



succidia

ZKZ 75010

Fokus Antibiotikaresistenzen

labor&more

09.15

Von Wissenschaftlern für Wissbegierige
in der Chemie, der Biotechnologie und Pharmaforschung

Grünzeug auf dem Teller

Pestizide, Industrie- und
Haushaltschemikalien, gelangen
vermehrt ins Wasser

Chemie auf der Linse

Tausende von Fotografien unter
dem Mikroskop. Die von Stangl
inszenierten unterschiedlichen
chemischen Prozesse gleichen
einem endlosen Tanz.

Tomaten im Weltall

... oder vom Traum des
Menschen, das All zu besiedeln



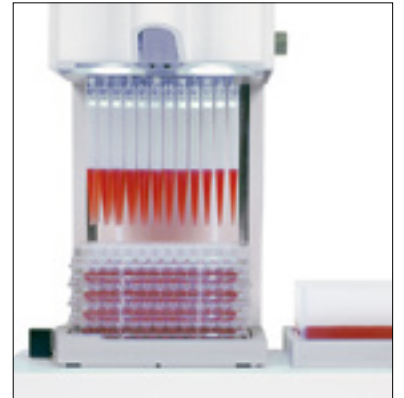
AZURA[®]
(U)HPLC Systeme
von

 KNAUER

www.knauer.net/azuraanalytisch

Mächtiger Durchsatz

zum kleinen Preis



Platten befüllen mit Multi-Dispense



Platten duplizieren und reformatieren



Auswechselbare Pipettierköpfe

VIAFLO 96 | 384 Handgeführte elektronische Pipette

- So einfach zu bedienen wie eine Einkanalpipette
- Pipettieren mit 96 und 384 Kanälen
- Volle Funktionalität einer elektronischen Pipette
- Auswechselbare Pipettierköpfe von 0.5 - 1250 μ l

INTEGRA

www.integra-biosciences.com

neurodegeneration

10 Das Glaukom

Prof. Dr. Dr. Franz Grus,
PD Dr. Verena Prokosch-Willing

humangenetik

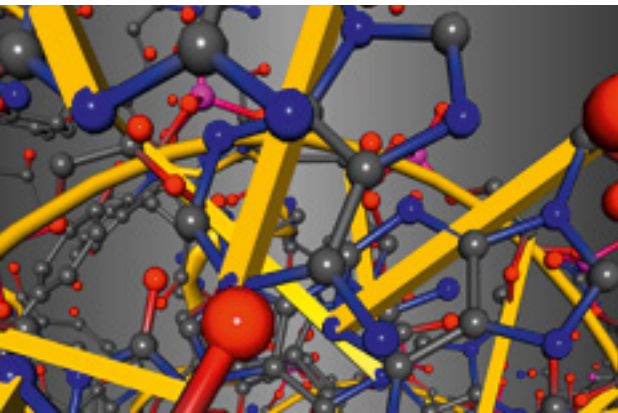
16 Wen trifft im Alter die Demenz?

Prof. Dr. Helena Schmidt

nobelpreise

22 Physik 2015 Chemie 2015

Prof. Dr. Jürgen Brickmann



photochemie

34 Photoaktive molekulare Schalter

Prof. Dr. Michael W. Tausch



mikrofotografie

49 Der Tanz der Chemie

Christian Stangl



umweltanalytik

40 Die Suche nach dem Unbekannten

Stefan C. Weiß,
Nicole Egetenmeyer,
Wolfgang Schulz

mikrofluidik

44 Miniaturisierte Systeme für das All und die Praxis

Antonia Winkler,
Dr. Michael Baßler,
Dr. Sabine Alebrand

basics

- 02 editorial
Prof. Dr. Paul Gottlob Layer
- 04 apropos
Dr. Wolfram Marxn
- 06 researched
- 08 markt & forschung
- 21 naturstoff
- 28 antibiotica&more
- 33 buchtipp
- 50 steckbrief
- 52 messe
- 53 was es alles gibt
- 56 Ende.

antibiotikaresistenzen

30 Grenzübergreifende Herausforderung

Prof. Dr. Alexander W. Friedrich

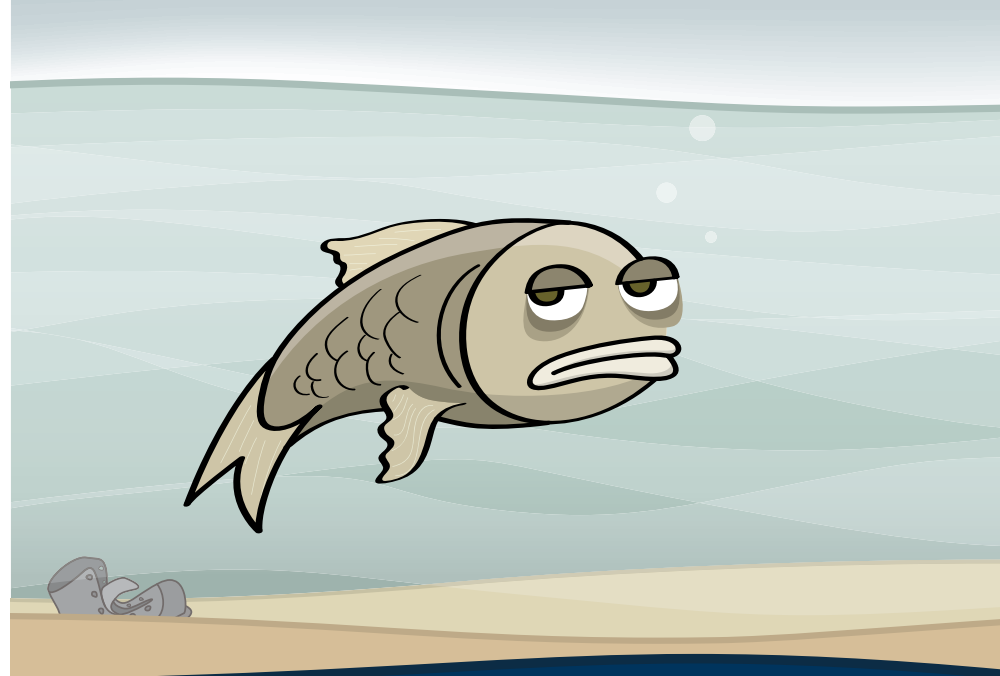


Nur für Mediziner



Lesbar, informativ und
nützlich, aber auch für
alle, die Sport treiben,
um gesund zu bleiben.

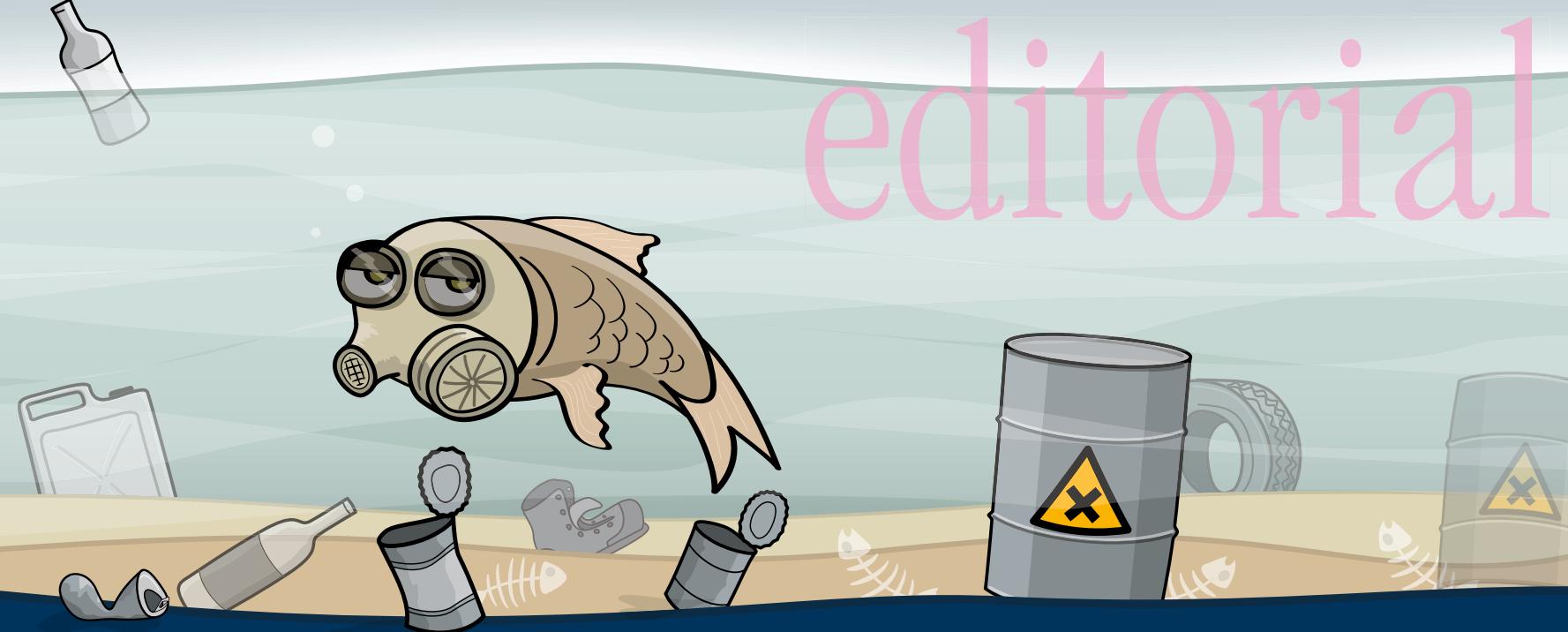
www.medicalsportsnetwork.com



Vom Grenzenlo

In diesen Tagen blicken wir zwar immer noch besorgt in Europas südliche Gefilde, aber der breitmaulige Elite-Ökonom Varoufakis ist doch vorerst vom Bildschirm verschwunden. Doch bleiben wir trotz aller grenzüberschreitender Themen kurz bei ihm, alles hängt ja bekanntlich mit allem zusammen. Wirtschaftsweise seiner Sorte wollen uns glauben machen, dass das grenzenlose Schuldenmachen die richtige Art des Wirtschaftens sei. Alles sei ganz einfach, denn irgendwann werde die Schuldenuhr einfach wieder auf null gestellt, und dann kann der Spaß von Neuem losgehen: raubkapitalistisches Konsumdenken par excellence. Blindlings auf ewiges Wachstum und Globalisierung vertrauen, letztendlich aber auf Kosten anderer leben. Dabei haben wir doch alle längst erkannt, dass die Welt, diese Erde, unsere Natur hochsensible Grenzen erreicht hat, am Rande des Nichts-geht-mehr steht. Ich halte es immer noch mit dem, was meine Mutter mir beigebracht hat, und sie war eine schwäbische Hausfrau, wie sie im Buche steht. Ich höre Sie – lieber Leser – schon seufzen: „Sparen, sparen, sparen, schon wieder diese alte Leier, und das auch noch vom Schwaben Layer!“ Vielleicht ist es ja bei mir genetisch, aber ich verstehe halt nicht, warum das Sparen oder besser gesagt, „das selbstverantwortete Haushalten“, so verpönt ist? (P.S. Ich verstehe dies mindestens ebenso wenig, wie ich ums Verrecken nicht verstehe, warum sich gerade die Habsburger so über eine Einführung einer deutschen Maut alterieren, wo sie doch schon seit Jahrzehnten von uns in Kiefersfelden gehörig abkassieren! Vielleicht kann mir das ein einsichtiger Österreicher mal erklären). Ja, ja, das Thema Sparen ist tatsächlich etwas langweilig, sehr uncool, aber das haben die ganz grundsätzlichen Dinge im Leben eben auch so an sich: Mit der Nachricht, dass wir jeden Augenblick Luft – möglichst unverseuchte – zum Atmen brauchen, damit machen Sie keine Headline auf Spiegel-Online.

Auch Grenzen ist derzeit so ein uncooles Stichwort. Ich habe in früheren Jahren u. a. Grenzbildungen in den Gehirnen von Wirbeltieren beforscht: Also wie sich sehr früh in unserer Embryonalentwicklung aus einem einfachen Neuralrohr nach und nach ein gegliedertes Gehirn mit seinen verschiedenen Hirnteilen herausbildet. Stört man diese Grenzen, brechen die Systeme zusammen, im noch besten Fall entsteht ein Klumpen Krebs. Die Worte Ordnung und Grenzen sind wie Sparen bei vielen Leuten verpönt, aber ohne räumliche Ordnung geht in unserem Körper gar nichts. So habe ich begriffen, wie wichtig Grenzbildungen in der belebten Natur sind, ohne Grenzen lässt sich ein funktionierender Organismus weder herstellen noch längerfristig am Leben erhalten. Dies gilt auf molekularer und zellulärer Ebene ebenso wie auf der ökologischen Ebene, also dem Funktionieren von ganzen Tier- und Menschengemein-



sen, vom Sparen und vom Müll

schaften. Die Ursachen des Flüchtlingschaos an unseren Grenzen liegen nicht an deren Existenz, sondern an den Ungleichheiten, die unser Wirtschaftssystem weltweit geschaffen hat. Die Predigten vom ewigen Wirtschaftswachstum und vom Heil der Globalisierung vermehrt – zumindest vornehmlich – das weltweite Ungleichgewicht zwischen Arm und Reich. Es geht um offene, grenzenlose Märkte und deren Ausbeutung. Müllberge, öde Landschaften und identitätslose Multikultis bleiben zurück (die Letzteren kaufen sich zum Oktoberfest schnell ein fesches Jankerl).

Der Mensch muss sich bescheiden. Wir konsumieren gedankenlos und finden dies auch noch sexy. Wir pumpen unsere Frauen mit Tonnen von Antibabypillen voll und denken nicht daran, dass diese Tonnen weitgehend unverdaut in unseren Abwässern und dann im Meer landen. Dies stört schlussendlich die Hormonhaushalte vieler Tierarten und lässt

sie aussterben (siehe dazu z.B. Beitrag von Prof. G. Vollmer in labor&more, Nr. 3/15). Konsumverhalten auch beim kleinsten Zipperlein. Wir schmeißen gedankenlos Antibiotika rein, selbst wenn es sich um eine nichtbakterielle Infektion handelt. Und erhöhen damit ständig den Druck auf die Bakterienpopulationen, sich neu anzupassen mit der Folge, dass viele gefährliche Keime resistent werden. Unser Beitrag von Prof. Friedrich handelt von der Gefahr, dass viele Menschen heute aus Krankenhäusern, wenn überhaupt, dann in schlechterem Zustand wieder herauskommen als sie hineingingen. Und das Schlimmste dabei: Tonnen von Medikamenten werden schon gar nicht eingenommen und landen direkt im Müll oder Abwasser. Wie können wir all der toxischen Stoffe im Abfall Herr werden, wo und wie sie aufsuchen, sie erfassen, messen und schließlich entfernen? Die Beiträge von Prof. Tausch sowie von Drs. Weiß et al. beschäftigen sich hiermit. Vielleicht kann man auch von Projekten der langfristigen Weltraumfahrt lernen, wo eine höchst mögliche Effizienz von Energie- und Materialflüssen zentraler Forschungsgegenstand ist (siehe Beitrag von Antonia Winkler, Dr. Michael Baßler und Dr. Sabine Alebrand ab Seite 44).

Unser Konsumverhalten ist räuberisch, es raubt der Natur ihre letzten Ressourcen und den Armen ihr letztes Stück Brot. Es lässt Grenzen bröckeln, lässt die Vielfalt im Pflanzen- und Tierreich und unter uns Menschen verarmen, verschleudert Energie und lässt Müll zurück. So drängend die weltweiten demografischen und epidemiologischen Probleme auch sein mögen (z.B. durch Demenzen, siehe Beitrag von Prof. H. Schmidt), ebenso dringlich scheint mir daher eine Rückkehr zu naturgemäßem Wirtschaften zu sein. Nein, es geht nicht um geil-geizes Sparen, es geht um selbstgenügsames Haushalten mit Maß und Ziel. Wir müssen mit Energie, Luft und Wasser sorgsam umgehen, müssen Abfall vermeiden, ihn zyklisch wiederverwerten. Die Kreisläufe der Natur müssen wieder stimmiger werden; sie sind zwar oft erstaunlich robust, aber ihre Anpassungsfähigkeit hat strikte Grenzen, außerhalb derer die Systeme schlagartig kippen. Unser Wirtschaften und unsere Lebensweise(n) müssen sich ihnen unterordnen, wenn nicht alles kippen soll.

Nehmen Sie – verehrter Leser – dieses Heft in einer freien Minute zuhause, bei der Arbeit oder auf Konferenz in diesem Sinne aufgeweckt, aber dennoch frohgemut in Ihre geschätzten Hände. Wir von labor&more bleiben sicherlich an Ihrer Seite, bleiben Sie es auch.



→ Es grüßt Sie freundlich,
Prof. Dr. Paul Gottlob Layer

apropos



Stichtage –

der richtige Zeitpunkt und Erfolg

Manche Menschen sind außergewöhnlich erfolgreich. Sie schaffen es in ihrem jeweiligen Metier bis in die Weltspitze. Man selbst hat vielleicht auch versucht, in irgendeiner Sache außergewöhnlich gut zu werden. In einer Sportart, auf einem Musikinstrument, in seinem Fach. Man bringt es durchaus weit, aber eben nicht bis in die Spitze. Verzweifeln Sie nicht gleich, wenn andere besser sind, denn eine Reihe von Faktoren spielen eine große Rolle, auf die Sie unter Umständen gar keinen Einfluss haben. Erfolg ist kein Zufall. Ist es aber eher das angeborene Talent oder ist es die Übung, die bekanntlich den Meister macht? Oder sind es andere und zusätzliche Faktoren? Malcolm Gladwell untersucht in seinem brillanten Buch „Outliers“ (im Deutschen: „Überflieger“) was die Voraussetzungen für außergewöhnlichen Erfolg sind.

Zum angeborenen Talent beziehungsweise der Intelligenz ist zu sagen, dass selbst Genies mit einem Intelligenzquotienten (IQ) größer als 140 nicht zwangsläufig erfolgreich sind. Man weiß heute, dass die rein nach den Kriterien der Messung des IQ festgestellte Intelligenz nicht ausreicht. Die soziale Intelligenz (siehe hierzu Daniel Goleman: Social Intelligence) und die „praktische Intelligenz“, ein von dem Psychologen Robert Sternberg geprägter Begriff, haben entscheidenden Einfluss: Man muss wissen, was man wem sagt, wissen, wann es zu sagen und wissen, wie es zu sagen ist, um einen maximalen Effekt zu erzielen – ohne es jedoch bewusst anzuwenden. Diese Fähigkeit ist einfach da, unabhängig von der analytischen Fähigkeit, die mit dem IQ gemessen wird.

Überall dort, wo Talente gesichtet werden und durch Förderprogramme laufen, gibt es Altersgrenzen. Der Stichtag. Kann auch Ausstechen bedeuten. Stichtage haben großen Einfluss auf das Durchschnittsalter der jeweiligen Gruppe. Beim Sport auf das der erfolgreichen

Jugendspieler. Deren Geburtstage liegen praktisch immer dicht an den entscheidenden Stichtagen, denn im jungen Alter spielt dies eine große Rolle bei der physischen Entwicklung. Ein paar Monate machen hier noch einen großen Unterschied aus. Das gilt auch und besonders bei der Einschulung. Ein „Kann-Kind“, das ein Jahr früher eingeschult wird als ein Muss-Kind, ist in der Entwicklung einfach noch hinten dran. Diese Unterschiede können in der Regel nicht ausgeglichen werden. Die Älteren bleiben besser. Man (der Lehrer!) darf nicht Reife mit Fähigkeit verwechseln.

Das Stichtag-System kann man einfach verbessern: Man legt mehrere Stichtage im Jahr fest. Gladwell schlägt vor, das Schulsystem wäre allein dadurch zu verbessern, indem man die gleichen Reifegrade konkurrieren lässt. Ein Jahrgang müsste demnach z.B. in drei Gruppen eingeteilt werden: jeweils eine Klasse mit den zwischen Januar und April, mit den von Mai bis August und zu guter Letzt den zwischen September und Dezember Geborenen. Das macht das System sicher etwas komplizierter und auch teurer, aber im Gegenzug würden viel mehr Talente gefördert werden. Für den Sport gilt das Gleiche: Liegt ein Stichtag am Jahresanfang, werden praktisch nur die von Januar bis Anfang März Geborenen gefördert. Auch hier würde ein zweiter Stichtag später im Jahr einer großen Zahl weiterer Talente eine Chance geben. Es ist nicht das individuelle Talent in erster Linie, sondern der Vorteil der Reife. Dafür hat sich die Gesellschaft durch die Stichtage entschieden.

Förderung heißt auch, die Gelegenheit zu geben zu üben. Ohne Zugang zu einer Sportstätte wie einem Basketballfeld oder einer Eishockeyhalle bzw. einer Bibliothek, einem Instrument oder einem Computer besteht keine Möglichkeit zu üben. Es hat sich die Regel herauskristallisiert, dass 10.000 Stunden geübt werden müssen, um zur Spitze zu zählen. Man muss sich das mal vor Augen führen: bei drei Stunden täglichem Üben hat man erst nach über neun Jahren die 10.000-Stunden-Regel erfüllt. Das gilt für jedes Metier! Die besten Geiger oder Pianisten, Programmierer und Sportler haben diese Zeit investieren müssen, um zu dem zu werden, was sie später darstellen. Die Zeit ist also ein entscheidender Faktor: Zum einen muss sie verfügbar sein, zum anderen muss der Zeitpunkt stimmen. Die größten IT-Zillionäre sind fast alle um 1955 geboren. Sie hatten nicht nur den Zugang zu den ersten großen Computern, sondern, was entscheidend war, sie hatten die Anzahl an Übungsstunden verfügbar, um die ersten bedeutenden Programme zu entwickeln.

Übertragen wir dies auf unsere tägliche Arbeit: Das erfolgreiche Unternehmen oder Forschungsprojekt wurde zum richtigen Zeitpunkt am richtigen Ort gestartet. Der Unternehmer bzw. Forscher bringt die richtige Portion Talent und Fleiß mit. Über den Einfluss der Kultur – dazu bei Gelegenheit mehr. So weit kann man sagen: Erfolg ist eine Kombination aus Fähigkeit, Gelegenheit und willkürlichem Vorteil.

→ **Dr. Wolfram Marx**

Bild © istockphoto.com | Andrzej Burak



Prüfung bestanden. Spectroquant® Prove

Wasseranalyse leicht gemacht – mit Spektralphotometern einer **neuen** Generation

- **Bedienkomfort**, den Sie wünschen
- **Sicherheit**, die Sie brauchen
- **Belastbarkeit**, die Sie erwarten

Spectroquant® Prove macht Analyse einfach wie nie: mit intuitiver Handhabung und unseren bewährten Testsätzen. Spectroquant® Prove – und alles läuft glatt.



www.just-prove-it.com

Merck Millipore ist ein Unternehmensbereich von **MERCK**

Merck Millipore, das M-Logo und Spectroquant sind Marken der Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland.
© 2015 Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland. Alle Rechte vorbehalten

Evolution

Eine Pflanze zeigt, wie Lebewesen sich anpassen

Eine Süßwasserpflanze, die sich weiterentwickelt hat, um auch im Meerwasser überleben zu können, wirft Licht auf die Frage, wie sich Lebewesen neuen Umgebungen anpassen. Die Ergebnisse könnten Wissenschaftlern ein besseres Verständnis davon verschaffen, wie Arten in der Vergangenheit in der Lage waren, sich an grundlegende Veränderungen ihres Umfelds anzupassen, wie zum Beispiel der Übergang von Wasser zu Land oder von hellen in dunkle Umgebungen. Im Anpassungsprozess an eine neue Umgebung entwickeln Organismen offensichtlich Methoden, durch die sie die täglichen Lebensfunktionen wie die Sicherung von Nahrung und Sauerstoff und die Fortpflanzung aufrechterhalten können. Die jüngst durchgeführte Studie ist eine der ersten ihrer Art, die diese grundlegende Umstellung des Lebensstils

im Labor nachstellt und sich nicht allein auf fossile Hinweise beruft. Die Forscher untersuchten aufeinanderfolgende Generationen der gemeinen Süßwasseralge, *Chlamydomonas reinhardtii*, in immer salzigerem Wasser. Diese Pflanzen spielen eine wesentliche Rolle als Lieferant von Nährstoffen und indem sie Kohlendioxid aus der Atmosphäre ziehen, weshalb ein besseres Verständnis des Übergangsprozesses vom Süßwasser zum Meerwasser uns dabei hilft, die Geschichte und vielfältigen Lebensformen der Erde besser zu verstehen. Sie fanden heraus, dass sich die Süßwasseralge dem Meerwasser in zwei Schritten anpasst.

Originalveröffentlichung: Lachapelle, J. et al. (2015) *Evolution* 69 (10), 2662 DOI: 10.1111/evo.12760
Quelle: <http://www.ed.ac.uk/news/2015/algae-151015>; Universität Edinburgh

Molekularbiologie

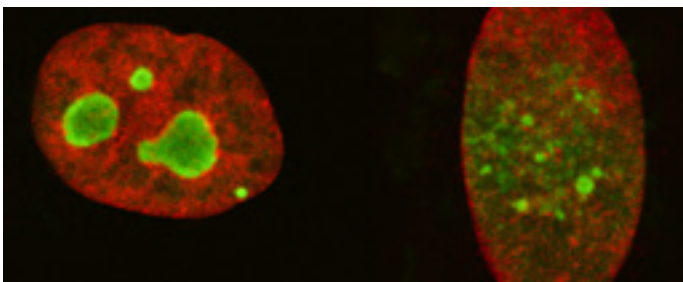
Ein Gen entscheidet das Geschlechtsleben männlicher Würmer im Labor

Bei den winzigen Fadenwürmern der Art *Caenorhabditis elegans* kommen Männchen nur selten vor und werden auch wenig gebraucht, da die große Mehrheit der Würmer selbstbefruchtende Hermaphroditen sind. Matthew Rockman, Biologe an der New York University, und seine Kollegen haben jedoch eine Entdeckung gemacht, die auf eine bisher unbekannte Dynamik zwischen diesen Würmern hinweist: natürliche Veränderungen eines einzigen Gens schaffen Männchen mit exkretorischen Poren, die eine sexuelle Anziehungskraft auf andere Männchen ausüben. Der Wissenschaft war es bereits bekannt, dass einige *C. elegans*-Männchen sich zu anderen Männchen hingezogen fühlen. Rockman und seine Co-Autoren interessierte hier im Allgemeinen die Frage wie und warum Individuen sich in ihrem Sexualverhalten und auch in Hinsicht auf andere Merkmale unterscheiden. Den Forschern gelang es, diese Verhaltensweisen zu einem großen Teil auf die Mutation eines einzigen Gens (*plep-1*) zurückzuführen. Männchen mit zwei Kopien der betreffenden *plep-1* Mutation wirken sexuell anziehend auf andere Männchen. Die Gründe hierfür sind bisher nicht vollständig geklärt. Wenn Männchen mit der exkretorischen Pore eines anderen Männchens kopulieren, so hinterlassen sie diese verstopft. Männchen mit verstopften Ausscheidungsporen haben Probleme bei der Paarung und zudem eine verkürzte Lebenszeit.

Originalveröffentlichung: Noble et al. (2015), *Current Biology* 25, 1–8
Quelle: <http://www.nyu.edu/about/news-publications/news/>; New York University

Krebsforschung

RNS als Klebstoff für Proteine



Die Absenkung des aluRNA-Niveaus führt zur Dispersion nukleolarer Kammern in kleinere nukleolare Einheiten, die weniger effizient sind. Die Erhöhung des aluRNA-Niveaus bewirkt eine Zusammenlegung der Kammer in größere und aktivere nukleolare Bereiche.

© dkfz.de

Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) haben entdeckt, wie RNS-Moleküle die Struktur des Nukleolus regulieren und die Synthese der Zellmaschinerie vorantreiben, die für die Produktion von Proteinen benötigt wird. Wenn Zellwachstum und Zellteilung schneller werden, muss auch die Produktion der Proteine an Fahrt gewinnen. Die Zellmaschinerie für diese Aufgabe wird in einem bestimmten Bereich

des Zellkerns, dem Nukleolus, synthetisiert und zusammengesetzt. Der Nukleolus passt seine Form kontinuierlich an, je nachdem, ob die Zelle mehr oder weniger Protein produzieren muss. Deshalb haben sich schnell teilende Tumorzellen oft vergrößerte Nukleoli.

Originalveröffentlichung: Caudron-Herger, M. et al. (2015) *EMBO J.*, doi: 10.15252/embj.201591458
Quelle: <http://www.dkfz.de/en/presse/>; Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Antibiotikaresistenz

Entwicklung neuartiger theoretischer Ansätze zur Reduktion von Antibiotika-Resistenzen

Jedes Jahr stecken sich geschätzte 2 Millionen Menschen in den USA mit Bakterien an, die resistent gegen eine oder mehrere Arten von Antibiotika sind. Mindestens 23.000 Menschen davon sterben aufgrund der Infektion. Das Problem verschärft sich durch den übermäßigen Antibiotikaeinsatz in der Viehzucht und auch im Klinikalltag. Ein übermäßiger Einsatz von Antibiotika und die gleichzeitig langsam voranschreitende Entwicklung neuartiger Arzneimittel stellt eine wachsende Gefahr für die öffentliche Gesund-

heit dar. In diesem Zusammenhang haben Forscher des Moffitt Cancer Centers eine neue mathematische Methode entwickelt, die auf Darwins Evolutionstheorie aufbaut und aktuell am Markt verfügbare Antibiotika verwendet, um die Entwicklung von antibiotikaresistenten Bakterien zu verhindern oder wenigstens zu reduzieren. Nach Angabe der Seuchenschutzbehörden in den USA ist eine wesentliche Maßnahme zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Infektionen, die Verwendung verfügbarer Antibiotika zu verbessern. Ein

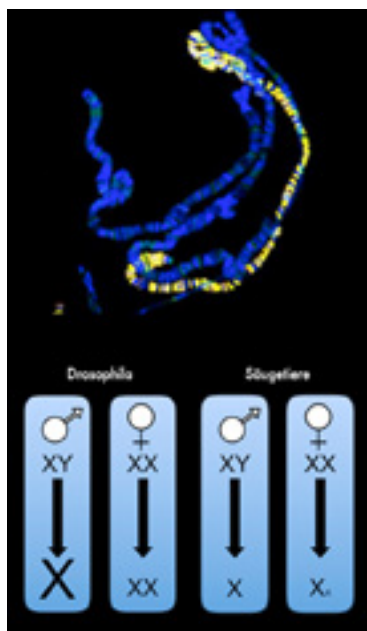
Ansatz, um dies zu erreichen, ist die Verwendung unterschiedlicher Kombinationen oder Sequenzen von Antibiotika. In Anbetracht der vielen verschiedenen verfügbaren Antibiotika wäre es allerdings extrem schwierig, die optimalen Kombinationen oder Sequenzen experimentell herauszufinden.

Originalveröffentlichung: Nichol, D. et al. (2015) *PLOS Computational Biology* 11 (9), e1004493 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004493
Quelle: <https://moffitt.org/newsroom/>; H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute

Drosophila Genetik

Die Logistik auf dem X-Chromosom der Drosophila

Forscher dekodieren den molekularen Wirkungsmechanismus, der die Dosiskompensation in Fliegen regelt: Wenn wir eine Bestellung im Internet vornehmen, sind wir oft begeistert, wie schnell das Paket an unsere Haustür geliefert wird. Das ist dadurch möglich, dass Logistikunternehmen ein sehr zuverlässiges und effizientes System zur Verteilung der Güter aufgebaut haben. Wissenschaftler des Max Planck Instituts für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg haben nun ein ähnliches Verteilungssystem bei der Fruchtfliege entdeckt, das der Dosiskompensation dient. Durch die Kombination modernster Molekulartechnologien und bildgebender Verfahren haben die Forscher einen molekularen Wirkungsmechanismus aufgedeckt, der den Proteinkomplexen, die der Dosiskompensation dienen, ermöglicht, sich über das gesamte X-Chromosom auszubreiten. Sie beobachteten, dass die sogenannten High Affinity Sites (HAS), die bestimmte Regionen für den Proteinkomplex verbinden, sich oft in Regionen auf dem X-Chromosom befinden, die über große Reichweiten eine bessere Verbindung miteinander und anderen Positionen auf dem X-Chromosom haben. Diese zentralen Logistiknotenpunkte erleichtern dadurch die Verteilung der Dosiskompensationsmechanismen auf nahegelegene Regionen.



Chromosomen der Fruchtfliege: Der MSL-Komplex (gelb) regelt die Dosiskompensation und liegt besonders auf dem X-Chromosom.

© MPI f. Immunbiologie und Epigenetik

Originalveröffentlichung: Ramirez, F. et al. (2015) Mol. Cell 60, 1–17
Quelle: http://www.ie-freiburg.mpg.de/4610903/news_publication_9678505?c=723600
Max Planck Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Freiburg

Neurobiologie

Gehirnzellen in Fruchtfliegen bestimmen individuelle Geruchspräferenzen

Die angemessene Reaktion auf den Geruch von Nahrung oder Gefahr kann für eine Fruchtfliege Leben oder Tod bedeuten. Bestimmte Schaltkreise im Gehirn des Insekts sorgen dafür, dass hier keine Fehler passieren. Eine Gruppe von Wissenschaftlern unter der Anleitung von Associate Professor Glenn Turner vom Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) haben Studien durchgeführt, durch die ein besseres Verständnis dafür, wie das Gehirn Informationen verarbeitet, entwickelt werden soll. Sie identifizierten eine wichtige Komponente in den erwähnten Schaltkreisen: den Punkt, an dem eintreffende sensorische Informationen in ein neurales Signal umgewandelt werden, das die Reaktion der Fliege determiniert. Diese Zellen, sogenannte Pilzkörper-Ausgangsnuronen (Mushroom Body Output Neurons: MBONs), scheinen nuancierte Informationen über einen Geruch in klare Instruktionen übersetzen zu können: Näherkommen oder Fliehen. Durch die Kennzeichnung der Gene und die Beobachtung der Aktivität derselben MBONs in verschiedenen Fliegen (es gibt genau 34 in jedem Gehirn, die an bekannten Regionen angesiedelt sind), haben die Wissenschaftler herausgefunden, dass jede Zelle ein charakteristisches Reaktionsmuster in jedem Individuum aufweist. Anders ausgedrückt, unterscheidet sich das Muster also von Fliege zu Fliege. Dies legt nahe, dass die MBONs individuellen Geruchspräferenzen unterliegen, die sich je nach positiven oder negativen Erfahrungen, die die Fliege mit bestimmten Gerüchen gemacht hat, ausbilden.

Original Publication: Hige, T. et al. (2015) Nature 526, 258–262, Source: <http://www.cshl.edu/news-and-features/approach-or-buzz-off-brain-cells-in-fruit-fly-bold-secret-to-individual-odor-preferences.html>; Cold Spring Harbor Laboratory, New York

DIAGONAL

Ihr Laborfachhandel für Wirtschaftlichkeit und Qualität

Professionelle In-Vitro Diagnostik

- ▶ Nach neuestem Standard produzierte Schnelltests
- ▶ Testdurchführung und Auswertung ohne Laborgeräte
- ▶ Sicher – zuverlässig – anwenderfreundlich – preiswert
- ▶ 18-24 Monate Mindesthaltbarkeit bei Lieferung



- DiaView FOB
- DiaTest hCG
- DiaView hCG
- DiaTest hCG ultra
- DiaView Helicobacter pylori
- DiaTest Micro-Albumin
- DiaView Mononucleose
- DiaView Strep A
- DiaView Troponin I

Diagonal GmbH & Co. KG

Havixbecker Straße 62
D-48161 Münster

Tel.: +49 (0) 25 34 / 970-216
Fax: +49 (0) 25 34 / 970-116

info@diagonal.de
www.diagonal.de



Kompetent
Innovativ
Flexibel

Ausbau

Clariant eröffnet Biotech Center in Planegg

Clariant, ein weltweit führendes Spezialchemieunternehmen, hat offiziell den neuen Standort des Forschungszentrums von Clariants Group Biotechnology in Planegg bei München eröffnet. „Das neue Clariant Biotech Center (CBC) ist neben dem Clariant Innovation Center (CIC) in Frankfurt ein weiteres wichtiges globales Forschungszentrum für unser Unternehmen“, betonte CEO Hariolf Kottmann. Das neue Gebäude mit mehr als 6.000 Quadratmetern Labor- und Bürofläche bietet hervor-

ragende Bedingungen für die Forschungsarbeit. „Ein dezidiertes Forschungszentrum für Biotechnologie in einem eigenen Gebäude im Herzen eines der größten Biotech-Hubs Europas ist mehr als nur eine starke Aussage. Es unterstreicht Clariants Bekenntnis zu Innovation, Nachhaltigkeit und profitablen Wachstum“, erläuterte Andre Koltermann, Head of Group Biotechnology bei Clariant.

→ www.clariant.com

Auszeichnung

VDI und Schauenburg-Stiftung suchen Innovationen in der Bionik

2016 ist es wieder soweit: Der VDI Verein Deutscher Ingenieure verleiht gemeinsam mit der Schauenburg-Stiftung den International Bionic Award für herausragende Forschungsarbeiten in der bionischen Produktentwicklung. Der mit 10.000 Euro dotierte Preis richtet sich an Nachwuchswissenschaftler aus der ganzen Welt. Ein-sendeschluss der Arbeiten in englischer Sprache ist der 29. Februar 2016. Mit dem internationalen Bionic Award wird eine herausragende Arbeit

beispielsweise in Form einer bionischen Produktentwicklung oder einer Dissertation/Habilitation ausgezeichnet. Die Einreichung muss innerhalb der vergangenen zwei Jahren vor dem Einreichungstermin fertig gestellt worden sein. Teilnehmen können sowohl Einzelpersonen als auch Teams. Den oder die Preisträger ermittelt eine internationale und aus hochrangigen Bionik-Fachleuten zusammengesetzte Jury.

→ www.vdi.de/bionic2016

Verband

Optik, Labor- und Medizintechnik: Starkes Exportwachstum im 1. Halbjahr

Die Industrie für Optik, Medizin- und Labortechnik konnte im ersten Halbjahr 2015 ein hohes Exportplus von insgesamt rund neun Prozent gegenüber dem Vorjahreszeitraum erzielen. Nach einer auf Daten des Statistischen Bundesamtes basierenden Auswertung des Industrieverbands SPECTARIS sind die deutschen Medizintechnikausfuhren um 11,4 Prozent gestiegen.

Bei der Analysen-, Bio- und Labortechnik betrug der Zuwachs 9,3 Prozent, in den Bereichen Photonik und Augenoptik lagen die Exporte im ersten Halbjahr um 7,3 bzw. 5,6 Prozent über dem Vorjahreswert. Auch das Inlandsgeschäft verlief im gleichen Zeitraum positiv.

→ www.spectaris.de

Neubau

EnviroFALK investiert in die Zukunft

Mit dem feierlichen Spatenstich für den neuen Produktionskomplex Regeneration Ionenaustauscher, wird EnviroFALK sein Service-Angebot in Zukunft noch stärker erweitern. Bei dem Neubau setzt das Unternehmen nicht nur auf modernste Mess- und Regeltechnik für den eigentlichen Regenerationsprozess, sondern auch auf gelebte Nachhaltigkeit direkt von Baube-

ginn an. So sorgen energieeffiziente Pumpen, hauseigene Wasserkreisläufe einschließlich Regenwasseraufbereitung, Photovoltaik und Luft-Wärme-Pumpen für einen ressourcenschonenden Betriebsablauf. Der Neubau mit ca. 1.500 Quadratmetern ist bisher die größte Investition in der Firmengeschichte.

→ www.envirofalk.com

Verwaltung

Evotec übernimmt Verwaltung der Substanzbibliotheken

Evotec AG und das US National Cancer Institute (NCI), Department of Health and Human Services, haben eine mehrjährige Vereinbarung im Bereich Substanzverwaltung unterzeichnet. Gemäß den Vertragsbedingungen wird Evotec die Substanzverwaltung für das NCI Chemical Biology Consortium (CBC) für fünf Jahre übernehmen. Der geschätzte Gesamtwert der Dienstleistungen beläuft sich auf bis zu 4,5 Mio. EUR (4,9 Mio. USD). Im Rahmen des NCI Chemical Biology Consortium Vertrags wird die weitere Beschaffung, Aufbewahrung, Verwaltung und Verteilung der aktuellen Substanzbibliothek geregelt. Die Sammlung wird zur Erforschung und Entwicklung von Wirkstoffen seitens des CBC für neuartige onkologische Therapieformen verwendet und dient den Forschungszwecken eines Konsortiums, das sich in erste Linie aus Wissenschaftlern aus Universitäten und gemeinnützigen Forschungseinrichtungen zusammensetzt.

→ www.evotec.com

Gewinner

Mettler Toledo gewinnt Readers' Choice Award 2015 von Control Design

In der Umfrage zum Readers' Choice Award 2015 stimmten die Leser von Control Design für Mettler Toledo, den weltweit führenden Anbieter von Präzisionsinstrumenten und damit verbundenen Dienstleistungen, und machten das Unternehmen zum Gewinner der Produktkategorie Messinstrumente, Lastzellen/Wägemodule. Die Gewinner des Readers' Choice Award 2015 von Control Design werden in der Septemerausgabe des Magazins präsentiert, in der die führenden Automatisierungsanbieter in 61 Produktkategorien vorgestellt werden. Um die Preisträger zu ermitteln, wurden Fragebögen an mehr als 17.000 Abonnenten versandt, die entweder Einkäufer sind oder industrielle Steuerungs- und Fertigungsprozesse anleiten. Mettler Toledo erhielt zum fünfzehnten Mal in Folge – also wie jedes Jahr seit der erstmaligen Durchführung der Control Design-Umfrage im Jahr 2001 – die Gewinnermedaille in der Kategorie Messinstrumente, Lastzellen/Wägemodule.

→ www.mt.com

Geschäftsführung

Analytik Jena AG erweitert Geschäftsführung

Der Aufsichtsrat der Analytik Jena AG hat die Erweiterung des Vorstands des Unternehmens entschieden. Die Restrukturierung schafft ferner die Grundlage für eine Nachfolgeregelung für Klaus Berka, den Gründer des Unternehmens und CEO, dessen Vertrag im März 2017 ausläuft. Neuer Vorstand für Marketing und Vertrieb wird Ulrich Krauss, ein erfahrener Manager mit mehr als zwei Jahrzehnten Berufserfahrung in verschiedenen internationalen Managementpositionen bei Carl Zeiss. Herr Krauss nimmt seine Rolle in dem neu aufgestellten Vorstand am 1. November 2015 auf. Die Analytik Jena AG erhält zudem einen neuen Chief Operating Officer (COO). Dr. Peter Juschitz übernimmt die Konzernverantwortung für Fertigung, Einkauf und Logistik. Dr. Juschitz war zuletzt Technischer Direktor bei der AHT Cooling Systems in Rottenmann, Styria/Österreich und vorher CEO von Epcos Kft, Szombathely/Ungarn.

→ www.analytik-jena.de

Bewerbung

Jetzt bewerben für den Eppendorf Award 2016

Vom 01. Oktober 2015 bis zum 15. Januar 2016 können sich in Europa tätige Forscherinnen und Forscher im Alter bis 35 Jahren für den Eppendorf Award for Young European Investigators bewerben. Dieser international hoch angesehene, mit 20.000 Euro dotierte Preis, honoriert auf molekularbiologischen Methoden beruhende herausragende Leistungen auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung. Der/die Preisträger/in erhält ein Preisgeld in Höhe von 20.000 Euro, eine Einladung zur feierlichen Preisverleihung am EMBL Advanced Training Centre in Heidelberg am 02. Juni 2016, eine Einladung zur Eppendorf AG nach Hamburg und eine Veröffentlichung in Nature sowie in einem Nature-Podcast. Es werden ausschließlich Online-Bewerbungen akzeptiert.

→ www.eppendorf.com/award

Ausschreibung

Roche gewinnt die erste Ausschreibung für HPV-Primärscreening in Europa

Roche gab bekannt, dass das Unternehmen einen Fünfjahresvertrag des niederländischen Staatlichen Instituts für öffentliche Gesundheit und Umwelt (RIVM) für die Einführung von cobas® HPV Tests als Primärscreening im Rahmen des staatlichen Vorsorgeprogramms der Niederlande zur Vermeidung von Gebärmutterhalskrebs gewonnen hat. Die Niederlande werden wohl als erstes Land der Welt in einem strukturierten Gebärmutterhalskrebs-Vorsorgeprogramm vollständig vom zytologischen Pap-Test auf primäres HPV-Screening umstellen. Der Einsatz der HPV-Untersuchung als Primärverfahren beruht auf der hinreichenden wissenschaftlichen Erkenntnis, dass sie eine wesentliche Verbesserung gegenüber den konventionellen Pap-Zytologieverfahren darstellt, da durch sie mehr präkanzerösen Veränderungen diagnostiziert werden können.

→ www.roche.com

Das flexible Bürettenkonzept von BRAND!

BRAND Kompakt-Büretten und -Titrierapparate in Modularbauweise

Schnell und einfach zu zerlegen

Rohre, Hähne, Spitzen etc. einzeln austauschbar

- leicht zu reinigen
- schnell zu reparieren

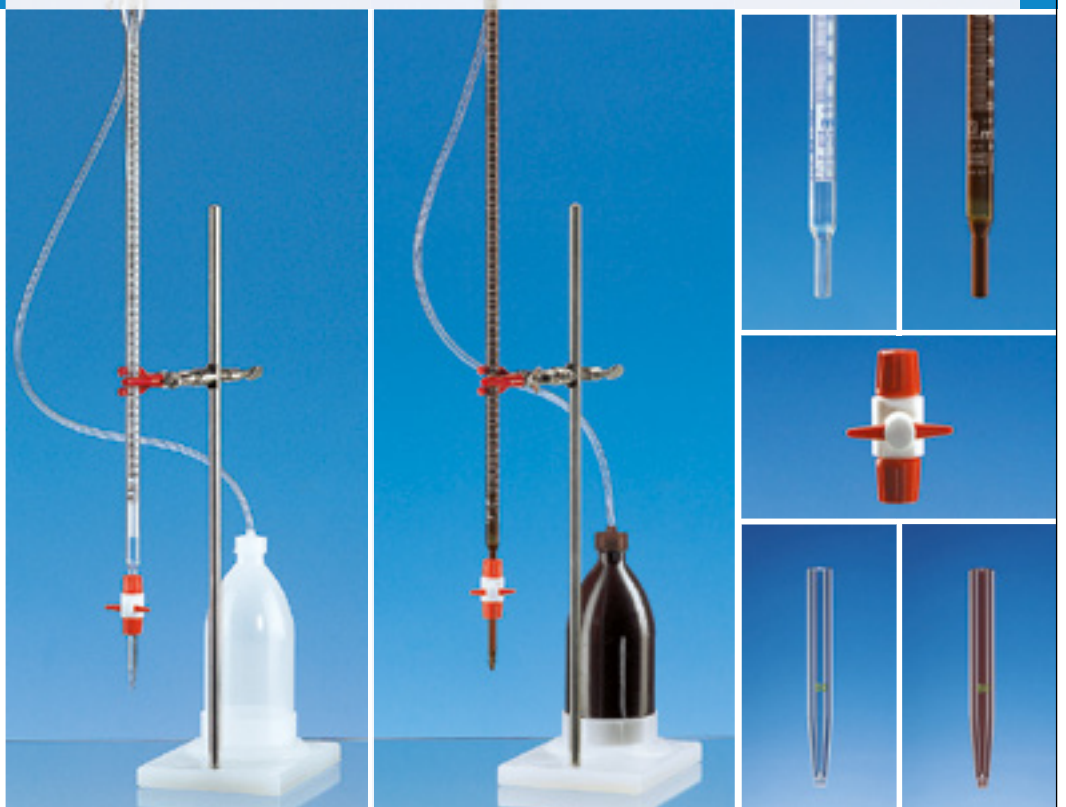
Klasse AS und Klasse B

- Klasse AS (BLAUBRAND®) wird mit Chargenzertifikat ausgeliefert. Auf Wunsch mit Einzelzertifikat oder DAkkS-Kalibrierschein



Weitere Info unter www.brand.de

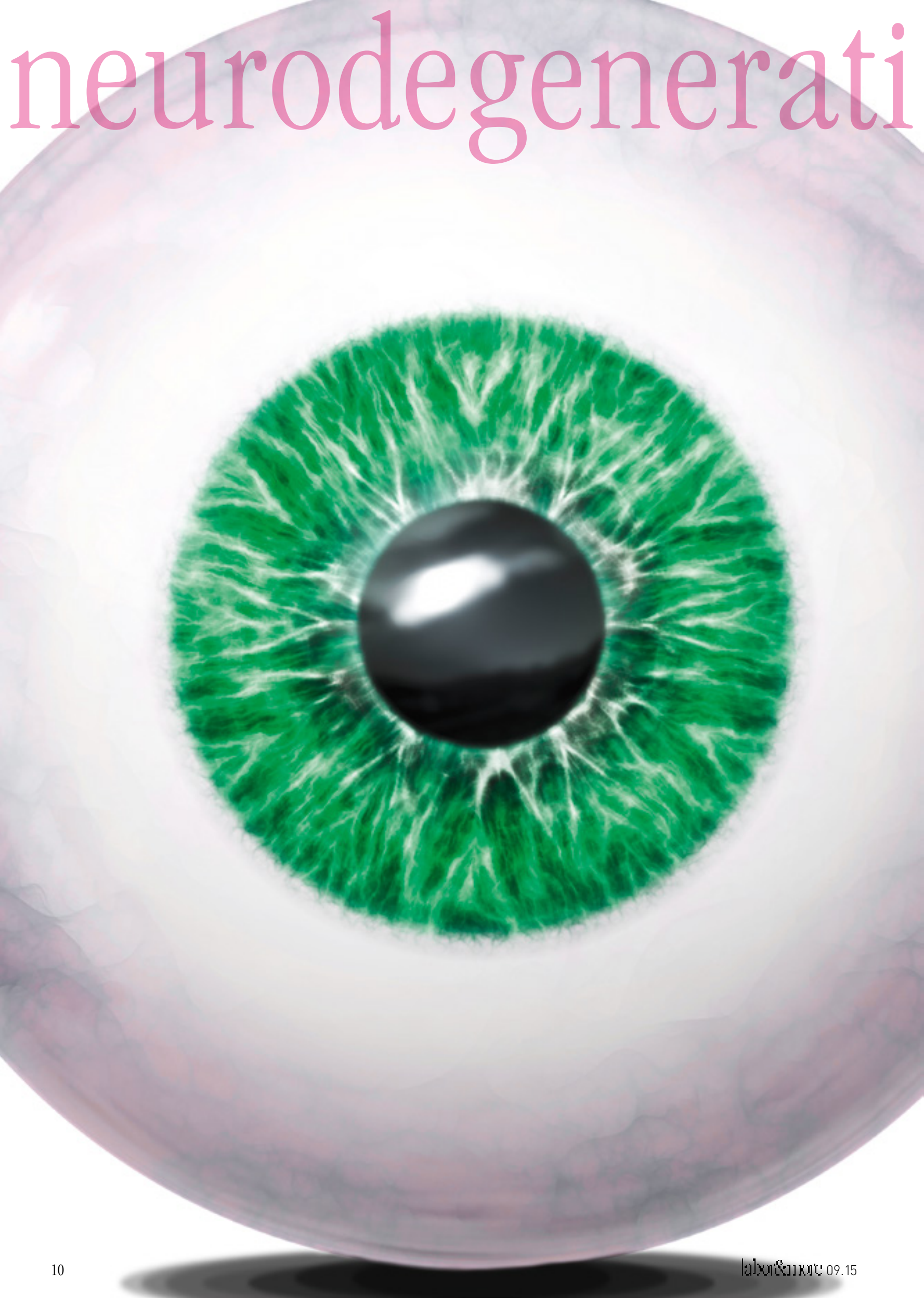
Wartungsfreundlich!



BRAND GMBH + CO KG

Postfach 11 55 · 97861 Wertheim · Tel.: +49 9342 808-0 · info@brand.de · www.brand.de

neurodegenerati



Das Glaukom

Spielt Autoimmunität eine Rolle?

Prof. Dr. Dr. Franz Grus und PD Dr. Verena Prokosch-Willing

Experimentelle Ophthalmologie, Augenklinik und Poliklinik,
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das Glaukom, auch „grüner Star“ genannt, ist eine der häufigsten Ursachen für irreversible Erblindung weltweit. Durch bislang nicht vollständig geklärte Mechanismen kommt es zum progressiven Verlust retinaler Ganglienzellen. Ein erhöhter Augeninnendruck gilt dabei als der Hauptrisikofaktor für Entstehung und Progression der Erkrankung. Dennoch kommt es häufig auch nach signifikanter Senkung des Augeninnendrucks in den Normbereich zum Fortschreiten der Erkrankung. Ein Drittel der Patienten weist zusätzlich niemals erhöhte Augeninnendruckwerte auf. Die Erforschung weiterer pathogenetischer Mechanismen und die Entwicklung anderer Therapien sind daher essenziell. Seit einigen Jahren steht die mögliche Beteiligung einer autoimmunen Komponente bei der Glaukomerkrankung im Fokus unserer Forschung.

Das Glaukom – the „silent thief“ of sight

Bei den Glaukomerkrankungen handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung, die durch ein langsames, aber fortschreitendes Absterben von retinalen Ganglienzellen und ihren Axonen definiert ist und weltweit eine der häufigsten Erblindungsursachen darstellt [1]. Das Absterben retinaler Ganglienzellen und eine Schädigung des Sehnervs führen bei betroffenen Patienten zu Gesichtsfeldausfällen und morphologischen Veränderungen der Seh-

nervenpapille. Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung und Progression des Glaukoms gilt ein erhöhter intraokularer Druck (IOD), aber auch oxidativer Stress [2], zytotoxische Eigenschaften von Glutamat [3], Störungen des Fettstoffwechsels, vaskuläre oder genetische Faktoren können ursächlich für die Erkrankung sein [4]. In den letzten Jahren rückte zudem immer mehr die mögliche Beteiligung natürlicher vorkommender Autoantikörper an der Glaukompathogenese in den Fokus der Forschung. So gelang uns durch die Identifikation von krankheitsspezifischen Veränderungen in den komplexen

Mustern von Autoantikörpern im Serum von Glaukompatienten der Nachweis einer autoimmunen Beteiligung bei der Glaukomerkrankung. Unser Nachweis von spezifischen Veränderungen in den Mustern der Autoantikörper von Glaukompatienten im Vergleich zu Gesunden eröffnet die Möglichkeit, neue diagnostische und therapeutische Optionen zu entwickeln. Dabei konnten sowohl hoch- als auch herunterregulierte Antikörper detektiert werden [5]. Unklar ist bisher allerdings, ob die veränderten Autoantikörper in einem kausalen Zusammenhang mit der Erkrankung stehen und

neurodegenerati

als Ursache auftreten oder ob ihr Vorkommen als Epiphänomen während fortschreitender neurodegenerativer Prozesse angesehen werden kann. Während hochregulierte Antikörper in klassischen Autoimmunerkrankungen als autoaggressiv angesehen werden, wird bei erniedrigt vorliegenden Antikörpern die Abnahme eines anti-apoptischen Einflusses und potenziell neuroprotektiver Mechanismen diskutiert [5].

Der γ -Synuklein-Antikörper besitzt anti-apoptische Eigenschaften

Ein Autoantikörper, der in Glaukompatienten herunterreguliert ist, ist anti- γ -Synuklein [6]. Synukleine sind zytosolische Proteine, die in neuronalen Geweben vorkommen und mit der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen assoziiert sind. γ -Synuklein zeigt in Sehnerv und Retina von Glaukompatienten im Vergleich zu Gesunden unterschiedliche Lokalisationen, jedoch sind seine physiologischen Funktionen bislang nur unzureichend erforscht. In Zellkulturexperimenten mit neuroretinalen Zellen konnten wir zeigen, dass die Gabe von γ -Synuklein-Antikörpern einen positiven Effekt auf die zuvor gestressten Zellen hat, der in einer erhöhten Lebensfähigkeit der Zellen resultiert [6]. Um einen glaukomähnlichen Schaden zu imitieren, wurden die Zellen im Versuchsverlauf durch Gabe von H_2O_2 bzw. Glutamat gestresst. Während durch die Gabe von H_2O_2 eine Erhö-

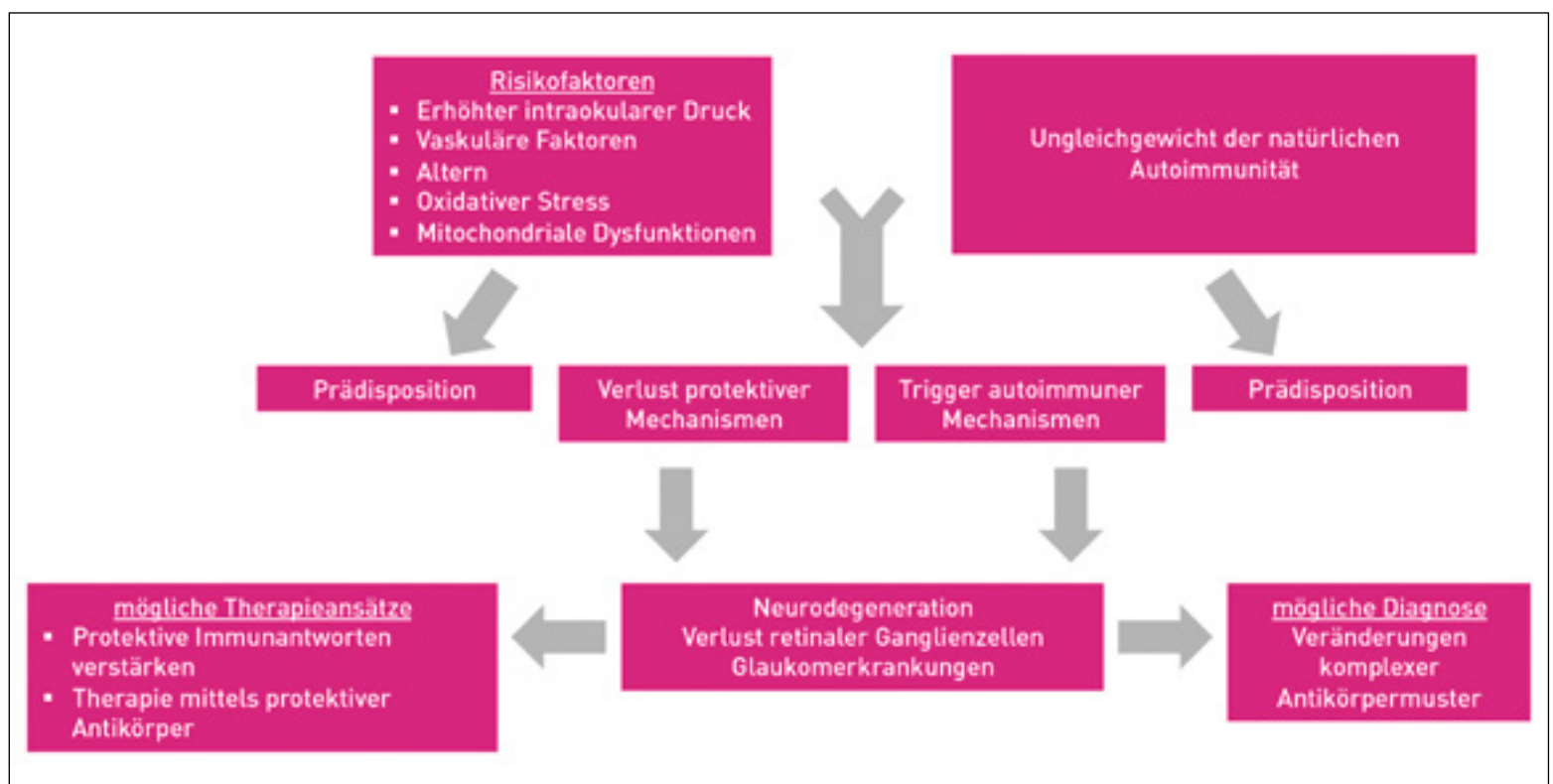
hung des oxidativen Stresses ausgelöst wird, führt die Behandlung mit Glutamat zu einer toxischen Erhöhung der zellulären Calciumkonzentration. Zur genaueren Analyse der Effekte von γ -Synuklein-Antikörpern auf die Proteine neuroretinaler Zellen, sowie zur Untersuchung der involvierten Signalwege wurden massenspektrometrische Analysen der behandelten und unbehandelten Zellen durchgeführt. Dabei konnten wir eine veränderte Expression von Proteinen nachweisen, deren Beteiligung an apoptotischen Signalwegen bereits bekannt ist. Es zeigte sich, dass diese Proteine durch die Applikation des γ -Synuklein-Antikörpers in einer anti-apoptischen Weise reguliert werden. Die Ergebnisse der massenspektrometrischen Analysen der Zellkulturexperimente konnten nachfolgend mittels Antikörper-Microarray validiert werden [6].

Verlust protektiver Eigenschaften durch Veränderungen der natürlichen Autoimmunität

Erhöhte Konzentrationen an Autoantikörpern können bei einer Vielzahl autoimmuner Erkrankungen beobachtet werden und tragen durch autoaggressives Verhalten zu Pathogenese und Progression der jeweiligen Erkrankungen bei. Der Einfluss herunterregulierter Antikörper hingegen ist bislang nur unzureichend untersucht. Unsere Studien zeigen, dass Veränderungen der

Microarray-Analysen in der Proteomik

Der DNA-Microarray ist bereits seit den 90er-Jahren ein etabliertes Verfahren zur Analyse des Genoms. In jüngster Zeit wurde diese Technik auch auf Fragestellungen in der Proteomik übertragen. Grundlage der Technik ist die Immobilisierung von sogenannten Fänger-Molekülen auf beschichteten Glasoberflächen. Diese Proteine (z.B. Antikörper) können dann die korrespondierenden Target-Moleküle in der zu untersuchenden Probenlösung (z.B. Serum oder Retinagewebe von Glaukompatienten) erkennen und binden. Eine Detektion der resultierenden Antigen-Antikörper- oder Antikörper-Protein-Komplexe erfolgt über Fluorophor-markierte Moleküle wie die chromophoren Farbstoffe Cy 3 oder Cy 5. Der Einsatz von Spotting-Robotern erlaubt hierbei eine hohe Dichte und hohe Anzahl an Fängermolekülen auf kleiner Oberfläche. Durch den Einsatz sehr geringer Probenvolumina, hohe Sensitivität und Reproduzierbarkeit sowie schnelle und effiziente Durchführungsmöglichkeit bietet die Methode viele Vorteile zur Untersuchung komplexer Fragestellungen in unserem Labor.



Zusammenfassung des Einflusses von Risikofaktoren und einem Ungleichgewicht der natürlichen Immunität in der Pathogenese des Glaukoms.
verändert nach [5]

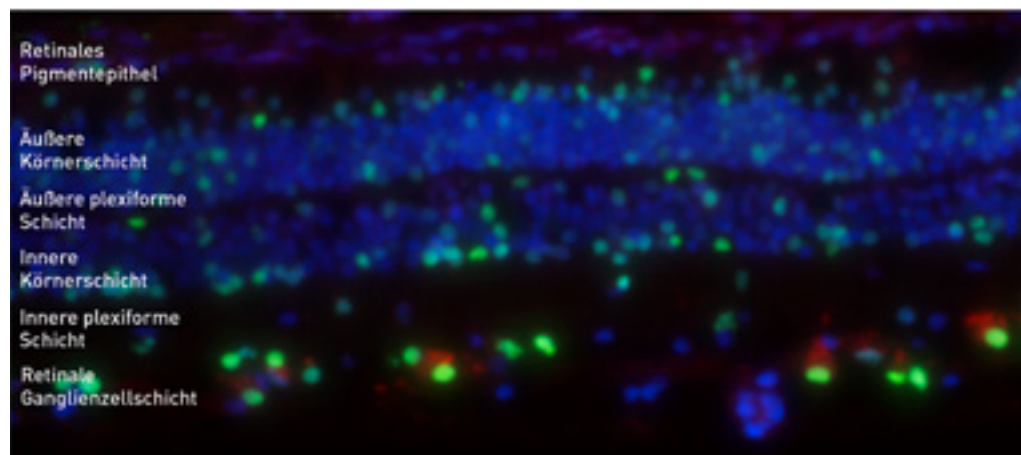
natürlichen Autoimmunität Einfluss auf regulatorische Eigenschaften neuroretinaler Zellen nehmen. Vermutet wird, dass die Herunterregulation potenziell neuroprotektiver Antikörper die Zellen empfindlicher gegenüber schädlichen Einflüssen macht – wie etwa einem erhöhten IOD, wie er bei vielen Glaukompatienten auftritt [6]. Dieser Effekt lässt sich im Rahmen klinischer Studien auch in humanen Proben beobachten. So zeigen Analysen von Serumproben von Glaukompatienten niedrigere Konzentrationen an γ -Synuklein-Antikörpern. Die Herunterregulation eines Antikörpers mit neuroprotektivem Potenzial könnte demnach die Glaukompathogenese beeinflussen. Allerdings gehen wir davon aus, dass der Verlust neuroprotektiver Eigenschaften nicht durch die Regulation eines Antikörpers allein bedingt ist. Vielmehr kann das Zusammenspiel modifizierter Antikörpermuster und der Gesamtheit der daraus resultierenden Veränderungen für die Pathogenese als ursächlich angesehen werden.

Autoantikörper als Biomarker

Der Begriff Biomarker beschreibt „eine Charakteristik, die objektiv gemessen und evaluiert werden kann und als Indikator für normale oder

pathogene biologische Prozesse, oder für pharmakologische Reaktionen auf eine therapeutische Intervention dient“. [7] Dabei unterscheiden wir zwischen prädiktiven und diagnostischen Biomarkern. Ziele der klinisch-basierten Grundlagenforschung innerhalb unserer Arbeitsgruppe sind nicht nur ein besseres Verständnis der Pathogenese der Erkrankung, sondern auch die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Optionen. Bei Glaukomerkrankungen ist eine Diagnose bislang meist erst sehr spät im Verlauf möglich und viele Patienten leiden zu diesem Zeitpunkt bereits unter einer massiven Beeinträchtigung ihres Sehvermögens. Bisher ist es uns möglich, spezifische Autoantikörpermuster von Glaukompatienten mit einer Spezifität und Sensitivität von etwa 93% von Gesunden zu unterscheiden [8]. Dies impliziert, dass individuelle Antikörperprofile das Potenzial besitzen, als hoch spezifische Biomarker bei der Glaukomdiagnostik zum Einsatz zu kommen.

Durch die Untersuchung autoimmuner Veränderungen und den Einsatz von Autoantikörpern als diagnostische Biomarker erhoffen wir uns die Möglichkeit einer früheren Diagnose und damit einhergehend einen möglichst frühzeitigen Therapiestart.



Querschnitt durch eine Retina vom Hausschwein. Dargestellt ist eine immunhistologische Färbung von retinalen Ganglienzellen (rot) und TUNEL-positiven Zellen (grün). Die Zellkerne wurden mit Dapi gefärbt und sind blau dargestellt.

Die Anwendung von Massenspektrometrie in der Proteomik

In Analogie zur „Genomik“ beschreibt der Begriff „Proteomik“ die Analyse der Gesamtheit aller Proteine einer Zelle oder eines Organismus. Ziel proteomischer Untersuchungen ist die Identifikation von Proteinen und das Verständnis ihrer physiologischen Funktionen. Mittels massenspektrometrischer Analysen können unter anderem Proteinexpression, Protein-Protein-Interaktionen oder post-translationale Modifikationen untersucht werden, die z.B. Aufschluss über krankheitsbedingte Veränderungen geben können. Die zu analysierenden Makromoleküle werden dabei ionisiert, in einem elektrischen Feld beschleunigt und anhand ihrer charakteristischen Masse-zu-Ladungsverhältnisse (m/z) mithilfe eines Detektors bestimmt. Durch den Abgleich der experimentell gesammelten Daten mit einer Datenbank können dann die jeweiligen Proteine mittels bioinformatischer Analysesoftware identifiziert werden.



Mehr als 2000 Artikel...

**ARBEITS-
SCHUTZ IST
UNS WICHTIG**

...für Ihre Sicherheit!

Direkt bestellen:

0800/56 99 000
gebührenfrei

bestellungen@carlroth.de
oder unter www.carlroth.de



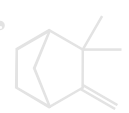
LABORBEDARF



LIFE SCIENCE



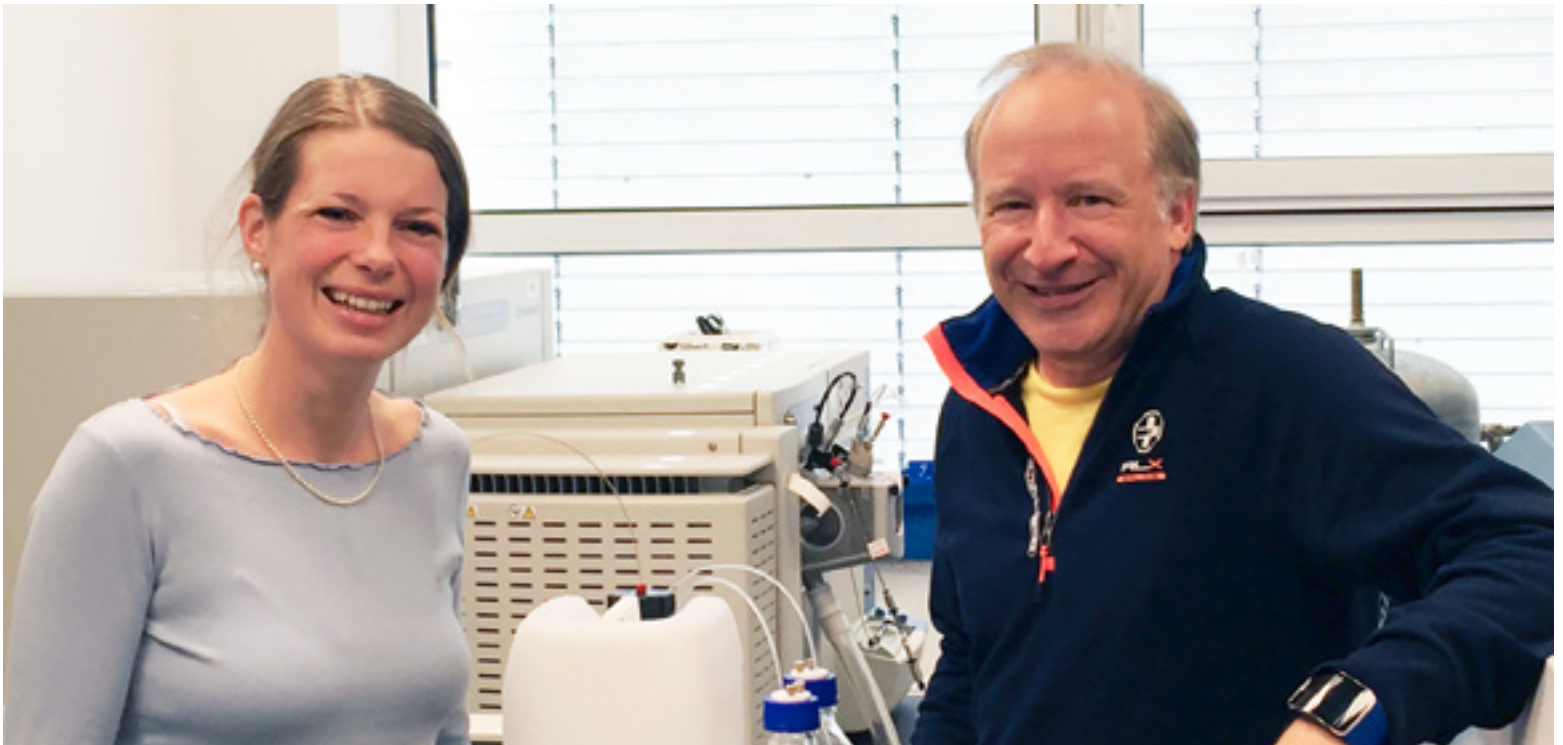
CHEMIKALIEN



CARL ROTH GmbH + Co. KG

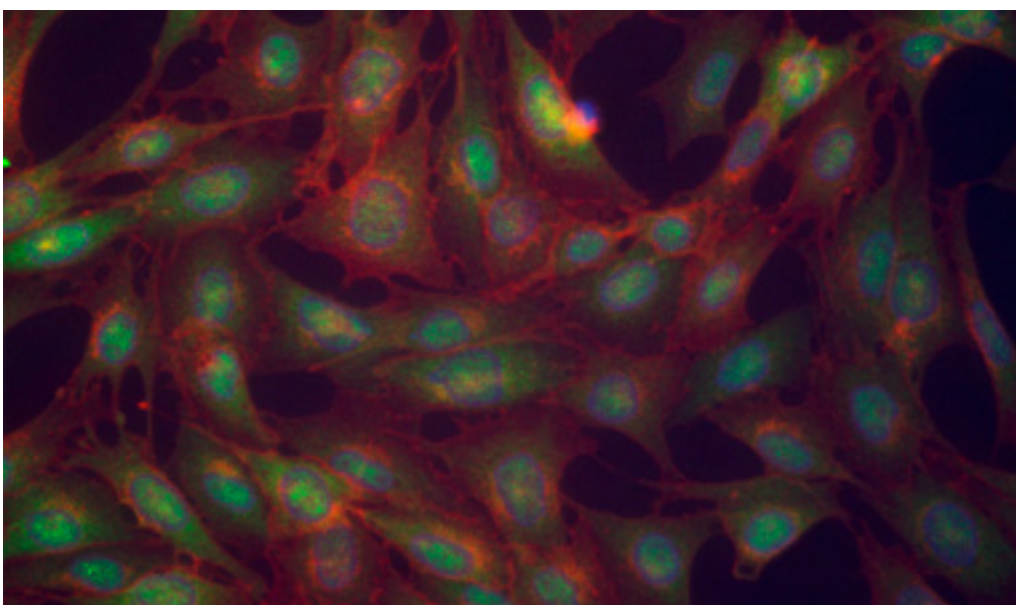
Schoemperlenstr. 3-5 · 76185 Karlsruhe
Tel. 0721/56 06 0 · Fax 0721/56 06 149
info@carlroth.de · www.carlroth.de

neurodegenerati



Verena Prokosch-Willing, Jg. 1981, Verena Prokosch-Willing studierte Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, begleitet von mehreren Auslandsaufenthalten in Spanien, Norwegen und der Schweiz. 2007 schloss sie ihre Promotion zum Dr. med. am Institut für Experimentelle Ophthalmologie der Universität Münster erfolgreich ab. Nach ihrer Habilitation und Venia Legendi 2013 für das Fach Augenheilkunde war sie als Funktionsoberärztin an der Universitäts-Augenklinik Münster tätig, bevor sie 2014 an die Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz wechselte. Neben ihrer Tätigkeit als Funktionsoberärztin zum klinischen Glaukom leitet sie dort ein DFG-gefördertes Projekt zur Untersuchung molekularer Biomarker beim Glaukom. Ihr Forschungsschwerpunkt liegt auf der Untersuchung apoptose- und regenerationsspezifischer Signaltransduktionswege mit dem Ziel, potenziell neuroprotektive Mechanismen als Therapieoptionen zu nutzen.

Franz Grus, Jg. 1960, studierte Biologie und Humanmedizin an der RWTH Aachen. 1991 wurde er zum Dr. rer. nat. promoviert und 1994 zum Dr. med. in der neurologischen Klinik der Medizinischen Fakultät Essen. Nach 5-jähriger wissenschaftlicher Tätigkeit in der Augenklinik der Universität Bonn wechselte er 1998 an die Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz. Seit seiner Habilitation und Venia Legendi 2002 ist er Leiter der Experimentellen und Translationalen Ophthalmologie an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz. Grus ist Autor zahlreicher Artikel in Fachzeitschriften und Buchkapitel und seine Forschung auf dem Gebiet der Augenheilkunde ist mehrfach ausgezeichnet worden. Darüber hinaus ist er Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Gesellschaften und bringt sein Fachwissen als Gutachter bei internationalen Fachzeitschriften ein.



Immunhistologische Färbung von neuroretinalen Zellen. In Blau sind die Zellkerne dargestellt, grün ist eine Antikörperfärbung gegen 14-3-3 und die Zellwand ist rot angefärbt. Die Antikörperfärbung gegen 14-3-3 zeigt die Lokalisation des Antikörpers in der Zelle. 14-3-3 ist ein weiterer Antikörper, dessen Herunterregulation in unseren Studien mit einem Verlust protektiver Effekte assoziiert ist [9]

Perspektiven

Unsere Studien konnten vielversprechende Ergebnisse mit den bisher eingesetzten immortalisierten Zellen erzielen. Jedoch sind Studien an Zelllinien einigen Limitierungen unterworfen. In diesem Zusammenhang ist besonders zu erwähnen, dass auch Zell-Zell-Interaktionen, die sich physiologischerweise in der Netzhaut abspielen, etwa zwischen den Müllerzellen und den hier untersuchten retinalen Ganglienzellen, anhand einer Zelllinie nicht untersucht werden können. Daher werden die erhaltenen Ergebnisse in einem nächsten Schritt an einer retinalen Organkultur verifiziert.

Weitere Untersuchungen der veränderten Autoantikörperreaktionen in vivo werden in unserer Arbeitsgruppe anhand eines experimentellen Glaukomtiermodells ermöglicht. Durch die Verödung von Episklervenen in Sprague-Dawley Ratten wird dabei ein erhöhter IOD induziert, als dessen Folge die retinalen Ganglienzel-

len und ihre Axone absterben. Im weiteren Verlauf des Experiments werden dann intravitreal potenziell neuroprotektive Antikörper injiziert. Analysen von Serumproben der behandelten Tiere sollen dann zeigen, ob die Ergebnisse der Zellkulturexperimente im Tiermodell validiert werden können.

Fazit

Das Verständnis biochemischer Grundlagenelemente ist elementarer Bestandteil bei der Erforschung von Krankheiten. Die Glaukomerkrankung geht mit einer Vielzahl an Veränderungen dieser biochemischen Prozesse einher – einige davon sind ursächlich für die Erkrankung, andere treten als eine Folge auf. Wir konnten zeigen, dass die mannigfaltigen molekularen Veränderungen unter anderem modifizierte Antikörperreaktivitäten beinhalten, die im Zuge der neurodegenerativen Ereignisse entstehen bzw. diese begleiten. Die Untersuchung dieser Prozesse erlaubt Einblicke in die zellulären und molekularen Vorgänge der Erkrankung und kann helfen, die physiologischen Folgen zu verstehen. Auf dieser Grundlage ist es möglich, neue diagnostische und therapeutische Ansätze zur Behandlung zu entwickeln. Ein Beispiel hierfür sind die komplexen und individuellen Antikörperprofile bei den Glaukomerkrankungen, die künftig als hoch spezifische und sensitive Biomarker in der Diagnostik zum Einsatz kommen könnten.

Die Autoren danken Frau Stefanie Kunst für die Mitarbeit an diesem Artikel.

Literatur

- [1] Quigley, H.A. & Broman, A.T. (2006) *Br. J. Ophthalmol.* 90(3), 262–267
- [2] Tezel, G. et al. (2010) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51(10), 5071–5082
- [3] Dreyer, E.B. et al. (1996) *Arch. Ophthalmol.* 114(3), 299–305
- [4] Lee, S. et al. (2011) *Exp. Eye Res.* 93(2), 204–212
- [5] Bell, K. et al. (2013) *Prog. Retin. Eye Res.* 36(0), 199–216
- [6] Wilding, C. et al. (2014) *PLoS One* 9 (3), e90737
- [7] Biomarkers Definitions Working Group (2001) *Clin. Pharmacol. Ther.* 69 (3), 89–95
- [8] Boehm, N. et al. (2012) *Brain Behav. Immun.* 26 (1), 96–102
- [9] Bell, K. et al. (2012) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53 (6), 6592

Weitere Informationen zur Arbeitsgruppe sind unter www.eye-research.org zu finden.

- grus@eye-research.org
- verena.prokosch-willing@unimedizin-mainz.de

Bild: panthermedia \ magann

Experimentelle Ophthalmologie

Die Experimentelle Ophthalmologie der Augenklinik Mainz ist eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe, die sich mit der Erforschung von Entstehung und Progression ophthalmologischer Erkrankungen sowie der Entwicklung neuer potenzieller Therapieoptionen beschäftigt. Unser methodisches Spektrum umfasst dabei Zell- und Organkultur, experimentelle Glaukومتiere, massenspektrometrische Analysen, sowie Antigen- und Antikörper-Microarrays. Die enge Anbindung an das klinische Studienzentrum der Augenklinik Mainz ermöglicht uns die klinisch orientierte Grundlagenforschung okulärer Erkrankungen wie Trockenes Auge, altersbedingte Makuladegeneration (AMD) oder Glaukom auch anhand humaner Proben betroffener Patienten. Seit einigen Jahren liegt insbesondere die Untersuchung einer autoimmunen Beteiligung an der Entstehung von Glaukomerkrankungen im Fokus unserer Forschung.



Westfalen

Bei Spezialgasen sind wir pingelig.

Aber nur, damit Sie sich bei Ihren hohen Anforderungen auf uns verlassen können.

NEU

Alumini® 70 mit universellem Anschluss.

 **Westfalen**

Westfalen sind pingelig. Vor allem, wenn es um die Reinheit und Verlässlichkeit unserer Spezialgase geht. Aber auch, um Ihr Tagesgeschäft noch flexibler und wirtschaftlicher zu machen. Zum Beispiel mit unserem kompletten Alumini®-Kleingebinde-Sortiment. Erfahren Sie mehr unter alumini.westfalen.com.

humangenetik



Wen trifft im Alter die Demenz?

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) erklären nur einen Teil der Heritabilität demenzieller Erkrankungen und verwandter Phänotypen

Prof. Dr. Helena Schmidt,
Institut für Molekularbiologie und Biochemie,
Medizinische Universität Graz



humangenetik

Mit der Erhöhung der Lebenserwartung steigt in den westlichen Ländern die Häufigkeit der Demenz dramatisch an. Die Entwicklung effizienter Maßnahmen zur Vorbeugung und Therapie der Demenz zählt daher zu den wichtigsten Herausforderungen der Medizin im 21. Jahrhundert. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen der Demenzentstehung und die Entwicklung neuer Biomarker, um die Diagnose im frühen Stadium stellen zu können, sind vorrangige Ziele der Forschung. Genetisch-epidemiologische Studien spielen dabei eine wichtige Rolle. Ihr primäres Ziel ist es, Sequenzvarianten im menschlichen Genom zu identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko für Demenz einhergehen. Vor allem genomweite Assoziationsstudien (GWAS) waren in den letzten Jahren erfolgreich. Ihre Stärke besteht im hypothesenfreien („unbiased“) Ansatz, der es ihnen ermöglicht, über das gesamte Genom solche Varianten aufzuspüren. Die Identifikation von neuen Sequenzvarianten soll zur Entdeckung neuer Gene und molekularer Mechanismen als mögliche Targets für Prävention und Therapie der Demenz führen.

Epidemiologie der Demenz

Die Anzahl der Demenzpatienten in Österreich beträgt um die 100.000, in den nächsten 30 Jahren soll ihre Anzahl auf 260.000 ansteigen. In Deutschland sind es gegenwärtig etwa 1,5 Mio. Demenzkranke, bis 2050 werden es um die 3 Mio. sein. Die häufigsten Demenzformen sind Alzheimer Demenz (AD) (60–80%), vaskuläre Demenz (VaD) (10–25%) und Lewy-Body-Demenz (LBD) (7–25%). Gemischte Formen mit vaskulären und neurodegenerativen Komponenten sind häufig. Die endgültige Diagnose erfolgt anhand von histopathologischen Untersuchungen. Die typischen Befunde sind senile Plaques, die extrazelluläre Ablagerungen von Amyloidspaltprodukten (A β) enthalten, und die intrazelluläre Akkumulation von phosphoryliertem Tau (microtubule-associated protein) in den Neuronen. Vaskuläre Veränderungen in AD betreffen häufig die kleinen Gefäße des Gehirns (Mikroangiopathie). Mikroangiopathie ist aber auch eine häufige Beobachtung bei normaler Gehirnalterung bzw. bei bestimmten Formen der VaD. Der progressive kognitive Abbau bei Demenz führt in wenigen Jahren zur Pflegebedürftigkeit und zum Tod der Patienten. Die körperlichen, finanziellen und sozialen Belastungen für Patienten, Angehörige und die Gesellschaft sind hoch. So werden laut „World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia“ etwa 1% des Bruttoinlandsproduktes weltweit für die Betreuung von AD-Patienten verwendet.

Die Entwicklung der Demenz beginnt Jahre wenn nicht Jahrzehnte, bevor die klinische Diagnose gestellt wird (Abb. 1). In der ersten Phase wirken genetische Prädisposition und Umwelt bzw. lifestylebedingte Risikofaktoren auf das Gehirn ein, seine Struktur und Funktion scheinen aber intakt zu sein. In der zweiten, präklinischen Phase treten erste subtile funktionelle und strukturelle Veränderungen auf, die

allerdings nur mit anspruchsvollen kognitiven Tests bzw. mit MRT nachweisbar sind. Erst in der dritten Phase kann die klinische Diagnose der Demenz anhand diagnostischer Kriterien gestellt werden. Es herrscht Konsens darüber, dass die Behandlung schon in der präklinischen Phase erfolgen soll, also noch vor dem Auftreten irreversibler Gehirnschäden (Verlust von Synapsen und Neuronen). Dazu müssen Patienten mit präklinischer Demenz von denen, die altersbedingte kognitive Einschränkung zeigen, unterschieden werden. Hierfür werden neue Biomarker an MRT bzw. im Serum und Liquor herangezogen, wobei die Kombination mehrerer solcher Marker empfohlen wird. Zu den

empfohlenen Biomarkern für AD gehören 1) erniedrigtes Amyloid- β - und erhöhtes Tau- und Phosphotau-Protein im Liquor, 2) temporalen und/oder parietalen Hypometabolismus in FDG-PET und SPECT, 3) Retention spezifischer Amyloid-PET-Tracer im Gehirn sowie 4) temporales Atrophie in der MRT.

Etablierte genetische Faktoren

Obwohl monogenetische, frühe Formen (Manifestation vor dem 65. Lebensjahr) der AD bekannt sind, zeigen die meisten (> 95%) der Erkrankungen keine klassischen Vererbungsmuster nach Mendel. Die Häufigkeit dieser

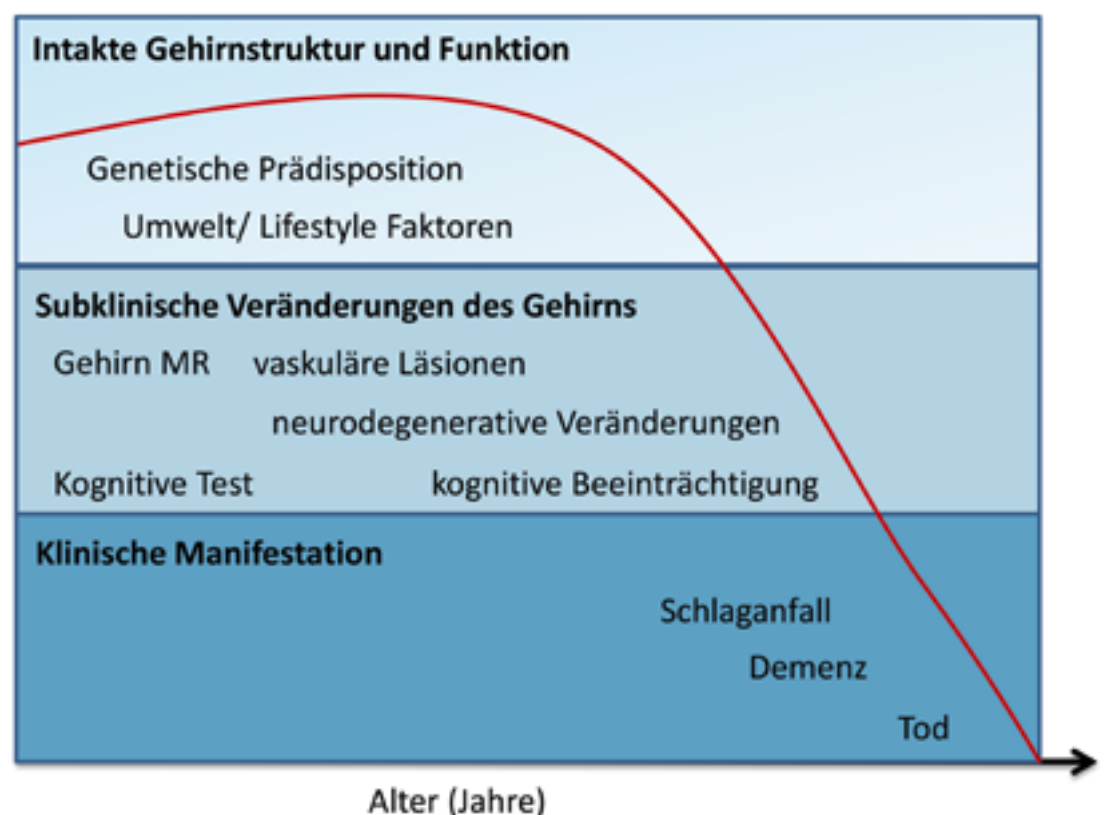


Abb. Phasen der Demenzentwicklung

sporadischen Formen liegt in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen bei rund 1% und nimmt dann mit dem Alter stark zu. So sind schon 40% der über 90-Jährigen von AD betroffen. Bei den monogenetischen, autosomal dominant vererbten Formen wurden Anfang der 90er-Jahre in drei Genen (APP-amyloid precursor protein, PSEN1 und PSEN2-presenilin 1 und 2, die Bestandteile der γ -Sekretasen sind) kausale Mutationen nachgewiesen. Alle drei Gene spielen im Amyloidstoffwechsel eine entscheidende Rolle und unterstützen dadurch die Amyloid-Kaskade-Hypothese der AD, wonach die Bildung und Ablagerung von Amyloid- spaltprodukten und ihre Aggregate im Gehirn das zentrale Ereignis der Pathogenese darstellen.

Die Bedeutung genetischer Faktoren bei den sporadischen Formen kann durch den sogenannten Heritabilitätsindex geschätzt werden. Dieser gibt an, welcher Anteil der phänotypischen Variabilität in der Bevölkerung, in diesem Fall die Suszeptibilität zur Demenz, durch genetische Varianz erklärbar ist. AD mit seiner hohen Heritabilität von 50–70% gehört zu den multifaktoriellen Erkrankungen, bei der sowohl genetische als auch Umweltfaktoren in Interaktion miteinander zur Manifestation führen. Neben dem Alter sind das weibliche Geschlecht, niedrige Schulbildung, das Rauchen, Hypertonie und Diabetes mellitus die wichtigsten Risikofaktoren für Demenz. In letzter Zeit gibt es auch immer mehr Hinweise dafür, dass Bewegung und kardiorespiratorische Fitness protektiv wirken könnten.

Der stärkste und häufigste (Allel-Frequenz um 14%) genetische Risikofaktor für sporadische AD ist das APOE4-Allel. Das APOE-Gen codiert für das Apolipoprotein E, ein Cholesterintransportprotein im Blut und im Gehirn. Bei Europäern erhöht APOE4 das Risiko, an AD zu erkranken, auf das 2- bis 4-Fache bei Heterozygoten und auf das 10- bis 15-Fache bei Homozygoten, bezogen auf Homozygoten als das häufigste (Allel-Frequenz um 79%) APOE3-Allel. Über mehr als 90% der APOE4-Träger entwickeln AD in ihrem Leben, verglichen mit rund 20% der Nichtträger. Auch das durchschnittliche Alter bei der Manifestation der AD verschiebt sich bei ihnen von 84 Jahren auf 68. Die Assoziation ist stärker (Odds Ratio(OR)=30) bei Asiaten und schwächer (OR=5) bei Afrikanern als bei Europäern. Das APOE4-Allel spielt nicht nur bei AD, sondern auch bei VaD, LDB und bei etlichen anderen neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle. In der normalen Bevölkerung ist es mit einem rascheren kognitiven Abbau, vor allem in der Gedächtnisdomäne,

und mit Altern im Allgemeinen assoziiert. Wichtigerweise sind aber rund ein Drittel der AD Patienten negativ auf das APOE4-Allel, somit ist APOE4 kein unbedingt notwendiger Faktor bei der Pathogenese. Interessanterweise gibt es Befunde dafür, dass in jungen Jahren APOE4 sogar mit besseren kognitiven Leistungen assoziiert sein könnte, was für eine antagonistische pleiotrope Wirkung (nützlich in der Entwicklung, schädlich bei der Alterung des Gehirns) spricht.

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

Genetisch-epidemiologische Studien werden mit zwei unterschiedlichen Ansätzen durchgeführt. 1) Hypothese-basierte Studien untersuchen Sequenzvarianten (in erster Linie derzeit single nucleotide polymorphism, SNPs) in Kandidatengenomen oder -regionen im Genom, die durch vorangegangene Studien aufgezeigt worden sind, während 2) Hypothesen-freie oder Genom-weite Studien untersuchen Sequenzvarianten über das gesamte Genom in Bezug auf die Krankheit. In den letzten Jahren haben die GWAS ihr Potenzial, neue, oft unerwartete mögliche Mechanismen im Hintergrund multifaktorieller Erkrankungen aufzuzeigen, bewiesen. Ihre Stärke besteht nicht nur im Hypothesen-freien Zugang zur Information, sondern auch in der Einführung und Einhaltung von Kriterien zur Durchführung und Veröffentlichung genetisch-epidemiologischer Studien. Strikte Kriterien im Hinblick auf die Stichprobengröße bzw. statistische Power und die Replikation der Befunde in unabhängigen Kohorten förderten die Bildung internationaler Konsortien wie CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium; www.chargeconsortium.com/), I-GAP (International Genomics of Alzheimer's Project) oder ISGC (International Stroke Genetics Consortium; <http://www.strokegenetics.org/>) auf diesem Gebiet. Diese Konsortien wurden oft von etablierten populationsbasierenden Kohorten mit genomweiten SNP-Daten und hervorragend phänotypisierten Studienteilnehmern initiiert.

Viele der partizipierenden Kohorten verfügen daher über standardisiert erfasste longitudinale Daten zur Gehirnfunktion und -struktur bei Älteren, die über Jahre/Jahrzehnte vor der Manifestation einer Demenz gesammelt worden sind. Diese Daten eröffnen auch die Möglichkeit, genetische Varianten in Bezug auf subklinische Veränderungen des Gehirns zu untersuchen. Die Zusammenarbeit im Rahmen



Run it.

Trennung vom Feinsten

- Agarosen
- Acrylamid-Mixe
- Lauf- und Ladepuffer
- Größenstandards
- Färbereagenzien

für die zuverlässige Elektrophorese.



PanReac 
AppliChem
ITW Reagents

Humangenetik



Helena Schmidt, Jg. 1963, promovierte in Medizin an der Semmelweis Universität Budapest, Ungarn. Dem Studium folgte das Master (2001) und das PhD Studium (2005) in „Genetic Epidemiology“ an der Erasmus University Rotterdam, Niederlande. Parallel habilitierte Helena Schmidt in Medizinischer Biochemie mit Schwerpunkt Molekularbiologie an der Medizinischen Universität Graz, wo sie von 2001 bis 2012 als Associate Professor am Institut für Molekularbiologie und Biochemie tätig war. Seit 2012 hält sie die Professur für Genetische Epidemiologie und Suszeptibilitätsdiagnostik inne. Ihr Forschungsinteresse richtet sich auf genetische und „life-style“ Faktoren der altersbedingten funktionalen und strukturellen Änderungen des Gehirns. Sie ist Leiterin der genetischen Studien im Rahmen der Austrian Stroke Prevention Study und der PRODEM Study (Prospective Dementia Registry Austria). In ihrem Labor werden seit über zwei Jahrzehnten high-throughput DNA/RNA-Analysen durchgeführt, einschließlich rtPCR, Microarray- Analysen und Next generation sequencing. Für ihre Forschungsarbeiten wurde sie 2001 mit dem Pfizer CNS Research Prize ausgezeichnet.

Literatur

- [1] Little, J. et al. (2009) *Genet. Epidemiol.* 33(7), 581–98
- [2] Winkler, T.W. et al. (2014) *Consortium Nat. Protoc.* 9(5): 1192–1212
- [3] Liu, C.C. et al. (2013) *Nat. Rev. Neurol.* 9(2), 106–118
- [4] Ridge, P.G. et al. (2013) *PLoS One* 8(11), e79771
- [5] Lambert, J.C. et al. (2013) *Nat. Genet.* 45(12), 1452–1458
- [6] Davis, G. et al. (2015) *Molecular Psychiatry* (2015) 20, 183–192
- [7] Joshi PK. et al (2015) *Nature* 523, 459–462

Bild: © istockphoto.com | bobbio

der Konsortien wurde von Anfang an transparent geregelt. Um die personenbezogenen genomischen Daten der Teilnehmerinnen zu schützen, werden die GWAS in den jeweiligen Kohorten nach einem vorab abgestimmten Analyseplan durchgeführt und nur die Ergebnisse zwischen den Zentren geteilt, um Metaanalysen durchführen zu können. Die streng geregelte Datenanalyse mit mehrstufigen Qualitätskontrollen bis zur Metaanalyse trägt zusätzlich zur Validität der Ergebnisse der GWAS-Studien bei. Ein weiterer positiver Aspekt liegt in der Harmonisierung der Phänotypen. Die oft unterschiedliche Erfassung kognitiver Leistungen (bedingt zum Teil auch durch die Sprache) und Vermessung von Gehirnstrukturen und Läsionen an MRT in den verschiedenen Kohorten schränken die Möglichkeiten, die Daten gemeinsam effizient zu analysieren, allerdings noch immer allzu oft ein.

GWAS-Studien haben über 20 genomische Loci in den vergangenen Jahren bei AD identifiziert. Diese Loci sind in oder in der Nähe von Genen wie *BIN1*, *CR1*, *CLU*, (*PICALM*), *CD33*, *EPHA1*, *MS4A4/MS4A6*, *ABCA7*, *CD2AP*, *SORL1*, *HLA-DRB5/DRB1*, *PTK2B*, *SLC24A4-RIN3*, *INPP5D*, *MEF2C*, *NME8*, *ZCWPW1*, *CELF1*, *FERMT2*, *CASS4*, und *TRIP4* zu finden. Der Effekt der einzelnen SNPs auf das AD-Risiko ist relativ gering (OR 1.1–1.3), somit haben diese Resultate keine direkte diagnostische Relevanz. Die GWAS-Hits-assoziierten Gene sind besonders häufig am Lipidstoffwechsel, an der Immunabwehr und Endozytose beteiligt und weisen so auf diese Mechanismen als mögliche therapeutische Targets hin.

Trotz ihrer Erfolge haben GWAS-Studien nur einen Teil der Heritabilität demenzieller Erkrankungen und verwandter Phänotypen klären können. Ein Grund dafür ist, dass GWAS-Studien mit Genotypdaten, die mittels Mikroarrays erfasst worden sind, durchgeführt werden. Somit können nur häufige SNPs (seltene Allele-Frequenz > 1–0,5% in der Bevölkerung) untersucht werden.

Die genetische Architektur der AD ist aber komplex. Laut Schätzungen erklären APOE-Varianten 6%, die signifikant bekannte GWAS-Hits rund 8% und alle GWAS SNPs insgesamt um die 33% der phänotypischen Varianz. Dies bedeutet, dass mit einer weiteren Erhöhung der Stichprobengröße GWAS-Studien noch zusätzliche 25% der Varianz aufklären könnten. Der Großteil der „missing Heritabilität“ wird aber durch GWAS nicht gelöst. Immer häufiger werden daher Genotypdaten durch Next-Generation-Sequenzierung (NGS) generiert. NGS erweitert das Spektrum der untersuchbaren Sequenzvarianten und kann auch sehr seltene bis zu individuellen Varianten detektieren. Erste Erfolge NGS-basierter Studien sind die Identifikation von seltenen Hochrisikovarianten in *TREM2*- und *PLD3*-Genen. Eine weitere wichtige Entwicklung in GWAS-Studien ist die Untersuchung subklinischer bzw. altersassoziierte Veränderungen des Gehirns. Hier werden kognitive Leistungen in Domänen wie Gedächtnis oder exekutive Funktionen, aber auch durch MRT detektierbare und messbare (mikro)strukturelle Veränderungen im Gehirn erfasst. Zahlreiche solche GWAS-Studien wurden seit 2008 von großen Konsortien wie NeuroCHARGE oder ENIGMA veröffentlicht und tragen gerade zum besseren Verständnis der Prozesse der Gehirnalterung und Demenzentwicklung in der präklinischen Phase bei.

→ helena.schmidt@medunigraz.at

Die Biochemie von Noscapin

Noscapin, eines der acht Hauptalkaloide des Latexsaftes des Schlafmohns, war schon am Ende des 18. Jahrhunderts bekannt und dient als Arzneistoff zur Hustenstillung (Antitussivum), ist aber nicht schmerzstillend. Noscapin hemmt auch die Mitose und gilt daher als potenzieller Wirkstoff gegen Krebs.

Noscapin ist ein Phthalidisochinolinalkaloid mit zwei Stereozentren, eine wirtschaftlich günstige Synthese ist deshalb kaum möglich und so bleibt der Schlafmohn die einzige Bezugsquelle für Noscapin.

Obwohl Noscapin schon so lange bekannt ist, wurde jetzt erst die vollständige Biosynthese bekannt. Danach ist 1-Hydroxy-N-methylcanadin die Startsubstanz für eine Sequenz von zehn enzymatischen Reaktionsschritten. Die beiden ersten Enzyme sind Hydroxylasen und führen OH-Gruppen in die Stellen 1 und 13 ein. OH-13 wird durch eine Acetyltransferase acetyliert. Die 13-OAc-gruppe fungiert damit als Schutzgruppe und entzieht sie unerwünschten Nebenreaktionen. Einer weiteren Hydroxylierung an C-8 folgt eine spontane Ringöffnung zum thermodynamisch stabilen Molekül, dem Papaveroxinderivat. Eine O-Methyltransferase methyliert nun die 4'-OH-Gruppe, während eine Carboxylesterase die Acetylgruppe entfernt. Das Molekül mit freier OH- und Aldehydgruppe bildet spontan das Narcotinalbacetal, das durch NOS, einer kurzkettenigen Reduktase/



Nach enzymatischer Hydroxylierung wird OH-13 durch eine Acetylgruppe geschützt und später, wenn keine Nebenreaktionen mehr auftreten können wieder enzymatisch freigelegt.

Dehydrogenase, in Noscapin überführt wird. Es sind also acht Enzyme für die Bildung von Noscapin erforderlich und so ist verständlich, dass die Aufklärung der Biosynthese so lange dauerte.

Literatur: T.T. T. Dang, *Nature chemical biology*, Vol. 11 Februar 2015, 104

→ GS

INDIVIDUELLE HISTO-PATHOLOGIE
EINRICHTUNGEN

MADE IN
GERMANY

KUGEL medical GmbH & Co. KG
Hermann-Köhl-Straße 2a
DE-93049 Regensburg

Telefon 09 41/20 86 48-0
Telefax 09 41/20 86 48-29
E-Mail info@kugel-medical.de
Internet www.KUGEL-medical.de

Besuchen Sie uns in Düsseldorf



Halle 3
Stand E92

20
YEARS

KUGEL
medical

nobelpreise

Physik 2015

Neutrinos – Chamäleons des Alls

Von Prof. Dr. Jürgen Brickmann



Wie die Königliche Akademie der Wissenschaften in Stockholm am 6. Oktober dieses Jahres verkündete, teilen sich den diesjährigen Nobelpreis für Physik zwei Wissenschaftler, der Japaner Takaaki Kajita und der Kanadier Arthur B. McDonald. Sie beide haben bahnbrechende experimentelle Untersuchungen über Neutrinos durchgeführt und nachgewiesen, dass diese Teilchen während ihres Fluges periodisch ihre Eigenschaften ändern (Neutrino-Oszillationen). Das lässt sich nur erklären, wenn entgegen der bis dahin geltenden Lehrmeinung diese Teilchen nicht masselos sind, sondern eine wenn auch sehr kleine Masse haben.

Super-Kamiokande während der Füllung mit ultrareinem Wasser.

© Kamioka Observatory, ICRR
(Institute for Cosmic Ray Research), The University of Tokyo

Für Mitmenschen, denen die Gesetze der Elementarteilchenphysik eher fremd sind, wird die Bedeutung der Arbeiten von Kajita und McDonands und die Begründung für die Preisverleihung leer und nichtssagend vorkommen. Deshalb ein kleiner Exkurs. Was sind Neutrinos und was kann man mit ihnen anfangen?

Die frühen Jahre der Neutrino-Forschung

Die Geschichte der Neutrinos beginnt eigentlich schon vor 100 Jahren, als J. Chadwick nachwies, dass das Beta-Spektrum bei Zerfall eines radioaktiven Elements kontinuierlich war – im Gegensatz zum Spektrum der Alpha- oder Gammastrahlung. Dies konnte damals nur erklärt werden dadurch, dass man bei diesem Zerfall die Beteiligung eines weiteres Teilchen nicht sehen konnte oder aber, dass das Gesetz von der Energieerhaltung verletzt wurde. Der österreichische Physiker W. Pauli löste das Geheimnis 1930. Er postulierte, dass beim Betazerfall noch ein weiteres ungeladenes Teilchen mit einer Masse ähnlich der des Elektrons emittiert wurde, das er Neutron nannte. Pauli war mit seinem Postulat nicht sehr glücklich, denn er schrieb an wissenschaftliche Kollegen, dass sich das von ihm als Erklärung postulierte Teilchen wohl kaum würde messen lassen. Chadwick entdeckte 1932 das neutrale Analogon zum Proton (das wir heute Neutron nennen). Damit musste für das Pauli'sche Teilchen ein neuer Name gefunden werden. Der Italiener E. Fermi wählte aus dem italienischen Sprachgebrauch abgeleitet das Wort Neutrino und vermutete, dass dieses Teilchen (ähnlich wie die Lichtteilchen, die Photonen) keine Masse besitzen sollte. Diese Anschauung galt bis zu den Erkenntnissen der diesjährigen Laureaten Kajita und McDonald und deren Teams als herrschende Lehrmeinung.

Entgegen der Vermutung von W. Pauli belegten F. Reines und C. Cowen im Juni 1956, zwei Jahre vor Paulis Tod, dass Neutrinos gemessen werden konnten, zumindest im Prinzip. So weit so gut. Die Lehrmeinung blieb: Neutrinos haben keine Masse und ihre Wechselwirkung mit jeder Art von Materie ist verschwindend gering. Wir werden stündlich von Abermilliarden Neutrinos durchströmt, ohne dass wir davon etwas merken.

Neutronenjagd am Super-Kamiokande

Doch die Jagd nach den Neutrinos war eröffnet. Man war sich einig darüber, dass es drei unterschiedliche Erscheinungsformen der Neutrinos geben müsste: Elektron-Neutrinos, Myon-Neu-

trinos und Tau-Neutrinos. Diese Klassifikation wird im englischen Sprachgebrauch als „flavour“ (= Geschmacksrichtung) apostrophiert. Wir wollen hier von unterschiedlichen Typen reden.

Doch nun zu den Laureaten und ihren Arbeiten. Wegen der geringen Wechselwirkung von Neutronen mit jeder Form der Materie

bedarf es überdimensionaler Detektoren, um überhaupt irgendetwas messen zu können. Beispielhaft sollen hier die Neutronenexperimente am Super-Kamiokande Detektor (siehe Abbildung 1 und 2) in Kamioka, Japan, 250 km nordwestlich von Tokio beschrieben werden, für die Takaaki Kajita, der Leiter des Forschungszentrums, mit dem diesjährigen Nobelpreis für

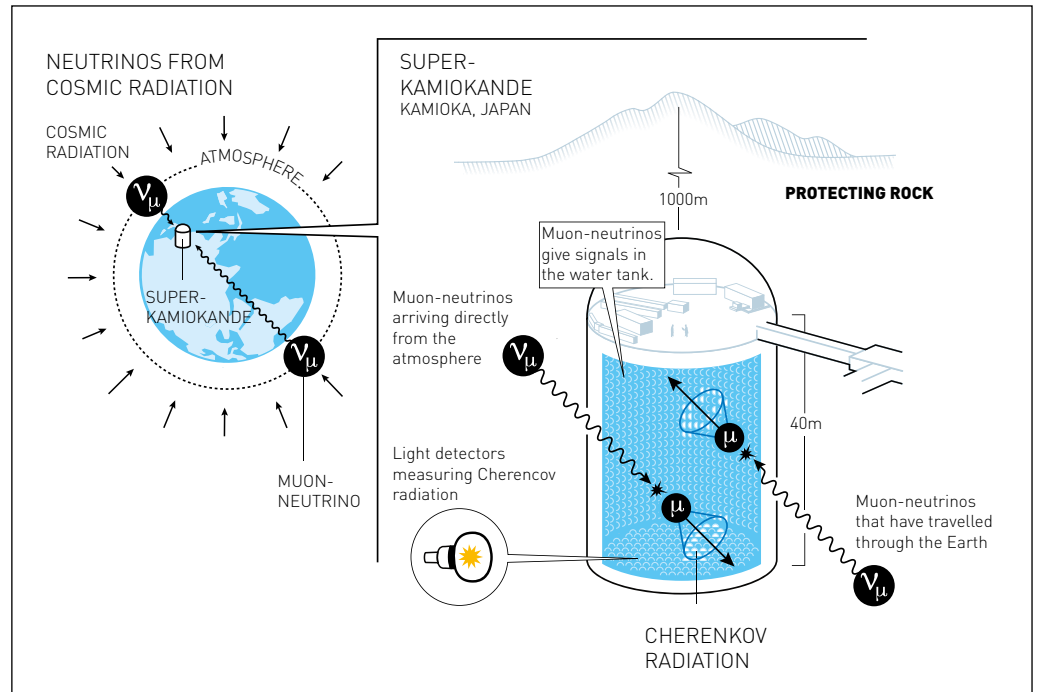


Abb. 1 Super-Kamiokande detektiert atmosphärische Myon-Neutrinos. Wenn ein Neutrino mit einem Wassermolekül im Tank kollidiert, entsteht ein geladenes Teilchen. Dieses erzeugt Cherenkov-Strahlung, die von den Photosensoren an der Innenseite des Tanks registriert wird. (Originalabbildung)

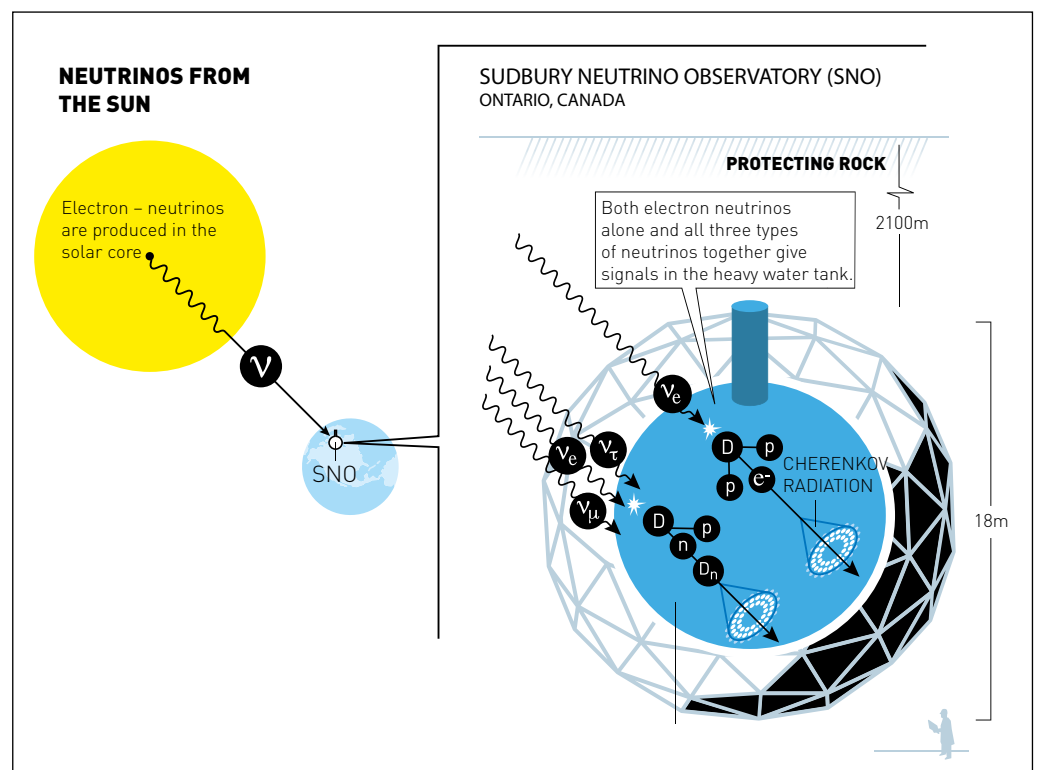


Abb. 2 Aufbau des Sudbury Neutrino Observatory (Originalabbildung)

nobelpreise



Takaaki Kajita, Japanischer Staatsbürger, wurde 1959 in Higashimatsuyama, Japan geboren. Er promovierte 1986 an der Universität Tokio. Er ist Direktor des Instituts für die Erforschung kosmischer Strahlen und Professor an der Universität von Tokio in Kashiwa, Japan.

Foto: © dpa



Arthur B. McDonald, Kanadischer Staatsbürger, wurde 1943 in Sydney, Kanada geboren. Er promovierte 1969 am California Institute of Technology in Pasadena, USA. Er ist emeritierter Professor an der Queen's University in Kingston, Kanada.

Foto: © wikipedia.org

Physik ausgezeichnet wurde. Mitte der 90er-Jahre hatte man dort in einer alten Zinnmine, 1.000m unter der Erdoberfläche, eine riesige Messanlage installiert, die aus einem 40m hohen Tank mit 50.000t hochreinem Wasser besteht, an dessen Innenseite 11.000 Strahlensensoren angebracht sind. Die Installation so tief unter der Erde war notwendig, um jede Fehlerquelle durch andere Teilchen und Strahlungen auszu-

schließen. Nur Neutrinos, in diesem Fall sogenannte Myon-Neutrinos konnten bis zum Wassertank vordringen – und das von allen Seiten, auch von der anderen Seite der Erde, mehr als 12.000km durch das Erdinnere. Die weitaus überwiegende Zahl der Myon-Neutrinos passierte den Tank unbemerkt. In sehr sehr seltenen Fällen jedoch kollidierten die Neutrinos mit einem Elementarteilchen des Wassermoleküls und lösten dadurch einen schwachen kegelförmigen Lichtblitz (die sogenannte Tscherenkow-Strahlung) aus, der von den Lichtsensoren aufgefangen wurde. In den ersten zwei Jahren seit der Inbetriebnahme von Super-Kamiokande wurden etwa 5.000 solche Lichtblitze registriert – also im Mittel sieben pro Tag. Die Auswertung der Lichtblitze erlaubte den Forschern Aussagen darüber zu machen, um welchen Prozess es sich gehandelt hatte und – noch wichtiger – in welcher Richtung sich das auslösende Neutrino bewegt hatte. Die Anlage war nur geeignet, Myon-Neutrinos, die durch kosmische Strahlung in den oberen Schichten der Erdatmosphäre gebildet werden, nachzuweisen. Das Ergebnis der Auswertung war überraschend: Die Zahl der Neutrinos, die von unten den Detektor erreichten, war etwa halb so groß wie die der von oben kommenden Teilchen. Es sollten aber etwa gleich viele sein, denn die kosmische Strahlung ist überall auf der Erde gleich stark. Wo waren die restlichen geblieben? Dass diese irgendwo im Erdinnern hängen geblieben waren, schied als Erklärung aus – viel zu unwahrscheinlich. Die Myon-Neutrinos mussten ihre Eigenschaft (flavour) auf dem langen Weg zum Teil geändert haben und waren zu Tau-Neutrinos geworden. Dieser schon einige Zeit vermutete Prozess, die Neutrino-Oszillation, eine sich periodisch ändernde Eigenschaft der Teilchen war nachgewiesen. Das hatte nachhaltige Konsequenzen: Von der Theorie wurde vorausgesagt, dass eine Neutrino-Oszillation nur stattfinden kann, wenn die Teilchen eine endliche Masse haben. Das bis dahin geltende Konzept der masselosen Neutrinos war gekippt. Wie groß diese Massen der Neutrinos sind, liegt weiter im Dunkeln – sicher mehr als eine Million mal kleiner als die Masse des Elektrons.

Neutrinos von der Sonne

Die Ergebnisse der Forschergruppe um Takaaki Kajita wurden erstmals 1998 veröffentlicht. Kurz darauf (2001-2002) wurden die Ergebnisse der Gruppe um Arthur B. McDonald vom Sudbury Neutrino Observatory (SNO, siehe Abb. 2) in Kanada bekannt. Die Forscher hatten Elektron-Neutrinos, die aus dem Innern der Sonne stam-

men, untersucht und festgestellt, dass nur ein Drittel der zu erwarteten Elektron-Neutrinos gemessen werden konnte. Wie schwierig diese Messungen sind, mögen folgende Zahlen belegen: Etwa 60 Milliarden Neutrinos pro Quadratcentimeter erreichen die Erde – von der Sonne kommend – in jeder Sekunde – die SNO-Wissenschaftler konnten in den ersten beiden Jahren des Betriebs lediglich drei Elektron-Neutrinos pro Tag nachweisen. Das SNO hat jedoch eine Besonderheit: Der Kern der Anlage, 2.100m unter der Oberfläche besteht aus einem kugelförmigen Tank, gefüllt mit 1.000t ultrareinem schweren Wasser und 9.500 Lichtdetektoren an den Wänden ausgestattet. Wegen des Deuteriums als Stoßpartner für die Neutrinos konnten zwei unterschiedliche Elementarprozesse registriert werden. Der erste, nur auslösbar durch Elektron-Neutrinos, beruht auf Zerfall des Deuterons in zwei Protonen, der zweite, der durch jedes von den drei Neutrinos ausgelöst werden kann, basiert auf dem Zerfall in ein Proton und ein Neutron. Nun zeigte sich, dass die Zahl der über den zweiten Prozess gemessenen Lichtblitze der zu erwartenden Anzahl entsprach. Die Folgerung: Zwei Drittel der Elektron-Neutrinos hatten auf dem Weg von der Sonne zur Erde ihren Typus geändert und waren zu Myon-Neutrinos oder Tau-Neutrinos geworden. Ein weiterer Beweis für die Neutrino-Oszillationen.

Die Tür zu einer neuen Physik

Viele der bisher geltenden Vorstellungen über das, was die Welt im Innern zusammenhält (Johann Wolfgang von Goethe, Faust 1), beruhen unter anderem darauf, dass Neutrinos keine Masse besitzen. Mit dem Nachweis der Neutronenmasse müssen die Standardtheorien über den Aufbau der Materie neu entwickelt werden. Viele Schlüsselfragen über die Natur der Neutrinos müssen geklärt werden, bevor eine neue Standardtheorie entwickelt werden kann. Dafür sind neue Experimente notwendig. In Japan arbeitet man bereits im Rahmen einer internationalen Kooperation daran, einen neuen gigantischen Detektor, den Hyper-Kamiokande zu bauen, der in zehn Jahren seine Untersuchungen aufnehmen soll. Hyper-Kamiokande besteht aus zwei zylindrischen Tanks von 48m Höhe und 250m Länge. Das Volumen ist 20-mal größer als das von Super-Kamiokande und enthält 99000 ultrahoch sensitive Photosensoren, um das schwache Tscherenkow-Licht im Wasser zu detektieren. Die Zukunft der Neutronenforschung kann kommen.

Grafiken: © www.nobelprize.org

Chemie 2015

Der Werkzeugkasten der Zellen für die Reparatur von DNA

Wie die Königliche Akademie der Wissenschaften in Stockholm am 7. Oktober dieses Jahres verkündete, teilen sich in diesem Jahr den Nobelpreis für Chemie drei Wissenschaftler: Tomas Lindahl, Paul Modrich und Aziz Sancar für ihre Arbeiten zur Aufklärung der molekularen Mechanismen der Reparatur von DNA-Schädigungen und die Sicherung der genetischen Information. Die Arbeiten der ausgezeichneten Wissenschaftler liefern fundamentale Kenntnisse darüber, wie lebende Zellen funktionieren, Kenntnisse, die etwa zur Entwicklung neuer Krebsbehandlungsmethoden führen können. Die Preisträger haben damit voll den im Testament vom Preisstifter Alfred Nobel formulierten Bedingungen für die Zuerkennung des Preises (die allerdings später modifiziert worden sind) entsprochen. Der Preis ist mit 8 Mio. Schwedischen Kronen (etwa 850.000 Euro) dotiert und wird zu einem Drittel an jeden der Preisträger vergeben.

Unsere DNA wird jeden Tag etwa durch UV-Strahlen, durch freie Radikale und andere krebserzeugende Substanzen geschädigt, aber auch ohne externe Einflüsse ist das DNA-Molekül von Natur aus instabil. Täglich passieren Tausende von spontanen Änderungen in unseren Genen. Darüber hinaus treten jede Menge Defekte bei der Zellteilung (siehe Abb. 1) auf – ein Prozess, der jeden Tag millionenfach im menschlichen Körper stattfindet. Trotzdem ist die in den Genen gespeicherte Information bemerkenswert stabil. Der Grund dafür, dass unser genetisches Material nicht in kurzer Zeit im chemischen Chaos endet, besteht darin, dass eine ganze Schar von Molekülen in der Zelle kontinuierlich nach Fehlern in der DNA sucht und diese Fehler dann auch repariert. Die ausgezeichneten Laureaten haben etliche von diesen Reparaturmechanismen auf molekularer Ebene aufgeklärt.

Zu den Arbeiten der Laureaten:

DNA-Reparatur durch Ausschneidung von Basen

Bis in die frühen 70er-Jahre galt die DNA als ein extrem stabiles Molekül. Tomas Lindal demonstrierte als Erster, dass es damit nicht weither war. Er wies nach, dass der Träger der Erbinformation in einem Zeitfenster zerfällt, was die Entwicklung von Leben auf der Erde unmöglich macht. Bevor sich ein Organismus entwickeln könnte, sollte die dafür notwendige Informationsübertragung im Chaos enden. Das war aber offensichtlich nicht der Fall. Diese Einsicht führte bei Lindahl zur Entdeckung einer molekularen Maschinerie der DNA-Reparatur durch Ausschneidung von Basen (base excision repair), die andauernd dem Kollaps der DNA entgegenwirkt (siehe Abb. 2).

DNA-Reparatur durch Ausschneidung von Nukleotiden

Aziz Sancar entwickelte eine andere Methode, die DNA-Reparatur durch Ausschneidung von Nukleotiden (nucleotide excision repair, siehe Abb. 3), ein Mechanismus, der von Zellen genutzt wird, um UV-Schädigungen von DNA-Material zu beseitigen. Menschen, die mit einem Defekt dieses Reparatursystems geboren werden, erkranken nach ausgiebigem Sonnenbaden häufig an Hautkrebs. Die Zelle benutzt diesen Reparaturmechanismus nicht nur bei Strahlenschädigung. Er wird auch wirksam bei Schädigungen, die durch mutationsauslösende Substanzen hervorgerufen werden oder die noch andere Ursachen haben.

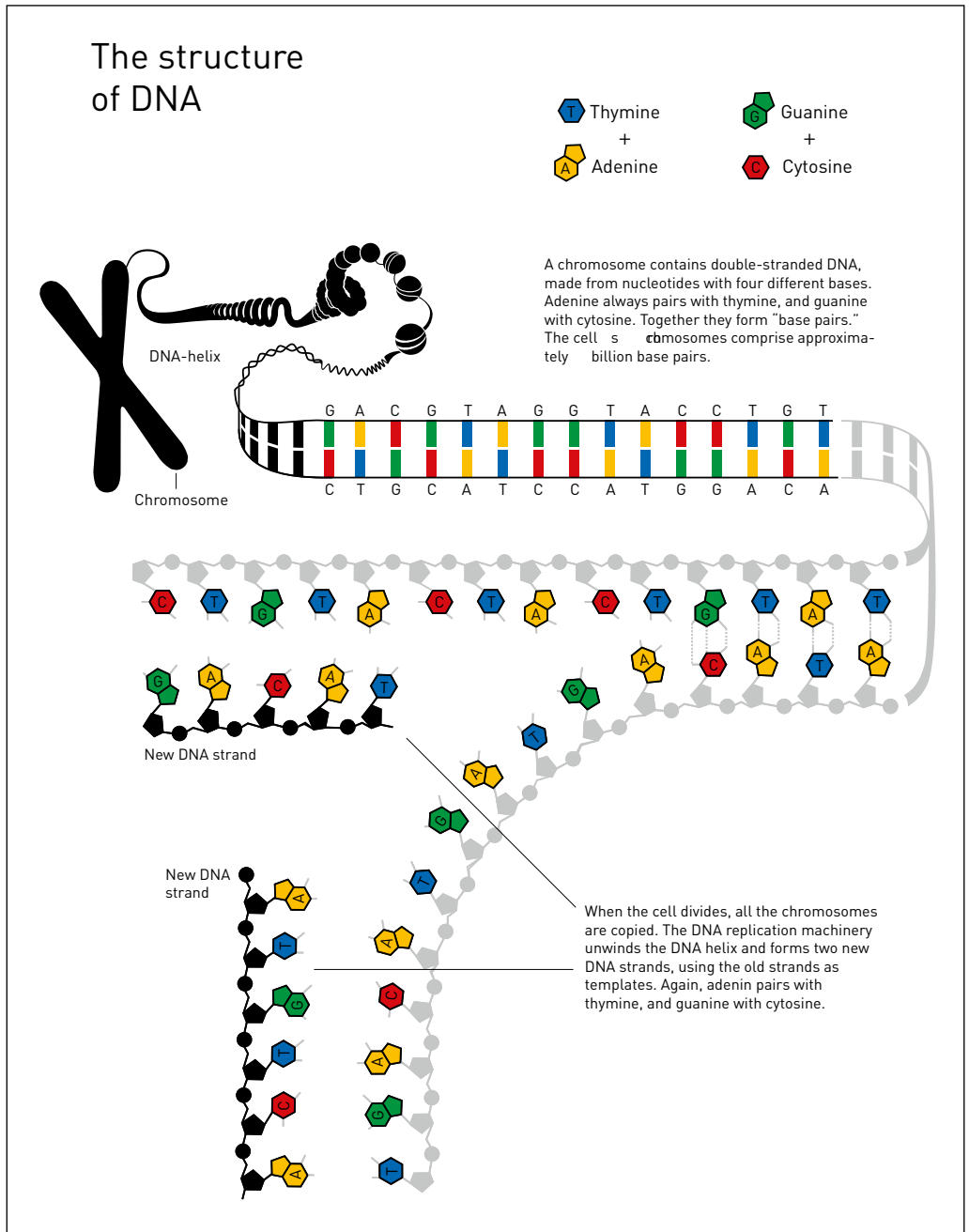


Abb. 1 DNA-Replikation

(Originalabbildung)

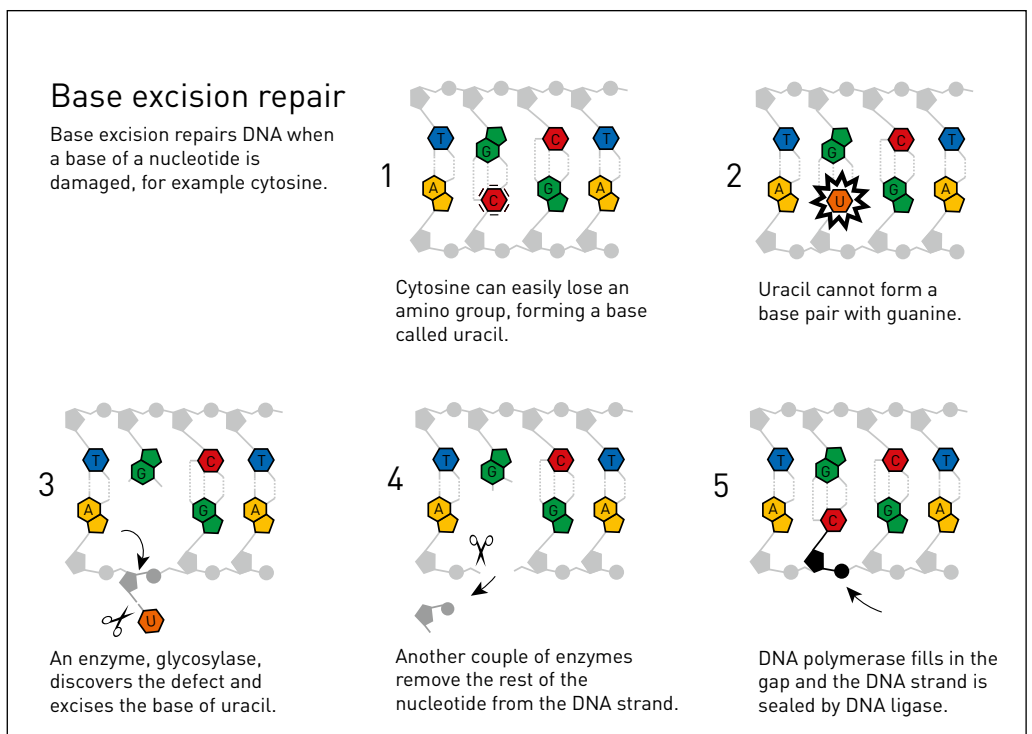


Abb. 2 Reparatur durch Ausschneidung von Basen

(Originalabbildung)

nobelpreise

Reparatur von Fehlpaarungen

Paul Modrich hat vor Augen geführt, dass die Zelle auch in der Lage ist, Fehler zu korrigieren, die bei der Replikation von DNA-Doppelhelices während der Zellteilung auftreten. Der Mechanismus – die Reparatur von Fehlpaarungen von Nukleotiden (mismatch repair, siehe Abb. 4) – reduziert die Fehlerfrequenz um den Faktor

1.000. Es ist bekannt, dass angeborene Fehlpaarungen z.B. zu Veränderung der Erbanlagen, aber zu Darmkrebs führen können.

→ JB

Grafiken: © www.nobelprize.org



Tomas Lindahl, schwedischer Staatsbürger, wurde 1938 in Stockholm, Schweden geboren. Er promovierte 1967 am Karolinska Institut in Stockholm. Von 1978 bis 1982 war er Professor für Medizinische und Physiologische Chemie an der Universität Gothenburg. Heute ist er emeritierter Leiter am Francis Crick Institut und emeritierter Direktor von Cancer Research UK am Clare Hall Laboratorium in Herfordshire, UK.

Foto: © dpa

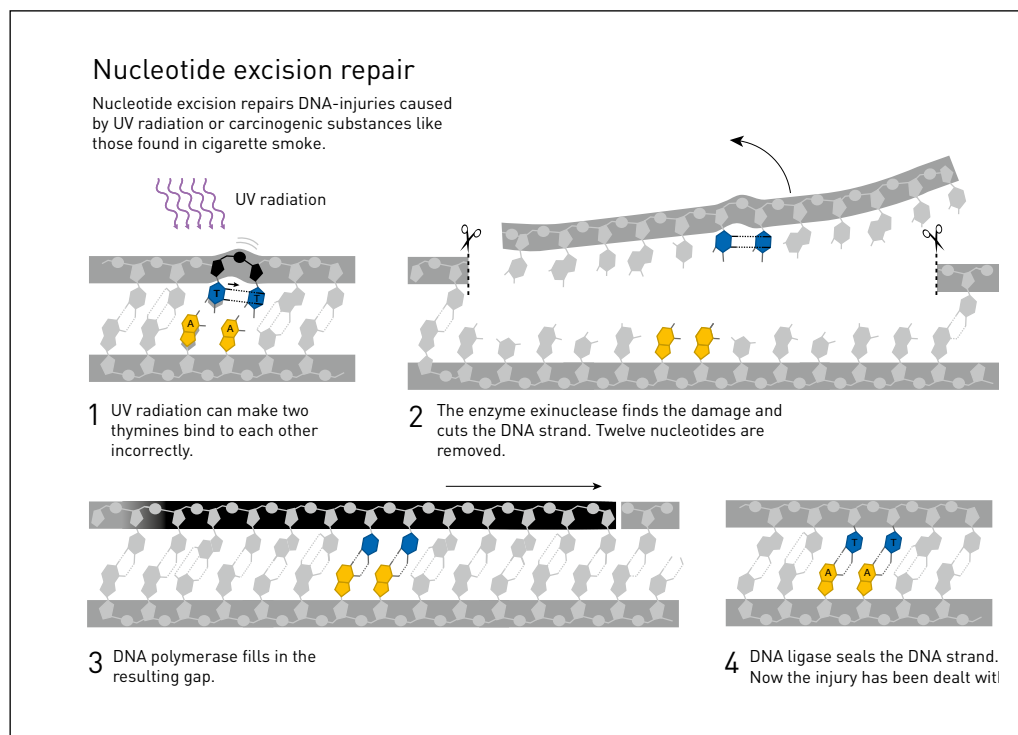


Abb. 3 DNA-Reparatur durch Ausschneidung von Nucleotiden

(Originalabbildung)



Paul Modrich, US-amerikanischer Staatsbürger, wurde 1946 geboren. Er promovierte 1973 an der Stanford University in Stanford, CA, USA. Er forscht jetzt am Howard Hughes Medical Institute und ist James B. Duke Professor für Biochemie und Biophysik an der School of Medicine der Duke University in Durham, NC, USA.

Foto: © dpa

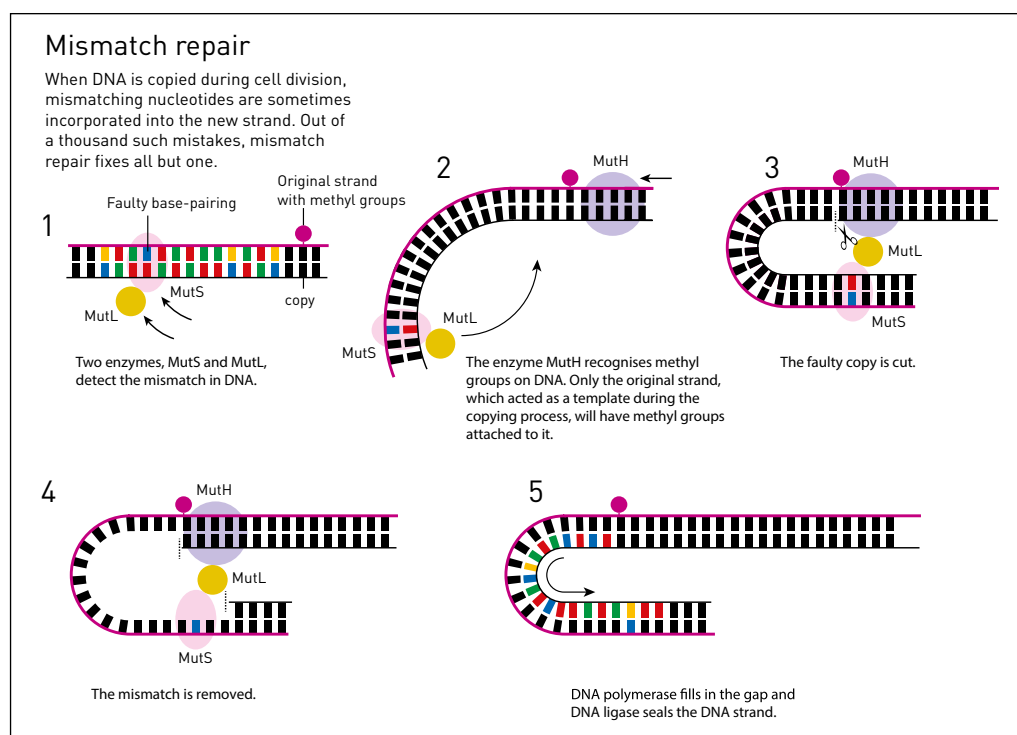


Abb. 4 Reparatur von Fehlpaarungen in der DNA

(Originalabbildung)



Aziz Sancar, US-amerikanischer und türkischer Staatsbürger, wurde 1946 in Savur, Türkei geboren. Er promovierte 1977 an der University of Texas, Dallas, TX, USA. Er ist jetzt Graham Kenan Professor für Biophysik und Biochemie an der School of Medicine der University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA.

Foto: © dpa

In dieser Ausgabe 09.15 von labor&more finden Sie Artikel zum Thema Antibiotika-Resistenzen. Wir haben daher auf den folgenden zwei Seiten Informationen zusammengestellt, die wir als weiterführende Quellen empfehlen wollen.

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)

Viele Krankenhausinfektionen werden durch Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus-Stämme – kurz MRSA genannt – verursacht. Staphylokokken sind häufig vorkommende Bakterien, die insbesondere die Haut und Schleimhäute besiedeln. Die Besonderheit von MRSA-Stämmen ist jedoch, dass sie gegen das Antibiotikum Methicillin resistent sind.

MRSA-Stämme traten erstmals vor 50 Jahren während der klinischen Erprobung des Antibiotikums Methicillin zunächst in England, in den nachfolgenden Jahrzehnten auch weltweit, auf. Bis in die 1990er Jahre waren davon nahezu ausschließlich Krankenhäuser betroffen. MRSA-Stämme wurden dort zunehmend zu einem Problem, da sie nicht nur gegen Methicillin und alle anderen Antibiotika in der Klasse der beta-Laktam-Antibiotika, der wichtigsten Antibiotikaklasse für die Behandlung von Staphylokokken-Infektionen, resistent sind sondern oft auch resistent gegen weitere Antibiotikaklassen geworden sind (Mehrfachresistenz).

Seit dem Auftreten von Infektionen mit MRSA auch außerhalb von Krankenhäusern Mitte der

1990ziger Jahre sowie bei Nutztieren seit 2005 wird zwischen den mit dem Krankenhaus assoziierten MRSA (hospital acquired, ha-MRSA), mit dem ambulanten Bereich assoziierten MRSA (community acquired, ca-MRSA) und mit der Tiermast assoziierten MRSA (livestock associated, la-MRSA) unterschieden. ha-MRSA können im Krankenhaus erworben werden und erst nach Entlassung als Besiedler oder Infektionserreger in Erscheinung treten. Für das Auftreten von ha-MRSA gibt es bekannte Risikofaktoren wie z.B. vorausgehende längere Krankenhausaufenthalte, Behandlung in Intensivpflegeeinheiten oder eine Antibiotikabehandlung. ca-MRSA treten unabhängig von diesen Risikofaktoren auf.

Nachdem der Anteil von MRSA an Staphylococcus aureus seit 2004 bei 20–21% lag, nimmt die MRSA-Rate seit 2011 ab und lag 2013 bei 12,8%. Im europäischen Vergleich entspricht dies dem unteren Durchschnittswert.

Quelle: <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/krankenhausinfektionen/die-wichtigsten-begriffe.html>

Bild: © istockphoto.com | Tsekbmister

ESBL-bildende gram-negative Bakterien

Vor mehr als 30 Jahren wurden die Antibiotika der Klasse der Cephalosporine der dritten Generation eingeführt. Inzwischen haben sich gegenüber diesen Antibiotika besonders problematische Resistenzen entwickelt, da die Erreger aufgrund einer Genveränderung die Fähigkeit erhielten, diverse Antibiotika-spaltende Enzyme mit erweitertem Wirkspektrum (Extended-Spectrum Beta-Lactamasen - ESBL) zu bilden. In den letzten Jahren haben nosokomiale Infektionen durch Darmbakterien wie Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae mit Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten und der vierten Generation weltweit deutlich zugenommen.

Neben der Cephalosporinresistenz gewinnen Carbapenem-resistente gram-negative Erreger immer mehr an Bedeutung. Häufigste Ursache dieser Resistenz ist die Bildung von Carbapenem-spaltenden Enzymen, welche zumeist auch alle Antibiotika der Klasse der Penicilline und Cephalosporine spalten können. Infektionen mit diesen Erregern sind oft nur noch mit dem Antibiotikum Colistin erfolgreich behandelbar.

Quelle: <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/krankenhausinfektionen/die-wichtigsten-begriffe.html>

Bild: © istockphoto.com | bertos

Antibiotika und Alkohol

Ein allgemeines Alkoholverbot während einer Antibiotikatherapie ist falsch. Viele Präparate vertragen sich gut mit Alkohol. Bei einigen besteht jedoch das Risiko einer verminderten Wirksamkeit durch die Kombination mit Bier, Wein und Co. Nur bei der Einnahme von Metronidazol, Tinidazol und einigen Cephalosporinen darf kein Alkohol getrunken werden. Das gilt auch für Patienten, die Antibiotika nehmen und unter chronischen Leber- oder Nierenschäden leiden. Die Kombination mit Alkohol kann in diesen Fällen akut lebensbedrohlich sein. Im Zweifelsfall sollte Rücksprache mit dem behandelnden Arzt gehalten werden.

Man sollte auch wissen, was beim Trinken zu erwarten ist:

- ▶ Geringe Mengen wirken euphorisierend, enthemmend und anregend.
- ▶ Ab 0,5 Promille lassen Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit nach.
- ▶ Ab 0,8 Promille ist die Wahrnehmung beeinträchtigt, die Reaktionszeit stark verlängert und die Bewegungskoordination beginnt schlechter zu werden.
- ▶ Ab 1 Promille beginnt der sogenannte Rauschzustand mit Verwirrtheit, Sprach- und Orientierungsstörungen sowie Selbstüberschätzung.
- ▶ Ab 2 Promille zeigen sich ausgeprägte Gleichgewichts-, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen
- ▶ und ab 3 Promille beginnt das Bewusstsein einzutrüben. Außerdem ist die Atmung beeinträchtigt.
- ▶ Ab 4 Promille besteht die Gefahr, in ein Koma zu fallen und das Risiko eines Organversagens.

Quelle - www.dred.com

Bild: © istockphoto.com | William Attard McCarthy

EurSafety-Health-Net und MRSA-Net

Euregionales Netzwerk-Portal für Patientensicherheit und Infektionsschutz

Erreger kennen keine Grenzen – und so muss es daher auch beim Infektionsschutz sein. Deshalb wurde das majeure INTERREG IV A-Projekt „EurSafety Health-net – Euregionales Netzwerk für Patientensicherheit und Infektionsschutz“ ins Leben gerufen.

Die Themen Patientensicherheit und Schutz vor Infektionen sind mir seit vielen Jahren ein persönliches Anliegen. Nachdem Studien Ende der 90er Jahre zeigten, dass die Prävalenzraten für MRSA in Ländern wie z. B. in den Niederlanden und Dänemark bis zu 20 Mal niedriger sind als in Deutschland, stand für mich fest, dass eine Kooperation mit diesen Ländern in einem Europa der Zukunft unerlässlich ist, um eine Harmonisierung der Versorgungsqualität zu erreichen. Dies ist eine der Grundlagen für die grenzüberschreitende Patientenversorgung. Ein erstes grenzüberschreitendes Präventionsnetzwerk (EUREGIO MRSA-net) wurde im Jahr 2005 in der Region Twente-Münsterland gegründet.

Im Jahr 2009 kam der Startschuss für das aktuelle EurSafety-Projekt. Hierbei wird neben einer Ausweitung der erfolgreichen Erfahrungen auf das gesamte deutsch-niederländische Grenzgebiet, vor allem auch grenzüberschreitendes Wissen geschaffen und die Kommunikation, Aufklärung und Fortbildung zum Thema Infektionsprävention gefördert. Di-

es ist von größter Bedeutung, weil neben MRSA, auch andere Infektionserreger, wie ESBL, VRE, aber auch Noroviren, Hepatitis E oder EHEC eine immer größere Rolle spielen. Es hat sich gezeigt, dass die Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen Infektionsschutz die konsequente Zusammenarbeit aller Teilnehmer an der Patientenversorgung ist, und zwar eine Zusammenarbeit, die über die Grenzen der einzelnen Institutionen und Länder hinausreicht. Nur so ist es möglich, der Ausbreitung von Infektionskrankheiten effektiv entgegenzuwirken.

Einzelne Institutionen oder Sektoren im Gesundheitswesen können die Problematik nicht alleine bewältigen, eine Vernetzung ist daher unumgänglich. Die zunehmende Mobilität von Menschen – und damit auch von Patienten und medizinischem Personal – in Europa macht auch grenzüberschreitende Netzwerke dringend erforderlich. Ein solches grenz- und institutions- und sektorenübergreifendes Netzwerk ist EurSafety Health-net, dessen Hauptziel die Stärkung der Patientensicherheit und der Schutz vor Infektionen ist. Das Erfolgsrezept liegt darin, dass hierfür immer wieder Grenzen überschritten werden müssen. Grenzen zwischen Ländern, Bundesländern, Kreisen, Institutionen, Sektoren und letztendlich auch zwischen Berufsgruppen.

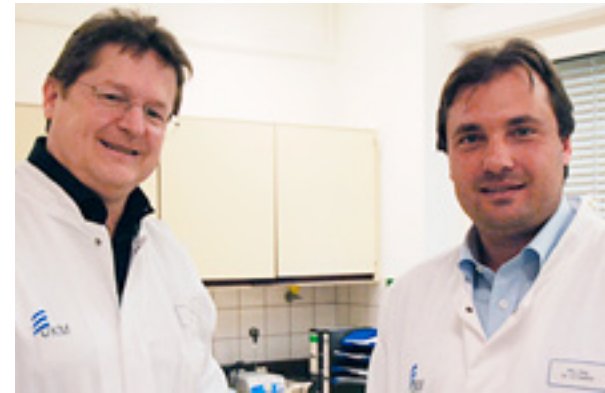
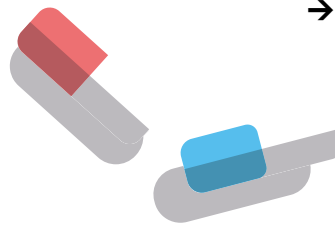
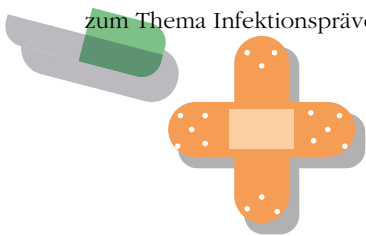


Bild: Prof. Dr. Andreas Voss (Canisius-Wilhelma Krankenhaus Nijmegen, L.) und Privatdozent Dr. Alexander Friedrich (Institut für Hygiene des Universitätsklinikums Münster, UKM)
Foto: UKM/PR

Alle Koordinatoren, Partner und Teilnehmer im EurSafety Health-net leisten ihren wertvollen Beitrag zur erfolgreichen Entwicklung des Projektes. Durch die enge Kooperation über alle genannten Grenzen hinweg wird die Patientensicherheit in der Grenzregion nachhaltig gestärkt und damit beispielhaft für andere Regionen in Europa ein Beitrag geleistet werden für die Stärkung der Qualität in der Gesundheitsversorgung. Mit diesem gemeinsamen Ziel vor Augen, bauen wir mit an der Zukunft Europas.

Prof. Dr. Alex W. Friedrich, (Projektleiter)
→ <http://www.eursafety.eu/>



**Dr. K. Hollborn
& Söhne GmbH & Co KG**



Seit 1880

Brahestraße 13 • 04347 Leipzig
Tel.: 0341 / 2 33 44 05 • Fax: 2 33 44 06
www.hollborn.de • info@hollborn.de

Reagenz- und Farbstofflösungen

• für die Mikroskopie und Zelldiagnostik • für naturwissenschaftliche Bereiche
Auch Sonderanfertigungen

antibiotikaresiste



Grenzübergreifende Herausforderung

Schutz vor behandlungsassoziierten Infektionen durch interventionelle Infektionsprävention

Prof. Dr. Alexander W. Friedrich
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsprävention,
Universitätsklinikum Groningen, Niederlande

Die moderne, hoch entwickelte Medizin der Intensivtherapie, Chirurgie, Onkologie und Transplantationen wäre nicht möglich ohne den Einsatz wirksamer Antibiotika. Eine Welt ohne wirksame Antibiotika hätte dramatische Folgen für die Gesundheitsversorgung, zudem bei einer noch alternden Bevölkerung.

Antibiotikaresistenzen: Herausforderung in den kommenden 20 Jahren

In den vergangenen Jahren hat daher das Thema Antibiotikaresistenzen und deren Prävention zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der Bericht von O'Neil [1] veranschaulicht, dass bei unverändertem Bewusstsein im Umgang mit besonders resistenten Mikroorganismen (BRMO) in den kommenden Jahrzehnten die zusätzlichen Todesfälle durch nicht mehr behandelbare Infektionen höher sein könnten als bei Tumorerkrankungen.

Hintergrund

Vor allem die sogenannten „Big5“, besonders resistenter Erreger (MRSA, VRE, 3MRGN, 4MRGN, C. difficile), verbreiten sich in Einrichtungen des Gesundheitswesens weltweit. Diese Erreger haben die Besonderheit, bei Patienten behandlungsassoziierte Infektionen zu verursachen, die aufgrund der Antibiotikaresistenz nur stark eingeschränkt behandelbar und trotz Standardhygienemaßnahmen in Gesundheitseinrichtungen übertragbar sind. Zur Vermeidung der Übertragung sind dann auch erweiterte Hygienemaßnahmen erforderlich. Zur Entscheidung, wann erweiterte Maßnahmen umgesetzt werden müssen, ist die Identifizierung von Trägern mittels mikrobiologischer Vorsorgeuntersuchung (Screening) erforderlich.

Voneinander lernen – Unterschiede in Europa

In den Jahren 2009/2010 kamen in Deutschland bis zu 34-mal mehr MRSA-Sepsisfälle vor als in den Niederlanden [2]. In den vergangenen Jahren haben sich – nicht zuletzt aufgrund zahlreicher Präventionsanstrengungen – die MRSA-Raten in vielen europäischen Ländern verringert, in Deutschland ist der Anteil von MRSA an S. Aureus-Blutkulturnachweisen von über 20% auf ca. 12% (2013) gefallen, in den Niederlanden ist die Rate konstant bei unter 1% [3] geblieben. Besorgniserregend hingegen ist die weltweite Zunahme von multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN). Sogenannte 4MRGN, die gegen die meisten therapeutisch einsetzbaren Antibiotika resistent sind, verursachen in Deutschland, Frankreich, Süditalien und Griechenland mittlerweile (inter)regionale Ausbrüche, während sie hingegen in Island, Dänemark, Schweden, Norwegen und den Niederlanden bisher nicht oder lediglich sporadisch auftreten und häufig auf einen Import aus dem Ausland (z. B. Patientenrücktransport aus dem Urlaub) zurückzuführen sind [4]. Das Präventionsziel besteht bei 4MRGN nicht darin, den unvermeidbaren

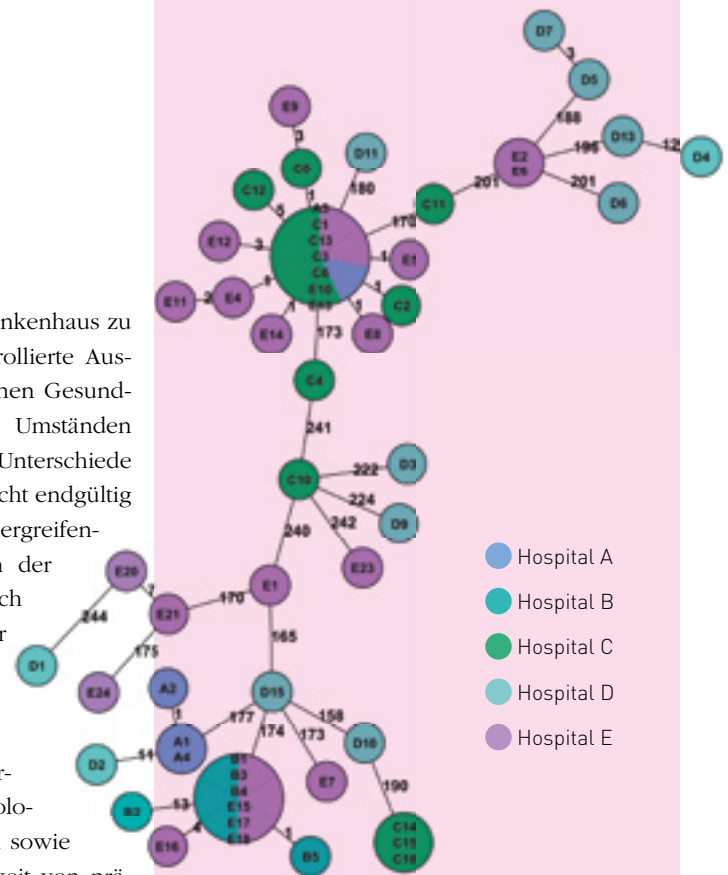
Import aus dem ausländischen Krankenhaus zu verhindern, sondern eine unkontrollierte Ausbreitung von 4MRGN in den eigenen Gesundheitseinrichtungen unter keinen Umständen zuzulassen. Der Grund für die Unterschiede zwischen den Ländern ist bisher nicht endgültig identifiziert und Teil der grenzübergreifenden Untersuchungen im Rahmen der Euregioprojekte. Es zeigt sich jedoch bereits heute, dass nicht nur der Unterschied im Einsatz von Antibiotika und die Umsetzung von Krankenhaushygiene relevant zu sein scheint, sondern auch die Verfügbarkeit von klinischen Mikrobiologen bzw. Krankenhaushygienikern sowie Infektiologen vor Ort, die Häufigkeit von präventiven mikrobiologischen Untersuchungen, das Verhältnis Patienten zu Personal sowie andere Strukturparameter (z. B. Häufigkeit von medizinischen Eingriffen, Anzahl und Vernetzung von Gesundheitseinrichtungen).

Infektions- und Resistenzprävention

Ein wichtiger Schwerpunkt der Krankenhaushygiene ist die Infektionsprävention. Dennoch ist bekannt, dass nicht jede behandlungsassoziierte Infektion auch verhinderbar ist. Selbstverständlich gilt es zwar Vermeidbares zu vermeiden, andererseits lassen sich bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen und invasiver Behandlung (z. B. Beatmung, Operation) Infektionen nicht ohne Weiteres verhindern. In den Vordergrund rückt daher die Resistenzprävention, die den Erhalt der adäquaten Behandlungsoption – auch bei unvermeidbaren – Infektionen zum Ziel hat. Die Resistenzprävention setzt an drei Stellen an: i.) die frühzeitige Identifizierung von Trägern von BRMO durch mikrobiologische Diagnostik, um erweiterte Maßnahmen treffen zu können, ii.) die eigentliche Vermeidung der Übertragung von BRMO durch Umsetzung dieser erweiterten Hygienemaßnahmen (z. B. Hände- und Oberflächendesinfektion, angepasste, ggf. isolierte Pflegemaßnahmen) und iii.) die optimale Behandlung von Patienten mit Antibiotika zur prinzipiellen Reduktion des Antibiotikaselektionsdrucks, um die Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen zu reduzieren.

Prävention im regionalen Versorgungsnetzwerk

Vergleichende Analysen, die wir im Rahmen der deutsch-niederländischen Zusammenarbeit (www.eursafety.eu) durchgeführt haben, konnten zeigen, dass ganz bestimmte Erregersubtypen



- Distance based on columns from S. marcescens MLST + 275 targets WW4 (275)
- Comparison Table definition: Serratia marcescens MLST + core genome
- Comparison Table created: 11-sep-2015 14:05
- Task Templates: S. marcescens MLST + 275 targets WW4

Abb. Regionale Ausbruchsanalyse mittels Whole-Genome-Sequencing von 55 klinischen *Serratia marcescens*-Isolaten bei Patienten in fünf regionalen Krankenhäusern. Die Analyse zeigt mindestens zwei Ausbruchscluster, in die zwei bzw. drei Krankenhäuser involviert sind. Maßnahmen zur Eindämmung solcher Ausbrüche müssen daher regional koordiniert werden und die jeweils am Ausbruch beteiligten Krankenhäuser einschließen. Ein Beispiel, wie die Next-Generation-Sequenzierungs-Technologie und moderne Netzwerkanalyse zum Schutz von Patienten kombiniert werden können.

nicht nur in einzelnen Krankenhäusern, sondern in Krankenhäusern, Pflegeheimen, Reha-Einrichtungen und in Arztpraxen in der gesamten Region vorkommen. Manche Erregersubtypen zeigen eine regionale, andere eine nationale oder sogar internationale Ausbreitungsdynamik. Dies lässt sich am besten anhand der Analyse der Patientenbewegungen innerhalb von Einrichtungen, aber vor allem zwischen Einrichtungen im Gesundheitswesen darstellen. Patientenverlegungen erfolgen in berechenbaren Versorgungsregionen. Krankenhäuser zeigen „Verwandtschaft“ miteinander auf Basis der gemeinsamen Patientenversorgung. In Analysen in den Niederlanden [5] und der niederländisch-deutschen Grenzregion konnten wir zeigen, dass Krankenhäuser in einem gemeinsamen Versorgungsnetzwerk zusammenhängen [6] und die Ausbreitung von BRMO ihren Trägern folgend innerhalb dieser Versorgungsnetzwerke erfolgt. Interventionen zur Vermeidung einer Ausbreitung



Alexander W. Friedrich, Jg. 1971, studierte Humanmedizin an den Universitäten Würzburg, Coimbra (1992/93) und Rom (1996/97), 1998 erfolgte die Approbation als Arzt sowie die Promotion am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg. 2004 erlangte er den Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie. 2006 habilitierte er sich für das Fach „Hygiene und Mikrobiologie“ an der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms Universität Münster, wo er bis 2010 Oberarzt am Institut für Hygiene war. 2011 wurde er auf den Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsprävention an der Rijksuniversiteit Groningen berufen und ist Direktor des gleichnamigen Instituts am Universitair Medisch Centrum Groningen, Niederlande. Alexander Friedrich ist seit 2005 Projektleiter des EUREGIO-Projektes MRSA-net und seit 2009 Projektleiter des EUREGIO-Projektes EurSafety Health-net zur grenzüberschreitenden Zusammenarbeit für Patientensicherheit und Infektionsprävention. Er ist Experte auf dem Gebiet der Infektions- und Krankenhaushygiene und beschäftigt sich seit Jahren intensiv mit der euregionalen und der Prävention von Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger. Für seine Arbeiten wurde er mehrfach ausgezeichnet, u.a. mit dem Hygiene-Preis der Rudolf Schülke Stiftung (2009), dem Robert-Koch-Förderpreis (2010) und der Johann-Peter-Frank-Medaille des BVÖGD für besondere Verdienste um das öffentliche Gesundheitswesen in Deutschland.

müssen sich daher auch am Risikoprofil des Versorgungsnetzwerkes orientieren. Vor allem die „Hub“-Krankenhäuser einer Region haben den größten Einfluss auf Ausbreitung von BRMO. Diese „Hubs“ sind jedoch nicht automatisch die größten Krankenhäuser einer Region. Auch kleinere Häuser mit entsprechender Spezialisierung und viel Patientenverlegungen zu anderen Krankenhäusern können zu einem „Hub“ werden.

Systemepidemiologie

Um die Ausbreitung von BRMO in Krankenhäusern und anderen Gesundheitseinrichtungen zu verstehen, benötigt man neben den klassischen epidemiologischen Daten (Zeit, Person, Ort) vor allem mikrobiologische Daten (Spezies, Subspezies und Genotyp). Erst hiermit ist die epidemiologische Analyse ausreichend auflösend, um krankensepidemiologische Schlussfolgerungen ziehen und Interventionen erfolgreich umsetzen zu können. Hierfür werden mittlerweile erfolgreich Verfahren wie Next-Generation-Sequencing und Whole-Genome-Sequencing in der interventionellen Krankenhaushygiene eingesetzt [7, 8]. Sie dienen der Verwandtschaftsanalyse von Erregern, die bei Patienten nachgewiesen wurden, um Übertragungswege zu erkennen und gezielte Interventionen zur Verhinderung einer Weiterverbreitung zu unterstützen. Voraussetzung hierfür ist, dass diese Analysen in Realtime erfolgen können und zur Standardanalyse beim Nachweis einer Infektion oder das gehäufte Auftreten von Erregern aus der Gruppe der BRMO gehören. Durch vergleichende isolatspezifische Analyse des Core-Genoms kann der situationsbezogene

Stammbaum der Erreger rekonstruiert werden. In Kombination mit den epidemiologischen und klinischen Daten leiten sich daraus Ausbreitungsdynamik und -muster der Erreger ab. Die Analyse von Ausbruchisolaten aus verschiedenen Einrichtungen, die miteinander Patienten austauschen, zeigen dann auch identische Erreger-Genotypen. Die Abbildung zeigt eine krankenhaushygienische Erregertypisierung mittels Whole-Genome-Sequencing von 55 Patientenisolaten (nummerierte Kreise) aus fünf Krankenhäusern (A-E) einer Region. Miteinander identische Erregerisolate sind in einem Kreis zusammengefasst. Die Analyse zeigt zwei Ausbrüche (große Kreise), an denen jeweils zwei bzw. drei unterschiedliche Krankenhäuser beteiligt waren – sozusagen als biologische Bestätigung für die regionale Netzwerkanalyse.

Konsequenzen für die Krankenhaushygiene

Aufgrund dieser Erkenntnisse wäre der logische Schritt, eine Analyse des Verlegernetzwerkes für die gesamte Bundesrepublik durchzuführen und für jedes Krankenhaus ein Risikoprofil festzulegen. Krankenhäuser einer Versorgungsregion wären dann in der Lage eine gemeinsame regionale Infektions- und Resistenzprävention zu implementieren. Die Erfassung von BRMO sowie die Interventionsmaßnahmen würden regional abgestimmt werden. Letztendlich bedeutet das die Weiterentwicklung der bisher schon bestehenden regionalen MRE-Netzwerke in Deutschland zu echten regionalen Comprehensive- Infektionszentren mit entsprechender regionaler Struktur und zusätzlicher Finanzierung. Als Beispiel könnte hier der niederländische Systemzuschlag für Prävention von Antibiotikaresistenzen dienen, mit dem das Gesundheitsministerium zusätzliche Mittel für die regionale und einrichtungsübergreifende Zusammenarbeit außerbudgetär zur Verfügung stellt [9]. Dies in der Erkenntnis, dass die regionale BRMO-Prävention durch die regulären Finanzierungsstrukturen des Gesundheitswesens nicht ausreichend finanziert wird oder sogar einem regionalen Ansatz im Wege steht. Dieser systemepidemiologische Ansatz regionaler Netzwerke scheint bisher die effizienteste Form der präventiven Zusammenarbeit zu sein und hat die größte Chance, kontinuierlich importierte BRMO – allen voran 4MRGN – an der Ausbreitung in und zwischen Krankenhäusern zu verhindern. Es besteht noch die Aussicht, dafür zu sorgen, dass auch Deutschland noch in zehn Jahren zu den europäischen Ländern gehören wird, die frei von nosokomialen Infektionen mit 4MRGN sind und damit komplexe und höchstentwickelte Medizin in optimaler Behandlungsqualität möglich bleibt.

→ alex.friedrich@umcg.nl

Bild: © istockphoto.com | Voyagerix

Literatur

- [1] O'Neill et al. (2014) *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Future Health and Wealth of Nations*
- [2] van Cleef, B.A. et al. (2012) *Cross border comparison of MRSA bacteraemia between The Netherlands and North Rhine-Westphalia (Germany): a cross-sectional study* PLoS One, 2012; 7(8):e42787, doi: 10.1371/journal.pone.0042787
- [3] EARS-Net database: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
- [4] Glasner, C. et al. (2013) *Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries*. Euro Surveill. 2013 Jul 11; 18(28). pii: 20525
- [5] Donker, T. et al. (2015) *Analysis of patient flows: basis for regional control of antibiotic resistance*. Ned Tijdschr Geneesk. 2015, 159: A8468
- [6] Ciccolini, M. et al. (2013) *Infection prevention in a connected world: the case for a regional approach*. Int J Med Microbiol. Aug, 303(6-7), 380-7, doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.003. Epub 2013 Mar 13
- [7] Sabat, A.J. et al. (2013) *Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance*. Euro Surveill, 2013 Jan 24, 18(4), 20380
- [8] Antwerpen, M.H. et al (2015) *Rapid high resolution genotyping of Francisella tularensis by whole genome sequence comparison of annotated genes („MLST+“)*. PLoS One, Apr 9; 10(4):e0123298, doi: 10.1371/journal.pone.0123298. eCollection 2015
- [9] <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2015/06/24/kamerbrief-over-aanpak-antibioticaresistente>

Buchtipp

Für Sie gelesen von
Dr. Wolfram Marx

Rinke van den Brink **Das Ende der Antibiotika**

Sieg der Bakterien über ein Allheilmittel

Mit einem Vorwort von
Prof. Dr. med. Alex W. Friedrich



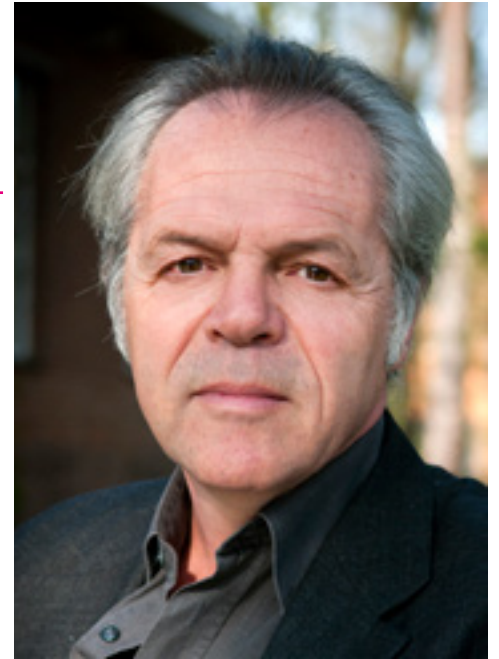
„Während eines Krankenhausaufenthaltes jedoch krank zu werden passt nicht in unser Denken und bleibt unverständlich, ja unakzeptabel, wenn dann vermeidbar.“ Das schreibt Prof. Friedrich, medizinischer Mikrobiologe an der Universität Groningen, in seinem Vorwort zu Rinke van den Brinks alarmierendem Buch über die vom Menschen selbst verschuldeten Antibiotika-Resistenzen, mangelnde Einsicht von Ärzten und Patienten und die Ignoranz gegenüber grundlegenden Hygienemaßnahmen in Kliniken und Betreuungseinrichtungen. Und über den mühsamen Kampf, einen Rückfall in Zeiten wie vor der Verfügbarkeit von Antibiotika zu verhindern. Der Autor möchte keine Panik auslösen, aber die von ihm zusammengetragenen Informationen haben das Zeug dazu. Der Journalist van den Brink hat den Vertuschungsskandal eines Ausbruches multiresistenter Keime an einem niederländischen Krankenhaus publik gemacht und sich in die Thematik intensiv eingearbeitet.

Van den Brink beschreibt eine Reihe von dramatischen Einzelschicksalen, eine Vielzahl von Ausbrüchen multiresistenter Keime in den Niederlanden und Deutschland und wie diese nur unter großem Aufwand wieder (weitgehend) unter Kontrolle gebracht wurden. Die Vergleich-

che zwischen dem niederländischen und dem deutschen Gesundheitssystem geben einen guten Einblick, wie fortschrittlich man in den Niederlanden in der Bekämpfung der besonders resistenten Keime im Vergleich zu Deutschland ist. In Deutschland wurden die Stellen der medizinischen Mikrobiologen an den Krankenhäusern weitgehend gestrichen und die entsprechende Diagnostik ausgelagert. Dadurch entfallen zwei der drei wichtigen Aufgaben der Mikrobiologen neben der Diagnostik: Wächter über die Einhaltung von Hygienemaßnahmen und effektive Präventionsmaßnahmen inklusive Beratung von Ärzten und Patienten. Schätzungsweise 700.000 Patienten infizieren sich in deutschen Kliniken jährlich mit Krankenhauskeimen und ca. 30.000 davon sterben an der Infektion.

Der Autor stuft das Resistenzproblem genauso hoch ein wie die Bewältigung des Klimawandels und die damit verbundene Aufgabe, den CO₂-Ausstoß drastisch zu reduzieren. Der Mensch lässt in seiner Unvernunft nichts aus, daher nur kurz im Telegrammstil: Viele Infektionen werden von Reisenden aus Ländern mit niedrigen Hygienestandards zurückgebracht; der Patientenaustausch zwischen den Krankenhäusern nimmt zu, auch international (z.B. Medizintourismus nach Indien); der Wunsch/die Forderung des Patienten nach Antibiotika, besonders bei grippalen Infekten (sind nicht bakteriell, sondern viral und Antibiotika damit wirkungslos; jede Antibiotika-Gabe kann Resistenzen erzeugen); häufig zu niedrige Dosierung, also falsche Anwendung; die Intensivhaltung, entstanden aus dem Kostendruck durch den Verbraucher, fördert Krankheitsausbrüche in der Herde (das EU-weite Verbot, Antibiotika als Wachstumsförderer einzusetzen, wird dadurch umgangen, dass jetzt präventiv behandelt oder eine Herdenbehandlung durchgeführt wird, wenn nur ein krankes Tier diagnostiziert wird); Besiedlung des Fleisches mit multiresistenten Keimen, besonders Geflügel (Cephalosporine in der Hühnerzucht führen zu fast 100% ESBL-Trägern); Ansteckung des Menschen besonders bei Verzehr von rohem Fleisch (wie Tatar); zu allem Überfluss wird das Gemüse durch Düngung und Abwässer aus den Ställen kontaminiert. Da Tierärzte gleichzeitig Arzt und Apotheker sind und der Umsatz mit den Medikamenten einen Großteil der Einnahmen ausmacht, ist der Anreiz groß, Medikamente im großen Stil zu verabreichen. Und die Pharmaindustrie hat keinen Anreiz, neue Antibiotikaklassen zu entwickeln, weil damit kein Geld zu verdienen ist. Denn Resistenzen werden dadurch vermieden, dass Antibiotika nicht zur Anwendung kommen.

Um es auf den Punkt zu bringen: „Keime kennen keine Grenzen“. Die „Big5“ (MRSA, VRE, 3MRGN, 4MRGN, MRCD) sind auf dem Vormarsch und solange der Mensch nur profitmaximierend denkt, die gesellschaftlichen und menschlichen Kosten ignoriert, ist die Konsequenz: „Billig bezahlt man teuer.“



Rinke van den Brink

Rinke van den Brink kommt immer wieder auf die Anstrengungen einzelner besonders engagierter Menschen zu sprechen, die den Kampf gegen die Antibiotikaresistenzen führen. Verschiedene Initiativen werden vorgestellt, nicht zuletzt das durch den Kauf dieses Buches unterstützte EURSAFETY Health Net. Das gibt Hoffnung.

Fazit: Das Buch ist äußerst lesenswert, auch wenn es etwas unter der einen oder anderen Wiederholung von Expertenmeinungen leidet. Es gibt wahrscheinlich keine umfangreichere allgemeinverständliche Zusammenstellung zu den Ursachen, den Auswirkungen und der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. Dem Autor kann dafür nicht genug gedankt werden!

Kaufen! Lesen! Gruseln! Hoffnung schöpfen! Hände waschen nicht vergessen!

Rinke van den Brink
Das Ende der Antibiotika
Sieg der Bakterien über ein Allheilmittel

Mit einem Vorwort von Prof. Dr. med.
Alex W. Friedrich

BoD – Books on Demand, Norderstedt 2015
© Rinke van den Brink
Hardcover, 644 Seiten
ISBN 978 373 8608076
Auch als E-Book erhältlich

Gewinnen mit labor&more

Unter allen Einsendungen per E-Mail mit dem Stichwort „Das Ende der Antibiotika“ verlosen wir ein Exemplar des Buches von Rinke van den Brink.

→ win@laborandmore.de

Einsendeschluss ist der 27. November 2015.
Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

photochemie

Internationales Jahr des Lichts

Photoaktive molekulare Schalter

Die Funktionsweise von lichtgetriebenen Prozessen

Prof. Dr. Michael W. Tausch,
Chemie und ihre Didaktik, Bergische Universität Wuppertal

Wenn wir sehen, gibt Licht den Anstoß, indem es einen molekularen Kippschalter im Auge umlegt. Licht und molekulare Schalter sind auch dann oft am Werk, wenn beispielsweise im Syntheselabor ein Katalysator aktiviert, in der Medizin ein Tumor bekämpft oder in der Sicherheitstechnik ein Code gespeichert wird. In all diesen Fällen bewirkt eine kleine Strukturänderung in einer geringen Anzahl von Schaltermolekülen die Änderung einer entscheidenden Eigenschaft des gesamten Materials: Es kann schlagartig seine Farbe, elektrische Leitfähigkeit, Härte, Löslichkeit, katalytische Aktivität oder eine andere Eigenschaft ändern.



photochemie

Internationales Jahr des Lichts

Damit ein Molekül tatsächlich die Bezeichnung Schalter verdient, muss es sehr viele Male ein- und ausgeschaltet werden können. Und wenn es ein lichtgesteuerter Schalter sein soll, dann muss er mit Licht ein- und auch ausgeschaltet, mindestens aber ein- oder ausgeschaltet werden können. Geht das überhaupt? Es geht, denn Moleküle sind sehr unterschiedlich und auch Licht ist nicht gleich Licht. Violettes Licht kann bei einem Material mit passendem molekularem Schalter eine Eigenschaft einschalten, grünes Licht schaltet sie wieder aus.

Multiples Chamäleon und didaktisches Juwel

Die Verbindung 6-Nitro-1,3,3-trimethylindolino-spiro-benzopyran, nachfolgend kurz als Spiropyran bezeichnet, ist seit 1950 literaturbekannt [1] und neuerdings im Chemikalienhandel erhältlich. Mit dieser Substanz lässt sich eine bunte Palette von Farben erzeugen, die ihre Ursachen in den Phänomenen der Photochromie, Solvatochromie und aggregationsinduzierten Lumineszenz haben. Das macht Spiropyran zu einem didaktischen Juwel für die experimentelle und konzeptionelle Vermittlung der Funktionsweise und strukturellen Grundlagen von molekularen Schaltern.

Die Photochromie des Schalters Spiropyran/Merocyanin, d.h., der reversible Farbwechsel bei Bestrahlung mit Licht und bei Dunkelheit oder bei Bestrahlung mit Licht verschiedener Wellenlängen kann sowohl in Lösung als auch in einer Polymermatrix in einfachen und schnellen Handexperimenten demonstriert werden (Abb. 1). Die photochemische Hinreaktion Spiropyran \rightarrow Merocyanin, die Blaufärbung, verläuft unabhängig von der Temperatur, bei der sie durchgeführt wird, innerhalb von 2s. Die thermische Rückreaktion, die Entfärbung, dauert in Lösung bei Raumtemperatur ca. 2min, in der Polymermatrix ca. 1h. Während die Entfärbung bei höheren Temperaturen in beiden Fällen wesentlich schneller abläuft, kann die blaue Farbe sowohl in der Lösung als auch in der Polymermatrix bei Kühlfachtemperatur über mehrere Tage „eingefroren“ werden. Diese Befunde zeigen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit einer rein photochemischen Reaktion nicht temperaturabhängig ist – ganz im Gegensatz zu thermischen Reaktionen.

Die in Abbildung 1 dargestellten Farben, Formeln und Modelle sind ein Musterbeispiel für den Zusammenhang zwischen der von einer Substanz hervorgerufenen Farbe und der Struktur ihrer Moleküle. Im Spiropyran-Molekül ist die Bindungsdelokalisation am sp^3 -hybridisierten

Kohlenstoffatom des Spiro-Zentrums unterbrochen, die Ebenen der beiden konjugierten Molekülteile sind hier um 90° gegeneinander verdreht. Entsprechend absorbiert Spiropyran Licht nur schwach am kurzwelligen Rand des sichtbaren Spektrums und erscheint daher nahezu farblos. In dem insgesamt ebenen Merocyaninmolekül erstreckt sich der Chromophor über das ganze System, die zwitterionische Struktur verstärkt den Bindungsausgleich noch zusätzlich.

Merocyanin absorbiert daher Licht im sichtbaren Bereich und erscheint in Toluollösung sowie Polystyrolmatrix blau (Abb. 2). In zunehmend polaren Lösemitteln verschiebt sich das Absorptionsmaximum von Merocyanin nach kleineren Wellenlängen (hypsochrom), was auch eine deutliche Änderung der wahrgenommenen Farbe von Blau ($\lambda_{\max.} \approx 600\text{nm}$) über Pink ($\lambda_{\max.} \approx 560\text{nm}$) nach Rot ($\lambda_{\max.} \approx 520\text{nm}$) verursacht. Dieses Phänomen wird als negative Solvatochromie bezeichnet. Beim Merocyanin kann es schlüssig durch die Annahme erklärt werden, dass bei zunehmender Polarität der Lösemittelmoleküle das Merocyaninzwitterion durch energetische Absenkung seines HOMO stabilisiert wird. Da das LUMO energetisch gleich bleibt, müssen die für die elektronische Anregung absorbierbaren Photonen umso ener-

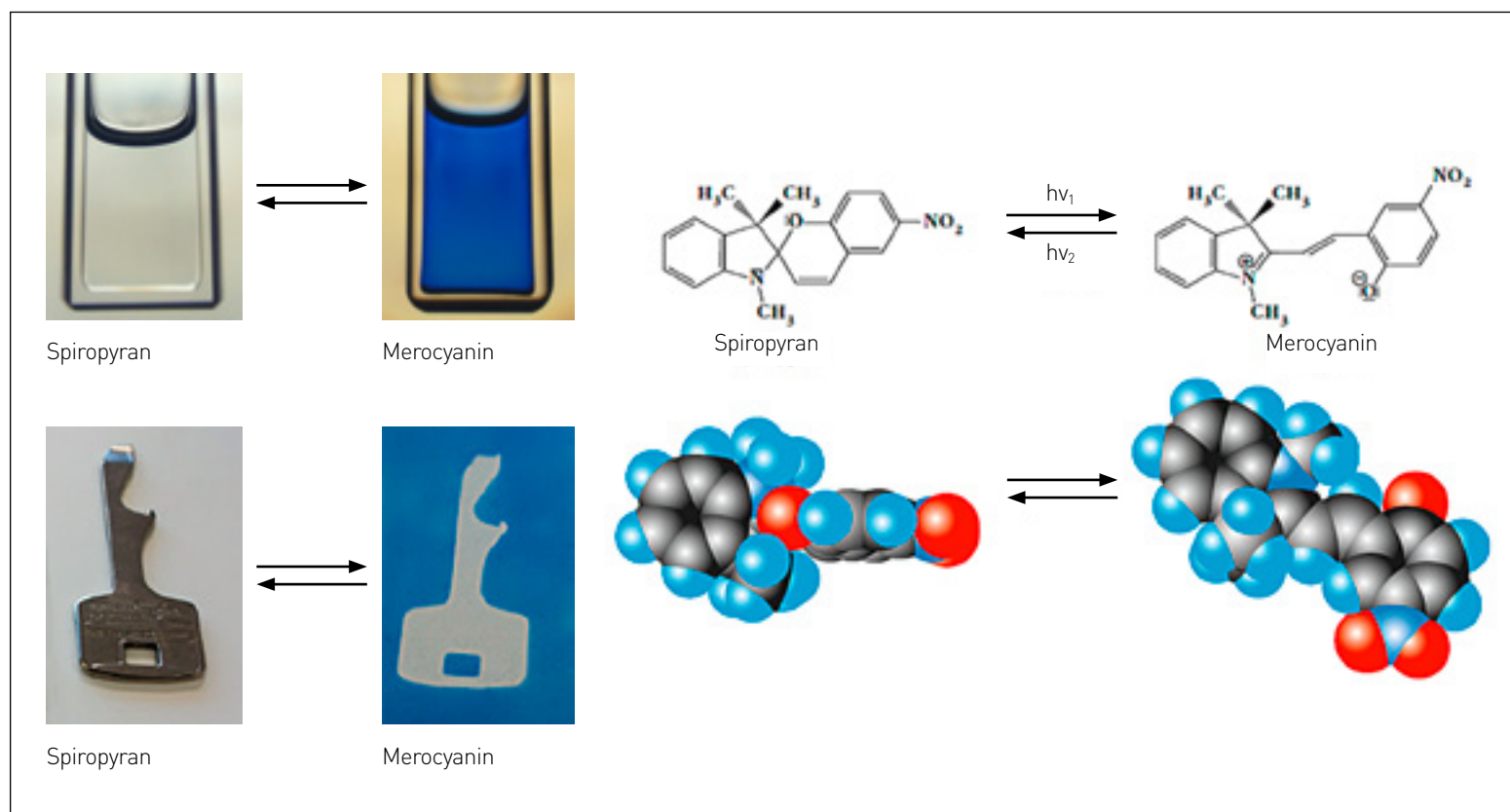


Abb. 1 In Toluollösung und in Polystyrol-Matrix wird farbloses Spiropyran mit Licht ($\lambda_1 = 450\text{nm}$) in blaues Merocyanin geschaltet; dieses wird mit Licht ($\lambda_2 = 600\text{nm}$) oder thermisch zu Spiropyran zurückgeschaltet [2].

giereicher sein, je polarer die Moleküle des Lösemittels sind.

In Ethylenglykollösung ist Merocyanin gegenüber seinem Isomer Spiropyran energieärmer und damit stabiler. Es bleibt ohne Lichtbestrahlung langfristig in Lösung und zeigt bei Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 366\text{ nm}$) eine deutliche Fluoreszenz, die im Vergleich zum Absorptionsmaximum um ca. 150 nm bathochrom verschoben ist (Stokes-Verschiebung). Eine analoge Fluoreszenz ist in Acetonlösung nur minimal und in Toluol praktisch gar nicht zu beobachten (Abb. 2). Es ist anzunehmen, dass Merocyaninzwitterionen in Ethylenglykollösung Aggregate bilden, in denen die intramolekularen Bewegungen (Vibrationen und Rotationen) stark eingeschränkt sind. Das hat eine aggregationsinduzierte Lumineszenz zur Folge, die in der Literatur an zahlreichen Beispielen dokumentiert ist [4]. Die Hypothese einer aggregationsinduzierten Emission wird auch durch die recht hübsche Beobachtung unterstützt, die in Abbildung 2 an der Fluoreszenz der „intelligenten Folie“ (Spiropyran in der Polystyrol-Matrix) zu sehen ist. Diese Emission erscheint erst, wenn Spiropyran durch Bestrahlung in Merocyanin überführt wurde und kommt zustande, weil die intramolekularen Bewegungen in den Merocyaninzwitterionen in der Polymermatrix stark eingeschränkt sind, ähnlich wie in den Aggregaten aus der Ethylenglykollösung. Die Nano-Umgebung der Merocyaninzwitterionen ist im Polystyrol ähnlich unpolar wie in Toluol – entsprechend ist die Stokes-Verschiebung der Emission in Polystyrol ca. 150 nm bathochrom zur Absorption in Toluol.

Wenn es also um die vielen Farben geht, die der molekulare Schalter Spiropyran/Merocyanin durch Absorption oder Emission von Licht erzeugt, kann man salopp sagen: „Die Nano-Umgebung macht's.“

Kleiner Dreh mit großen Folgen

Bei einer *Z-E(cis-trans)*-Isomerisierung erfolgt formal nur „ein kleiner Dreh“ um die Achse einer Doppelbindung. Dabei ändert sich aber die Konfiguration des Eduktmoleküls, es bildet sich das Molekül einer neuen Substanz und der „kleine Dreh“ ist als chemische Reaktion einzustufen. Auf der stofflichen Ebene der Phänomene bewirkt eine *Z-E*-Isomerisierung besonders dann große Folgen, wenn sie an einer Doppelbindung erfolgt, die als Struktureinheit in einem größeren Molekül enthalten ist.

Die Konfigurationsänderung an der $\text{N}=\text{N}$ -Doppelbindung in den modifizierten Kronenethern aus Abbildung 3 bewirkt auch eine

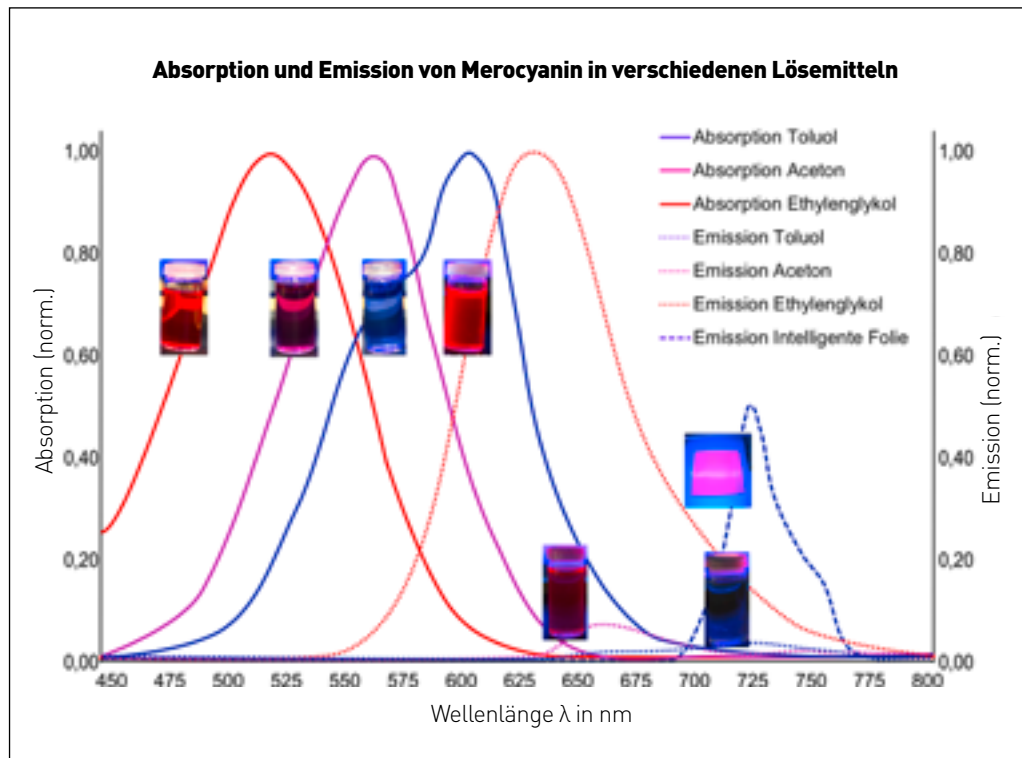


Abb. 2 Die Absorption von Merocyanin verschiebt sich bei steigender Polarität des Lösemittels hypsochrom (durchgezogene Kurven). Eine deutliche Fluoreszenz in Lösung tritt nur in polaren Lösemitteln auf (gepunktete Kurven), aber auch in einer unpolaren Polystyrolmatrix (gestrichelte Kurve). Die jeweils stärkste Absorption und Emission ist auf 1 normiert [3].

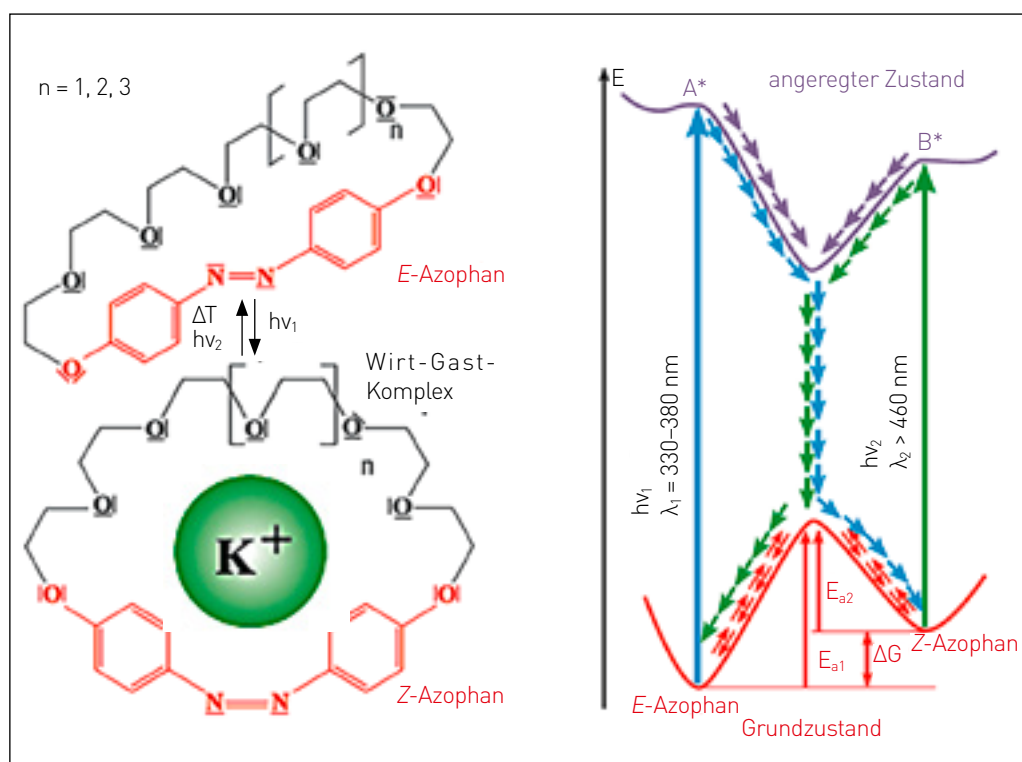


Abb. 3 Kronenether-Moleküle, die eine Azobenzol-Einheit enthalten, lassen sich mit Licht der Wellenlängen $\lambda_1 = 330\text{--}380\text{ nm}$ von *E* nach *Z* und mit $\lambda_2 > 460\text{ nm}$ wieder zurück von *Z* nach *E* schalten [5, 6]. Die Reaktionswege der beiden photochemischen Isomerisierungen verlaufen über den elektronisch angeregten Zustand entlang der blauen bzw. grünen Pfeile [2].

photochemie

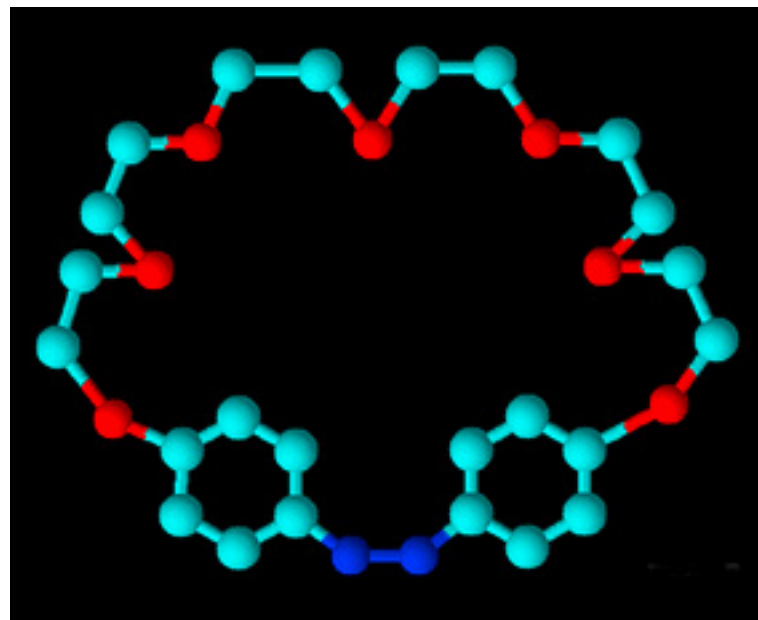
Internationales Jahr des Lichts



Michael W. Tausch, Jg. 1949, studierte Chemie am Polytechnischen Institut Bukarest und promovierte mit einer Arbeit über Valenzisomerisierungen in Tribenzo[12]annulenen am Institut für Organische Chemie Bukarest und an der Universität Bremen. Im Verlauf und auf der Grundlage seiner langjährigen Erfahrungen als Chemielehrer (1976–1995) und als Professor für Chemie und ihre Didaktik an den Universitäten Duisburg (1995–2005) und Wuppertal (seit 2005) entwickelt er zahlreiche Lehr-/Lernmaterialien als Print- und Elektronikmedien sowie als Interaktionsboxen mit experimentellem Equipment. Sein Forschungsinteresse gilt der curricularen Innovation des Chemieunterrichts und des Chemie-Lehramtsstudiums. Die Erschließung etablierter und neuer Begriffe und Stoffklassen (Aktivierungsenergie, chemische Oszillationen, Silicone, Cyclodextrine, halbleitende Polymere u.a.) für eine forschend-entwickelnde Vorgehensweise in der Lehre der Chemie ist das charakteristische Merkmal seiner Lehrbücher. Unverkennbarer Schwerpunkt in seiner fachdidaktischen Forschung ist jedoch die Photochemie. Auf diesem Gebiet leistet er Pionierarbeit. Für seine Verdienste erhielt M. W. Tausch 2015 erstmalig den neu eingerichteten Heinz-Schmidkunz-Preis der GDCh.

→ Dank

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG wird für die Förderung des Forschungsvorhabens Photo-LeNa (Photoprozesse in der Lehre der Naturwissenschaften) gedankt.



Molekülmodell eines Z-Azophans (Kronenether mit einer Azobenzoleinheit in Z-Konfiguration).

Konformationsänderung in den Molekülen. Dadurch werden diese als Wirte für Komplexbildung mit Metall-Ionen befähigt oder von dieser Eigenschaft ausgeschlossen. So kann beispielsweise das Z-Azophan mit $n=2$ einen stabilen Wirt-Gast-Komplex mit Kaliumionen bilden, der beim Zurückschalten zum E-Azophan zerfällt.

Molekulare Schalter – Nano-Roboter für viele Funktionen

Der oben diskutierte Schalter E-/Z-Azophan kann zum Durchschleusen von Kaliumionen durch eine Doppellipidmembran genutzt werden, weil der Wirt-Gast-Komplex aufgrund seiner Kronenetherperipherie lipophil ist [5, 6]. Man könnte also von einem molekularen „Trojanischen Pferd“ sprechen.

Stefan Hecht et al. haben über einen thermischen Katalysator berichtet, der wie ein molekularer Roboter arbeitet, weil er mit Licht wechselweise aktiv und inaktiv geschaltet werden kann [7]. Durch Bestrahlung mit UV-Licht ($\lambda = 365 \text{ nm}$) erzeugt man an einer Azo-Gruppe eine E-Z Isomerisierung, durch die im gleichen Molekül ein katalytisch aktives, nucleophiles Zentrum freigesetzt wird. Durch eine ebenfalls photochemische Z-E-Rückisomerisierung ($\lambda > 400 \text{ nm}$) an der Azo-Gruppe wird das nucleophile Zentrum wieder maskiert und der Katalysator inaktiv geschaltet. Auf Z-E-Isomerisierungen basieren auch die von der Arbeitsgruppe um Ben Feringa synthetisierten und beschriebenen molekularen Motoren, die als lichtgetriebene rotierende Räder und Rührstäbchen Highlights der aktuellen Grundlagenforschung auf dem Gebiet der molekularen Schalter darstellen [8, 9].

→ mtausch@uni-wuppertal.de

Literatur

- [1] Bergmann, E. D. et al. (1950) *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5009
- [2] Tausch, M. W. et al. (2014) *CHEMIE 2000+, Qualifikationsstufe, C. C. Buchner, Bamberg*
- [3] Tausch, M. W. & Spinnen, S. (2015) *PdN-ChiS*, 64 (6), 46
- [4] Mei, J. et al. (2014) *Adv. Mat.* 26 (31), 5429
- [5] Shinkai, S. et al. (1983) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56, 1700
- [6] Schmiegel, J. & Grützmacher, H.-F. (1990) *Chem. Ber.* 123, 1397
- [7] Stoll, R. S. & Hecht, S. (2010) *Angew. Chem.*, 122 (30), 5176
- [8] Koumura, N. et al. (1999), *Nature*, 401, 152
- [9] Chen, J. et al. (2014) *J. Amer. Chem. Soc.*, 136 (42) 14924

Bild: © istockphoto.com | Stephan Zabel

6th annual

Cell Culture World

Congress 2016

23-24 February 2016
Sofitel Munich Bayerpost, Munich

Enhancing and innovating your cell culture process

Over 300 key stakeholders, decision makers, influencers and end users from across pharma, biotech and academia will be coming together to discover the success stories and challenges faced in cell culture production, continuous manufacture, quality control/analytics and accelerated process development.

OVER 30 SPEAKERS INCLUDE:

Dr Herve Broly

Vice President Biotech Process Development, **Merck Serono**

Mr Mark Angelino

Vice President of Pharmaceutical Sciences, **bluebird bio**

Mr Bo Kara

Head Process Development, **GSK**

Dr Josh Grieger

Co-founder and Vice President of Manufacturing, **Bamboo Therapeutics**

Dr Lorenz Mayr

Vice President, Reagents & Assay Development, **AstraZeneca**

Dr Stefan Wildt

Vice President & Global Head Technical Research and Development, **Novartis**

DAY 1

CRISPR, Cell Line Development & Manufacturing New Formats

- Manufacturing immunotherapy: new manufacturing paradigm for biomanufacture
- A commercially viable novel CMC approach to bioprocessing AAV for rare diseases
- Manufacturing ex-vivo cell & gene therapy for rare disease and oncology applications
- Roundtable Discussions
- Using CRISPR for cell line development for preclinical drug discovery
- Application of omics data, screening and genome editing to improve CHO cell factories
- Genetically ensuring stability of CHO cell line
- The potential of CRISPR to engineer an improved CHO cell platform
- Chromosome identification and stability in Chinese Hamster Ovary cells
- DNA Sequencing of cell lines to increase yield, quality & time for production of biologics
- Building a 'tool box' of various genetic and process related tools to fine tune cell line to your product
- Next-gen assays for profiling virus & cell production for gene therapy
- GMP considerations for autologous CAR-T cell therapy
- CMC considerations for manufacturing gene and CAR-T cell therapies
- GMP production strategies for lentiviral vectors
- Process development for upstream AAV manufacture

DAY 2

Continuous Bioprocess, Control and Design

- Media development toward high cell density, high productivity and low perfusion rates for continuous biomanufacturing platforms
- Rethinking downstream process monitoring for implementation of continuous bioprocessing
- Update on ballroom concept facilities for continuous manufacturing
- Designing the biomanufacturing of the future
- Using process development to control the quality of biopharmaceuticals
- Considerations for scaling upstream fed-batch processes
- Optimization of perfusion cultures for bio-manufacturing
- New paradigms in bioproduction culture media development
- Exploring the effects of cell culture media on therapeutic protein quality: an update
- In-depth characterisation analytics in continuous biomanufacturing
- Advanced multivariate analysis for the production of biosimilars
- Process development: ensuring the highest/sustainable level of product quality
- Automation tools and logistics: solutions for quality control
- Outsourcing manufacture to the Asia-Pacific region
- Manufacturing a viral vector for gene therapy at the 2000L scale



Register now and get a 15% discount! terrapinn.com/attendCellCulture2016



Die Suche nach dem Unbekannten

Kombination von Wirkungstest und HPLC-HRMS

Stefan C. Weiß, Nicole Egetenmeyer, Wolfgang Schulz

Zweckverband Landeswasserversorgung, Betriebs- und Forschungslaboratorium

umweltanalytik

Aufgrund der häufigen Anwendung unterschiedlichster organischer Verbindungen, beispielsweise Pharmazeutika, Pestizide, Industrie- oder Haushaltschemikalien, gelangen diese über das Abwasser, die Landwirtschaft, Altlasten oder Straßenabläufe in die Umwelt [1–4]. Durch Transformationsprozesse in der Umwelt und bei der Abwasserbehandlung wird die Anzahl der Verbindungen zusätzlich erhöht [1,5]. Diese anthropogenen Stoffe stellen ein potenzielles Risiko für die aquatische Umwelt und damit auch für Trinkwasserressourcen dar [2,5]. Für eine toxikologische Bewertung der Belastungen werden biologische Testverfahren herangezogen [6–8]. Hier wird über die Wirkung der in der Probe vorhandenen Substanzen das Risiko abgeschätzt. Doch liefern diese Testverfahren keine Strukturinformationen zu den wirksamen Verbindungen. Diese sind aber notwendig, um die Herkunft der Substanzen zu beschreiben. Erst dadurch ist es möglich, gezielt Kontaminationen zu reduzieren.

Mit moderner Technik Spurenstoffe erkennen und bewerten

Zur Erfassung der Vielzahl an Stoffen wird neben der Einzelstoffanalytik das Non-Target-Screening mittels Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie, gekoppelt mit einem hochauflösenden Massenspektrometer (HPLC-HRMS), eingesetzt. Das Non-Target-Screening ermöglicht es, auch Substanzen zu erfassen, nach denen nicht gezielt gesucht wird. Doch diese physikalisch-chemische Analyse-methode liefert keine Aussage über die Wirkung der Substanzen, ohne die eine Bewertung einer Kontamination nicht möglich ist.

Eine Lösung stellt der kombinierte Ansatz aus physikalisch-chemischer Analytik und In-vitro-Bioassays dar, die wirkungsbezogene Analytik (WBA). Mit der WBA wird die meist komplex zusammengesetzte Probe zuerst über ein Trennverfahren fraktioniert und anschließend mit einem biologischen Testsystem weiter untersucht [9]. Durch die Zuordnung der Wirkung auf eine Fraktion ist die Identifizierung der wirkungsauslösenden Substanz(en) wesentlich wahrscheinlicher als aus der Originalprobe [9,10]. Die Wirkungen in den einzelnen Fraktionen ergeben ein Muster. Anhand der Veränderung des Wirkungsmusters während eines Prozesses (z. B. Abwasserbehandlung) kann dieser komplementär zu den stofflichen Veränderungen bewertet werden.

Die Hochleistungs-Dünnschichtchromatographie (HPTLC) ist besonders für die WBA geeignet, da hier die Substanzen nach der Trennung lösemittelfrei auf der Platte vorliegen und damit die für die Trennung notwendigen Lösemittel keinen Einfluss mehr auf den anschließenden Biotest haben [11]. Aufgrund dessen, dass es sich hier um ein offenes Trennsystem handelt, werden auch nicht chromatographierbare Substanzen erfasst. Und man ist zudem sehr flexibel bei der Wahl der Detektionstechnik. Außerdem ist durch die parallele Chromatographie von mehreren Bahnen eine schnelle Untersuchung vieler Proben möglich. Eine Weiterentwicklung der HPTLC stellt die automatisierte Mehrfachentwicklung (HPTLC/AMD) dar [12]. Mit dieser Technik ist eine mit der HPLC vergleichbare Gradientenelution möglich. Die Trennung erfolgt bei der HPTLC/AMD stufenweise. Dabei werden für jede Stufe jeweils die Höhe der Laufstrecke und die Fließmittelzusammensetzung vorher definiert. Nach Zurücklegung der jeweiligen Laufstrecke der mobilen Phase wird das Fließmittel aus der Entwicklungskammer entfernt und die HPTLC-Platte unter Vakuum getrocknet. Anschließend wird die Platte mit einer neuen Fließmittelzusammensetzung und mit einer etwas längeren Laufstrecke nochmals entwickelt. Diese Schritte werden so lange wiederholt, bis eine optimale Trennung erreicht wurde. Die Mehrfachentwicklung in Kombination mit einer Gradientenelution führt zu einer Fokussierung der Banden und steigert damit die Trennleistung.

Die HPTLC-WBA besteht aus der Abfolge der Schritte Probenvorbereitung, Trennung, zerstörungsfreie physikalische-Detektion, Detektion der

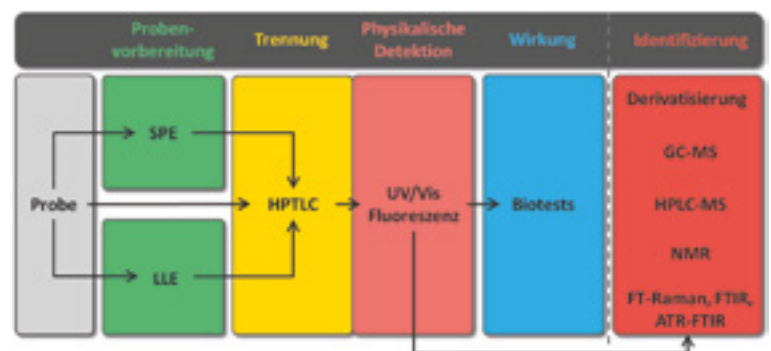


Abb. 1 Schema des Ablaufs der wirkungsbezogenen Analytik mit der HPTLC.

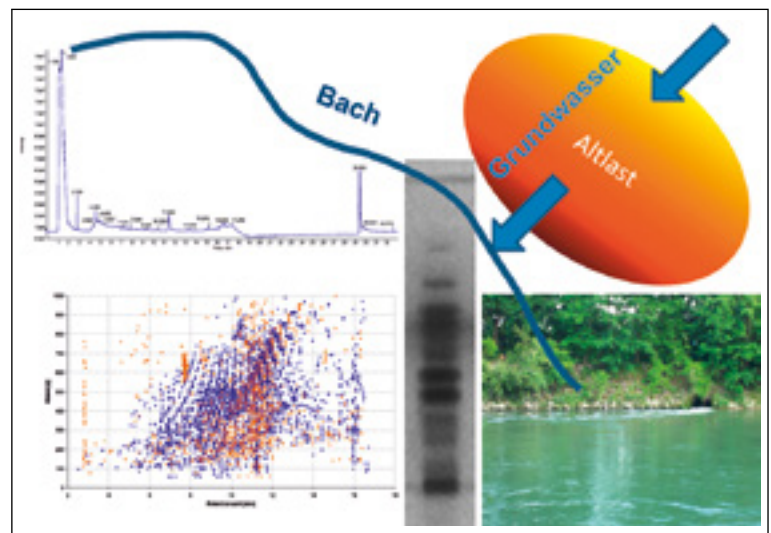


Abb. 2 Übersichtsplan zum möglichen Eintrag von Schadstoffen in einen Bach aus einem kontaminierten Areal.

Wirkung, Identifikation und Verifizierung der wirkenden Substanzen (Abb. 1). Wobei eine Identifikation nicht für jede Fragestellung zwingend erforderlich ist.

Leuchtende Helferlein

Eine Quelle von anthropogenen Spurenstoffen in der aquatischen Umwelt stellen ehemalige Industriestandorte dar. Im vorliegenden Fall sollte geklärt werden, ob ein durch Produktionsrückstände kontaminiertes Areal über das Grundwasser das Oberflächenwasser eines in der Nähe liegenden Baches beeinflusst (Abb. 2) wird. Dazu wurden Proben aus der Schadstofffahne und dem Abstrom des Baches entnommen. Zur Steigerung

umweltanalytik



Stefan Weiß (links), Jg. 1982, studierte Chemie Studium an der Fachhochschule Aalen (Vertiefung: Analytische Chemie). Von 2007 bis 2008 war er bei Siltronic Samsung Wafer Pte. Ltd., Singapur, zuständig für die Elementanalytik von Silicium Wafer und Reinstwasser. Seit 2008 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter im Bereich Sonderanalytik des Betriebs- und Forschungslaboratorium des Zweckverband Landeswasserversorgung (Schwerpunkt: Wirkungsbezogene Analytik).

Wolfgang Schulz (rechts), Jg. 1953, arbeitete nach einem Chemie- und Physikstudium von 1988 - 2005 als technischer Laborleiter des Umweltlabors der kommunalen Vereinigung für Wasser Abfall und Energiewirtschaft (vedewa) in Stuttgart. 2003 promovierte er an der Universität Lüneburg Fachbereich Umweltwissenschaften (Prof. Dr. W. Ruck) mit dem Thema „Abiotische Wasserstoffentwicklung von Abfällen als Datengrundlage zur Kontrolle des Gashaushalts von Deponien und zur Gefährdungsabschätzung“. Seit 2005 ist er als Laborleiter für Forschung und Entwicklung Sonderanalytik im Betriebs- und Forschungslabor des Zweckverbandes Landeswasserversorgung tätig. Außerdem ist Dr. Schulz Obmann der AG Non Target Screening im Hauptausschuss II der wasserchemischen Gesellschaft in der GDCh und seit 1978 Lehrbeauftragter im Fachbereich Chemie an der Hochschule Aalen.

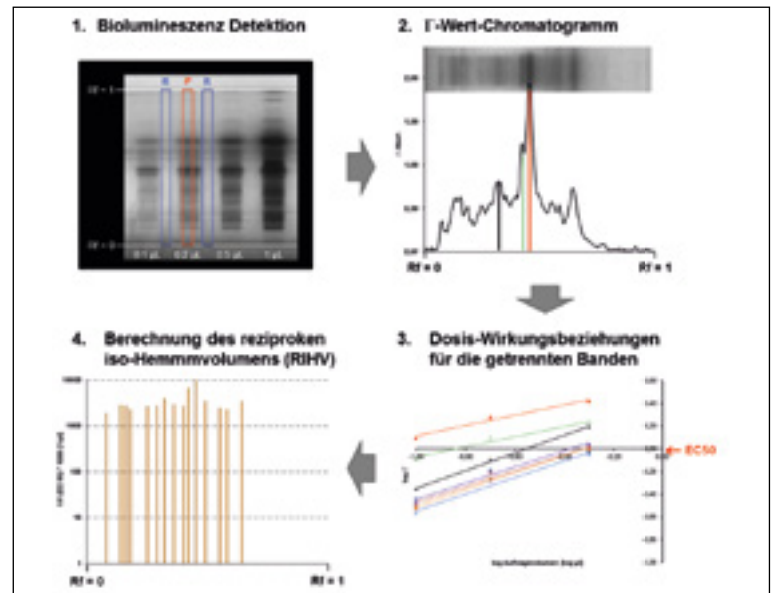


Abb. 3 Schematische Darstellung des Ablaufs zur Ermittlung des reziproken iso-Hemmolumens (RIHV) für die getrennten Hemmzonen.

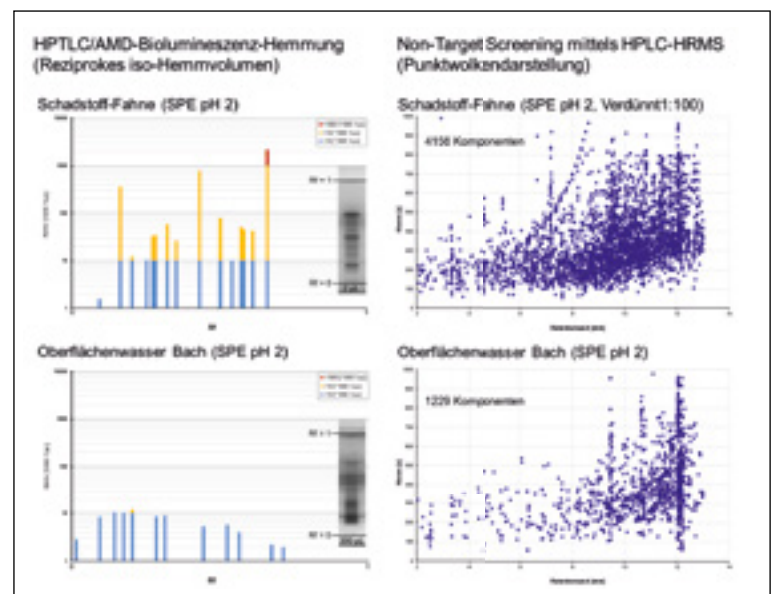


Abb. 4 Vergleich der Messresultate für die Probe aus der Schadstoff-fahne und dem Bach. Links: Die halblogarithmische Darstellung der reziproken iso-Hemmolumina für die detektierten Hemmbanden. Rechts: Masse-Retentionszeit-Diagramme (Punktwolken) für die mittels HPLC-HRMS detektierten Komponenten.

der Nachweisgrenze wurden 200ml der Wasserproben bei pH 2 und 7 mittels Festphasenextraktion (SPE) auf ein Extraktvolumen von 1 ml angereichert. Da die meisten Schadstoffe bislang nicht identifiziert werden konnten, wurde zur Klärung der Frage ein kombinierter Einsatz aus WBA mittels HPTLC-Leuchtbakterien-Detektion und Non-Target-Screening mithilfe eines HPLC-QTOF/MS-Systems gewählt. Der Einsatz des Leuchtbakteriums *Aliivibrio fischeri* hat sich für ein Screening auf möglichst viele Stoffe als besonders geeignet herausgestellt, da die Biolumineszenz des Bakteriums durch eine Vielzahl von Substanzen beeinflusst wird.

Beim HPTLC-Biolumineszenz-Hemmtest wird die entwickelte Platte in eine Leuchtbaktériensuspension getaucht und anschließend die Biolumineszenz-Hemmung in einer Dunkelkammer durch eine CCD-Kamera detektiert. Substanzen, die auf den Stoffwechsel von *Aliivibrio fischeri* wirken, erscheinen auf dem Graustufenbild als dunkle Bande vor einem hellen Hintergrund. Zur halbquantitativen Auswertung wird über die

Graustufen des Bildes ein Hemmwert-Chromatogramm bzw. ein Gamma-Wert-Chromatogramm (Γ -Wert = Hemmung [%]/ (100-Hemmung [%])) berechnet. Damit ein Vergleich der Stärke der Wirkung von Banden aus einer Probe bzw. zwischen Proben möglich ist, werden unterschiedliche Volumina der Probe aufgetragen. Anhand der Auftragevolumina und der Hemmwerte für die einzelnen Hemmzonen lässt sich für jede Hemmbande eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ermitteln. Als Bezugspunkt für den Vergleich dient das Volumen, das aufgetragen werden muss, um eine Hemmung von 50% für die ausgewählte Hemmbande zu erreichen. Dieses Volumen wird aus der zugehörigen Dosis-Wirkungs-Beziehung berechnet. Der Kehrwert des berechneten Auftragevolumens für 50% Hemmung stellt das reziproke iso-Hemmolumen (RIHV) dar. Je größer das RIHV, desto toxischer ist die Hemmzone auf *Aliivibrio fischeri*. Der schematische Ablauf diese Auswerteverfahrens ist in Abbildung 3 dargestellt.

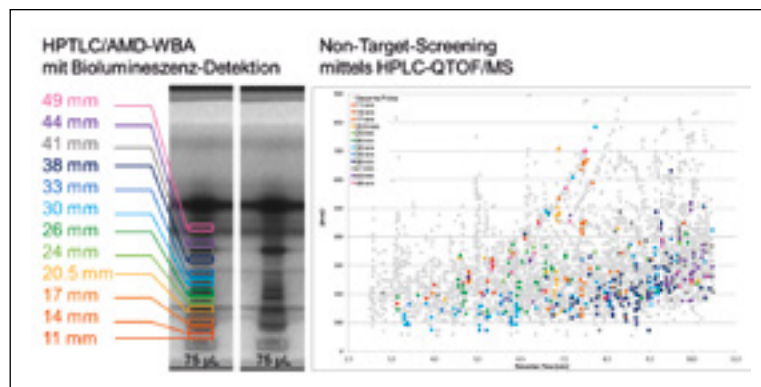


Abb. 5 Links: Die Trennung der unbehandelten Wasserprobe aus dem kontaminierten Bereich mittels HPTLC/AMD und Detektion der Biolumineszenz-Hemmung. Farblich markiert sind die extrahierten Zonen. Rechts: Das Masse-Retentionszeit-Diagramm für die detektierten Komponenten. Grau sind die Komponenten aus der unbehandelten Wasserprobe eingezeichnet und passend farblich markiert diejenigen Komponenten, die mit den Komponenten der HPTLC-Extrakte übereinstimmen.

Viel drin – viel Arbeit: die Messresultate

Für die wirkungsbezogene Detektion wurden vom SPE-Extrakt je nach Belastung der Probe wenige Mikroliter bis 300 µl auf die HPTLC-Kieselgel-Platte aufgetragen. Nach der Auftragung erfolgte die Trennung mit einem 16-stufigen HPTLC/AMD-Gradienten und der anschließenden Detektion der Biolumineszenz-Hemmung. Parallel dazu erfolgte das Non-Target-Screening aus den SPE-Extrakten. Da die Messung mit der HPLC-QTOF/MS sehr empfindlich ist, musste zuvor noch die belastete Probe verdünnt werden.

Wie erwartet ist für die belastete Probe bei der HPTLC-Biolumineszenz-Detektion eine Vielzahl an Hemmbanden zu erkennen, welche meist noch einen hohen RIHV-Wert besitzen. In Abbildung 4 sind die RIHV-Werte für die Hemmzonen in einem halblogarithmischen Säulendiagramm für die SPE bei pH 2 dargestellt. Die Probe aus dem untersuchten Bach zeigte keine auffällige Bande. Die ermittelten RIHV liegen alle in einem Bereich, der typisch für ein Oberflächenwasser ist.

Beim Non-Target-Screening konnten im SPE-Extrakt für die Probe aus dem kontaminierten Bereich trotz Verdünnung mehr als 4.100 Komponenten gemessen werden. Im unverdünnten SPE-Extrakt aus der Bachprobe lassen

sich noch mehr als 1.200 Komponenten bestimmen. Der Vergleich der beiden Datensätze zeigt, dass beide Proben mehr als 20 gemeinsame Komponenten besitzen. Dies deutet auf eine leichte Beeinflussung des Bachs durch das kontaminierte Areal hin. Beim Biolumineszenz-Hemmtest sind dagegen keine Auffälligkeiten erkennbar. Dies kann zum einen an der geringen Konzentration durch die Verdünnung und zum anderen an der geringen Wirkung (hohe EC50-Werte) der Substanzen liegen.

Zur Ermittlung der für die Hemmung verantwortlichen Komponenten wurden 75 µl des Wassers der belasteten Probe direkt auf zwei HPTLC-Platte aufgetragen. Mit der ersten Platte wurde die Biolumineszenz-Hemmung für die aufgetrennte Probe detektiert. Von der zweiten Platte wurden die einzelnen Fraktionen mithilfe eines Extraktors (TLC-MS Interface, Camag, Schweiz) eluiert und in Vials aufgefangen. Anschließend erfolgte die Messung der HPTLC-Extrakte am HPLC-QTOF/MS. In dem für die direkt gemessene Wasserprobe erhaltenen Masse-Retentionszeit-Diagramm (Punktwolke) wurden die Komponenten markiert, die mit den Komponenten der HPTLC-Extrakte übereinstimmen (Abb. 5). Dabei ist zu sehen, dass nur ein geringer Anteil von den mittels HPLC-QTOF/MS gemessenen Komponenten für die Hemmung verantwortlich ist.

Durch die Kombination der wirkungsbezogenen Analytik und des Non-Target-Screenings ist es möglich, eine Aussage über die Relevanz der gemessenen Verbindungen zu treffen und damit ein Auswahlkriterium für die Komponenten zu schaffen, für die eine oftmals auf-

wendige Identifizierung durchgeführt werden soll. Mithilfe weiterer spezifischer Biotests, z.B. des Acetylcholinesterase-Hemmtests auf potenziell neurotoxische Verbindungen, lässt sich das Gefährdungspotenzial der Kontaminanten auf die Umwelt noch besser beurteilen. Es ist davon auszugehen, dass beide komplementären Analysemethoden in Zukunft zur Beurteilung von Wasserproben eine wichtige Rolle spielen werden.

→ weiss.s@lw-online.de

Literatur

- [1] Farré, M.I. et al. (2008) *Trac-Trends Anal. Chem.* 27(11), 991–1007
- [2] chwarzenbach, R.P. et al. (2006) *Science* 313(5790), 1072–1077
- [3] Kümmerer, K. (2009) *J. Env. Man.* 90, 2354–2366
- [4] Pal, A. et al. (2010) *Sci. Total Environ.* 408(24), 6062–6069.
- [5] Escher, B.I. & Fenner, K. (2011) *Environ. Sci. Technol.* 45(9), 3835–3847.
- [6] Farré, M. & Barceló, D. (2003) *Trac-Trends Anal. Chem.* 22(5), 299–310
- [7] Kokkali, V. & van Delft, W. (2014) *Trac Trends Anal. Chem.* 61(0), 133–155.
- [8] Tuikka, A.I. et al. (2011) *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 74(1), 123–131.
- [9] Brack, W. (2003) *Anal. Bioanal. Chem.* 377(3), 397–407
- [10] Weiss, J. et al. (2011) *Anal. Bioanal. Chem.* 400(9), 3141–3149.
- [11] Choma, I.M. & Grzelak, E.M. (2011) *J. Chrom. A* 1218(19), 2684–2691.
- [12] Burger, K. (1984) *Fresen. J. Anal. Chem.* 318(3): 228–233.

Bild: © istockphoto.com \ DenisouDmitry

Assistent® = Präzision & Vielfalt

Dosieren leicht gemacht...
mit Assistent® Liquid Handling Produkten

Das Dosieren von aggressiven und nicht aggressiven Flüssigkeiten (Säuren, Laugen oder Lösungen) gehört zur Routinearbeit im Labor. Von Assistent® gibt es dazu praxis-erprobte Geräte mit hohem Bedienkomfort – z.B. Flaschendosiergeräte mit verschiedenen Volumina; Kolbenhubpipetten mit Fixvolumen oder variablen Volumina von 5-5000 µl, Handdispenser und Pipettierhilfen.

Detail-Informationen ... erhalten Sie im Internet, im großen Assistent®-Katalog oder direkt bei Ihrem Labor-Fachhändler.

Glaswarenfabrik Karl Hecht GmbH & Co KG
97647 Sondheim/Rhön - Germany
Telefon (097 79) 808-0 - Telefax (097 79) 808-88

Es gibt mehrere tausend Präzisions-Instrumente und -Geräte mit dem Markenzeichen Assistent®



Assistent®-Präzisions-Instrumente & -Geräte für Arzt und Labor
Niederlassungen in Frankreich, Österreich und in der Schweiz

Alle Assistent®-Produkte im Internet: <http://www.hecht-assistent.de> E-mail: info@hecht-assistent.de

Auf der MEDICA in Düsseldorf (16.-19.11.2015) finden Sie uns in Halle 1, Stand C 26

mikrofluidik

Miniaturisierte Systeme für das All und die Praxis

Teil I: Tomaten im Weltall ... oder vom Traum des Menschen, das All zu besiedeln

Antonia Winkler, Dr. Michael Baßler, Dr. Sabine Alebrand
Fraunhofer ICT-IMM

Lange Zeit hat sich der Mensch damit begnügt, unseren Planeten, die Erde, zu entdecken, zu besiedeln und all seine Geheimnisse zu lüften. Auch wenn wir damit noch lange nicht fertig sind, strecken wir doch seit Jahren unsere Fühler immer weiter aus – bis in den Weltraum. Diese Welt, fernab von unserer, fasziniert den Menschen seit jeher. Doch was, wenn aus Faszination irgendwann Notwendigkeit wird? Was, wenn die Erde für den Menschen und seine Entwicklung nicht mehr ausreicht? In Sachen Ressourcen und der Erhaltung unserer Umwelt stoßen wir immer wieder auf Grenzen. So ist es nur natürlich, das der Mensch weiter vorausschaut. Was kann uns das Weltall mit all seinen Weiten in Zukunft bieten? Vermeintlich unentdeckte Welten warten nur darauf, uns ihre Möglichkeiten zu offenbaren.

Und diese Möglichkeiten können nicht von Maschinen alleine entdeckt werden. Ja, viele Missionen werden derzeit mit unbemannten Flügen zu Mond, Mars oder erdnahen Asteroiden durchgeführt. Allerdings ist nur der Mensch dazu in der Lage, auf unvorhersagbare Situationen intuitiv zu reagieren, sein Vorwissen einzusetzen und die richtigen Schlüsse zur Problemlösung zu ziehen. Daher gilt für zukünftige Fernexplorationen, dass der Mensch unverzichtbar sein wird. Bei einem Langzeitaufenthalt im Weltraum müssen allerdings der Transport und die Gesundheit der Besatzung sichergestellt werden.

Wie also können wir Strecken von mehreren hundert Millionen Kilometern überwinden? Schnell stößt man auf so profane Fragen wie die Nahrungsmittelbereitstellung. Wie kann man die Besatzung einer solchen Mission über Jahre im All ernähren? Wie sie mit Atemluft versorgen?



mikrofluidik

Aus Abfall wird Leben

Ein Forscherteam kennt die Antwort und arbeitet an ihrer Umsetzung: einem geschlossenen Lebenserhaltungssystem (Closed Life Support System – CLSS). Im Projekt Eu:Cropis entwickeln drei Partner unter der Führung des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR) ein Lebenserhaltungssystem, das aus biologischen Abfallprodukten Sauerstoff und Nahrungsmittel produziert. Es soll 2017 während einer einjährigen Weltraummission getestet werden. Mit an Bord ist ein Ionenanalysegerät vom Fraunhofer ICT-IMM in Mainz. Seine Aufgabe: die voll automatisierte Überwachung aller Vorgänge innerhalb des Systems – und das auf engstem Raum.

Das besondere an Eu:Cropis ist, dass zwei Systeme aneinander gekoppelt sind. In dem einen System wird künstlicher Urin in Stickstoff umgesetzt, der den Tomatenpflanzen als Nahrungsmittel dient. Ein zweites, auf Algen basierendes System, wird zur Entgiftung des Gesamtsystems genutzt. So soll ein geschlossenes Habitat mit dem Menschen als integralem Bestandteil nachgebildet werden. Damit die Tomatenpflanzen während der Weltraummission genau die richtige Nährstoffmenge für ein optimales

Wachstum erhalten, ist eine kontinuierliche Überwachung des Kreislaufsystems erforderlich. Die Wissenschaftler am ICT-IMM überprüfen die Konzentration der im Düngemittel enthaltenen Stoffe mittels mikrofluidischer Kapillarelektrophorese. Die gesamte Analyse läuft auf einem scheckkartengroßen Chip ab, der regelmäßig gespült wird und somit, anders als die üblichen nur einmal zu nutzenden Wegwerfchips, die ganze einjährige Mission überdauern soll.

Analytik unter und für Extrembedingungen

Wie bei allen mikrofluidischen Analysesystemen müssen auch hier besondere Herausforderungen gemeistert werden. Für den Einsatz im All musste das Ionenanalysegerät des ICT-IMM einen Rütteltest bestehen. „Kräfte von ungefähr 10g wirken beim Start einer Rakete – das 1,5-Fache musste unser Gerät aushalten“, erzählt Konstrukteur Carsten Wenzel. Um diesen Test und auch den Start zu bestehen, wurden z.B. die elektronischen Bauteile speziell mit einem für den Weltraum zugelassenen Klebstoff auf der Platine verklebt. Das per 3D-Druck hergestellte Gerätegehäuse ist mit einer Epoxidschicht und Glasfasern laminiert, was dem Kunststoff die nötige Steifigkeit verleiht. Zusätzlich wurde die Elektronik gegen die im Weltraum herrschende starke Strahlung abgeschirmt. „Außerdem müssen alle verwendeten Chemikalien langzeitstabil sein“, erklärt Dr. Sabine Alebrand, Wissenschaftlerin am Institut. „Die Chemikalienkonzentration in den Beuteln darf

sich im Verlauf der Mission durch Verdunsten nicht wesentlich ändern.“ Fünf verschiedene Beutel aus Polycarbonat hielten diesem Kriterium nicht stand. So entwickelten die Wissenschaftler kurzerhand ihre eigenen Beutel – selbst hergestellt aus Aluminiumverbundfolie mit einem Ultraschallschweißgerät. „Nun findet das Gerät auf 20 x 20 x 10cm Platz, wiegt nur 2,4kg und verfügt über die gewünschte vollautomatisierte Probenentnahme sowie Kapillarelektrophorese“, resümiert die Wissenschaftlerin.

Die Technologie kann auch unabhängig vom Experiment im All nutzbringend eingesetzt werden. Mit einem kompakten Ionenanalysegerät mit automatisierter Probennahme kann man z.B. auch die Qualität von Trinkwasser überwachen oder Prozesse steuern.

Darüber hinaus können die Projektergebnisse auch in globaler Sicht Antworten auf zukünftige Fragestellungen geben: Wie können Null-Emissions-Habitats in empfindlichen Regionen realisiert werden? Oder geschlossene Lebensräume in lebensfeindlicher Umgebung wie Katastrophengebieten? Wie können Methoden zur Düngung oder Frischwasseraufbereitung umweltfreundlicher werden?

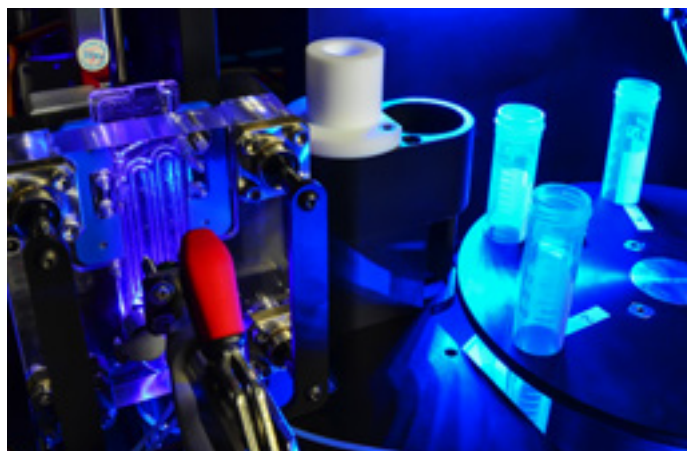


Abb. 1 Reagenzienkarussell für die automatische Anreicherung von CTCs und Halterung für die Aufnahme der mikrofluidischen Kartusche für die Einzelablage von CTCs

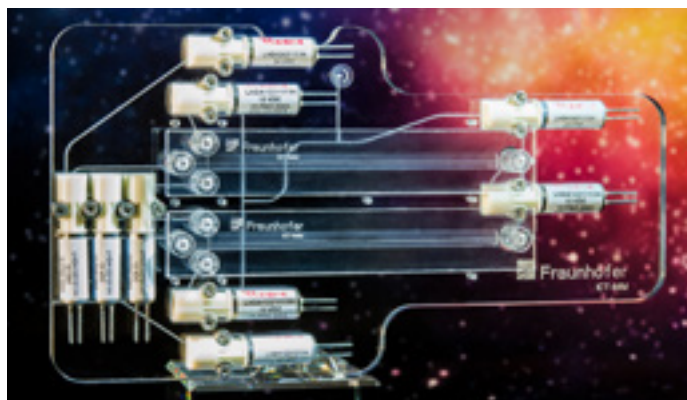


Abb. 2 Mikrofluidisches System für die Ionenanalytik in einer Weltraummission

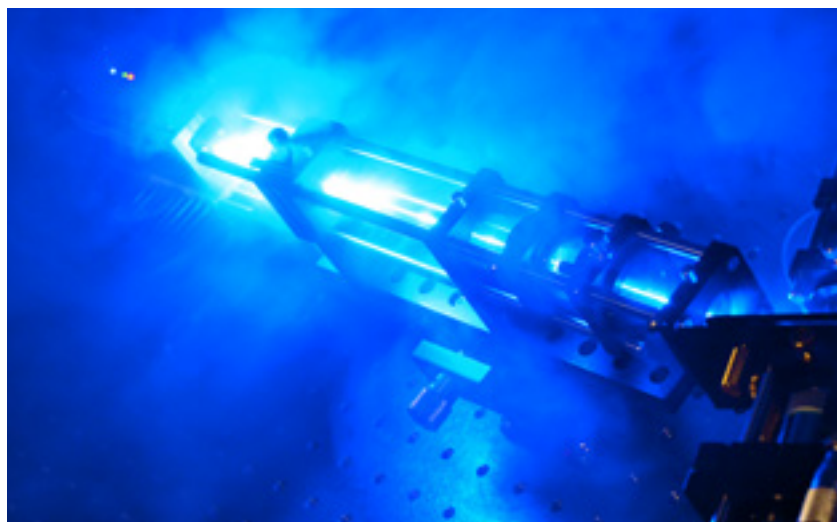


Abb. 3 Laboraufbau für die experimentelle Erforschung der miniaturisierten Durchflusszytometrie

Teil II: Tumorzellen im Blut ...
oder vom Traum des Arztes,
die Therapiewirkung direkt zu prüfen

Auf eine handliche Größe kommt es auch bei anderen mikrofluidischen Analysesystemen an – auch wenn sie nicht mit einer Rakete in den Weltraum geschossen werden. Riesige, in der Anschaffung teure und wartungsintensive medizinische Analysesysteme können sich Krankenhäuser und Arztpraxen selten leisten. Doch der Gedanke der patientennahen und vor allem in-



Antonia Winkler, Jg. 1985, arbeitet seit 2007 am Fraunhofer ICT-IMM und ist im Bereich Marketing zuständig für die Pressearbeit. Dies umfasst ebenso die Erstellung von Printmaterialien und Publikationen.



Michael Baßler, Jg. 1968, Diplomphysiker, ist seit 2012 Gruppenleiter für biophysikalische Analytik am Fraunhofer ICT-IMM. Nach der Promotion arbeitete er in der Industrie als Projektmanager und Leiter F&E bei der Thermosensorik GmbH in Erlangen an Hochleistungs-Infrarotkameranensystemen. Erstmals befasste er sich mit mikrofluidischen Lab-on-a-Chip-Systemen als Wissenschaftler am Palo Alto Research Center (PARC, Palo Alto, Kalifornien). Im Jahr 2009 wechselte er als Wissenschaftler und Projektleiter ans Institut für Mikrotechnik in Mainz, IMM. Er wurde 2010 mit einem Starting Grant des European Research Councils ausgezeichnet, mit dem er eine neue Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der miniaturisierten Durchflusssy-tometrie aufgebaut hat.



Sabine Alebrand, Jg. 1985, promovierte 2013 im Bereich der experimentellen Festkörperphysik an der TU Kaiserslautern. Nach ihrer Promotion wechselte sie ans Fraunhofer ICT-IMM in Mainz (vorher Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH), wo sie sich vorwiegend mit der Simulation mikrofluidischer Systeme befasst. Derzeit leitet sie zudem das Projekt zur Entwicklung der voll-automatisierten Ionenanalyse-einheit für die Anwendung im Weltraum.



14th International exhibition
**FOR LABORATORY EQUIPMENT
AND CHEMICAL REAGENTS**
12 –14 April 2016
RUSSIA, MOSCOW, ECC SOKOLNIKI



Organized by
ITE Group
Tel: +7 495 935 81 00
E-mail: analitikaexpo@ite-expo.ru

BOOK YOUR STAND

www.analitikaexpo.com



For German enquiries:
GIMA GmbH
Project Manager: Ms. Cornelia Limbach
Tel.: +49 (0)40 235 24 335
E-mail: limbach@gima.de

mikrofluidik

dividualisierten Therapie ist eines der beherrschenden Zukunftsthemen. Die Wissenschaftler des ICT-IMM setzen ihr Knowhow für viele verschiedene Anwendungen ein. Doch eins haben alle gemein: Sie durchlaufen das Institutsgebäude in Mainz von der Idee über die Grundlagenforschung bis hin zu ihrer Umsetzung in kundenspezifische und marktreife Ergebnisse.

So auch geschehen im ERC Starting Grant Projekt PoCyton. Ausgangspunkt die Frage: Wie kann der (Haus)Arzt feststellen, ob die Krebstherapie beim Patienten gut anschlägt? Chemotherapie und Bestrahlung sind sehr belastend für den Körper – umso interessanter ist für die Behandelnden die Information, ob die Therapie Wirkung zeigt. Möglich machen das Durchflusszytometer, mit denen man die Menge der im Blut zirkulierenden Tumorzellen messen kann. Der Haken: Kosten bis zu 300.000 Euro und so groß wie ein bis zwei Waschmaschinen. Die Analyse nimmt zudem viele Stunden in Anspruch und das Gerät kann nur von Experten bedient und kalibriert werden. All das macht es natürlich unbezahlbar für Arztpraxen und Krankenhäuser. Die Forscherinnen und Forscher am ICT-IMM haben in PoCyton ein Durchflusszytometer entwickelt, mit dem solche Untersuchungen etwa 20-mal schneller durchgeführt werden können. „Auch die Anschaffungskosten liegen mit wenigen tausend Euro in einer ganz anderen Größenordnung“, erklärt Dr. Michael Baßler, Wissenschaftler am Institut. Jetzt mag man sich fragen, wie eine so drastische Preisregulierung überhaupt möglich ist. Ganz einfach: die optischen Komponenten des Systems wurden in preisgünstige Spritzguss-Kunststoffkartuschen integriert. Die Fluoreszenzanregung und die Detektion erfolgen mit einem leicht zu

integrierenden, selbstjustierenden optischen Zugang zur Kunststoffkartusche, sodass ein einfacher Austausch wie bei einer heutigen Pipettenspitze vor jeder Analyse möglich ist. Dadurch entfallen die kompletten Reinigungsanforderungen und eine potentielle Kontaminationsquelle. Das kompakte und kostengünstige OEM-Design ermöglicht somit den Aufbau einer neuen Generation von Pipettierköpfen für den wachsenden Markt von Zellexperimenten sowie die Integration in Geräte für die schnelle vor-Ort-Analytik. Denn ein weiterer Vorteil ist die erfolgreiche Miniaturisierung des Zytometers. Die Forscher haben es auf die Größe eines Schuhkartons verkleinert, was es auch attraktiv für kleine Praxen macht.

Und wir kriegen euch doch ...!

Und so funktioniert die rentabel gewordene Durchflusszytometrie: Der Blutprobe wird ein Fluoreszenzfarbstoff zugefügt. Diese Farbstoffmoleküle setzen sich gezielt auf die Tumorzellen, während andere Zellen unmarkiert bleiben. Bisher musste der Laborant den Farbstoff per Hand in die Blutprobe geben – PoCyton erledigt dies automatisch. Das Blut samt den eingefärbten Tumorzellen passiert dann eine Engstelle, an der ein Laserspot alle markierten Zellen „aufleuchten“ lässt. Die leuchtenden Tumorzellen können so erkannt und gezählt werden. Dieses Verfahren ist auch gleichzeitig der Clou von PoCyton. „Wir haben diese Engstelle so ausgelegt, dass der Durchsatz gegenüber der herkömmlichen Zytometrie um den Faktor 20 steigt“, hebt Dr. Baßler hervor. Trotzdem wird jedes „vorbeischwimmende“ Objekt erkannt und keine Zelle kann sich vorbeimogeln. Bei einer Milliarde Objekten in nur 10 ml Blut eine echte Kunst und allergrößte Notwendigkeit: Selbst bei schwer erkrankten Patienten sind nur etwa fünf davon zirkulierende Tumorzellen. Die sprichwörtliche Suche nach der Nadel im Heuhaufen trifft auf dieses Verfahren sicherlich zu.

... in jedem Fall!

Das Prinzip der Durchflusszytometrie wird allerdings nicht nur für zirkulierende Tumorzellen genutzt. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am ICT-IMM haben jenseits des Projekts PoCyton weiter geforscht: Die Anwendungsgebiete reichen von der Wasseranalytik über Diagnostik- und Life-Science-Anwendungen über Routinetests in der Hämatologie, der Infektologie und der Immunologie. Ein Beispiel ist die erfolgreiche Zusammenarbeit mit Kollegen der Schweizer Firma rqmicro. In vielen Ländern ist durch Legionellen verseuchtes Trinkwasser keine Seltenheit. Selbst in Deutschland gab es in den letzten Jahren einige Fälle. Die stäbchenförmigen Bakterien fühlen sich besonders in Warmwasserleitungen bei 25 ° bis 40 °C wohl. Ist ihre Konzentration im Wasser zu groß und gelangen sie als Aerosol, z. B. beim Duschen, in die Atemwege, so können sie die sogenannte Legionärskrankheit auslösen, eine potenziell tödliche Lungenentzündung. Was also tun, wenn man seine eigenen Wasserleitungen überprüfen möchte? Bislang lautet die Antwort: Probe nehmen, ins Labor schicken, mindestens zehn Tage auf das Ergebnis warten. „Mit unserem System erhalten wir die Analyse in einer Stunde“, kontert Baßler. Wenn rqmicro das Gerät in etwa zwei Jahren auf den Markt bringt, können Hausverwalter, Eigentümer oder Handwerker die Analyse selbst vornehmen.

Mikrofluidische Analysensysteme – klein, kompakt und voller Möglichkeiten. Dank ihnen können wir in den nächsten zehn bis zwanzig Jahren enorme Fortschritte in den Bereichen Gesundheit, Umwelt und Sicherheit erwarten.

→ antonia.winkler@imm.fraunhofer.de

Literatur bei den Autoren

Bild: © Fotolia | diversepixel, © istockphoto.com | eli_asenova

1 - 3 December 2015 • Mumbai • India



www.cphi-india.com

Looking for low cost, high quality products & services?

Did you know that India has the highest number of FDA approved facilities outside the US? Keeping costs low, India continues to deliver quality products and services at a favourable price.

At CPhI and P-MEC India 2015, find the largest selection of Indian suppliers of pharma ingredients, machinery, equipment and technology. At the Indian pharma event of the year, network and connect with suppliers such as:

Ingredients

- Pharmexcil
- Aurobindo Pharma
- Alembic Pharmaceuticals Limited
- Clearsynth Labs Ltd
- Agilent Technologies

Machinery, Equipment & Technology

- ACG Worldwide
- Elmach Packages (India)
- Pvt Ltd
- Gansons Limited
- Bosch Ltd.
- Shimadzu

 www.cphi-india.com



Safe Water Gives Life
Help CPhI support Global Angels: www.cphi.com/angels

Organised by
 UBM

mikrofotografie

Der Tanz der Chemie

Birthinglight heißt der Kurzfilm von Motion Designer Christian Stangl und dem Künstlerkollektiv Strange Freedom, der den Zuschauer Chemie auf eine sehr ungewöhnliche Art erleben lässt. Basierend auf Tausenden von Fotografien stellt Birthinglight unsere Welt unter dem Mikroskop auf beeindruckende Weise zur Schau. Die von Stangl inszenierten unterschiedlichen chemischen Prozesse gleichen dabei einem endlosen Tanz. So synchronisieren sich Entstehung und Auflösung, Überschwemmung und Austrocknung, Schmelzung und Rekristallisation dramatisch zur Musik. Der Soundtrack entführt das Publikum mit einer Mischung aus elektronischer und akustischer Orchestrierung in eine ganz eigene Welt. Im Zentrum dieser musikalischen Ménage À Trois befinden sich der Geist und die Stimme von Projektgründerin Almalyn Griesauer, begleitet von Michael Willer und Robert Stefan.

Motiondesigner, Fotograf und Visual Artist Christian Stangl experimentiert seit einigen Jahren mit Mikrofotografie. Für ihn ist sie eine Bühne mit endlosen Möglichkeiten. Der Abstraktionsgrad der Motive lässt ihn außerirdisch anmutende Welten finden. Das Künstlerkollektiv Strange Freedom kombiniert Musik mit unterschiedlichen Medien. Für ihre Komposition zum Film „Das finstere Tal“ gewannen sie den Vienna Filmmusic Award 2015. Derzeit arbeitet Christian Stangl an einer neuen Fotoserie die sich mit Mikrofotografie beschäftigt und voraussichtlich im Jahr 2016 veröffentlicht wird.

→ office@christianstangl.at

Bilder: Christian Stangl
Quellen: www.christianstangl.at,
www.strangefreedom.com



vimeo.com/christianstangl/birthinglight

Steckbrief

Janthinobacterium lividum

Von Erich Schopf

Veterinärmedizinische Universität Wien

Das Grundlose Moor bei Walsrode ist das größte, noch nahezu intakte Hochmoor im Landkreis Heidekreis (Niedersachsen). Als ich an einem sonnigen Tag dort wanderte, konnte ich den Schauer, den Annette von Droste zu Hülshoff ihrem „Knaben im Moor“ mitgegeben hat, keinesfalls nachempfinden. Bei Nebel und Regen jedoch, besonders in der Dunkelheit, scheinen die Formen einer Moorlandschaft irgendwie im Wandel zu sein. Was bei Sonnenschein fest verankert erscheint, scheint bei Düsternis zu verschwimmen. Das mulmige Gefühl, das einen dabei überkommt, ist eine eigenartige Wechselwirkung zwischen Mensch und Natur. Im Grundlosen Moor befindet sich auch der Grundlose See. Sein dunkelbraunes Wasser wirkt optisch so, als wäre es unendlich tief. Die tatsächliche Tiefe beträgt etwa 2 Meter.

Ganz in der Nähe gibt es noch den kleinen Grundlosen See. Dort war ich 2012 auf Bakterienfang. Ich wusste, dass das Betreten des sogenannten Schwingrasens riskant und dass das Wasser unter ihm oft gefährlich tief ist. „Einen Schritt noch, dann erreiche ich mit meinem Tupfer den Wasserrand“, dachte ich. Plötzlich war ich zur Gänze verschwunden. Aus dem Wasser wieder herauszukommen, war nicht so einfach. Nach ein paar Minuten hatte ich aber wieder festen Boden unter meinen Füßen – und den Tupfer noch immer fest in der Hand!

Ganz umsonst war die gewagte Aktion dennoch nicht: Auf dem Nährboden, den ich mit dem Tupfer bestrichen habe, wuchs eine violette Kolonie, die sich später als *Janthinobacterium lividum* herausstellte. Dafür hätte ich mich aber nicht so in Gefahr begeben müssen. *Janthinobacterium lividum* ist nämlich recht häufig zu finden. Aber dieser mystische See hatte es mir angetan, in diesem See wollte ich einfach fündig werden.

Das aerobe, gramnegative Bakterium kommt in allen Gewässern und im Boden vor. Sein Name leitet sich von lat. *ianthinus* (veilchenfarbig) und lat. *lividus* (bleifarbig, bläulich, blau) ab. Bei

passendem Milieu und ausreichend Zeit (3–5 Tage) bildet *Janthinobacterium lividum* während der Koloniebildung interessante Strukturen. Zu beachten ist, dass die Temperatur nicht zu hoch ist. Von einigen Stämmen wird über 25°C gar kein Violacein mehr gebildet, die Kulturen sind dann praktisch farblos.

Diese Eigenschaft muss speziell in bacteriographischen Arbeiten berücksichtigt werden. *Janthinobacterium lividum* ist für die Kunst wie geschaffen. Überraschend ist sein Verhalten auf Weichagar-Bühen. Die netzartig strukturierten Oberflächen dieser Kulturen erinnern stark an Hammerschlaglack (Abb. 1). Warum nur bestimmte Stämme dazu imstande sind, ist derzeit noch unklar. Eine Bedingung dafür ist die Beweglichkeit. Aber das ist noch nicht alles. Ohne bewegliche Organismen wäre die bacteriographische Aquarelltechnik in ihrer Form nicht umsetzbar. Die hauchartigen, weichen Schwärmzonen von *Janthinobacterium lividum* sorgen für eine Feinabstimmung in der Farbgebung und dadurch für ein eigenes Flair bei den Gemälden. Viele pointillistische Effekte beruhen noch dazu auf diesem Prinzip. Ebenso überraschend ist auch, dass die Bildung von Violacein zuerst auf größeren Arealen (Malflächen) forciert wird, dann werden allmählich kleinere Flächen dunkel und zum Schluss folgen Linien und Punkte. Auf diese Art und Weise die Farbbalance zu steuern, ist eine Herausforderung. So kann *Janthinobacterium lividum* die Farbbereiche von fast Schwarz bis nahezu Weiß praktisch zeitgleich umsetzen. Es ist einfach ein Wunder.

„Es gibt kein Wunder für den,
der sich nicht wundern kann.“

Marie von Ebner-Eschenbach

Ich jedenfalls komme aus dem Wundern nicht mehr heraus. Das Violacein, nach seiner chemischen Struktur ein Indolfarbstoff, ist wasserunlöslich. Neben dem Violacein werden von einigen Stämmen noch weitere Derivate gebildet, die zum Teil wasserlöslich sind. In diesem Fall sind angrenzende Malareale von einer violetten „Aura“ umgeben, die auch in andere Farbbereiche eindringen



Abb. 1 Hammerschlag-Effekt von *Janthinobacterium lividum* A1 auf einer Weichagar-Bühne, Durchmesser der Schwärmzone: 5 cm nach 5 Tagen

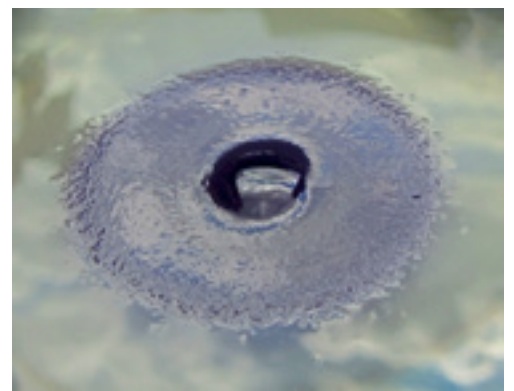


Abb. 2 *Janthinobacterium lividum* ER28 bildet auf Weichagar-Bühen im Zentrum eine Delle, Durchmesser der Schwärmzone: 5 cm nach 5 Tagen

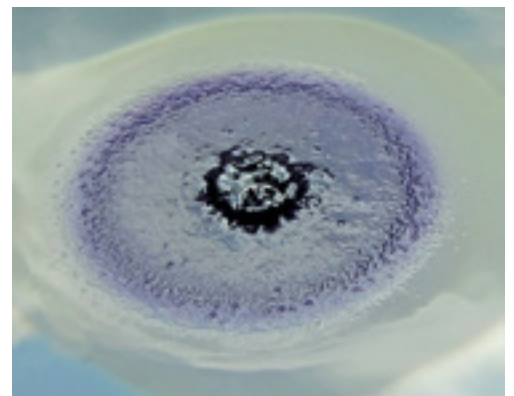


Abb. 3 *Janthinobacterium lividum* ER29 bildet auf Weichagar-Bühen ein erhabenes Zentrum, Durchmesser der Schwärmzone: 5 cm nach 5 Tagen



Abb. 4 Hammerschlag-Effekt von *Janthinobacterium lividum* V2 auf einer Weichagar-Bühne bei Streulicht mit sehr flachem Winkel

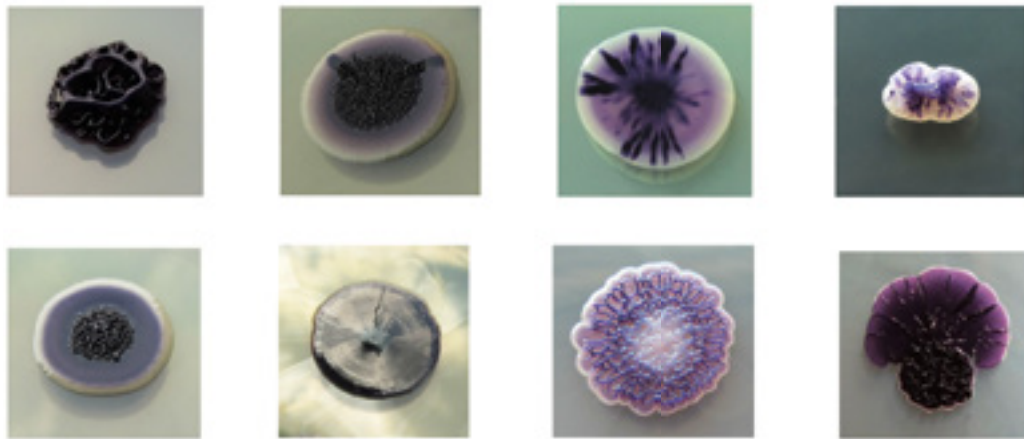


Abb. 5 Die „vielfaltigen“ Erscheinungsbilder von *Janthinobacterium lividum* auf festem Nährboden, Durchmesser der Kolonien: 6–8mm nach 5 Tagen.

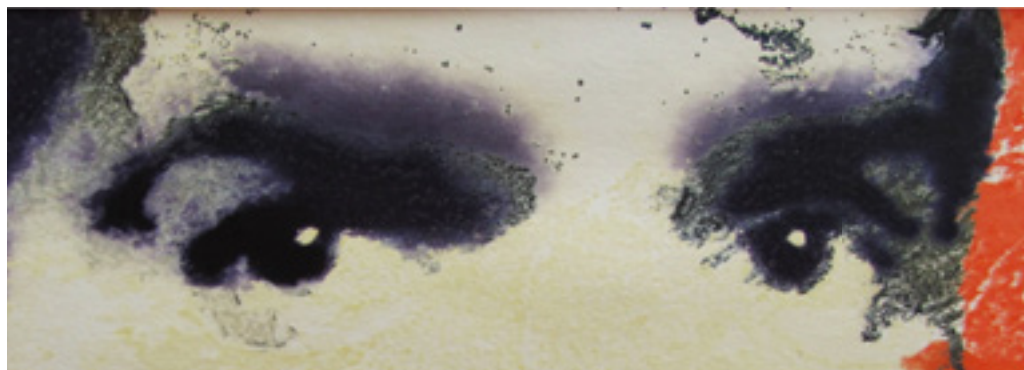


Abb. 7 „Falco“, Ausschnitt bacteriographische Aquarelltechnik. Die Schwärmzonen von *Janthinobacterium lividum* V2 verleihen der Augenpartie eine besondere Ausstrahlung.



Abb. 6 Ohne Titel, Farbnuancen von *Janthinobacterium lividum* V3

kann und so für einen weichen Farbübergang sorgt.

Doch noch einmal zurück zur Weichagar-Bühne: *Janthinobacterium lividum* ist bisher das einzige Bakterium, das den Hammerschlag-Effekt hervorbringen kann. Der Effekt ist sowohl bei Durchlicht als auch bei Streulicht sichtbar. Das Streulicht hat den Vorteil, dass man nicht nur das Muster, sondern auch die Oberflächenstruktur sichtbar machen kann. Erstaunlich ist die dreidimensionale Wirkung des Objektes, wenn es vom Licht teilweise abgeschirmt wird. Die Schattenzone scheint dann nach unten geknickt zu sein. Erfolgt die Beleuchtung mit sehr flachem Winkel, verschwindet die Transparenz der Hammerschlag-Schwärmzone zur Gänze. Man hat dann den Eindruck, eine steinerne Landschaft vor sich zu haben (Abb. 4). Eine weitere Eigenschaft von einigen *Janthinobacterium lividum*-Stämmen verblüfft auch noch ein wenig: Im Zentrum der Schwärmzone befindet sich je nach Stamm entweder eine mehr oder weniger tiefe Delle (Abb. 2) oder eine Erhebung (Abb. 3), die in ihrer Ausdehnung ebenso variieren kann. Die Ursache dafür ist noch unbekannt. Da hilft nur eines: Weiterforschen und sich überraschen lassen.

„Forschung ist gefährlich:
Man könnte etwas Neues entdecken.“

Gerhard Kocher



Erich Schopf, Jg. 1954 in Wien, absolvierte ein Studium der Chemie (FH). Nach seiner Tätigkeit in der Industrie wechselte er 1977 an das Institut für Fleischhygiene und Mikrobiologie der Veterinärmedizinischen Universität Wien. 1999 entwickelte er die Bacteriographie, das Malen mit Bakterien sowie in jüngster Zeit die Bacterioästhetik als neue Kunstform. Er ist neben seiner Hochschultätigkeit als gefragter Künstler aktiv.

→ erich.schopf@gmx.at

Anmerkungen:

Annette von Droste zu Hülshoff (1797–1848) war eine deutsche Schriftstellerin und Komponistin. Sie gilt als eine der bedeutendsten deutschen Dichterinnen. Ihr Grab befindet sich auf dem Meersburger Friedhof nahe der Friedhofskapelle.

Marie von Ebner-Eschenbach (1830–1916) war eine österreichische Schriftstellerin. Sie gilt mit ihren Erzählungen als eine der bedeutendsten deutschsprachigen Erzählerinnen des 19. Jahrhunderts.

Dr. rer. pol. Gerhard Kocher (*1939) ist ein Schweizer Politologe und Gesundheitsökonom.

Die Oberflächenstruktur des Hammerschlag-Lackes wird durch eine gezielte Silikonstörung erzeugt. Es scheint so, als wären hunderte kleine Hammerschläge daran beteiligt gewesen. Der Zusatz von speziellen Pigmentmischungen (Lackpigmente mit Aluminiumpasten) verleiht dem Hammerschlaglack irisierende Bereiche. Er wird in erster Linie zur Verschönerung von technischen Bauteilen verwendet.

Als Weich-Agar wird ein Nährmedium bezeichnet, das 0,2 bis 0,5 % Agar (Geliermittel) enthält.

Als Bühne wird bei bacteriographischen Arbeiten die Malfläche bezeichnet.

messe

11. – 13. Mai 2016, Almaty/Kasachstan

KIHE 2016 – Leitmesse der Medizinbranche in Zentralasien

Deutschland ist der größte Lieferant für Bio- und Labortechnik nach Kasachstan. Insgesamt verzeichnet der Markt ein deutliches Wachstum, das sich hauptsächlich auf die Lieferung von Diagnoseapparaten und medizinischer Ausrüstung stützt. Chancen ergeben sich in Zukunft besonders aus umfangreichen staatlichen Investitionen. Als wichtigste Plattform der Branche hat sich die KIHE – Kazakhstan International Healthcare Exhibition etabliert, auf der sich deutsche Unternehmen im Rahmen eines Bundesgemeinschaftsstandes präsentieren und von den damit verbundenen Vorteilen profitieren können.

Bei Interesse wenden Sie sich bitte an Frau Cornelia Limbach,
Tel. 040 235 24 335

→ limbach@gima.de



Messedoppel: Biotechnica/ Labvolution startet erfolgreich

Mit einem positiven Fazit der Veranstalter ist das Messedoppel BIOTECHNICA und LABVOLUTION zu Ende gegangen. Rund 10.000 Fachbesucher waren nach Hannover gekommen, um beim Europäischen Branchentreff für Biotechnologie und Life Sciences sowie bei der Premiere der LABVOLUTION – World of Lab Technology die Chance zur Geschäftsanbahnung zu nutzen. Damit ist der Start des neuen Messedoppels gelungen. Das neue Format LABVOLUTION präsentierte Labortechnik für Kunden aus Chemie, Pharma, Umwelttechnik, Qualitätskontrolle und Lebensmittelindustrie. Die BIOTECHNICA konzentriert sich nach wie vor auf Biotechnologie und Life Sciences. „Unsere Strategie, LABVOLUTION und BIOTECHNICA gemeinsam zu veranstalten, geht auf“, sagt Dr. Jochen Köckler, Mitglied des Vorstands der Deutschen Messe AG. „Wir stellen mit der LABVOLUTION durch den Fokus auf die Labortechnik ein starkes Thema sehr viel breiter auf und gewinnen wichtige neue Branchen hinzu. Das ist eine sinnvolle Ergänzung zur etablierten BIOTECHNICA, die sich als größter Branchentreffpunkt auf die zentralen Themen der Biotechnologie konzentriert.“ Das herausragende Thema an den drei Messetagen waren die Digitalisierung und ihre Folgen. Als großer Besuchermagnet erwies sich deshalb auch die Sonderschau smartLAB – das intelligente Labor der Zukunft auf der LABVOLUTION. Das voll vernetzte Musterlabor zeigte in verschiedenen Anwendungsfällen, wie der Einsatz von Software, Automation, Robotik, Augmented Reality, Wearables oder Big Data den Laboralltag künftig verändern wird. „Mit dem innovativen Konzept smartLAB haben wir die Chancen und das Entwicklungspotenzial der LABVOLUTION aufgezeigt“, so Köckler. „Die neue Messe werden wir auch weiterhin als internationale Plattform zur Diskussion der Zukunft im Labor profilieren.“ Zwölf Partner aus Industrieunternehmen sowie Wissenschaft und Forschung hatten ihre Kräfte gebündelt, um die Sonderschau smartLAB auf die Beine zu stellen.

Eines der Highlights der BIOTECHNICA war die neu eingerichtete BIOTECHNICA PLAZA. Sie diente als zentraler Ort für den Wissensaustausch sowie zum Networking und stellte damit zwei Aspekte in den Vordergrund, die auch im Rahmen der zukünftigen Ausrichtung der BIOTECHNICA im Fokus liegen werden. Neu an der BIOTECHNICA PLAZA war auch die räumliche Zusammenfassung der Schwerpunktthemen: Im Mittelpunkt des Konferenzprogramms standen die Themen Bioökonomie, Personalisierte Medizin-Technologien sowie – zum ersten Mal in dieser herausgehobenen Form – Bio-IT. Das erstmals angebotene kostenfrei zu nutzende Partnering-Tool wurde gut angenommen: Rund 200 Aussteller und Besucher hatten sich über die in Kooperation mit der EBD Group angebotene Plattform auf der BIOTECHNICA/LABVOLUTION verabredet.

Der nächste Termin des Messedoppels ist der 16. bis 18. Mai 2017.

Foto: © Deutsche Messe



CORIO™ C Einhängethermostat, die neue Generation

Der CORIO™ C Einhängethermostat, das Einsteigermodell, bildet die Basis des CORIO™ Thermostatenprogramms. Die mitgelieferte Badklammer erleichtert die Montage an beliebigen Badgefäßen bis 30 Liter. Durch die präzise Temperaturregelung eignet sich der CORIO™ C Einhängethermostat ideal für interne Standardanwendungen im Labor. Die weiße, leuchtstarke Anzeige ist sehr gut ablesbar und weithin sichtbar. Im Betrieb ist der CORIO™ C Einhängethermostat flüsterleise und lässt sich einfach bedienen. Der CORIO™ C Einhängethermostat bildet den neuen Einstieg in die professionelle Welt des Temperierens und bietet gegenüber seinem Vorgänger mehr Leistung und Funktionen zu einem besseren Preis.

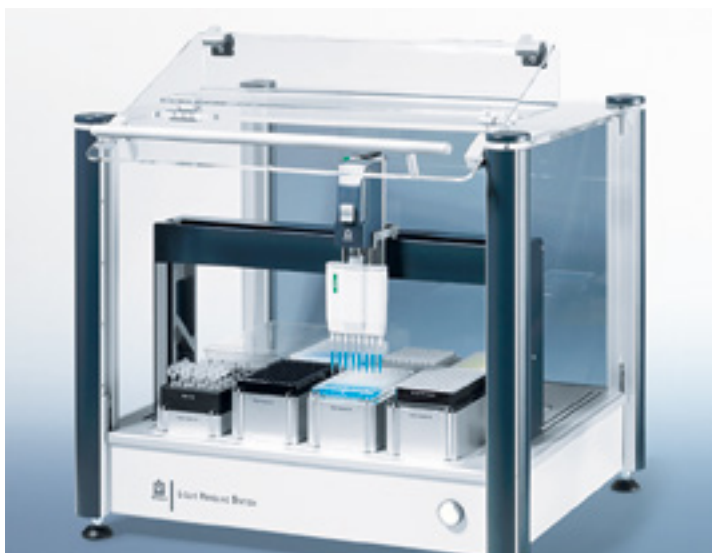
www.julabo.com



Merck richtet Marke neu aus

Die Überarbeitung des visuellen Erscheinungsbilds sowie die Einführung eines neuen Logos reflektieren den Wandel zum globalen Wissenschafts- und Technologieunternehmen. Karl-Ludwig Kley, Vorsitzender der Geschäftsleitung und CEO sagte: „Mit unserer einzigartigen Kombination aus hoch spezialisierten Biopharma-, Life-Science- und Material-Geschäften sind wir heute in der Lage, Lösungen für globale Megatrends wie Gesundheit oder den digitalen Wandel anzubieten. Die bislang eigenständigen Spartenmarken Merck Serono und Merck Millipore werden abgeschafft. Merck Serono tritt künftig als Biopharma-Geschäft von Merck auf, Merck Millipore als Life-Science-Geschäft von Merck.“

www.merck.de



Laborautomatisierung mit der Liquid Handling Station

Die kompakte Arbeitsstation (L 60 x B 49 x H 53 cm) kann in kleinsten Räumen (z.B. Sicherheitswerkbank) aufgestellt werden. Sie schließt die Lücke zwischen elektronischen Pipetten und Pipettierrobotern. Entwickelt für Anwendungen, wie z.B. der Vorbereitung von PCR-, qPCR und ELISA-Setups, Reihenverdünnungen und kombinatorischer Biochemie, arbeitet dieses neue Gerät mit auswechselbaren Pipettiermodulen. Drei 1-Kanal und zwei 8-Kanal Liquid Ends stehen zur Verfügung. Auf sieben frei konfigurierbaren Arbeitsplätzen im ANSI/SLAS-Format und einer zusätzlichen Position für die Abfallbox können verschiedenste Einmalartikel aufgenommen werden. Die intuitive Software übernimmt einfache Routine- wie auch komplexe Pipettieraufgaben.

www.brand.de

**EINFACH
GUT
STERILISIEREN**

**HMC
EUROPE**
Sterilisationstechnik

Autoklaven für die Mikrobiologie

Kammervolumen
von 16 - 150 Liter

Beste Qualität
Höchster Komfort
Bezahlbar



Herbstaktion 2015 - Fragen sie uns!

www.hmc-europe.com



HMC-Europe GmbH
Sterilisationstechnik

Kellerstr. 1
84577 Tüßling

Telefon: +49 8633 505 20 -0
Fax: +49 8633 505 20 -99

was es alles gibt



Pyrogenfreie & sterile Sets mit Analysentest und Zertifikat

Die pyrogenfreien und sterilen Sets aus Injektionsflaschen und Verschlüssen sind für Stamm- oder einspritzbare Pharmazeutika, Stabilitätsstudien, klinische Versuche, Lyophilisation und Endverpackung für Pharmazeutika geeignet. Bei der Entpyrogenisierung des Vials werden Pyrogene zerstört und beseitigt. Nach der Behandlung ist das Vial zu 99,9% pyrogenfrei (Endotoxin Anteil < 0,005 EU/ml). Die Produkte werden in einem Sauberraum hergestellt und unter LAF verpackt. Möglich sind Flaschen-Sets von 5 – 100 ml in Klar- oder Braunglas sowie mit Kappen, Stopfen oder Septen versehen. Fragen Sie uns bitte an!

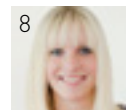
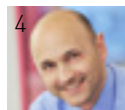
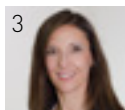
www.labc.de



Revolution für RNA-Arbeiten

Genaxxon bioscience bietet die revolutionäre HotScriptase RT-Polymerase an. Mit diesem neuen Enzym für die reverse Transkription wird RNA direkt ohne Zwischenschritt in cDNA umgeschrieben und gleichzeitig amplifiziert. Durch die hohe Thermostabilität des Enzyms kann die gesamte Reaktion über 55 °C durchgeführt werden, wodurch Probleme mit stabilen Sekundärstrukturen der RNA eliminiert werden. HotScriptase RT-Polymerase und Mastermix sind bestens für die Realtime-PCR geeignet. Der HotScriptase RT-Cell-Mastermix macht darüber hinaus die zeitaufwendige und komplizierte RNA-Isolierung überflüssig: Reverse Transkription und Amplifikation erfolgen direkt aus Zellen oder Zellsuspensionen.

www.genaxxon.com



labor&more

Verlag
succidia AG
Verlag und Kommunikation
Rösslerstr. 88 · 64293 Darmstadt
Tel. +49 6151-360 56-0
Fax +49 6151-360 56-11
info@succidia.de · www.succidia.de

Herausgeber
Jörg Peter Matthes [JPM]¹

Wissenschaftlicher Direktor
Prof. Dr. Jürgen Brickmann [JB]²
brickmann@succidia.de

Redaktion
Claudia Schiller [CS], Leitung³
schiller@4t-da.de

Dr. Wolfram Marx [WM]⁴
marx@succidia.de

Prof. Dr. Jürgen Brickmann [JB]
brickmann@succidia.de

Jörg Peter Matthes [JPM]
jpm@4t-da.de

Dr. Gerhard Schilling [GS]
g.j.schilling@t-online.de

Wissenschaftliche Beratung
Dr. Gerhard Schilling [GS]⁵
g.j.schilling@t-online.de

Anzeigenverkauf
Heiko Rothmann⁶
rothmann@succidia.de

Andrea Lippmann⁷
lippmann@succidia.de

Anzeigenverwaltung
Svenja Rothenhäuser⁸
rothenhaeuser@succidia.de

Konzeption, Layout, Produktion
4t Matthes+Traut Werbeagentur
www.4t-da.de

Monika Müller⁹ mueller@4t-da.de
Tel. +49 6151-8519-29

Wissenschaftlicher Beirat
Prof. Dr. Philippe A. Bopp
Department of Material Science and Engineering, School of Molecular Science and Engineering, Vidyasirimedhi Institute of Science and Technology (VISTEC), Rayong, Thailand

Prof. Dr. Horst Hahn
Geschäftsführender Direktor, Institut für Nanotechnologie, Karlsruher Institut für Technologie

Prof. Dr. h.c. Henning Hopf
Institut für Organische Chemie, Technische Universität Braunschweig

Prof. Dr. Rüdiger Kniep
Direktor Anorganische Chemie, Max-Planck-Institut für Chemische Physik fester Stoffe, Dresden

Prof. Dr. Paul G. Layer
Entwicklungsbiologie und Neurogenetik, Institut für Zoologie, Technische Universität Darmstadt

Prof. Dr. Reinhard Renneberg
Full Professor of Analytical Biotechnology Hong Kong University of Science and Technology (HKUST), Hongkong, China

11. Jahrgang – 10 Ausgaben p.a. + 4 internationale Ausgaben
z. Z. gilt die Anzeigenpreisliste 09/2014.

Preis
Einzelheft 15 €

Jahresabo (10 Ausgaben)
Deutschland: 115 € zzgl. 7% MwSt.

Ausland: 134,50 €

Heftbestellung
laborundmore@succidia.de

Druck
Frotscher Druck GmbH
Riedstraße 8 · 64293 Darmstadt
www.frotscher-druck.de

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Nachdruck – auch auszugsweise – ist nur mit schriftlicher Genehmigung und Quellenangabe gestattet. Der Verlag hat das Recht, den redaktionellen Beitrag in unveränderter oder bearbeiteter Form für alle Zwecke, in allen Medien weiter zu nutzen. Für unverlangt eingesandte Bilder und Manuskripte übernehmen Verlag und Redaktion sowie die Agentur keinerlei Gewähr. Die namentlich gekennzeichneten Beiträge stehen in der Verantwortung des Autors.

ZKZ 75010
ISSN 1866-5217



Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V. (IVW), Berlin



Der CO₂-neutrale Versand mit der Deutschen Post



succidia
Verlag & Kommunikation

www.laborundmore.de

BIotech Japan 2016

15th Int'l Bio Technology
Exhibition & Conference

May 11 [Wed] – 13 [Fri], 2016
Tokyo Big Sight, Japan

Genomics
Molecular Diagnostics
Lab IVD
Lab Automation
Lab Devices/Products
Reagents
...etc.

Exhibit to expand your business in Japan!

More details www.bio-t.jp/en/

MEDICAL JAPAN 2016

2nd International Medical Expo & Conference

February 24 [Wed] – 26 [Fri], 2016

Venue: INTEX Osaka, Japan

Supported by: Union of Kansai Governments and 80+ Industry Associations



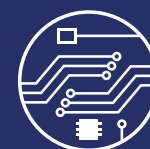
Hospital



IVD



Regenerative
Medicine



Med Device
Development

(*expected)



More details www.medical-jpn.jp/en/

Arbeitsschutzartikel

Einkanalpipetten

Die neuen CappTrio-Einkanalpipetten fix mit 3 Volumina sind ideal für das tägliche Arbeiten. Ihre Vorzüge: Volumenänderung durch schnelles Austauschen der vorkalibrierten Volumeneinheiten. Auch verwendbar für variable Volumina. Komplet autoklavierbar (ausgenommen Bedienelemente); mit Spitzenabwurf.

→ www.hecht-assistent.de



SPME Kits

Solide Phase Micro Extraction

CHROMTECH bietet jetzt drei unterschiedlich ausgestattete SPME-Kits für den CTC Combi PAL an. In Verbindung mit dem Single Magnet Mixer (SMM) verlängert sich die Lebenszeit der Fasern, im Vergleich zum Standardbetrieb mit Agitator, um ein Vielfaches.

→ www.chromtech.de



Arbeitsschutzartikel

Arbeitsschutzartikel

Bei der Arbeit in Laboratorien müssen Hände, Augen, Gehör und Atemwege geschützt werden. Semadeni Plastics Market bietet Arbeitsschutzartikel zu attraktiven Konditionen an. Das Sortiment wurde erweitert: Neben Schutzausrüstungen sind auch Hygiene- und Reinigungsartikel sowie Erste-Hilfe-Artikel erhältlich.

→ www.semadeni.de



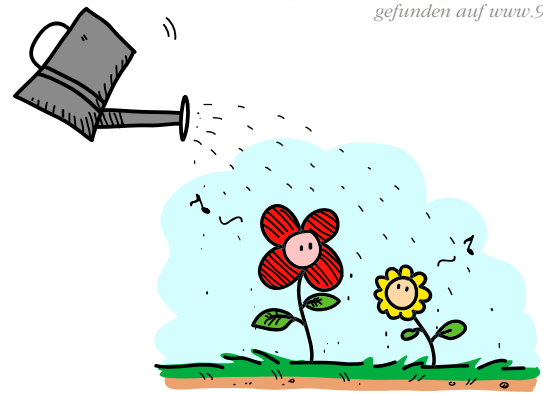
Vielfältige Lösungen – konstant zuverlässig

Die Fußschalter der Serie MF1 bis MF4 der BERNSTEIN AG überzeugen neben der konsequent reinigungsfreundlichen Gesamtauslegung und einer neuartigen Kabelverschraubung durch den modularen Aufbau, der viel Spielraum für kundenseitige Individualisierungen bietet. So lassen sich etwa Analogmodule, Deckeltaster und Transportbügel integrieren und weitere Schaltkontakte andocken. Entsprechend der hohen Hygienestandards wurde eigens eine neue Technologie für die Betätigung der Schaltkontakte entwickelt. Statt der reinigungsunfreundlichen Stößelmechanik wird die Kraftübertragung über die Pedalachse selbst erreicht. Unter dem vollständig nach oben aufklappbarem Pedal gibt es somit keine für die Reinigung störenden Konturen oder Bauteile mehr.

www.bernstein.eu

Ende

Habe heute ein Blitzerfoto bekommen.
Hab's gleich wieder zurück geschickt...
So teuer und dann auch noch
schlechte Qualität.



*Der Unterschied zwischen lieben und mögen? Wenn du eine Blume magst, pflückst du sie.
Wenn du eine Blume liebst, gibst du ihr täglich Wasser.*

Buddah

Ärzte berichten von ihren dümmsten Patienten

Arzt: „Haben Sie irgendwelche Krankheiten?“

Patientin: „Nein.“

Arzt: „Sind Sie sicher, dass Ihnen niemals
mitgeteilt wurde, dass Sie eine Krankheit haben?“

Patientin: „Niemals.“

Arzt: „Welche Medikamente nehmen Sie?“

Patientin: „Insulin ... für meine Diabetes.“

Einmal hatte ich eine Frau, die Diabetes hatte und ihr Fuß wurde
schwarz und starb ab. Der Arzt erklärte ihr, dass er den Fuß amputieren
müsste und sie sagte: „Nein, Jesus wird ihn für mich heilen!“ Der Arzt
sah sie an und sagte: „Gute Frau, Sie haben Maden, die ihren Fuß auf-
fressen. Sogar Jesus will, dass Sie ihn amputieren lassen.“

www.befitg.co



Der Moment, in dem Sie klar sehen
und sicher erkennen.

Für diesen Moment arbeiten wir.



// ZUVERSICHT
MADE BY ZEISS



ZEISS Mikroskope für Labor und Ausbildung

ZEISS bietet Ihnen für Ihre Applikation in Labor und Ausbildung das passende Mikroskop. Mit den Stereomikroskopen Stemi 305 und Stemi 508 beobachten Sie Ihre Proben wie sie sind – kontrastreich und dreidimensional. Mit ZEISS Primovert kontrollieren Sie ungefärbte und GFP-markierte Zellen schnell und effizient. In Verbindung mit der ZEISS iPad Imaging App Labscope erfassen Sie Bilder und kommentieren diese. Speichern Sie Ihre Ergebnisse im Netzwerk oder teilen Sie sie mit anderen.

www.zeiss.de/primovert
www.zeiss.de/stemi



We make it visible.

Paket „Laborheld“ sichern

Jetzt gratis testen!

Zellkultur-Experimente ohne „Edge Effect“

- > Musterset für Versuchsreihe anfordern und Eppendorf-Tester werden
- > Feedback geben und Paket „Laborheld“ sichern

Impress Yourself

Lassen Sie sich durch den „Edge Effect“ nicht einschränken!

Sie nutzen die äußeren Wells Ihrer Zellkultur-Platten nicht? Wir haben die Lösung: Der befüllbare Randbereich jeder Eppendorf Zellkultur-Platte reduziert den „Edge Effect“ auf ein Minimum.

- > Nutzen Sie 38% mehr bei jeder Zellkultur-Platte* und sparen Sie Zeit, Material und Kosten
- > Konstantes Volumen und homogenes Zellwachstum in jedem Well

*bezogen auf eine 96-Well-Platte

Testen Sie uns und lassen Sie sich beeindrucken!

- > Einfach online registrieren
- > Jedes Musterset enthält als Dankeschön einen 4 GB USB-Stick
- > Ihr Feedback ist uns ein Paket „Laborheld“ wert

Paket „Laborheld“



- 1 x Laborkittel
- 1 x Spritzflasche
- 1 x Kugelschreiber

www.eppendorf.com/tester