei besonders spektakulär. Man schätzt, dass 70 Prozent der Pflanzen keine auffällig giftigen Substanzen herstellen, sondern eher raffinierte Gemische, deren Komponenten einander häufig synergistisch ergänzen.

### Wie gelangen neue pflanzliche Arzneimittel auf den Markt?

Es ist für die Industrie nur sinnvoll, ein Medikament zu entwickeln, wenn man es durch ein Patent schützen kann – entweder die Anwendung, die Substanz oder den Prozess der Herstellung. Die Pharmaindustrie hält Arzneipflanzen meist für weniger relevant, da sie keinen einzelnen definierbaren und neuen Wirkstoff enthalten. Denn nur für diesen kann man den guten Patentschutz bekommen. Die Hersteller von Phytopharmaka kennen das Patentproblem natürlich auch. Sie lösen das Dilemma durch Spezialextrakte, bei denen sie den Herstellungsprozess schützen können. Man „erfindet“ also ein Spezialverfahren, in dem man Substanzen anreichert aber auch abreichert, sodass der Extrakt etwas Besonderes ist. Und diese Erfindung wiederum kann man patentieren. Mit diesen

Spezialextrakten gehen die Phytopharmahersteller in die klinischen Tests, und alles läuft bis zur Zulassung normal weiter. Und so bekommen die Hersteller auch einen Produktschutz.

### Wie sehen Sie die Zukunft der pflanzlichen Arzneimittelforschung?

Die pflanzlichen Arzneimittel werden vermutlich immer ein Nischenmarkt bleiben, denn der Fortschritt auf dem Sektor wird gehemmt durch das Patentwesen. Obwohl wir im Pflanzenbereich eine ganze Menge sehr interessanter Wirkstoffe haben, zum Beispiel gegen multiresistente Bakterien oder Infektionskrankheiten, werden die meisten Wirkstoffe aber nicht zur Zulassung kommen, weil die Industrie sich aus ökonomischen Überlegungen heraus nicht engagiert. Wir in den Forschungsinstituten publizieren wie die Weltmeister, aber unsere Ergebnisse werden nicht in neue Arzneimittel umgesetzt.

Auf der anderen Seite haben wir natürlich den Kunden, der pflanzliche Arzneimittel nutzen möchte. Hersteller von traditionellen Arzneimitteln haben also einen ganz guten Markt. Innovationen sind jedoch selten. Man greift auf das zurück, was man kennt, aus der chinesischen beziehungsweise aus der europäischen traditionellen Medizin. Damit haben wir auch schon ein paar tausend Pflanzen, das reicht eigentlich schon aus. Betrachtet man die Biodiversität der Pflanzen mit über 350.000 Arten, kann man noch viel ungenutztes Potenzial erkennen.

### Wo liegen diese Potenziale?

Es gibt ein paar medizinische Probleme, wie zum Beispiel die multiresistenten Bakterien, die seit Jahren auf dem Vormarsch sind. Schon jetzt sterben in Europa mehr als 25.000 Menschen im Jahr an einer Sepsis, und es werden mehr werden. Die Gründe für die Antibiotikaresistenzen sind unterschiedlich. Dazu gehören der Missbrauch von Antibiotika (zum Beispiel bei der Tierzucht), nicht ausreichende Dauer der Einnahme und vieles andere mehr. Die Pharmaforschung steht also vor dem Problem, Wirkstoffe zu finden, die auch gegen multiresistente Bakterien noch wirken. An dieser Fragestellung arbeiten wir in Heidelberg: Gibt es relevante antimikrobielle Wirkstoffe bei Pflanzen? Und die Antwort ist: Ja, es gibt eine ganze Menge, die auch durchaus ähnliche Wirkungen haben wie etablierte Antibiotika aus Mikroorganismen. Wenn man die isolierten pflanzlichen Wirkstoffe (Sekundärstoffe, antimikrobielle Peptide [AMPs]) mit anderen Naturstoffen oder mit Antibiotika kombiniert, bekommt man fast alle multiresistenten Bakterien in den Griff. Wir suchen dabei Kombinationen der Wirkstoffe, die synergistisch wirken. Wenn ich einen antimikrobiellen Wirkstoff mit einem anderen kombiniere, der ein anderes Target angreift, dann kann eine immense Wirkungssteigerung erreicht werden.

Herr Prof. Dr. Wink, vielen Dank für das Gespräch.

Dr. Ariane Pott



Karte der Länder des Interreg-Donauprogramms. Abbildung: DTP

## BIOPRO führt ein Konsortium zum Cross-Clustering im Donaauraum

Im Rahmen des Interreg-Donauprogramm-Projekts „DanuBioValNet“ sollen neue, biobasierte Wertschöpfungsketten etabliert werden. Dazu haben 17 Partner aus dem Donaauraum am 1. Januar 2017 unter Federführung der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH eine überregionale Zusammenarbeit in der Bioökonomie gestartet. Treiber sind regionale Clusterorganisationen, die intensiv geschult werden, um die transnationale Vernetzung in der biobasierten Industrie anzustoßen.

Die EU-Donaumaumstrategie wurde 2011 von der Europäischen Union verabschiedet mit dem Ziel, das Wirtschaftspotenzial der

Donauregion zu entwickeln, Umweltbedingungen zu verbessern und insgesamt den Wohlstand sowie die Lebensqualität der Einwohner zu erhöhen. Das Kernthema der Bioökonomie, den Übergang von einer petrobasierten hin zu einer biobasierten Wirtschaftsweise voranzutreiben, adressiert wichtige Herausforderungen der Donauregion: Durch eine Rohstoffwende können beispielsweise die Abhängigkeit von fossilen Brennstoffen reduziert und klimaschädliche Emissionen verringert werden. Des Weiteren können Innovationen einer biobasierten Industrie die regionale Entwicklung unterstützen, indem sie zur Diversifizierung der lokalen Wirtschaft beitragen und neue Beschäftigungsmöglichkeiten bieten – beispielsweise durch die Bereitstellung biogener Rohstoffe, deren Aufbereitung zu Zwischenprodukten, oder durch die Herstellung biobasierter Endprodukte.

### Cluster als wichtige Treiber auf dem Weg zu einer Rohstoffwende

Um möglichst viele Unternehmen über die sich neu bietenden Chancen im Rahmen einer Bioökonomie zu informieren, wurden



vor allem Clusterinitiativen als zentrale Ansprechpartner für die Regionalentwicklung ausgewählt. Elf der 17 Partner des DanuBioValNet-Konsortiums sind Clusterinitiativen, vier kommen aus Ministerien und zwei sind akademische Partner. Die Partner kommen aus zehn Ländern bzw. Regionen (Baden-Württemberg, Österreich, Slowenien, Tschechien, Slowakei, Rumänien, Bulgarien, Kroatien, Serbien und Montenegro). Ziel des Projekts ist es unter anderem, neue Methoden und Werkzeuge zu entwickeln, wie Unternehmen transnational miteinander vernetzt werden können. Hierzu werden Clustermanager intensiv geschult, um anschließend die Industriekooperationen zu organisieren und die Schaffung neuer Wertschöpfungsketten zu gewährleisten. Cluster katalysieren als nachhaltige Partner die Umsetzung der Erkenntnisse in Richtung Industrie, Wissenschaft und Politik. Langfristiges Ziel ist es, ein Netzwerk der biobasierten Industrie im Donauraum zu schaffen.

### Pilotaktionen in den Bereichen Automotive, Phytopharma, Bioenergie

In der Umsetzungsphase soll die Praktikabilität der entwickelten Methoden und Werkzeuge anhand dreier Beispiels-Wertschöpfungsketten, die über die Ländergrenzen hinweg etabliert werden, getestet werden. Im Fokus sollen dabei die Themenbereiche Phytopharma, Automotive und Bioenergie stehen. Sollten sich im Verlauf des Projektes weitere Industrie-sektoren wie Textil oder Verpackung als vielversprechend erweisen, so werden auch hier Kooperationen geknüpft werden.

Das Projekt DanuBioValNet wird über einen Zeitraum von 30 Monaten mit rund 2,3 Mio. Euro von der Europäischen Union (ERDF, IPA) im Rahmen des „Danube Transnational Programme (DTP)“ gefördert.

### Auftaktveranstaltung in Prag

Zum Start des Projektes lädt das DanuBioValNet-Konsortium zur Auftaktveranstaltung am 30. März 2017 nach Prag ein. Neben einem Best-Practice-Beispiel – bereits auf dem Markt erhältliche biobasierte Produkte des Unternehmens fischerwerke GmbH & Co. KG – wird ein Kernthema des Tages ein Brokerage-Event für Clusterorganisationen sein. Eingeladen sind auch einzelne Unternehmen, die sich für das Thema „biobasierte Produkte“ interessieren, und weitere Stakeholder wie NGOs oder Politik.

Project co-funded by the EU (ERDF, IPA)  
 Pressemitteilung der BIOPRO  
 Baden-Württemberg GmbH

## Impressum

**Herausgeber:**  
 BIOPRO Baden-Württemberg GmbH  
 Breitscheidstraße 10  
 70174 Stuttgart  
 Phone + 49 (0) 711 - 21 81 85 00  
 Fax + 49 (0) 711 - 21 81 85 02  
 E-Mail: [redaktion@bio-pro.de](mailto:redaktion@bio-pro.de)  
 Internet: [www.bio-pro.de](http://www.bio-pro.de)

**Vertretungsberechtigter Geschäftsführer:**  
 Prof. Dr. Ralf Kindervater

Registergericht: Amtsgericht Stuttgart  
 Registernummer: HRB 23470  
 Umsatzsteuer-Identifikationsnummer  
 gemäß § 27a Umsatzsteuergesetz:  
 DE 227283342

**V.i.S.d.P.:**  
 Prof. Dr. Ralf Kindervater

**Chefredaktion:**  
 Dr. Barbara Jonischkeit

**Redaktion:**  
 Dr. Ariane Pott  
 Jasmin Dabrowski

**Lektorat:**  
 Textstudio Eva Wagner, Dorfen

**Autoren dieser Ausgabe:**  
 Dr. Helmine Braitmaier  
 Jasmin Dabrowski  
 Juliette Irmer  
 Dr. Ernst-Dieter Jarasch  
 Prof. Dr. Ralf Kindervater  
 Dr. Heike Lehmann  
 Dr. Petra Neis-Beeckmann  
 Dr. Ariane Pott  
 Walter Pytlík  
 Gunther Willinger

**Gestaltung:**  
 Designwerk Kussmaul, Weilheim

Namentlich gekennzeichnete Artikel müssen nicht die Meinung des Herausgebers widerspiegeln. Alle Produkte und Dienstleistungen sind Marken der jeweiligen Unternehmen. Die in diesem Magazin veröffentlichten Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Genehmigung des Herausgebers ist der Nachdruck verboten.

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH,  
 März 2017

## INFO

### Kontakt:

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH  
 Dr. Ursula Göttert  
 Breitscheidstraße 10  
 70174 Stuttgart  
 Tel.: +49 (0)711 - 21 81 85 18  
 E-Mail: [goettert\(at\)bio-pro.de](mailto:goettert(at)bio-pro.de)  
[www.bio-pro.de](http://www.bio-pro.de)

[www.bio-pro.de](http://www.bio-pro.de)

